

**кластер конференций
КомиХим2024**

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

Сыктывкар, Российская Федерация

28 мая - 01 июня 2024 года

2024

Сборник тезисов докладов кластера конференций КомиХим2024 в 2-х томах. Том 2. Сборник тезисов докладов Девятой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – Киров : «Кировская областная типография», 2024. – 144 с.

ISBN 978–5–498–01075–5

DOI: 10.19110/978-5-498-01075-5

Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года предполагает ускорение научно-технологического развития и увеличение количества организаций, внедряющих технологические инновации. МОБИ-ХимФарма рассматривает новейшие достижения химических, биологических и медицинских наук, востребованные в фармацевтических и фармакологических исследованиях и разработках, определяет важность междисциплинарных аспектов при создании инновационных лекарственных средств и медицинских изделий. В аналитическом обзоре "Российская фармацевтическая отрасль в горизонте 2030", подготовленном Российским биофармацевтическим кластером "Северный", Междисциплинарная конференция МОБИ-ХимФарма признана авторитетным российским форумом по тематике разработки лекарств. Программа МОБИ-ХимФарма2024 интегрирует ряд областей знаний, включающих прежде всего медицинскую химию, синтетическую органическую химию, фармакологию, фармацевтику, молекулярную биологию, ряд других биологических и медицинских дисциплин.

В настоящем Сборнике представлены результаты, полученные научными коллективами Российской Федерации в последние годы и относящиеся к тематике МОБИ-ХимФарма2024.

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

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

УДК 544.773.432:535.372

СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИСАХАРИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ РАЗНОЙ ПРИРОДЫ, ДЛЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Аксенова Н.А.^{1,2}, Копылов А.С.¹, Черкасова А.В.¹, Савко М.А.¹, Соловьева А.Б.¹

¹*Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н.Семенова
Российской академии наук, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4;
email: naksenova@mail.ru*

²*Институт регенеративной медицины, Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119435, Москва, Большая Пироговская
ул., 2, стр. 4*

Аннотация. В работе изучена функциональная активность порфириновых и непорфириновых фотосенсибилизаторов, иммобилизованных на хитозане, альгинате и на водонерастворимом полиэлектролитном комплексе хитозан/альгинат.

Ключевые слова: фотосенсибилизаторы, фотодинамическая терапия, фотоокисление, синглетный кислород, полисахариды.

Формирование гетерогенных фотосенсибилизирующих систем медицинского назначения (например, для использования при лечении ран методом антибактериальной фотодинамической терапии, АФДТ) требует использования биосовместимых, бактерицидных и нетоксичных носителей. Таким требованиям отвечают природные полисахариды – хитозан (ХТ), альгинат натрия (АН), гиалурионовая кислота. В частности, хитозан хорошо зарекомендовал себя в качестве бактерицидного полимерного носителя для фотосенсибилизаторов (ФС) при АФДТ как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo* при лечении инфицированных ран. Альгинат натрия благодаря своим ранозаживляющим и кровоостанавливающим свойствам используется в клинической практике, поскольку его применение в лечении повреждений кожи и тканей ускоряет реабилитацию пациентов. Интерес к полисахаридам обусловлен еще и тем, что раневые покрытия на их основе могут удалять избыток экссудата, при этом сохраняя раневую поверхность влажной, обеспечивать газообмен, предотвращать механическую травму тканей, а также обеспечивать возможность бесконтактного визуального контроля за раной.

В данной работе выявлены зависимости фотокаталитической активности (в модельной реакции фотоокисления триптофана в воде) и фотосенсибилизирующих свойств в генерации синглетного ¹O₂ кислорода для порфириновых и непорфириновых ФС, иммобилизованных на полисахаридных носителях, от типа полимера и природы связывания фотосенсибилизатора с матрицей. Кроме того, показаны примеры использования систем фотосенсибилизатор/полисахарид в лечении модельных ран у лабораторных животных методом АФДТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 24-43-00084.

УДК 57.577.577.1

NMDA-РЕЦЕПТОРЫ В ЭРИТРОЦИТАХ: НЕДОСТАЮЩЕЕ ЗВЕНО ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КИСЛОРОД-ТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГЕПАТОЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Алилова Г.А., Тихонова Л.А., Косенко Е.А.

*ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Россия,
Московская область, г. Пущино, 142290, i@alilova-g.ru; office@iteb.ru*

Аннотация: Показано, что нарушение морфологии, энергетического обмена и антиоксидантного статуса эритроцитов, контролирующей кислородтранспортную функцию гемоглобина, является важнейшим недостающим сигнальным звеном, предупреждающим о нарушении оксигенации мозга, возникновении неврологических расстройств при гепатоэнцефалопатии, сопровождающейся гипераммониемией.

Ключевые слова: гипераммониемия, печеночная энцефалопатия, эритроциты, окислительный стресс, NMDA-рецепторы.

Гепатоэнцефалопатия (ГЭ) как медицинский термин нервно-психического расстройства, развивающегося у пациентов с тяжелым нарушением функции печени, известна уже более века, однако патогенетические механизмы дисфункции головного мозга при заболеваниях печени до сих пор полностью не выяснены. Концептуально, основной причиной ГЭ является накопление аммиака в крови (гипераммониемия, ГА) и головном мозге вследствие нарушения детоксикационной функции печени или возникновения портосистемного шунта. Доказано, что токсическое действие аммиака опосредовано гиперактивацией глутаматных NMDA-рецепторов (NMDA-R) и распространяется на многие процессы аэробного метаболизма, обеспечивающего энергией мириады специфических функций и жизнеспособность нервных клеток.

Недавнее открытие функциональных NMDA-R в эритроцитах и отклонения от нормы многих гематологических параметров, свидетельствующих о нарушении гемодинамики и снижении кислородтранспортной функции эритроцитов у большинства пациентов с ГЭ, указывали на наличие взаимосвязи между повреждением эритроцитов и дисфункцией мозга. Чтобы понять, как в условиях ГА прогрессирование аэробного энергетического кризиса мозга приводит к энцефалопатии, мы определили вклад в эту патологию аммоний-индуцированного нарушения энергетического обмена и окислительного стресса в эритроцитах, приводящих к нарушению их кислородтранспортной функции.

Работа выполнена за счет средств гранта Российского научного фонда №23-25-00133, <https://rscf.ru/project/23-25-00133/>

УДК 543.422.3

ВODIPY ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ И ТЕРАНОСТИКИ: ОСОБЕННОСТИ ФОТОФИЗИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И ПОДБОР ТРАНСПОРТНЫХ СРЕДСТВ

Антина Л.А.

*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН,
153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1; email: lyubov.antina@mail.ru*

Аннотация. ВODIPY красители – универсальная база для дизайна фотосенсибилизаторов (ФС), биовизуализаторов или флуоресцентных тераностиков (ФТ). Высокая гидрофобность ВODIPY требует разработки биосовместимых транспортных форм.

Ключевые слова: ВODIPY; фотосенсибилизаторы, флуоресцентные тераностики, средства доставки, ZIF-8; Pluronic® F127

ВODIPY люминофоры являются эффективными биосовместимыми люминофорами и обладают важными, необходимыми для применения как в фотодинамической терапии (ФДТ), так и в антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) показателями фотостабильности, биосовместимости, селективного накопления в раковых клетках, активности в отношении различных видов патогенных микроорганизмов. Различные приемы функционализации структуры молекул ВODIPY позволяют целенаправленно настраивать их рабочий спектральный диапазон, показатели хромофорных, флуоресцентных, фосфоресцентных характеристик, достигая при этом их оптимального сочетания, необходимого для флуоресцентных тераностиков, применяемых для ранней диагностики и терапии различных заболеваний. Высокая гидрофобность и склонность к агрегации в водных средах ограничивают возможность исследования и применения ВODIPY ФС и ФТ в биосистемах, а также зачастую приводят к искажению и ухудшению характеристик их практически значимых свойств.

В связи с этим, цель исследования заключалась в получении и изучении фотофизических и структурных характеристик супрамолекулярных систем ВODIPY с биосовместимыми средствами доставки различного типа: цеолитоподобным металлоорганическим координационным полимером (МОКП) ZIF-8, металлоорганическим каркасом на основе триимидазолилбензола (МОК) $[Pd_6L_4]^{12+}$, мицелл на основе амфифильного блок-сополимера Pluronic® F127. Проведен скрининг ВODIPY люминофоров, подобраны соединения с оптимальным набором хромофорных, флуоресцентных характеристик и эффективности генерации синглетного кислорода, позволяющие рекомендовать их в качестве оптимальных ФС или ФТ. Обсуждаются результаты анализа влияния структурных особенностей ВODIPY красителей и их потенциальных носителей, методологии получения транспортных систем на их фотофизические характеристики, эффективность загрузки красителя и др. Подобраны оптимальные (в том числе водорастворимые) системы доставки ВODIPY люминофоров для дальнейших исследований *in vitro* и *in vivo* с целью применения для диагностики заболеваний, ФДТ и АФДТ.

«Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-23-00206, <https://rscf.ru/project/23-23-00206/> (в части получения ВODIPY ФС и их супрамолекулярных систем с мицеллами Pluronic® F127)».

УДК: 615.015:615.244:615.322

**ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО
(*CICHORIUM INTYBUS L.*) ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ****Бабенко А.Н., Крепкова Л. В.**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»,
117216, Москва, улица Грина, дом 7, стр.1; e-mail: vilarnii@mail.ru*

Аннотация. В экспериментах in vivo показано, что цикория обыкновенного травы экстракт сухой обладает гепатопротекторным, гиполипидемическим и гипогликемическим действием.

Ключевые слова: Cichorium intybus L., крысы, метаболический синдром, гепатопротектор, гиполипидемическое действие, гипогликемическое действие

Печень - важнейший орган, поддерживающий множество функций, включая метаболизм питательных веществ, детоксикацию ксенобиотиков, иммунные и эндокринные функции, а также липидный гомеостаз. Диагностическими критериями метаболического синдрома являются повышение уровня триглицеридов и общего холестерина, снижение уровня липопротеинов высокой плотности, ожирение, повышенный уровень глюкозы и высокое кровяное давление. Недавний систематический анализ взаимосвязи метаболического синдрома и функций печени выявил повышенный риск (49-86%) развития гепатопатий, таких как острая печеночная недостаточность, цирроз и др. [1].

Одним из перспективных растений для создания на его основе лекарственных препаратов для нормализации функции печени и для профилактики заболеваний, связанных с метаболическим синдромом, является цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus L.*). В ФГБНУ ВИЛАР из надземной части цикория обыкновенного получен сухой экстракт, содержащий $9,20 \pm 0,46\%$ фенольных соединений в пересчете на цикориевую кислоту [2].

В эксперименте острую почечную недостаточность вызывали подкожным введением хлорида ртути (II), гиперлипидемию - однократным внутрибрюшинным введением Твина-80 или внутрижелудочным введением холестерина и мерказолилом в течение 28 дней. Крысы опытных групп получали экстракт в дозах 100 мг/кг и 500 мг/кг. Введение цикория обыкновенного травы экстракта сухого способствовало нормализации функции печени за счет снижения активности печеночных ферментов, уровня билирубина, глюкозы и липидов. Лечение крыс с гиперлипидемией исследуемым экстрактом статистически значимо снижало уровни липидов и глюкозы в сыворотке крови. Данные, полученные в этом исследовании, свидетельствуют о том, что лекарственные препараты на основе экстракта цикория могут быть рекомендованы для эффективного лечения патологий печени, а также для профилактики или лечения таких заболеваний, как гиперлипидемия, сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром. В дальнейшем необходимы клинические испытания.

Список литературы

1. H. Ren, J. Wang; Y. Gao, F. Yang, W. Huang // BMC Endocr. Disord. 2019. 19. P.40.
2. L.V. Krepkova, A.N. Babenko, O.L. Saybel, I.A. Lupanova, O.S. Kuzina, K.M. Job, C.M. Sherwin, E.Y. Enioutina // Front. Pharmacol. 2021. P. 12.

УДК 577.322.9, 577.322.5, 519.876.5

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНОГО ПОВЕДЕНИЯ АЛКОГОЛЬДЕГИДРОГЕНАЗЫ НА ПОВЕРХНОСТИ АДСОРБЕНТОВ

Байгунов И.А.¹, Холмуродов Х.Т.^{1,2}, Гладышев П.П.¹, Ибрагим М.^{3,4}

¹Государственный Университет «Дубна», 141982, г. Дубна, ул. Университетская, д. 19; e-mail: vanes1997fev@gmail.com

²Лаборатория Нейтронной Физики им. И.М.Франка, ОИЯИ, 141980, г. Дубна, ул. Жюлио-Кюри, д.6

³Отдел спектроскопии, Национальный исследовательский центр, Египет, 12622, Докки, Гиза, ул. Эль-Бохут, 33

⁴Лаборатория молекулярного моделирования и спектроскопии, Центр передового опыта, Национальный исследовательский центр, Египет, 12622, Докки, Гиза, ул. Эль-Бохут, 33

Аннотация: Работа посвящена вопросам исследования влияния рН на конформацию и сорбционную ориентацию ферментов. На основе расчетов методом молекулярной динамики детально рассмотрен механизм конформационных изменений алкогольдегидрогеназы. Освещены аспекты ориентации сорбции данного фермента на сорбентах с помощью методов экспериментальных наблюдений и компьютерных расчетов в зависимости от рН раствора.

Ключевые слова: рН раствора; конформация белков; сорбционная ориентация белков; молекулярно-динамическое моделирование

Вычислительные методы предлагают важные способы описания и понимания молекулярных явлений во многих системах. Эти методы широко применяются в химических, а также биологических науках [1],[2]. В настоящей работе проведены компьютерные молекулярно-динамические и экспериментальные исследования фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ) в водном растворе в зависимости от рН. Освещены также вопросы ориентации сорбции белков на матрицах различных сорбентов. Численный эксперимент, реализованный в исследовании с использованием пакета AMBER рtemd.cuda, обеспечивает картирование ориентационной адсорбции фермента АДГ с существенным расширением исходной базовой модели, тем самым позволяя наблюдать изменение конформации белка в районе титруемых аминокислотных остатков АДГ в деталях. Обнаружение характерной конформации ключевых титруемых аминокислот может стать необходимым этапом дальнейших исследований и реализации численного эксперимента, который будет проводиться путем варьирования значений рН и заряда поверхности.

Список литературы

1. Foresman J., Frish E. Exploring chemistry //Gaussian Inc., Pittsburg, USA. – 1996. – Т. 21.
2. Leach A. R. Molecular modelling: principles and applications. – Pearson education, 2001.

УДК: 615.8/612

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ФИТОСКИПИДАРНЫХ ВАНН И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В РЕАБИЛИТАЦИИ РАБОТНИКОВ ВРЕДНЫХ ПРОИЗВОДСТВ

Бойко Е.Р., Булатов С.И.

*167000, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; email: boiko60@inbox.ru
Институт физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН*

Общая или локальная гипоксия является обязательным элементом любой формы патологии с клиническими проявлениями. В числе средств, оказывающих протективный и компенсаторный эффект достойное место занимают методы бальнеолечения с использованием растительных экстрактов. В работе рассматриваются перспективы разработки и практического применения в физиотерапевтической практике растворов, полученных из растительного сырья.

Ключевые слова: бальнеолечение, гипоксия.

Существует большой спектр препаратов и веществ, обладающих антигипоксическим эффектом. Однако до настоящего времени существующие препараты и технологии имеют разного рода ограничения. Одним из удачных методов антигипоксической терапии является использование растительных экстрактов и фитоскипидарных эмульсий получаемых из природного сырья, разрабатываемых и получаемых в Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН под руководством академика РАН А.В.Кучина [1, 2].

Особенностью комплексного антигипоксического эффекта этих соединений является воздействие на первый и третий этапы доставки кислорода к тканям.

В совместных исследованиях, проводимых сотрудниками наших институтов было показано, что данная бальнеологическая процедура благотворно влияет на показатели психоэмоциональной сферы, уровня стресс-восстановления при физической нагрузке, самочувствие пациентов. Кроме того, благодаря ингаляторному воздействию паров эмульгированных физиологически активных веществ происходит расширение воздухоносных путей в крупных и средних бронхах легких, что способствует увеличению потребления кислорода и повышению физической работоспособности.

Нами показано, что применение фитоскипидарных эмульсий у высококвалифицированных членов сборных команд по лыжным гонкам в специально-подготовительный период реализуется повышением коэффициента использования кислорода на пороге анаэробного обмена (ПАНО) – что является фундаментом формирования высокой выносливости и физической работоспособности. [3].

Список литературы

1. И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин. Природные и синтетические терпенофенолы // Российский химический журнал. 2004. Т. 48. № 3. С. 21.
2. И.О.Гарнов, Е.Р.Бойко, А.В.Кучин, Н.Г.Варламова, Т.П.Логина. Способ восстановления резервов и функционального состояния организма с применением фитоскипидарных ванн. Патент № 2630980 от 15.01.2017 http://www1.fips.ru/fips_serv1/fips_servlet?DB=RUPAT&DocNumber=2630980&TypeFile=html (15.09.2017 бюл. № 26)
3. Гарнов И.О., Кучин А.В., Логина Т. П. Варламова Н.Г., Бойко Е.Р. Коррекция функционального состояния организма лыжников – гонщиков применением ванн со скипидарной эмульсией // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. Т.93 № 2, 2016 С.26-32.

УДК 541.128.5

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ПРЕПАРАТА (S)-ФОРФЕНИЦИНОЛА С ПОМОЩЬЮ ОРГАНОКАТАЛИЗА

**Васечкин К.В.^{1,2}, Осташевская И.И.¹, Жанабаева М.¹, Ковалевский Р.А.¹,
Кучеренко А.С.¹, Кузнецова О.Ю.¹, Злотин С.Г.¹**

¹Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,
119991, г. Москва, Ленинский пр.47; email: ruskov2000@ioc.ac.ru

²Первый Московский Государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

Разработан практический асимметричный синтез (S)-форфеницинола, активного ингредиента иммуномодулятора и противоопухолевого препарата Форфенимекс® из коммерчески доступного 2-гидрокси-диметилтерефталата.

Ключевые слова: асимметрический синтез, органокализ, противораковые препараты, иммуномодуляторы, медицинская химия

(S)-Форфеницинол (Форфенимекс®) проявляет иммуномодулирующие, противоопухолевые (карциномы различных классов) свойства, а также усиливает противораковую активность многих препаратов [1].

Синтез был осуществлен с использованием в качестве исходного соединения 2-гидроксидиметилтерефталата **1** в 9 синтетических стадий. Первый этап подразумевал создание N-защищенного имида **6**, который в условиях асимметрического органокатализа был превращен в ключевой хиральный аддукт с превосходным уровнем стереоиндукции (выше 99% ee).

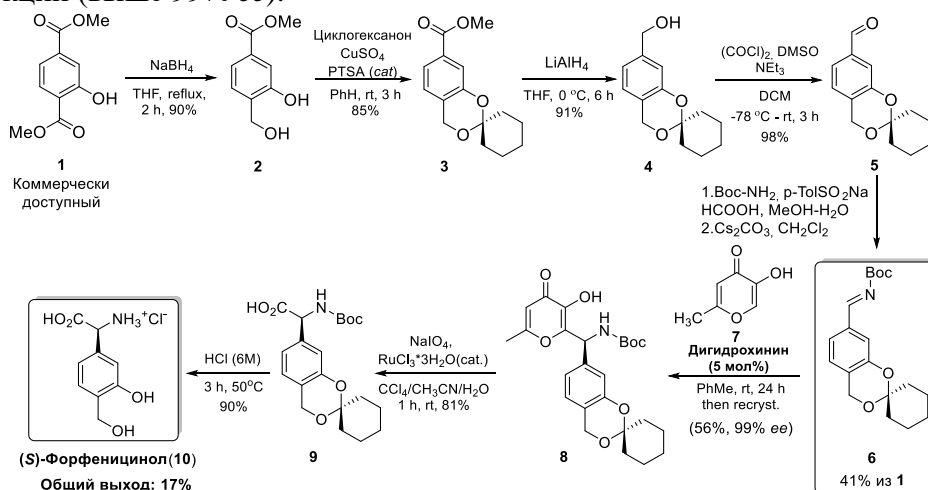


Схема 1. Полный синтез (S)-Форфеницинола 10

Второй этап включал окислительную фрагментацию гамма-пиранового фрагмента до карбоксильной группы и последовательное удаление всех защитных групп с получением целевого (S)-Форфеницинола с общим выходом 17%, что значительно превышает мировые результаты [2].

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №23-13-00250

Список литературы

1. H. Umezawa, *Journal of Chromatography Library* 1989, 43, 481-538.
2. R. A. Kovalevsky, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin, *New J. Chem.* 2023, 47, 20814-20817.

УДК 547.822.3+547.89

ГОМОГЕННЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ НА БАЗЕ БИСПИДИНОВ С РАДИКАЛЬНЫМИ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫМИ МЕТКАМИ

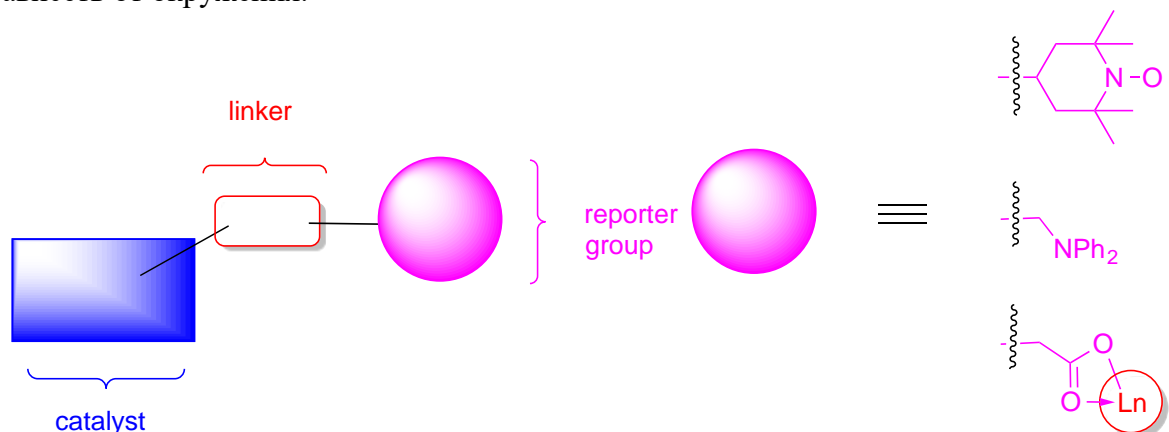
Вацадзе С.З.

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
119991, г. Москва, Ленинский пр-т, 47; email: vatsadze@ioc.ac.ru*

Аннотация. Синтезированы конъюгаты биспиридинов и свободных радикалов типа (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксила, а также с люминесцентными метками типа триариламинов.

Ключевые слова: органокатализ, биспиридины, свободные радикалы, люминесцентные метки.

В рамках научного проекта наша лаборатория работает над созданием катализаторов на основе каталитически активных биспиридинов, конъюгированных с дополнительными «репортерными» фрагментами. Изменения в отклике системы в процессе реакции возможно отслеживать за счет изменений отклика системы. Для этих целей предполагается использовать (а) хелатирующие фрагменты для координации к атомам лантанидов; (б) свободно-радикальные фрагменты типа ТЕМПО, которые могут реагировать на изменение локальной вязкости системы; (в) люминесцирующие органические фрагменты типа триарилметанов, чья люминесценция может существенно зависеть от окружения.



В докладе обсуждаются самые недавние достижения нашей лаборатории в области синтеза биспиридинов, меченых свободными радикалами [1, 2] и люминесцентными группами [3], и возможности их применения к изучению механизмов органических реакций.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ (№ 23-73-00122).

Список литературы

1. А.В. Медведько, М.О. Ермаков, С.З. Вацадзе // Известия академии наук, серия химическая. 2024. Т. 73. № 5. С. 1460-1464.
2. А.М. Закиров, А.В. Медведько, И.И. Трошин, Е.В. Третьяков, С.З. Вацадзе // Известия академии наук, серия химическая. 2024. Т. 73. № 5. С. 1253-1260.
3. A. Orlova, V. Kozhevnikova, A. Dalinger, L. Tcelykh, S. Vatsadze, V. Utochnikova // Dalton Transactions – in press.

УДК 661.185.23:547.38,661.528,661.163.42

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ТИПОВ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Верещагин А.Н.¹, Фролов Н.А.¹, Сеферян М.А.¹, Детушева Е.В.^{1,2}

¹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук
119991, г. Москва, Ленинский проспект 47; email: vereshchagin@ioc.ac.ru

²ФБУН «ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора
142279, Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, Территория «Квартал А», д. 24

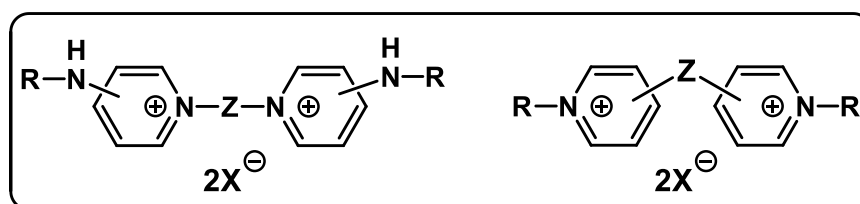
В работе представлен синтез и изучение микробиологических свойств новых типов ЧАС на основе пиридиниевых солей, превосходящих по активности известные коммерческие антисептики.

Ключевые слова: четвертичные аммониевые соединения, антибактериальная активность, противогрибковая активность, антисептики, биопленки.

В настоящее время на Российском рынке медицинских изделий значительная часть антисептических средств сделано на основе четвертичных аммониевых соединений (ЧАС). 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 бис-, трис- и тетра-ЧАС на основе пиридиниевых солей, превосходящих по активности известные коммерческие антисептики [1, 2]. Данные соединения обладают антибактериальной и противогрибковой активностью против широкого спектра высокорезистентных патогенов из группы ESKAPE, а также грибов, являющихся источником многих заболеваний, в том числе социально-значимых. Полученные соединения эффективны как против планктонных клеток, так и биоплёнок.

Общая формула бис-ЧАС



$R = C_nH_{2n+1}$; $n = 7-16$; $X = Cl, Br, I$; Z - линкер

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 24-13-00307.

Список литературы

1. A.N. Vereshchagin, N.A. Frolov, K.S. Egorova, M.M. Seitkalieva, V.P. Ananikov // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. P. 6793.
2. M.A. Seferyan, E.A. Saverina, N.A. Frolov, E.V. Detusheva, O.A. Kamanina, V.A. Arlaygov, I.I. Ostashevskaya, V.P. Ananikov, A.N. Vereshchagin // ACS Infect. Dis. 2023. Vol. 9. P. 1206.

УДК 615.281.038

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОЗИЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА И ИНДУКТОРА ИНТЕРФЕРОНА

Гамалей С.Г., Сысоева Г.М., Воропаева А.А., Иванова О.С., Усова С.В.,
Башкина Е.С., Даниленко Е.Д.

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, 630559, Новосибирская обл.,
р.п. Кольцово; gamaley_sg@vector.nsc.ru

Аннотация. Проведено сравнение противовирусной и иммуномодулирующей активности интраназальных композиционных препаратов индуктора интерферона (дсРНК) и интерферона альфа двух составов для использования в качестве средств профилактики и лечения ОРВИ.

Ключевые слова: двуспиральные РНК; индуктор интерферона; интерферон альфа 2b; альвеолярные макрофаги; культуры клеток L929, Л-68; противовирусная активность.

Литературные данные о проявлении синергидного эффекта интерферонов и их индукторов в составе одной композиции позволяют рассматривать данный подход как перспективный для получения высокоэффективного лекарственного средства лечения и экстренной профилактики инфекций. В ИМБТ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора были получены композиционные препараты натриевой соли двуспиральной рибонуклеиновой кислоты (дсРНК, ИМБТ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, г. Бердск Новосибирской обл.) и интерферона альфа (ИФН- α 2b, АО «Вектор-Медика», р.п. Кольцово Новосибирской обл.) [1].

Цель исследования - сравнение противовирусных и иммуномодулирующих свойств композиционных препаратов состава №1 (дсРНК – 750 мкг, ИФН- α 2b – 750 МЕ) и состава №2 (дсРНК – 750мкг, ИФН- α 2b – 1500 МЕ). Противовирусную активность композиций определяли микрометодом в 96-луночных планшетах по подавлению цитопатического действия тест-вируса в культурах клеток [2]. Фагоцитарную активность (ФА) альвеолярных макрофагов мышей оценивали через 3 и 24 часа после интраназального однократного введения препаратов в дозах 50 мкг дсРНК + 50 (100) МЕ ИФН- α 2b на мышь.

Композиционные препараты дсРНК и ИФН- α 2b проявляли повышенную противовирусную активность по сравнению с их компонентами в системе *in vitro*. Эффект усиливался при увеличении в препарате содержания ИФН. Титры ИФН в культуре клеток L929 повышались с 1:1860 до 1:2755; в культуре Л-68 - с 1:512 до 1:928.

Уровень ФА альвеолярных макрофагов мышей после введения композиций был выше и сохранялся более длительное время, чем в случае препаратов сравнения. Показатель ФА композиции через 24 часа после введения составлял (51-67%), в то время как в группах с введением дсРНК и ИФН - (28-38%) и (44-47%), соответственно.

Исследование проведено в рамках работ по выполнению государственного задания ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, тема ГЗ-38/21.

Список литературы

1. О.С. Иванова, Г.М. Левагина, Е.С. Башкина и др. // Биофармацевтический журнал. 2023. Т. 15. № 4. С. 32-44.
2. Государственная фармакопея РФ XIV изд. ОФС.1.7.2.0002.15 Биологические методы испытания препаратов интерферона с использованием культур клеток; 2018. Т. 2. С. 2740-2749.

УДК 004.94:577.112+57.085.23

**АЛЛОСТЕРИЧЕСКАЯ МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА
МАЛЫМИ МОЛЕКУЛАМИ****Григорьева Т.А., Сагайдак А.В., Трибулович В.Г.**

*НИИ «Молекулярная фармакология», Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический университет)
190013, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 24-26/49А;
email: rozentatiana@gmail.com*

В работе рассматриваются прикладные аспекты разработки ингибиторов ABC-транспортер-опосредованного выброса веществ из клеток, связанные с использованием компьютерного моделирования и клеточных тест-систем.

Ключевые слова: Р-гликопротеин, MDR1, эффлюкс, клеточная тест-система.

Р-гликопротеин представляет собой актуальную мишень в области создания таргетных лекарственных препаратов, поскольку регулирует проникновение в клетку широкого спектра низкомолекулярных веществ, включая многие лекарственные препараты. В первую очередь подавление его активности актуально для борьбы с химиорезистентными опухолями и для доставки лекарственных препаратов в ЦНС [1].

Благодаря наличию структур Р-гликопротеина в Protein Data Bank [2] в данном случае возможен рациональный подход к дизайну низкомолекулярных лигандов, однако в большинстве случаев канонический докинг не позволяет идентифицировать ингибиторы среди связывающихся лигандов. Идентификация новых сайтов в структуре транспортера открывает возможность для разработки принципиально новых лигандов, которые не будут выбрасываться Р-гликопротеином.

Другим аспектом разработки ингибиторов Р-гликопротеина является проблема адекватной оценки его активности в клетках. Наш коллектив разработал клеточную тест-систему [3,4], позволяющую количественно оценивать влияние веществ на транспортную активность Р-гликопротеина, и на жизнеспособность клеток в условиях сочетанной терапии [ингибитор транспортера + противоопухолевый препарат].

В результате скрининга виртуальной библиотеки соединений по новому сайту Р-гликопротеина был выявлен новый класс транспортер-связывающихся агентов. Экспериментальная проверка эффективности представителя этого класса на клеточной модели подтвердила способность идентифицированного соединения-хита модулировать активность транспортера. Оптимизация его структуры позволит получить соединение-лидер, потенциально применимый для сочетанной терапии заболеваний с транспортер-опосредованной резистентностью к препаратам.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ №23-13-00344.

Список литературы

1. T. Grigoreva, A. Sagaidak, D. Novikova, V. Tribulovich // European Journal of Pharmacology. 2022. Vol. 935. 175327.
2. H.M. Berman, J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T.N. Bhat, H. Weissig, I.N. Shindyalov, P.E. Bourne // Nucleic Acids Research. 2000. Vol. 28. № 1. P. 235.
3. T. Grigoreva, A. Sagaidak, D. Novikova, V. Tribulovich // ACS Medicinal Chemistry Letters. 2022. Vol. 13. № 12. P. 1848.
4. T. Grigoreva, A. Sagaidak, D. Novikova, V. Tribulovich // Biomedicines. 2024. Vol. 12. № 3. 547.

УДК 546.98+577.152.143+616.858

МЕХАНИЗМ ИНГИБИРОВАНИЯ MAO-B КОМПЛЕКСАМИ Pd(II): ПЕРЕСМОТР И АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ГИПОТЕЗА

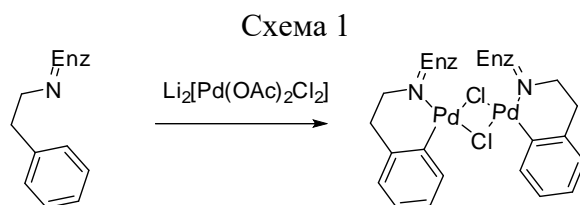
Денисов М.С.

«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиал Федерального государственного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук
614068, г. Пермь, ул. Академика Королёва, 3; e-mail: denisov.m@itcras.ru

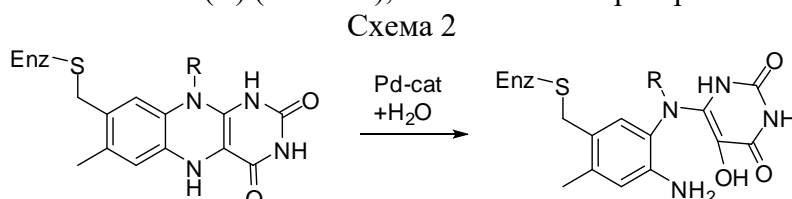
Аннотация. На основании проведенного литературного анализа предложен альтернативный механизм ингибирования фермента моноаминоксидаза-Б в астроцитах комплексами Pd(II).

Ключевые слова: комплексы Pd(II); MAO-B; болезнь Паркинсона; механизм ингибирования; астроциты.

В предшествующих экспериментальных исследованиях [1-4] нами были синтезированы серии комплексов Pd(II) и оценена их ингибирующая активность *ex vivo* в отношении фермента моноаминоксидаза Б (MAO-B), который играет критическую роль в патогенезе болезни Паркинсона [5]. В настоящем теоретическом исследовании был проведен критический анализ предложенного ранее механизма ингибирования MAO-B комплексами Pd(II) [6] (Схема 1), который оказался несовместимым с экспериментальными данными [5, 7], свидетельствующими об отсутствии предполагаемого ранее благоприятного для связывания с Pd(II) координационного окружения.



Нами предложен альтернативный вероятный механизм ингибирования MAO-B в астроцитах комплексами Pd(II) (Схема 2), основанный на раскрытии FADH₂.



Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Министерства науки и образования Пермского края в рамках научного проекта № 19-43-590003.

Список литературы

1. М.С. Денисов, М.В. Дмитриев, Д.В. Ерошенко и др. // Журн. неорган. химии. 2019. Т. 64. № 1. С. 38.
2. М.С. Денисов, О.Н. Гагарских, Т.А. Утушкина // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2021. Т. 11, вып. 1. С. 30.
3. М.С. Денисов, О.Н. Гагарских // ЖОХ. 2021. Т. 91, № 7. С. 1092.
4. М.С. Денисов, Ю.А. Белоглазова // Координационная Химия. 2023. Т. 49. № 9. С. 553.
5. H.-U. Cho, S. Kim, J. Sim et. al. // Exp. Mol. Med. 2021. V. 53. P. 1148.
6. J. Albert, J.M. Cadena, A. González et al. // Chem. Commun. 2003. V. 41. Iss. 4. P. 528.
7. D.E. Edmondson, C. Binda, A. Mattevi // Arch. Biochem. Biophys. 2007. V. 464. P. 269.

УДК 57.02.001.57

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ**Дмитриев А.В.¹, Такташов Р.Р.¹, Сухачёв В.С.¹, Рудик А.В.¹, Филимонов Д.А.¹,
Поройков В.В.¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича 119121, г. Москва, ул. Погодинская, д.10, стр. 8; email: a.v.dmitriev@mail.ru

Аннотация. В работе описаны модели компьютерного прогноза различных аспектов и последствий межлекарственных взаимодействий, описан функционал веб-сервиса DDI-Pred <https://www.way2drug.com/ddi/>.

Ключевые слова: межлекарственное взаимодействие, компьютерный прогноз, ddi, *in silico*, нежелательные лекарственные реакции.

Межлекарственное взаимодействие (МЛВ) - это изменение эффективности и безопасности одного лекарственного средства (ЛС) при одновременном применении с другими ЛС. Прогноз МЛВ является актуальной задачей, поскольку клинически значимые МЛВ изменяют эффективность и безопасность фармакотерапии. МЛВ зачастую являются результатом полипрагмазии, т.е. назначения пациенту большого количества ЛС, и могут приводить к нежелательным лекарственным реакциям (НЛР). МЛВ бывают фармакокинетическими (ФК) и фармакодинамическими (ФД), могут быть предсказаны при помощи компьютерных методов [1].

Научной проблемой, решению которой посвящена работа, является исследование взаимосвязей между структурами химических соединений (ХС), применяемых в качестве ЛС, с их вероятными МЛВ. При этом мы используем алгоритмы программы PASS и специально созданные для целей прогноза МЛВ дескрипторы PoSMNA [2].

Нами были построены компьютерные модели для прогноза ФК МЛВ на уровне ферментов, метаболизирующих ЛС и транспортеров, а также модели, прогнозирующие клиническую значимость МЛВ [2, 3]. Полученные в ходе экспериментов *in vitro* результаты коррелируют с результатами прогноза *in silico* [4].

Созданы модели для прогноза НЛР со стороны сердечно-сосудистой системы, развивающихся в результате ФД МЛВ [5]. Проведён ряд экспериментов и созданы модели для прогноза механизмов возникновения МЛВ [6].

Результаты прогноза МЛВ для лекарств из перечня ЖНВЛП и большая часть разработанных моделей для прогноза ФК и ФД МЛВ свободно доступны на веб-сервисе DDI-Pred, представленном в сети Интернет <https://www.way2drug.com/ddi/>.

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

Список литературы

1. A.V. Dmitriev, A.A. Lagunin, D.A. Karasev, et al. // Curr Top Med Chem. 2019. 19(5). 319-336.
2. A.V. Dmitriev, D.A. Filimonov, A.A. Lagunin, et al. // Molecules. 2019. 24(21). 3955.
3. A.V. Dmitriev, A.A. Lagunin, D.A. Karasev, et al. // SAR QSAR Environ Res. 2019. 30(9). 655-664.
4. P.I. Koroleva, A.V. Kuzikov, R.A. Masamrek, et al. // Biochemistry (Moscow). 2021. 15(1). 62-70.
5. V.S. Sukhachev, S.M. Ivanov, A.V. Dmitriev // Biochemistry (Moscow). 2023. 88. 630-639.
6. R.R. Taktashov, A.V. Dmitriev, D.A. Filimonov // ACS Conference "ACS Spring 2024". 2024. 3991298.

ИММУНОАНАЛИЗ АНТИБИОТИКОВ: СЕЛЕКТИВНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ СТРУКТУРНО БЛИЗКИХ СОЕДИНЕНИЙ**Еремин С.А.^{1,2}, Жердев А.В.¹**

¹*Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр "Фундаментальные основы биотехнологии" Российской академии наук
119071, г. Москва, Ленинский проспект, 33; e-mail: saeremin@gmail.com*

²*Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова*

119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

Аннотация. Рассмотрены системы иммуноферментного, поляризационного флуоресцентного и иммунохроматографического анализа антибиотиков. Дается оценка селективности выявления структурно близких соединений.

Ключевые слова: антибиотики, иммуноанализ, специфичность тест-систем, энантиоселективные антитела, медицинская диагностика, безопасность продуктов питания

При выборе средств выявления и оценки содержания фармацевтических препаратов иммунохимические методы характеризуются рядом преимуществ, обусловленных простотой реализации, отсутствием необходимости в трудоемкой пробоподготовке и дорогостоящем оборудовании. Однако особенности иммунного распознавания структурно близких соединений, отличающиеся для разных контролируемых веществ и используемых иммунореагентов, часто препятствуют однозначной интерпретации получаемых результатов. В сообщении рассмотрены подходы к индивидуальному и класс-специфическому иммунохимическому выявлению антибиотиков, прежде всего – фторхинолонов. Представлены разработки иммуноферментного анализа (ИФА), поляризационного флуоресцентного иммуноанализа (ПФИА) и иммунохроматографического анализа (ИХА), в том числе способы снижения пределов обнаружения для этих групп. Проанализированы модуляция селективности, обеспечиваемая выбором реагентов в конкурентных аналитических системах, изменения перекрестной реактивности варьировании условий взаимодействия, концентраций и соотношения иммунореагентов. Рассмотрены методы QSAR (quantitative structure–activity relationship) анализа для выявления в антигенных молекулах компонентов, вносящих основной вклад в иммунное распознавание. Представлены примеры иммунохимического определения энантиомеров фторхинолонового антибиотика офлоксацина; охарактеризованы структурные основы их связывания с антителами. Для ампициллина, пенициллина и близких соединений обсуждаются изменения результатов иммунодетекции при разрушении бета-лактамного кольца в ходе метаболической трансформации, в том числе антибиотикорезистентными патогенами. Рассмотрены потенциальные возможности корректировки индивидуальной антибиотикотерапии на основании оценки динамики уровня антибиотиков в организме, значение иммунохимических методов при контроле остаточных уровней антибиотиков в продуктах питания животного происхождения, мониторинге контаминации объектов окружающей среды.

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского Научного Фонда № 24-46-00026, <https://rscf.ru/project/24-46-00026/>.

УДК 546.302; 54.022

КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 3d-МЕТАЛЛОВ С НИТРО- И АМИНОЗАМЕЩЁННЫМИ АЦИЛГИДРАЗОНАМИ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

**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 РАН
119991, г. Москва, Ленинский проспект, 31; email: ezorinatikhonova@gmail.com*

Аннотация. Была получена серия координационных соединений 3d-металлов (Cu^{II} , Zn^{II} , $Co^{II,III}$, Fe^{III}) с нитро- и аминозамещёнными ацилгидразонами, исследована их биологическая активность.

Ключевые слова: координационные соединения, ацилгидразоны, 3d-металлы, антибактериальная активность, антипротозойная активность

В координационной химии ацилгидразоны, полученные на основе альдегидов и гидразидов с ароматическими или гетероароматическими заместителями, выступают в качестве полидентатных лигандов. Интерес к ацилгидразонам связан в том числе с относительной лёгкостью их синтеза, широким спектром координационных возможностей и их функциональными свойствами [1]. Координационные соединения на основе ацилгидразонов с атомами различных переходных металлов исследуют с точки зрения магнитных, люминесцентных, каталитических свойств [2]. Однако в случае 3d-металлов наибольшее число исследований связано с изучением разнообразной биологической активности [3,4].

Нами была получена серия соединений 3d-металлов (Cu^{II} , Zn^{II} , $Co^{II,III}$, Fe^{III}) с ацилгидразонами, полученными на основе нитро- и аминозамещённых бензгидразидов и различных ароматических и гетероароматических альдегидов. Строение всех соединений было установлено методом рентгеноструктурного анализа. Наличие заместителя в *орто*-положении альдегида приводит к тому, что ацилгидразон в большинстве случаев проявляет себя как тридентатный хелатирующий лиганд. Большинство выделенных соединений являются моноядерными.

Для координационных соединений была исследована антибактериальная, противогрибковая и антипротозойная активность. Было показано, что ряд комплексов обладает смешанной антибактериальной и антипротозойной активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-73-10199.

Список литературы

1. H. Kargar, M. Fallah-Mehrjardi, K.S. Munawar // *Coord. Chem. Rev.* 2024. V. 501. 215587.
2. N.V. Gogoleva, A.K. Matiukhina, M.T. Metlin et al. // *J. Rare Earths.* 2024. Accepted article.
3. A.K. Matiukhina, A.E. Vladimirova, E.N. Zorina-Tikhonova et al. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2023. V. 93. Suppl.2. P. S596-S604.
4. S. Rollas, S.G. Küçükgülzel // *Molecules.* 2007. V. 12, P. 1910.

УДК 543.422.3

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ФОРМЫ НАНОТЕРАНОСТИКА BIS(BODIPY) ДЛЯ ФОТОТЕРАПИИ И БИОИМИДЖИНГА**Калинкина В.А.^{1,2}, Антина Л.А.¹, Калягин А.А.¹, Антина Е.В.¹, Шаройко В.В.³, Березин М.Б.¹**¹*Институт химии растворов Российской академии наук,
153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1; email:valekalinkina@yandex.ru*²*Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, г. Иваново, пр. Шереметевский, 7*³*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад.
И.П. Павлова,**197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8*

Аннотация. Рост онкозаболеваний требует новых методов диагностики и терапии. BODIPY люминофоры перспективны в качестве люминесцентных тераностиков. В качестве водорастворимого средства доставки гидрофобных BODIPY предложен Pluronic® F127.

Ключевые слова: bis(BODIPY) димеры; Pluronic® F127; полимерные мицеллы; флуоресцентная тераностика

Цель исследования заключается в синтезе нового тераностика на основе димерного bis(BODIPY) люминофора, анализе эффективности флуоресценции и генерации синглетного кислорода в различных средах, подборе методики инкапсулирования в мицеллы Pluronic® F127 и изучении спектральных характеристик мицеллярных систем в фосфатном буфере (рН 7.4).

Впервые проведен сравнительный анализ интенсивности хромофорных, флуоресцентных характеристик и генерации ¹O₂ новым bis(BODIPY) бихромофором в органических и водно-мицеллярных буферных средах. В неполярных растворителях bis(BODIPY) обладает двойной активностью: квантовый выход флуоресценции составляет 60 - 80%, эффективность генерации ¹O₂ достигает 20 - 40.

Проведен сравнительный анализ методов инкапсуляции красителя bis(BODIPY) в мицеллы Pluronic®F127 и получены водорастворимые наночастицы bis(BODIPY)@PI с интенсивными хромофорными и флуоресцентными свойствами. Метод "тонкой пленки" позволил достичь наиболее высокой эффективности солюбилизации при более низком содержании полимера (около 530 мкМ) и получить стабильные во времени в твердой форме водорастворимые системы. [1] Мицеллярные системы не являются эритроотоксичными и не влияют на ADP-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Анализ влияния мицелл на выживаемость клеточной линии показал, что они не являются цитотоксичными, а при их облучении выживаемость раковой линии уменьшается. Полученные мицеллярные системы могут быть использованы для дальнейших исследований in vitro и in vivo в качестве флуоресцентных тераностиков.

«Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-23-00206, <https://rscf.ru/project/23-23-00206/>»

Список литературы

1. Saremi B, Bandi V, Kazemi S, Hong Y, D'Souza F, Yuan B.//Exploring NIR Aza-BODIPY-Based Polarity Sensitive Probes with ON-and-OFF Fluorescence Switching in Pluronic Nanoparticles// Polymers (Basel) 2020.12.3.

УДК 547

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И ИХ АНАЛОГИ

**Калистратова А.В.¹, Ощепков М.С.¹, Коваленко Л.В.¹, Акимов М.Г.²,
Быстрова Н.А.³, Кочетков К.А.^{1,3}**

¹Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047,
г. Москва, Миусская площадь, д.9, стр. 1, a.kalistratova@inbox.ru

²Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, г. Москва, ГСП-7, улица Миклухо-Маклая, д.16/10

³Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, 119334,
г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Аннотация. Получены амидоэферы и диамиды щавелевой кислоты и их структурные аналоги, обладающие различными видами биологической активности.

Ключевые слова: оксаматы, карбаматы, регуляторы роста растений, антистрессовое действие, амидоэферы щавелевой кислоты.

Щавелевая кислота (ЩК) – это простейшая двухосновная карбоновая кислота, которую применяют в тонком и основном органическом синтезе, при производстве полимеров и композитных материалов, в косметической, фармацевтической и пищевой, текстильной и кожевенной промышленности, в сельском хозяйстве.

Для группы амидоэфиров и диамидов ЩК, полученных в качестве аналогов регуляторов роста растений оксикарбама и картолина-2 (рис. 1) была продемонстрирована аналогичная прототипам фитоактивность [1], умеренная антипролиферативная активность в отношении ряда клеток опухолевых линий человека [2], антиоксидантная и мембранотропная активности.

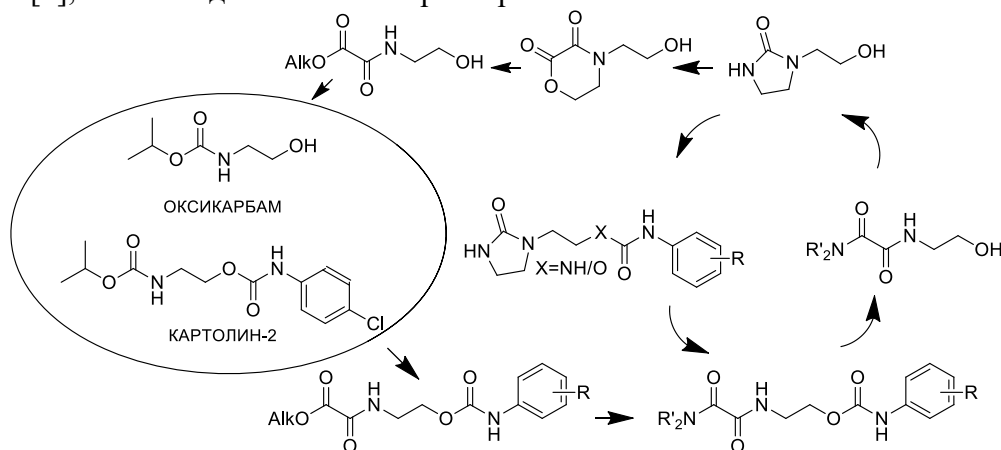


Рисунок 1 – Аналоги картолинов в ряду производных ЩК и их структурных аналогов

Изучение свойств полученных производных ЩК и их аналогов привело к обнаружению широкого разнообразия возможных спектров их биологической активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 22-73-10076 .

Список литературы

1. A. V. Kalistratova, M.S. Oshchepkov, M.S. Ivanova, L. V. Kovalenko, M.A. Tsvetkova, N.A. Bystrova, K.A. Kochetkov, // J. Agric. Sci. 2021. T.13. P. 36.
2. M. Oshchepkov, L. Kovalenko, A. Kalistratova, M. Ivanova, G. Sherstyanykh, P. Dudina, A. Antonov, A. Cherkasova, M. Akimov, // Molecules. 2022. N 27.

УДК 615.038

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО
ФИТОПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АВРАНА ЛЕКАРСТВЕННОГО: ОТ
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ К
КЛИНИЧЕСКИМ ИССЛЕДОВАНИЯМ**

Калюта Т.Ю., Федонников А.С.

*ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России
410054, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112; email: tatianakaluta@yandex.ru*

Аннотация. Противоопухолевые средства растительного происхождения являются эффективными средствами для лечения злокачественных новообразований различного гистологического происхождения. Актуален поиск новых высокоэффективных и нетоксичных противоопухолевых средств растительного происхождения и разработка отечественных активных фармацевтических субстанций для выпуска фитопрепаратов. Создание нового препарата на основе экстракта из Аврана лекарственного может оказаться «прорывной технологией» в лечении рака.

Ключевые слова: противоопухолевые фитопрепараты, Авран лекарственный, клинические исследования, доклинические исследования, злокачественные новообразования мочеполовых органов, эффективность, безопасность.

Арсенал официальных противоопухолевых препаратов растительного происхождения, зарегистрированных в России, невелик: 4 из 5 имеющихся на рынке лекарств изготавливаются из импортируемых фармацевтических субстанций. Авран лекарственный имеет в своём составе биологически активные вещества, которые показали противоопухолевую активность *in vivo* и *in vitro*. Он имеет достаточную сырьевую базу, легко перерабатывается, разработан способ промышленного получения сырья, активной фармацевтической субстанции, готовой лекарственной формы. Доклинические исследования в объёме, достаточном для перехода в клинические исследования (КИ) I фазы, были пройдены в период 2011-2023 годов. Сформировано полное досье на получение разрешения на проведение клинических исследований лекарственного препарата I фазы для оценки безопасности первого применения ГЛФ с экстрактом Аврана лекарственного у человека (перорально) при злокачественных новообразованиях мочеполовых органов. В 2023 году проведено «Пилотное открытое клиническое исследование I фазы для оценки безопасности однократного применения таблеток на основе экстракта Аврана лекарственного у пациентов с раком мочеполовых органов III-IV стадии» (номер разрешения в государственном реестре лекарственных средств - 409 от 03.08.2023) [1]. В декабре 2023 года 20 пациентов завершили участие в клиническом исследовании. Получен приемлемый профиль безопасности: запланированная эскалация доз проведена в соответствии с Протоколом, достигнута целевая доза 625 мг, параметры безопасности исследуемого препарата при однократном приёме удовлетворительные: дозолимитирующей токсичности не отмечалось, серьёзных нежелательных явлений не было. В 2022-2023 г.г. пройдены дополнительные доклинические исследования, позволяющие перейти ко II фазе КИ.

Список литературы

1. Разрешение № 409 от 03.08.2023. Режим доступа: <https://clck.ru/3AEGZY>

УДК 577.24

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ РОДАМИНА ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПРОЦЕССОВ И НАКОПЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАНАХ

Каракозова М.В., Назаров П.А.

*НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ
119991 Москва, ул. Ленинские горы, 1 стр. 73; email: mvk752002@gmail.com*

Работа посвящена исследованию механизма резистентности к антиоксидантам на основе трифенилфосфония. Предложены механизмы защиты эукариотических клеток и механизм действия на бактерии.

Ключевые слова: помпы МЛУ, цитотоксичность, биопленки, адгезия, фосфоний

Родамины представляют собой семейство родственных красителей, производных ксантена, наиболее известными из которых являются родамин 6G, родамин 123 и родамин В. В нашей работе мы используем алкилированные производные родамина 6G, а именно C2R1 (родамин 6G), C4R1, C10R1 и C12R1. Родаминовые красители в целом токсичны, однако это не мешает их использованию как перспективных средств для борьбы с резистентными патогенами из-за их низкой индуцируемой резистентности [1]. Ранее было показано, что производные родамина снижают мембранный потенциал как митохондрий [2], так и бактерий [3], что позволяет рассматривать их как разобщителей окислительного фосфорилирования и потенциально эффективных антибактериальных, антибиопленочных и антиперсистерных агентов. Хорошо известно, что родамин 6G используется для определения транспортной активности эффлюксных насосов дрожжевых мембран [4], является субстратом дрожжевой помпы Pdr5, а также субстратом множества бактериальных помп, наиболее известной из которых является помпа AcrAB-TolC грамотрицательных бактерий [5]. В настоящей работе мы показали, что распознавание помпами зависит от структуры и длины алкильного фрагмента, а антибактериальная активность обратно пропорциональна как длине алкильного фрагмента, так и способности снижать мембранный потенциал. Нами было показано, что производные родамина обладают антибиопленочным и антиперсистерным действием [6]. На основании полученных результатов нами была предложена принципиально новая мишень для антибактериального действия и предложен новый механизм действия производных родамина на клетку.

Работа была выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда, (проект № 24-25-00127).

Список литературы

1. Luo X, et al., Nat Commun. 2019, 10(1):258.
2. Khailova LS, et al., Biochim Biophys Acta. 2014, 1837(10):1739-47.
3. Zorova LD et al., Antioxidants (Basel). 2023 12(3):646.
4. Gbelska Y, et al., Bio Protoc. 2017 Aug 5;7(15): e2428.
5. Pos KM. Biochim Biophys Acta. 2009, 1794(5):782-93.
6. Nazarov PA et al., Int. J. Mol. Sci, 2024 submitted.

УДК 577.25

**ИЗУЧЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ
СУЩЕСТВУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ РАСШИРЕНИЯ НОЗОЛОГИИ ИХ
ПРИМЕНЕНИЯ В ПРАКТИКЕ**

**Галенко-Ярошевский П.А.¹, Осмаков Д.И.², Трофимов Б.А.³, Паршина Л.Н.³,
Зеленская А.В.¹, Королькова Ю.В.², Шаматова М.М.², Евланенков К.К.⁴,
Коровайкин Н.Е.¹, Корнецкая А.В.¹, Козлов С.А.²**

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

²ГНЦ ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и
Ю.А. Овчинникова РАН

117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10; email: office@ibch.ru

³ФГБУН Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН
664033. г. Иркутск ул. Фаворского 1.

⁴ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова
194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44

Аннотация.

Боль – важное физиологическое явление, почти всегда сопровождающееся развитием патологий. Нейропатическая боль возникает в результате патологического возбуждения нейронов в периферической или центральной нервной системе и поддерживается нарушенными соматосенсорными процессами. Средства купирования боли достаточно многочисленны по количеству, но в основном ориентированы на несколько ключевых молекулярных мишеней. Установлено, что ключевыми игроками в процессах болевого сигналинга являются рецепторы и ионные каналы периферических терминалей и аксонов ноцицепторов. К ним относятся, в частности, неселективные катионные каналы семейства TRP (Transient Receptor Potential), а также протон-чувствительные ионные каналы (ASIC). Ингибиторы или частичные агонисты этих ионных каналов – перспективные кандидаты для купирования боли альтернативными путями, а их комбинация, например, с опиоидными анальгетиками поможет решить основные проблемы использования этого класса обезболивающих средств в медицине. Несколько препаратов, присутствующих на рынке, были изучены электрофизиологическими методами, и способность их воздействовать на кислото-чувствительные каналы была обнаружена. На основе проделанной работы предлагается расширить нозологию для одного из исследованных препаратов.

Ключевые слова:

электрофизиология клетки, кислото-чувствительные ионные каналы, молекулярные механизмы, анальгезия, лекарственные препараты.

Работа поддержана грантом РНФ 22-75-10021

ТЕРПЕНЫ И ТЕРПЕНОИДЫ КАК ПОТЕНЦИАТОРЫ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Колесникова А.И.¹, Гильфанов И.Р.¹, Байдамшина Д.Р.¹, Ядыкова М.Л.¹,
Никитина Л.Е.², Каюмов А.Р.¹, Тризна Е.Ю.¹**

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; email: kolesnikova.ai337@gmail.com

²Казанский государственный медицинский университет
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

Аннотация. Установлено, что (+)-3 β ,4 β -карандиол повышает эффективность антибиотиков в отношении *S. aureus*, а конъюгаты аминотерпеноидов и моксифлоксацина обладают высокой противомикробной активностью в отношении *S. aureus*.

Ключевые слова: терпены, антимикробные препараты, антибиотикорезистентность, конъюгаты, *Staphylococcus aureus*.

В связи с распространением устойчивости к антибиотикам у бактерий, все более актуальным становится применение комбинированной терапии с подходящими адьювантами, которые способствуют снижению действующих концентраций веществ.

Терпены и их производные — терпеноиды, способны нарушать структуру и состав мембран клеток, что приводит к изменению в метаболизме микроорганизма и его гибели, что делает эти соединения перспективными кандидатами для комплексной терапии бактериальных инфекций.

Исследована антимикробная активность 57 природных и синтетических терпенов и терпеноидов в отношении *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*. Обнаружена низкая противомикробная активность веществ в отношении всех исследуемых бактерий, кроме абиетиновой кислоты, которая проявляла наибольшее противомикробное действие в отношении *S. aureus* (МПК составила 16 мкг/мл).

Также исследована способность терпенов и терпеноидов к потенцированию противомикробных препаратов: амикацина, мирамистина, цефтриаксона, цiproфлоксацина и флуконазола. Было показано повышение эффективности противомикробных препаратов в присутствии терпенов, однако эффект зависел от выбранных препаратов и штамма. (+)-3 β ,4 β -карандиол проявлял синергизм со всеми исследуемыми классами противомикробных препаратов в отношении золотистого стафилококка.

Оценка противомикробной активности конъюгатов аминотерпеноидов и моксифлоксацина (**F1-F4**) показала эффективность вещества **F3** в отношении золотистого стафилококка и его способность проникать практически во все слои его зрелой биопленки и клеток в ее составе.

Таким образом комбинирование природных терпенов и синтетических терпеноидов с противомикробными и противогрибковыми препаратами способно повышать их эффективность, а созданные на их основе конъюгаты оказывать сильное противомикробное действие.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности. Проект № FZSM-2022-0017.

УДК 661.124, 541.64

СИНТЕЗ НАНОСФЕР И НАНОКАПСУЛ С ИММОБИЛИЗОВАННЫМИ ФЛУОРОФОРАМИ И ЛЕКАРСТВЕННЫМ ВЕЩЕСТВОМ, СВОЙСТВА И ПРОФИЛИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ**Королев Д. В.^{1,3}, Шульмейстер Г. А.¹, Чекменева Ю. Д.^{1,2}, Байбакова М. А.¹**¹ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, 194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, лит. Б, e-mail: dimon@cardioprotect.spb.ru²Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, дом 5 лит. Ф³ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Аннотация. Реализован синтез наночастиц альбумина. Проведена иммобилизация на поверхности наночастиц двух флуоресцентных красителей – индоцианина зеленого и флуоресцеина натрия, а также противоишемического препарата квинакрин.

Ключевые слова: наночастицы альбумина, рН-коацервация, десольвация, сшивка, индоцианин зеленый, флуоресцеин натрия, квинакрин, кинетика высвобождения.

Альбумин (Alb) все чаще используется в качестве популярного материала для таргетной доставки, изготовления датчиков, средств визуализации в обеспечения эффективной биомедицинской визуализации и терапии [1]. Благодаря своему потенциалу нацеливания на конкретные клетки наночастицы (НЧ) состоящие из Alb представляют собой эффективный носитель для различных лекарственных средств. В последние годы растет число исследований, изучающих использование НЧ на основе Alb различными способами [2].

Реализован синтез наночастиц альбумина последовательно методами рН-коацервации, десольвации и сшивки глутаровым альдегидом. Полученные частицы имеют форму близкую к сферической. Обнаружена зависимость размеров получаемых частиц от скорости десольвации. При времени десольвации 30 минут преимущественный размер составил 80-115 нм, а при времени 60 минут — 170-180 нм. Проведена иммобилизация на поверхности наночастиц двух флуоресцентных красителей – индоцианина зеленого и флуоресцеина натрия. Это предположительно позволит увеличить время исследования флуоресценции с нескольких секунд до нескольких десятков минут. Иммобилизован противоишемический препарат квинакрин, что позволило получить его пролонгированную форму. В нативном виде он выводится из организма органами ретикулоэндотелиальной системы в течение нескольких секунд. Заметное высвобождение из пролонгированной формы заканчивается к 30 часам от начала эксперимента и составляет 65% иммобилизованного действующего вещества. Также иммобилизация квинакрин на поверхности альбуминовых наночастиц способна реализовать пассивную направленную доставку в миокард для его постишемического восстановления.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 24-25-00056).

Список литературы

1. Yhee J.Y., Lee J., Chang H., Lee J., Kwon I.C., Kim K. Molecular imaging and targeted drug delivery using albumin-based nanoparticles. *Curr Pharm Des.* 2015; 21(14):1889-98.
2. Tan Y.L., Ho H.K. Navigating albumin-based nanoparticles through various drug delivery routes. *Drug Discov Today.* 2018; 23(5):1108-1114.

УДК 542.943 : 547.56

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАБИЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ ДЛЯ
ТИТРИМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЕНОЛОВ - СУБСТРАТОВ
ЛАККАЗЫ *TRAMETES VERSICOLOR***

Кравченко Е. М., Макурина О. В.,

*ФГБОУ ВО «Донецкий государственный университет», ул. Университетская, 24,
Донецк, 283001, ДНР, bio-chem@mail.ru*

Аннотация. Изучено взаимодействие радикалов ABTS^{•+} и •DPPH с одноатомными и многоатомными фенолами. Рассмотрена возможность использования этой реакции для титриметрического исследования кинетики лакказного окисления фенолов.

Ключевые слова: ABTS^{•+}, •DPPH, лакказы, фенолы, окисление, окислительно-восстановительное титрование.

Окисление веществ под действием стабильных радикалов ABTS^{•+} и •DPPH в водных и органических средах широко используется для определения их антирадикальной активности [1]. В нашей работе рассматривается применимость данных радикалов для количественного определения фенолов в реакционной смеси при ферментативном окислении последних. Такой подход может дополнить спектрофотометрический метод получения кинетических данных, особенно в случаях, когда спектры реакционных смесей имеют сложный вид.

Большинство исследованных двух- и трехатомных фенолов взаимодействуют с ABTS^{•+} с достаточно высокими скоростями в мольных соотношениях, не объяснимых только одноэлектронным восстановлением ABTS^{•+}-радикала. Одноатомные и двухатомные фенолы с мета-расположением гидроксильных групп реагируют с ABTS^{•+} намного медленнее, скорость этого процесса повышается в щелочной среде. В этом процессе, а также при взаимодействии ABTS^{•+} с трехатомными фенолами отмечается образование окрашенных продуктов, не свойственных для окисления фенолов в других системах и для восстановления ABTS^{•+}. Начальные скорости расщедования гидрохинона, 2,3-дигидроксибензойной кислоты и фенола при их лакказном окислении, определяемые титриметрически, отличаются от данных, полученных спектрофотометрическим методом, не более чем на 15%. То есть, несмотря на особенности взаимодействия, требующие дальнейшего исследования его механизма, реакция в целом пригодна для использования в основе титриметрической методики.

Мольные соотношения взаимодействия двух- и трехатомных фенолов с •DPPH свидетельствуют в пользу более простого процесса. Проведение титрования в среде этанола снижает вероятность побочных реакций и эффективно останавливает лакказное окисление при методе отбора проб. Визуальное и спектрофотометрическое наблюдение за восстановлением •DPPH несколько труднее, чем в случае с ABTS^{•+}. Для титриметрического определения одноатомных и двухатомных фенолов с мета-расположением гидроксильных групп •DPPH практически непригоден ввиду низкой скорости реакции.

Исследование проводилось по теме государственного задания (№ госрегистрации 1023030900018-1-1.4.3).

Список литературы

[1] Bora G. // European Chemical Bulletin. 2023, V. 12. Is. 5. P. 539 – 552.

УДК 615.9:615.322

**ИЗУЧЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ОПЫТ ВИЛАР****Крепкова Л.В., Бабенко А.Н.**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»,
117216, Москва, улица Грина, дом 7, стр.1; e-mail:vilarnii@mail.ru*

Аннотация. Показано, что лекарственные средства из растений могут оказывать негативное влияние на течение беременности и плод.

Ключевые слова: растительные лекарственные средства, крысы, беременность, репродуктивная токсичность

В медицинских справочниках часто отсутствует информация о возможности использования того или иного лекарственного средства в репродуктивном периоде или во время беременности, поэтому для предотвращения нежелательных последствий этого применения в указанный период жизни необходима консультация врача, который должен располагать достоверными данными о возможных нежелательных реакциях, вызываемых медикаментозным лечением и рекомендовать наиболее изученные и безопасные лекарственные препараты. В настоящее время в литературе имеются данные о негативном влиянии ряда синтетических лекарственных средств на течение беременности и плод (ретиноиды, витамин А, диэтилстильбэстрол, карбамазепин, андрогены, ацетилсалициловая кислота, фенobarбитал и другие). Это заставило многих женщин отказаться от их применения в период беременности и выбрать наиболее безопасные лекарственные средства из растений и биологически активные добавки к пище (БАД). Однако и их применение также не всегда безопасно. Ряд таких лекарственных растений, как хмель обыкновенного соплодия, цимицифуги кистевидной корневища с корнями, шалфея лекарственного листья, шлемника корни, термопсиса ланцетовидного трава и препараты, созданных на их основе, могут негативно влиять на репродуктивную функцию (снижение фертильности, нарушение менструального цикла и др.) и развитие потомства (снижение массы и размеров тела, нарушение физического развития, обучаемости) животных и человека.

Для получения информации о возможности использовании того или иного лекарственного средства беременными необходимо проводить не только эпидемиологические исследования, но и изучать репродуктивную токсичность лекарственных средств на этапе их доклинического исследования и включать эту информацию в инструкцию по медицинскому применению.

В докладе содержатся результаты собственных экспериментальных исследований по изучению репродуктивной токсичности ряда лекарственных препаратов растительного происхождения, в том числе, созданных на основе эхинацеи пурпурной, термопсиса ланцетного, травы копеечника альпийского, лапчатки белой, зюзника европейского, диоскореи nipпонской, листьев облепихи и другие, а также заключение о перспективе их назначения в период беременности.

Список литературы

1.Л.В. Крепкова, Т.Б. Савинова, В.В. Бортникова, М.В. Боровкова, О.П. Дмитриева, Н.И. Сидельников // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2016. №1. С. 12.

УДК 547.747+547.022+615.011+615.281.9

МОДИФИКАЦИЯ СВОЙСТВ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ВВЕДЕНИЕМ СТРУКТУРНОГО ФРАГМЕНТА 5-АРИЛПИРРОЛИДИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ**Кудрявцев К.В.**

*Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8;
email: konstantin@kudryavtsev.ru*

Аннотация. Рассмотрены методы получения и структурные характеристики различных хиральных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, а также дизайн биологически активных соединений и органокатализаторов на основе изучаемого молекулярного каркаса.

Ключевые слова: привилегированные структуры, 1,3-диполярное циклоприсоединение, азометиновые илиды, биологическая активность.

Органические соединения, содержащие структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты (АПКК) оказывают разнонаправленное действие на ферменты, клетки, органы и организмы, что позволяет отнести АПКК к привилегированным структурам. Синтетическая методология для генерации 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот позволяет вводить заместители различной природы и усложнять родоначальный молекулярный каркас [1-5]. В докладе будет обсуждена биологическая активность полученных сфокусированных библиотек соединений, содержащих структурный фрагмент АПКК, будут рассмотрены структурные характеристики полученных соединений в сопоставлении с биомакромолекулярными мишенями и определены соотношения «структура–активность». Модификация олигопептидов структурным фрагментом АПКК представляет собой подход к созданию новых пептидомиметиков с антибактериальной активностью, не влияющей на жизнеспособность грамположительных бактерий [6]. *орто*-Галогензамещённые 5-арилпирролидин-2-карбоксилаты в условиях Cu(I)-катализируемого Ульман-подобного аннелирования трансформируются в функционализированные бензо[*b*]азепин-2-карбоксилаты, представляющие значительный интерес для дальнейших медицинско-химических исследований и применений [7].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 20-15-00258 <https://rscf.ru/project/23-15-45024/>.

Список литературы

1. K.V. Kudryavtsev et al. // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2013. V. 52. N 48. P. 12736.
2. K.V. Kudryavtsev et al. // *Org. Lett.* 2015. V. 17. N 24. P. 6178.
3. A.B. Mantsyzov et al. // *J. Org. Chem.* 2020. V. 85. N 14. P. 8865.
4. P.M. Ivantcova et al. // *Chirality.* 2020. V. 32. N. 6. P. 833.
5. K.V. Kudryavtsev et al. // *ChemistrySelect.* 2020. V. 5. N. 37. P. 11467.
6. S.A. Bozhkova et al. // *Antibiotics.* 2022. V. 11. N. 12. Art. 1836.
7. P.M. Ivantcova et al. // *Org. Lett.* 2023. V. 25. N 41. P. 7573.

УДК 57.083.18

РЕКОМБИНАЗНАЯ ПОЛИМЕРАЗНАЯ АМПЛИФИКАЦИЯ ДЛЯ ВИДОВОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ ЧЕЛОВЕКА

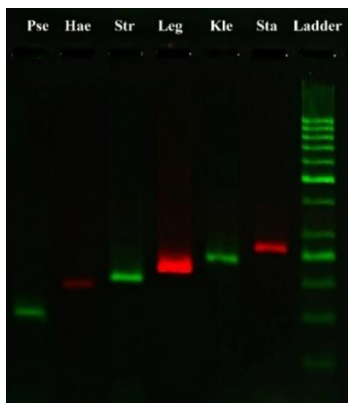
С.А. Лапа, А.С. Епифанов, С.А. Суржиков, В.Е. Шершов, А.В. Чудинов

Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия; e-mail: lapa@biochip.ru

Аннотация: Разработана мультиплексная система, основанная на рекомбиназной полимеразной амплификации (RPA), для одновременного выявления шести бактериальных возбудителей пневмонии человека.

Ключевые слова: изотермическая амплификация, RPA, бактериальная пневмония

Вспышки инфекционной пневмонии являются серьезной социальной угрозой. От точности диагноза зависит успешность терапии [1]. Мы докладывали о разработке мультиплексной ПЦР [2] и рекомбиназной полимеразной амплификации (RPA) [3] для видового определения бактериальных возбудителей пневмонии человека. Проведена оптимизация системы [3]. Разработанная диагностическая система RPA способна одновременно выявлять шесть бактериальных возбудителей пневмонии человека в одном реакционном объеме. Система не нуждается в использовании термоциклера. Для надежной дискриминации близких по размеру продуктов амплификации использованы флуоресцентно-меченные праймеры (Cy3 и Cy5).



*Рисунок 1: Электрофореграмма, полученная в результате определения в образце возбудителя пневмонии с помощью мультипраймерной RPA. Красный цвет означает наличие продукта амплификации праймера, несущего по 5'-концу метку Cy-5, зеленый – Cy-3. **Ladder** – молекулярный маркер длин ДНК GeneRuler 50bp (Thermo, Латвия). **Pse** - Pseudomonas aeruginosa, **Hae** - Haemophilus influenzae, **Str** - Streptococcus pneumoniae, **Leg** - Legionella pneumophila, **Kle** - Klebsiella pneumoniae, **Sta** - Staphylococcus aureus.*

В работе использовали ДНК штаммов из коллекции ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии (п. Оболенск), идентификацию возбудителя проводили путем визуального анализа электрофореграммы (Рис. 1). Аналитическая чувствительность разработанной мультиплексной RPA составила 10^2 – 10^3 копий ДНК. Тест-система может найти применение в профильных клинических лабораториях для экспресс-анализа образцов от пациентов с подозрением на пневмонию.

Исследование поддержано грантом РФФ № 22-14-00257.

Список литературы

1. Harris M., Clark J., Coote N., Fletcher P., Harnden A., McKean M., Thomson A. // Thorax. 2011. 66 Suppl 2:ii1-23.
2. Лапа С.А., Мифтахов Р.А., Ключихина Е.С., Аммура Ю.И., Благодатских С.А., Шершов В.Е., Заседателев А.С., Чудинов А.В. // Молекуляр. биология. 2021, Т. 55. С. 944 – 955.
3. Лапа С.А., Суржиков С.А., Благодатских С.А., Шершов В.Е., Чудинов А.В. Молекуляр. биология. 2023, Т. 57. С. 539 – 545.

УДК 577.1

ИНГИБИТОРЫ TRPV1 КАНАЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПСОРИАЗА И ДЕРМАТИТА

*Климович А.А.¹, Кожевникова Ю.В.¹, Кветкина А.Н.¹, Прийменко Н.А.^{1,2},
Попкова Д.В.¹, Гладких И.Н.¹, Синцова О.В.¹, Лейченко Е.В.^{1,2}*

¹ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН
690022, г. Владивосток, просп. 100-летия Владивостоку, 159; email:
leychenko@gmail.com

²ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет
690920, Приморский край, о. Русский, пос. Аякс, 1

Аннотация. Доказана эффективность блокатора TRPV1 канала, пептида морской анемоны HCRG21, в in vivo моделях аллергического контактного дерматита и псориаза в сравнении с кортикостероидными препаратами.

Ключевые слова: ионный канал TRPV1, токсины морских анемонов, псориаз, аллергический контактный дерматит.

Ионный канал TRPV1 – полимодальный ноцицептор и наиболее изученный из всех представителей семейства каналов переменного рецепторного потенциала (TRP), считается одной из перспективных молекулярных мишеней для разработки анальгетических и противовоспалительных препаратов, позволяющих снимать симптомы острой боли и контролировать переход острой боли в хроническую. Помимо воспалительной и невропатической боли, TRPV1 также участвует в патогенезе кожных заболеваний, таких как аллергический контактный дерматит (АКД) и псориаз. Таким образом, модуляторы TRPV1 представляются перспективными молекулами для разработки препаратов для лечения этих заболеваний.

Пептидный блокатор TRPV1 канала, HCRG21, обнаруженный в яде морской анемоны *Heteractis crispa* [1], был успешно применен в составе геля (0,005-0,1%) для локального лечения АКД, индуцированного у мышей 2,4-динитрофторбензолом или кальципотриолом, и псориазоподобного поражения кожи, индуцированного имиквимодом. Гели, содержащие HCRG21 в качестве активного вещества, значительно снижали клинический индекс распространенности и тяжести псориаза (PASI), уменьшая выраженность гиперкератоза, шелушения и гиперемии, и увеличивали скорость восстановления эпидермиса, нормализовали основные показатели крови, достоверно снижали уровень провоспалительных цитокинов (IL-23/IL-17) и макрофагального хемокина (MDC) в плазме крови. Эффективность пептида в этих моделях была сравнима и/или превышала эффективность глюкокортикостероидной мази «Синафлан» (Нижфарм АО, Россия).

Работа выполняется при финансовой поддержке Минобрнауки России (Соглашение № 075-15-2022-1143 от 07 июля 2022г).

Список литературы

1. Monastyrnaya M., Peigneur S., Zelepuga E., Sintsova O., Gladkikh I., Leychenko E., Isaeva M., Tytgat J., Kozlovskaya E. // Mar. Drugs. 2016. V. 12. P. 2–20.

УДК 544.726, 539.16.04

СИНТЕЗ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ [⁴⁴Sc]Sc-DOTATATE И [⁴⁴Sc]Sc-PSMA-617 ИЗ РАСТВОРОВ СКАНДИЯ-44, ПОЛУЧЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГЕНЕРАТОРА ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc

Мирошин П.А., Ларенков А.А.

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва
123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23; email: Fmbc@fmbamail.ru

Аннотация. Разработан метод кондиционирования элюата генератора ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc, позволяющий получать в небольшом объеме (1 мл 1 М AcONa) растворы скандия-44, пригодные для синтеза радиофармпрепаратов (РФП), с радиохимической чистотой ≥ 95%. В ходе исследования получены коэффициенты распределения D_g(⁴⁴Sc) на катионообменной смоле Chromafix HR-XC для различных составов смеси щавелевой и соляной кислот и для растворов 1 М AcONa с pH от 3 до 6. Эффективность метода показана на примере синтеза препаратов, применяемых в радионуклидной диагностике: [⁴⁴Sc]Sc-DOTATATE и [⁴⁴Sc]Sc-PSMA-617.

Ключевые слова: скандий-44, радионуклидный генератор ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc, смола Chromafix HR-XC, радиофармпрепараты, [⁴⁴Sc]Sc-DOTATATE, [⁴⁴Sc]Sc-PSMA-617

В работе был использован радионуклидный генератор ⁴⁴Ti/⁴⁴Sc на основе твердофазного экстрагента TEVA (Aliquat® 336) [1], позволяющий получать ⁴⁴Sc регулярно, на месте непосредственного применения, в форме раствора 0,1 М С₂Н₂О₄/0,2 М НСl. Кондиционирование элюата генератора было проведено с использованием катионообменной смолы Chromafix HR-XC (Macherey-Nagel, Германия), для которой были определены коэффициенты распределения D_g(⁴⁴Sc) в смесях щавелевой/соляной кислот. Исходя из экспериментальных данных, оптимальным раствором для проведения сорбции ⁴⁴Sc на смоле была выбрана смесь 0,02 М С₂Н₂О₄/0,04 М НСl (D_g(⁴⁴Sc) 268 ± 7 мл/г). Исследования в динамических условиях показали, что предложенный элюент позволяет проводить сорбцию ⁴⁴Sc на смоле Chromafix HR-XC с эффективностью ≥ 99%. Для десорбции ⁴⁴Sc были использованы фармацевтически приемлемые буферные растворы карбоновых кислот, а оценка их десорбирующей способности проведена при концентрации 1 М. В результате выход десорбции ⁴⁴Sc (%) составил 92 ± 2, 91 ± 2, 90 ± 2, 86 ± 2, 79 ± 1, 86 ± 4, 28 ± 2 для растворов малоната, сукцината, лактата, α-гидрокси-бутират, ацетата, пирувата и пропионата натрия соответственно (pH 4,5). Исходя из полученных данных были проведены эксперименты по десорбции ⁴⁴Sc выбранными растворами карбоновых кислот в диапазоне концентраций от 0,2 до 1 М, с последующим синтезом РФП на основе полученных элюатов. Проведенные эксперименты показали, что растворы малоната, лактата и α-гидрокси-бутирата характеризуются высоким выходом десорбции ⁴⁴Sc (> 70%) даже при низких концентрациях (0,2 М), однако данные соединения препятствуют инкорпорированию ⁴⁴Sc в структуру векторных молекул. Сопоставив результаты синтеза РФП и десорбции ⁴⁴Sc, раствор 1 М AcONa (pH 4,5, V=1 мл) был определен как оптимальный при кондиционировании растворов ⁴⁴Sc на катионообменной смоле Chromafix HR-XC. Пригодность полученных растворов ⁴⁴Sc в радиофармацевтике показана на примере синтеза препаратов [⁴⁴Sc]Sc-DOTATATE (19 нмоль/мл) и [⁴⁴Sc]Sc-PSMA-617 (4,8 нмоль/мл) с радиохимической чистотой ≥ 95%.

Список литературы

1. Anton A. Larenkov, Artur G. Makichyan and Vladimir N. Iatsenko // Molecules. 2021. 26(21). 6371.

УДК 577.24

**ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИФЕНИЛФОСФОНИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ И ВЕКТОРЫ
ДОСТАВКИ АКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

Назаров П.А.

*НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ
119991 Москва, ул. Ленинские горы, 1 стр. 73; email: nazarovpa@gmail.com*

Настоящая работа посвящена исследованию механизма резистентности к антиоксидантам на основе трифенилфосфония. Предложены механизмы защиты эукариотических клеток и механизм действия на бактерии.

Ключевые слова: помпы МЛУ, цитотоксичность, биопленки, адгезия, фосфоний

В настоящее время производные трифенилфосфония активно используются в качестве потенциальных терапевтических агентов и векторов доставки других активных веществ в митохондрии и бактерии [1]. Митохондриально-направленные антиоксиданты (МТА) на основе трифенилфосфония так же являются перспективными антибактериальными агентами [2], резистентность к которым зависит от наличия помпы AcrAB-TolC. Механизм действия до сих пор окружен загадкой и неявными проблемами цитотоксичности для эукариотических клеток, вытекающими из их свойств. Однако, проблема цитотоксичности оказалась во многом результатом некорректной интерпретацией полученных результатов [3]. В наших работах мы показали, что за цитотоксичность ранее ошибочно принимали снижение клеточного метаболизма и изменение клеточной адгезии при постановке экспериментов. Нами были предложены несколько механизмов, определяющих резистентность эукариотических клеток к производным трифенилфосфония [3, 4]. Кроме того, было показано, что МТА на основе трифенилфосфония являются не только эффективными антибиотиками, действующими на такие патогены как *Staphylococcus aureus* и *Mycobacterium tuberculosis* [5], но и обладают антибиопленочным и антиперсистерным действием в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Таким образом, применение производных трифенилфосфония в качестве векторов доставки и терапевтических агентов целесообразно и эффективно, но этот подход необходимо использовать под наблюдением и контролем медицинских работников.

Работа была выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда, (проект № 22-15-00099).

Список литературы

1. Zielonka J. et al. Chem Rev. 2017;117(15):10043-10120.
2. Nazarov PA, et al. Sci Rep. 2017, 7(1):1394.
3. Nazarov PA, et al. Antibiotics (Basel). 2023, 12(4):720.
4. Nazarov PA, et al. Biochemistry (Mosc). 2024; 89(2):212-222.
5. Nazarov PA, et al. Pharmaceuticals (Basel). 2023, 16(5):688.

УДК 544.165

**СТРУКТУРА ДОРСОМОРФИНА КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ
КИНАЗНЫХ ИНГИБИТОРОВ И PROTAC ЛИГАНДОВ****Новикова Д.С., Григорьева Т.А., Трибулович В.Г.**

*Лаборатория молекулярной фармакологии, Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический университет)
190013, г. Санкт-Петербург, Московский пр., 26; email: dc.novikova@gmail.com*

Аннотация. В работе рассмотрена структура дорсоморфина, позволяющая получать на ее основе селективные ингибиторы киназ и PROTAC-подобные молекулы для преодоления резистентности раковых клеток. Приведен эффективный метод синтеза дорсоморфина и его производных.

Ключевые слова: дорсоморфин, Cotrround C, АМФК, ингибитор, PROTAC, химиорезистентность.

Поиск и разработка селективных ингибиторов киназ является достаточно сложной задачей. Если у белковой мишени отсутствуют какие-либо специфические сайты ингибирования активности, для исследователей остается только АТФ-связывающий карман, обладающий высокой консервативностью среди представителей киназ. Таким образом, основным требованием к разрабатываемой структуре является высокая специфичность относительно конкретной киназной мишени наряду с высокой ингибирующей активностью.

К списку киназ, ингибирование которых является терапевтически значимым, недавно добавилась АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК). До последнего времени для ингибирования ее активности использовался лишь дорсоморфин, также известный как Cotrround C. Детальное изучение его взаимодействия с АТФ-связывающим сайтом АМФК показал уникальность этой структуры для данной мишени. Тем не менее, повышенный интерес к остову дорсоморфина вдохновил нас не только разработать доступный и эффективный метод синтеза [1], но и предложить ключевые модификации для дальнейшего исследования зависимости «структура-активность» в контексте конкретных киназных мишеней.

Помимо использования остова дорсоморфина с целью регулирования профиля ингибирования за счет ключевых модификаций, подобный хемотип был идентифицирован в качестве перспективного для разработки лигандов в составе PROTAC-подобных структур, позволяющих преодолевать резистентность опухолевых клеток. В настоящее время предложены функциональные модификации, позволяющие осуществить дальнейшую сшивку с линкерными фрагментами, проводится синтез конечных химерных структур. Подобная универсальность применения остова дорсоморфина заслуженно свидетельствует о его привилегированности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект №23-13-00344.

Список литературы

1. Д.С. Новикова, Ф. Дарвиш, Т.А. Григорьева, В.Г. Трибулович // Журнал общей химии. 2023. Т. 95. № 5. С. 684.

УДК 57.021,57.085.19

АДГЕЗИЯ СЕРОЗНОЙ ОБОЛОЧКИ И КЛЕТОК К ПЕКТАТАМ ДИ- И ТРИВАЛЕНТНЫХ КАТИОНОВ

Падерин Н.М.¹, Попов С.В.¹

¹*Институт физиологии ФИЦ Коми научный центр Уральского отделения РАН, 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д.50; email: paderin_nm@mail.ru*

Аннотация. Адгезия клеток и серозной оболочки к пектатам увеличиваются в ряду Ca^{2+} - Zn^{2+} - Al^{3+} - Fe^{3+} .

Ключевые слова: адгезия клеток, адгезия серозной оболочки

Адгезию пектиновых гелей с серозной оболочкой, выстилающей внутреннюю поверхность полостей тела человека, а также покрывающей внутренние органы, необходимо учитывать при рассмотрении пектиновых биоматериалов для хирургии, тканеинженерных конструкций и биосенсоров. Адгезивные свойства пектиновых гелей не ограничиваются мукоадгезивностью. Было обнаружено, что пектиновые материалы могут проявлять адгезивность к гликокаликсу висцерального мезотелия, включая поверхность легких, печени, кишечника и сердца.

Цель работы - определить адгезию серозной оболочки и клеток смыва брюшной полости крыс к пектатам ди- и тривалентных катионов.

Обнаружено, что сила адгезии пектата кальция составляет 55 ± 3 мН, а работа адгезии $2,3 \pm 0,3$ мкДж. Сила адгезии пектатов цинка, алюминия и железа (III) больше силы адгезии пектата кальция на 18,0, 17,6 и 24,9% соответственно. Работа адгезии пектатов цинка, алюминия и железа (III) больше работы адгезии пектата кальция на 22,5, 33,0 и 89,5% соответственно. Для дальнейших исследований были выбраны пектаты кальция и железа (III). Обнаружено, что сила адгезии не уменьшается при многократном повторном касании и отрыве серозной оболочки к пектатам кальция и железа (III). При варьировании силы и времени удерживания пектатов на поверхности серозной оболочки сила адгезии пектата железа (III) изменяется в большей степени в сравнении с пектатом кальция.

Адгезия клеток брюшного смыва более чем в два раза выше к пектату железа (III) чем к пектату кальция. Однако при подкожной имплантации пектатов через одни и через семь суток на поверхности пектату железа (III) адгезированных клеток более чем в три раза меньше чем на поверхности пектата кальция.

Механические свойства пектата железа (III) выше, чем у пектата кальция, как до, так и после инкубации в среде, имитирующей внутреннюю среду организма. Набухание сухих частиц пектатов кальция и железа (III) происходит с разной скоростью. Частицы пектата кальция удваиваются в размерах к шести часам инкубации в среде, имитирующей внутреннюю среду организма, а частицы пектата железа (III) только к 24 часам инкубации.

Таким образом, пектат железа (III) обладает большей адгезией к серозной оболочке и более высокими механическими свойствами в сравнении с пектатом кальция.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект №21-73-20005.

УДК 544.476:661.183.123.2
УДК 57.084.1

НЕКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Смирнова А.В.^{1,2}, Финогенова Ю.А.²

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23; smirn-ova@mail.ru

²ГБУЗ «МКНЦ им. Логина А.С. ДЗМ» ДЗМ г. Москвы, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 86,

Аннотация. Дан обзор основных отличий проведения исследований радиофармацевтических средств от традиционных.

Ключевые слова: радиофармацевтические лекарственные средства, доклинические исследования, лучевая визуализация, лабораторные животные.

Для изучения лекарственных средств существуют формализованные жесткие требования, закрепленные законодательно. В настоящее время существуют особенности методических рекомендаций, в которых нет однозначного ответа на вопрос о том, как именно требуется проводить доклинические исследования радиофармацевтических лекарственных средств. Данный класс лекарственных средств является востребованным в клинической практике и как диагностический, и терапевтический компонент оказания медицинской помощи населению. Ввиду различного назначения таких препаратов существуют особенности их изучения в режиме как неклинических, так и доклинических исследований. В частности, не гармонизированы требования норм радиационной безопасности и GLP, обоснованности проведения ряда исследований специфической токсичности (фототоксичность, генотоксичность, онотогенетическая, фето- и эмбриотоксичность), вторичной фармакодинамики.

Целью данной работы является ознакомление специалистов с особенностями неклинического и доклинического изучения радиофармацевтических лекарственных средств.

УДК 615.281.9, 615.31

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МОДЕЛЬНЫХ РАН У КРЫС С ПОЛИМЕРНЫМИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРАМИ НА ОСНОВЕ АНТРАЦЕНОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ

**Соловьева А.Б.¹, Курьянова А.С.¹, Файзуллин А.Л.², Христидис Я.²,
Кардумян В.В.¹, Тимашев П.С.^{1,2}**

¹Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н.Семенова Российской академии наук, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4, ann.solovieva@gmail.com

²Институт регенеративной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, 119435, Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4,
e-mail: ann.solovieva@gmail.com

Аннотация. Приведены результаты сравнительных исследований особенностей течения раневого процесса (на ранней стадии) при АФДТ модельных ран у крыс. В качестве фотосенсибилизаторов (ФС) в этих процессах использовали комплексы фотодитазина и антраценовых красителей - бенгальского розового и метиленового синего с амфифильными полимерами (поливинилпирролидон, плуроник F127, полиэтиленгликоль). Показано, что наиболее эффективны при ФДТ модельных ран комплексы фотодитазина и антраценовых красителей с плуроником.

Ключевые слова: Фотодинамическая терапия, фотодитазин, метиленовый синий, бенгальский розовый, амфифильные полимеры, модельные раны, лабораторные животные

Растущая устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам, увеличение числа суперинфекций вызывает необходимость поиска новых путей лечения воспалительных процессов, в частности, в хирургии (при лечении гнойных ран), отоларингологии, стоматологии. Альтернативой антибиотикотерапии может оказаться антибактериальная фотодинамическая терапия (АФДТ), интенсивно развивающаяся в последние годы. Метод основан на введении фотосенсибилизаторов, ФС в пораженные клетки и ткани с последующим облучением светом определенной длины волны. Триплетно-возбужденные молекулы ФС могут передавать энергию возбуждения молекулам кислорода. При этом образуются синглетный $^1\text{O}_2$ кислород, активный окислитель. В данной работе изучена эффективность использования при АФДТ модельных ран у крыс, порфиринового ФС – Фотодитазина (препарата, применяемого в настоящее время в практике ФДТ) и красителей - бенгальского розового и метиленового синего на ранней стадии раневого процесса. Все ФС использовали в комплексе с амфифильными полимерами (ПВП, плуроник F127, ПЭГ), которые, как было показано ранее, повышают эффективность ФДТ и уменьшают токсическое воздействие облучения на кровеносные сосуды (гемморагическая реакция). Наиболее эффективны в этих процессах комплексы всех фотосенсибилизаторов с плуроником. Фотодитазин быстро дезактивируется в процессе фотооблучения, а метиленовый синий и бенгальский розовый практически не подвергаются фотодеструкции. При этом во всех трех случаях наблюдаются регенеративные процессы в ранах – рост фибробластов и новых капилляров.

Работа выполнена при поддержке РНФ (Грант 24-43-00084).

Список литературы

1. Соловьева А.Б., А.В.Иванов, Н.Н.Глаголев и др., Патент РФ № 2314806.

УДК 547.022.1:579.66

ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ МОРСКИХ ГРИБОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГОЛОТУРИЯМИ

Старновская С.С., Чингизова Е.А., Чингизов А.Р., Юрченко А.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук 690022, Владивосток, Проспект 100 лет Владивостока, 159, email: starnovskaya_ss@piboc.dvo.ru

Вторичные метаболиты морских грибов, ассоциированные с голотуриями, являются новым источником биологически активных веществ.

Ключевые слова: вторичные метаболиты, морские грибы, голотурии, биологическая активность.

Специфические экосистемы, создающие экстремальные условия, способствуют формированию уникального метаболизма морских грибов. Одним из таких примеров являются грибы, ассоциированные с голотуриями.

В работе были изучены вторичные метаболиты грибов *Paragliomastix luzulae* КММ 4401, *Penicillium polonicum* КММ 4719 и *Trichoderma koningii* КММ 4751.

Детальное исследование метаболитного профиля гриба *Px. luzulae* КММ 4401 (голотурия *Eupentacta fraudatrix*) показало, что он продуцирует пептиды, родственные циклоспорину А, и ряд дитерпеновых гликозидов виресценозидов (рис. 1). Для некоторых виресценозидов была показана способность ингибировать образование биопленок бактериями *Staphylococcus aureus*.

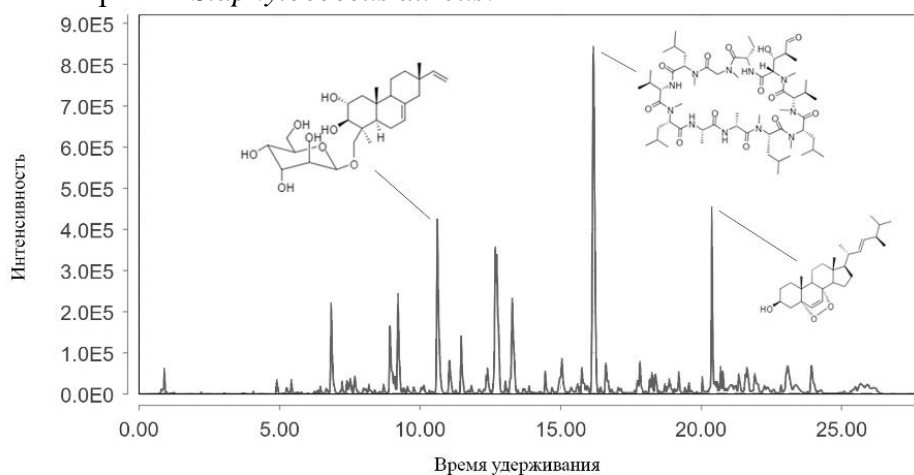


Рисунок 1. ВЭЖХ-МС хроматограмма культуры *Paragliomastix luzulae* КММ 4401

Из морского гриба *Penicillium polonicum* КММ 4719 (дальневосточный трепанг *Apostychorus japonicus*) был выделен алкалоид 3-О-метилвиридикатин, для которого впервые была показана кардиопротекторная активность и способность ингибировать активность бактериального фермента уреазы.

Таким образом, морские грибы, выделенные из голотурий, являются продуцентами перспективных биологически активных вторичных метаболитов.

Исследование поддержано грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019-2027 годы (соглашение № 075-15-2021-1052).

УДК 544.7

НЕКОВАЛЕНТНЫЕ НАНОГЛИКОКОНЬЮГАТЫ ФЛАВОНОИДОВ И НАНОБИОКОМПОЗИТЫ НА ИХ ОСНОВЕ: СТРОЕНИЕ, ВСТРЕЧНЫЙ СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ И БИМЕДИЦИНСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ

Сухов Б.Г.¹, Трофимов Б.А.²

¹Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3; email: boris_sukhov@mail.ru

²Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН
664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1

Аннотация. Установлено, что в живых системах водорастворимые полисахариды и практически не растворимые в воде биофлавоноиды могут существовать в виде нативных, хорошо растворимых в воде, нековалентных наногликоконъюгатов флавоноидов. На их основе легко получают разнообразные нанобиокомпозиции с комплексом физико-химических, биосовместимых и бионацеливающих свойств, перспективных для параллельной многоканальной терапии и диагностики (тераностики).

Ключевые слова: флавоноиды, полисахариды, нековалентные наногликоконъюгаты, тераностика.

Развивается методология [1] получения водорастворимых биосовместимых нанокомпозиций, представляющих собой инкапсулированные в макромолекулы различных полимеров [2-4] наночастицы нульвалентных металлов, халькогенов, металлохалькогенидов, других химических элементов и их соединений, а также органических веществ.

Нековалентное конъюгирование полисахаридов с биофлавоноидами в водных растворах сопровождается сдвигом потенциального кето-енольного равновесия от наблюдаемых исключительно енольных форм флавоноидов (дополнительно стабилизированных внутримолекулярной водородной связью) в сторону впервые детектируемых комплексом физико-химических методов, ранее не известных хиральных 1,2-дикето-форм. Эти обнаруженные хиральные высокореакционноспособные формы заставляют обратить на себя внимание как на один важнейший, не учитываемый ранее, канал реализации богатой биологической активности флавоноидов, а также как на новый путь обширной модификации флавоноидов по 1,2-дикето-группам, например, различными циклизациями. Будет обсуждаться встречный синтез подобных наноконъюгатов полисахаридов и флавоноидов, а также их использование для получения разнообразных гибридных неорганно-органических нанокомпозиций полисахаридов. Значительное внимание в докладе будет уделено особенностям строения, синтетическому и разнообразному тераностическому потенциалу новых водорастворимых гибридных неорганно-органических нанобиокомпозиционных материалов на основе нековалентных наноконъюгатов полисахаридов и флавоноидов.

Список литературы

1. Г.П. Александрова, Л.А. Грищенко, С.А. Медведева и др. // Физ. Мезомех. 2004. Т. 7. № S1-2. С. 139.
2. Г.Ф. Мячина, С.А. Коржова, Т.Г. Ермакова и др. // ДАН. 2009. Т. 427. № 6. С. 790.
3. M.V. Petrova, A.S. Kiryutin, A.A. Savelov et al. // Appl. Magn. Res. 2011. V. 41. No 2-4. P. 525.
4. Т.В. Ганенко, Я.А. Костыро, Б.Г. Сухов и др. // Патент РФ № 2462254. 2012.

УДК 544.165

**МНОГООБРАЗИЕ ФУНКЦИЙ ИНГИБИТОРОВ MDM2 В КОНТЕКСТЕ
РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ****Трибулович В.Г.**

*Лаборатория молекулярной фармакологии, Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический университет)
190013, г. Санкт-Петербург, Московский пр., 26; email: tribulovich@gmail.com*

Аннотация. В работе представлены основные направления использования ингибиторов MDM2, в том числе собственных разработок лаборатории, для терапии гиперпролиферативных патологий.

Ключевые слова: белок-белковое взаимодействие, p53, MDM, TАСnology, химерные соединения.

Ингибирование белок-белкового взаимодействия между супрессором опухоли p53 и его E3-убиквитин лигазой Mdm2 представляют собой привлекательную стратегию в борьбе с опухолями, демонстрирующими повышенную экспрессию последней. Интенсивные исследования в области поиска и разработки ингибиторов MDM2, а также детальное изучение механизма взаимодействия ингибирующих молекул с белковой мишенью [1], в конечном итоге способствовали тому, что несколько низкомолекулярных ингибиторов MDM2 в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний.

Тем не менее, в клинической практике одного только ингибирования MDM2 часто оказывается недостаточно для достижения долгосрочного подавления роста опухоли, что определяется мультифакторной природой раковых заболеваний. В связи с этим говорят о комбинированной терапии, в контексте которой часто упоминаются многообещающие комбинации ингибиторов MDM2 с химиотерапевтическими препаратами или другими таргетными агентами. Тот факт, что ингибиторы MDM2 являются платформой для разработки агентов, способных преодолеть резистентность, выработанную в ответ на применение широко используемых цитостатических препаратов [2], демонстрирует высокую актуальность дальнейшего изучения комбинированных терапевтических стратегий.

Не стоит забывать и о третьей ипостаси ингибиторов MDM2, как о структурной составляющей молекул PROTAC. При этом они могут выступать в качестве боеголовки, когда именно белок MDM2 должен стать предметом деградации, так и в качестве якоря, привлекая убиквитин-лигазную машинерию к гиперэкспрессируемому белку. Таким образом, за счет небольших изменений структуры низкомолекулярных ингибиторов MDM2 можно уточнить их функцию в целях терапии раковых заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект №23-13-00344.

Список литературы

1. M. Gureev, D. Novikova, T. Grigoreva, S. Vorona, A. Garabadzhiu, V. Tribulovich // Journal of Computer-Aided Molecular Design. 2020. Vol. 34. P. 55.
2. T. Grigoreva, A. Romanova, A. Sagaidak, S. Vorona, D. Novikova, V. Tribulovich // Bioorganic Medicinal Chemistry Letters. 2020. Vol. 30. Iss. 18. P. 127424.

КВАНТОВЫЕ ТОЧКИ В СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В МЕДИЦИНЕ

Туманов Ю.В.¹, Гладышев П.П.², Грибова Е.Д.²

¹*Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор, Роспотребнадзора, 630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область*

²*Государственный университет "Дубна", 1451980, Московская область, г. Дубна, 19*

Аннотация. В докладе представлены инновационные достижения в области наноматериалов нового поколения, такие как квантовые точки, в медицине.

Ключевые слова: наномедицина, квантовые точки, биомаркеры, углеродные квантовые точки (УКТ), фотодинамическая терапия, углеродные нанотрубки (УНТ).

Инновационные достижения в области наноматериалов нового поколения, таких как квантовые точки, за последние годы позволили разработать новые направления исследований в наномедицине, включающие тераностику, визуализацию, средства доставки лекарственных препаратов и их успешное применение в терапии различных заболеваний. КТ представляют значительный интерес в качестве альтернативы органическим красителям и флуоресцентным меткам, стали важным инструментом для отслеживания отдельных частиц и одиночных вирусов, и широко используются в областях биологии, вирусологии и медицины. Превосходная яркость и превосходная фотостабильность квантовых точек позволяют отслеживать их в течение длительных периодов времени с помощью низкой интенсивности лазера, что делает их особенно удобными для получения изображений. Также КТ нашли применение в области клинической диагностики и медицины в качестве флуоресцентных меток и фотосенсибилизаторов в составе лекарственных препаратов для фотодинамической терапии онкологических заболеваний. Разработка быстрых и чувствительных методов обнаружения антител, специфичных к вирусу (SARS-CoV-2), важный этап для сдерживания вспышки коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) и проведения антивирусной терапии. Другие углеродные наноматериалы, а именно УНТ, графен и его производные, широко изучались на доклиническом уровне в исследованиях в области терапии рака и показали многообещающие результаты в диагностике рака. ГКТ как донор электронов, так и акцептор электронов функционируют как тераностический агент и превосходный источник ROS. Кроме того, ГКТ и УКТ способны генерировать цитотоксические АФК путем преобразования биомолекул из нормальных видов, таких как $^3\text{O}_2$, в $^1\text{O}_2$, что делает их исключительными агентами ФДТ. Флуоресцентная визуализация с помощью углеродных точек нашла многофункциональное применение в визуализации рака, доставке лекарств, а также в отслеживании реакции на терапию. Различные типы MXenes и их композиты были разработаны для терапевтических применений, включая системы доставки лекарств, фототермическую терапию, фотодинамическую терапию, иммунотерапию. 2D-наноматериалы на основе графена, MoS₂, дихалькогениды переходных металлов и MXenes или их композитов оказались высокоэффективными противомикробными агентами.

Список литературы

1. Gladyshev P.P., Tumanov Y.V., Ibragimova S.A., Kouznetsov V.V., Gribova E.D. Russian Chemical Bulletin, 2018, 67(4), 600.

УДК 615.9

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАЗВЕДЕНИЙ ПРИРОДНЫХ ГУМАТОВ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КОЛЛОИДНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК И ПониЖЕНИЯ ТОКСИЧНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Тумасов В.Н.¹, Сыроешкин А.В.²

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, email: vntumasov@yandex.ru

²Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Аннотация. Применение гуматов позволяет повышать растворимость и биодоступность фармацевтических субстанций. Гуматы, являясь безопасной системой доставки лекарств, способны снижать острую токсичность действующих веществ.

Ключевые слова: острая токсичность, системы доставки лекарств, коллоидная стабильность, дисперсный состав, растворяющая способность.

Ранее было показано [1], что комплекс гуминово-фульвовых кислот (ГК) при разведении представляет собой стабильную коллоидную систему, способную включать в частицы дисперсной фазы молекулы фармацевтических субстанций. Таким образом удалось добиться повышения растворимости ксантонового гликозида мангиферина, а также кратно уменьшить размер частиц в растворе фавипиравира. В данной работе рассматривалось влияние нанодисперсных свойств разведений ГК на коллоидные характеристики растворов валината цинка. Таким образом, коллоидная стабильность, выражающаяся в значении полученного дзета-потенциала, оказалась значительно выше для раствора цинка валината в ГК, по сравнению с водным раствором. Удалось добиться значительного уменьшения размера частиц в растворе цинка валината, используя разведение ГК (1:800) как растворитель.

Гуминово-фульвовые кислоты, являющиеся естественным компонентом природных водоемов, не проявляют токсичности к эукариотическим организмам, как было показано на клеточном биосенсоре *Spirostomum ambiguum* [2]. В свою очередь инфузория *Spirostomum ambiguum*, является проверенным биообъектом для исследования острой токсичности [3]. Нами была исследована токсичность валината цинка в сравнительном анализе двух растворителей: воды и разведения ГК (1:800). Время жизни инфузории, находящейся в водном растворе валината цинка (0,25 ммоль/л) снижалось экспоненциально в координатах время – температура, изменяясь в среднем от 5 (при 24⁰С) до 1 минуты (при 30⁰С). При помещении *S. Ambiguum* в гуматный раствор валината цинка не было зафиксировано смертей в диапазоне температур от 24⁰С до 30⁰С. Таким образом мы обнаружили способ снижения острой токсичности фармацевтических субстанций и способ получения потенциальной лекарственной формы с заданными дисперсными характеристиками.

Список литературы

1. М.А. Морозова, В.Н. Тумасов, И.В. Казымова, Т.В. Максимова, Е.В. Успенская, А.В. Сыроешкин // *Pharmaceutics*. 2022 Т. 14. Н. 767
2. Гончарук В.В., Сыроешкин А.В., Злацкий И.А., Успенская Е.В., Орехова А.В., Левицкая О.В., Добровольский В.И., Плетенева Т.В. // *Журнал химии и технологии воды*/ 2017 Т.39, с. 97-102
3. Д.А. Галкина, О.А. Фаткулина, Д.Д. Огогоева, О.В. Левицкая, Е.В. Успенская, Т.В. Плетенева, А.В. Сыроешкин // *Innovare academics*/2023 Т.15 В. 4

УДК 612.62 + 612.822 + 615.03

НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЕ И НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ РЕСВЕРАТРОЛА ПРИ ДИСБАЛАНСЕ ЭСТРОГЕНОВ

Федотова Ю.О.

ФГБНУ Институт физиологии им И.П. Павлова РАН,
199034 г. Санкт-Петербург, Наб. Макарова, 6; julia.fedotova@mail.ru

Аннотация. Наши исследования свидетельствуют о способности транс-ресвератрола эффективно снижать нейрогормональные и нейрокогнитивные нарушения при дисбалансе эстрогенов.

Ключевые слова: ресвератрол, транс-ресвератрол, эстрогены, когнитивные функции, менопауза, женщины.

Ресвератрол, также известный как 3,5,4'-тригидроксистильбен, является растительным полифенолом с высокой биологической активностью, который широко изучен и известен как один из наиболее известных полифенолов, обнаруживаемых в природе [1]. С фармакологической позиции ресвератрол всегда ассоциировался с антиоксидантными свойствами, которые проявляются через предотвращение образования свободных радикалов и блокирование оксидативного стресса [1-3]. Недавние исследования также обращают внимание на эстрогеноподобные свойства ресвератрола, которые проявляются через взаимодействие с альфа- и бета-эстрогеновыми рецепторами, что придает ему более широкий спектр действия по сравнению с другими фитоэстрогенами [1,2]. В период менопаузы ресвератрол демонстрирует свои преимущества благодаря мощному эстрогеноподобному действию, которое положительно сказывается на проявлениях климактерического синдрома, таких как приливы и потеря минеральной плотности костей.

Нами был проведен ряд исследований, в которых были изучены фармакологические эффекты транс-ресвератрола на нейрогормональный и когнитивный статус самок крыс в условиях экспериментального дефицита эстрогена, обусловленного созданием как гипозэстрогенного состояния, так и состояния менопаузального и постменопаузального синдромов. В условиях различных экспериментальных моделей дисбаланса эстрогенов нами было найдено, что хроническое введение транс-ресвератрола выражено модулирует уровень половых гормонов в зависимости от его применяемой дозы и экспериментальной модели эстрогенодефицитного состояния. Наряду с этим, нами были также установлены значимые позитивные эффекты транс-ресвератрола на когнитивные дефициты и нарушенные способности к обучению у самок крыс с дефицитом половых гормонов в зависимости от применяемой дозы транс-ресвератрола.

Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о способности транс-ресвератрола эффективно снижать выраженность нейрогормональных и нейрокогнитивных нарушений при дисбалансе эстрогенов за счет комплексного воздействия на нейропатогенетическое звено патогенеза при гипозэстрогенных состояниях.

Список литературы

1. L.-X. Zhang, C.-X. Li, M.U. Kakar et al. //Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021. 143. 112164
2. J.A. Baur, D.A. Sinclair // Nat. Rev. Drug Discov. 2006. 5(6). 493-506.
3. J.C. Espin, M.T. Garcia-Conesa, F.A. Tomas-Barberan // Phytochemistry. 2007. 68(22-24). 2986-3008.

УДК 615.322:615.072

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО
ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ АВРАНА ЛЕКАРСТВЕННОГО****Фомина Ю.А., Калюта Т.Ю.**

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени
В.И. Разумовского» Минздрава России
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112; email: fominaya@mail.ru

Аннотация. В работе представлены результаты по стандартизации фармацевтических продуктов: травы, активной фармацевтической субстанции (экстракт сухой) и готовой лекарственной формы (таблетки) Аврана лекарственного. Ключевые слова: Авран лекарственный, Gratiola officinalis L., фармацевтическая разработка, лекарственный растительный препарат, стандартизация.

В настоящее время растительное сырье является объектом поиска биологически активных соединений. В медицинской практике оно широко используется для изготовления лекарственных препаратов, применение которых обусловлено их относительно высокой биологической активностью, а также комплексным действием на организм пациента. При производстве лекарственных растительных препаратов (ЛРП) в качестве исходных материалов могут применяться растительное сырье или промежуточные продукты из него, которые должны быть качественными и соответствовать Правилам надлежащей производственной практики ЕАЭС.

Одним из перспективных является Авран лекарственный (*Gratiola officinalis* L.) – растение семейства подорожниковые, достаточно широко распространен в Европейской части РФ и является компонентом противоопухолевого сбора Здренко. В ФГБОУ ВО «СарГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России разработан способ получения экстракта из травы аврана лекарственного, содержащего композицию биологически активных соединений, обладающего выраженным противоопухолевым действием, апробированного на клеточных культурах опухолей человека и на перевитых опухолях у животных [1]. В связи с этим разработка лекарственного препарата на основе экстракта аврана лекарственного являлась актуальной задачей.

Важным этапом при разработке ЛРП является стандартизация сырья и продуктов, полученных на его основе: травы аврана лекарственного, активной фармацевтической субстанции (АФС) и готовой лекарственной формы (ГЛФ). Для обнаружения основных групп БАВ и установления подлинности нами проведен комплексный анализ (качественные химические реакции, УФ-спектрофотометрия, ТСХ и ВЭЖХ). Для количественной оценки разработаны методики определения суммы флавоноидов в траве, АФС и ГЛФ Аврана лекарственного методом дифференциальной спектрофотометрии по реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом (III) в пересчете на лютеолин-7-глюкозид. Проведена валидационная оценка разработанных методик по показателям специфичность, линейность, прецизионность, внутрилабораторная прецизионность, правильность и робастность. Полученные результаты легли в основу нормативных документов качества на траву, АФС и ГЛФ Аврана лекарственного, в соответствии с принципами «сквозной стандартизации».

Список литературы

1. Н.В. Полуконова // Биологическая активность экстракта аврана лекарственного и его компонентов. Саратов: Сарат. гос. мед. ун-т, 2022. 356 с.

УДК 58.085

КУМАРИНЫ В РАСТЕНИЯХ *IN VIVO* И В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК *IN VITRO***Ханды М.Т.^{1,2}, Григорчук В.П.², Софронова А.К.³, Ulzibayar О.³, Adamu U.M.³, Горпенченко Т.Ю.^{2,3}**¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197022, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14; email:
maria.handi@pharminnotech.com²Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты
Восточной Азии ДВО РАН

690022, г. Владивосток, просп.100-летия Владивостока, 159

³Дальневосточный федеральный университет

690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10

Аннотация. Приводятся результаты многолетних исследований продуцентов кумаринов Дальнего Востока и их культур клеток. Изучены состав вторичных метаболитов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием и биологическая активность экстрактов растений. Получены культуры клеток *Phlojodicarpus sibiricus*, *P.villosus*, *Glehnia littoralis*, *Ammi visnaga*.

Ключевые слова: кумарины, пиранокумарины, культура клеток, вторичный метаболизм, биологическая активность.

Поиск новых сырьевых источников экономически ценных биологически активных веществ, в том числе, растительного происхождения, является важной задачей научно-технического развития страны. Вместе с тем, в мире каждый год исчезают 3 вида высших растений, это в 500 раз быстрее, чем естественное вымирание (Ledford, 2019). Одновременно, человечество безвозвратно теряет уникальные структуры природных соединений, которые могут стать решением при лечении многих заболеваний. В большом классе кумаринов – соединений с широкой биологической активностью, наиболее перспективными являются редкие формы, например, пиранокумарины. Это узкая группа вторичных метаболитов растений, содержащая ядро пирана, сконденсированное с кумарином в 4,5; 5,6; 6,7; 7,8-положениях. Пиранокумарины распространены исключительно в семействах зонтичных и рутовых, по одному виду в сем. каллофитовых и кизиловых, и используются в фармакологии. Высокое содержание пиранокумаринов описывалось у редкого (исчезающего) вида *P. sibiricus*, который занесен в Красные книги по всему ареалу произрастания. Альтернативных источников этих веществ в России нет. В настоящем исследовании изучался химический состав (ВЭЖХ-МС) близкородственных видов – *P. villosus* и *G. littoralis*. Изучалась антибактериальная и антираковая активность экстрактов корней трех видов. Виды значительно отличались по составу веществ, и по эффективности экстрактов. Поскольку все исследуемые виды имеют ограниченный ареал, получены и описаны культуры клеток *Phlojodicarpus sibiricus*, *P.villosus*, *Glehnia littoralis*, *Ammi visnaga*.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 124012200181-4).

Список литературы

1. Ledford H. World's largest plant survey reveals alarming extinction rate //Nature. 2019. V. 570. I. 7760. – P. 148-150.

УДК 615.017; 616-006.66

ОМЕПРАЗОЛ КАК СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ТРИЖДЫ НЕГАТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (НА ПРИМЕРЕ КУЛЬТУРЫ КЛЕТОК MDA-MB231)

**Хохлова О.А.¹, Гончаров Д.Б.¹, Андреевская С.Г.¹, Шевлягина Н.В.¹,
Жуховицкий В.Г.^{1,4}, Джаруллаева А.Ш.¹, Рыбалкина Е.Ю.², Хохлов И.А.³**

¹ФГБУ “НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи” МЗ РФ 123098 г. Москва, ул. Гамалеи-18; email: info@gamaleya.org, ²ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” МЗ РФ 115522 г. Москва, Каширское шоссе-23, ³СГМУ 634050 г. Томск, Московский тракт-2, ⁴ФГБОУ ДПО “РМАНПО” МЗ РФ 125993 г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1
olga.khokhlova@mail.ru

Аннотация. Водорастворимая натриевая соль омепразола уменьшает число внеклеточных везикул из кондиционной среды клеток MDA-MB231, но более всего утрачиваются наночастицы диаметром менее 50 нм.

Ключевые слова: омепразол, клеточная культура, ЭМ, НТА, везикулы, наночастицы.

Дистальные метастазы не поддаются лечению. В этом им помогает окружающая кислая среда, которую они создают через свои V-АТФазы - протонные насосы, находящиеся на внешних поверхностях и внутри метастатических клеток [1-4]. Экзосомы, одни из главных участников метастазирования, образуются внутри клеточных кислых мультивезикулярных тел (MVBs) [5]. Мы предположили, что омепразол, как ингибитор протонных насосов, блокируя поверхностные V-АТФазы MVBs, повышая pH их среды, будет приводить к уменьшению образования экзосом [6]. Для проверки этой гипотезы использовали омепразол-Na и клеточную культуру MDA-MB231. На последнем этапе растили клетки без эмбриональной сыворотки [7]. Кондиционные среды и контроля, и опыта были профильтрованы через ацетилцеллюлозные фильтры с порами 0.45, 0.22 и 0.1 мкм. Электронная микроскопия (ЭМ) и анализ траектории наночастиц (НТА) проб из 100 нм фильтратов показали, что омепразол достоверно уменьшал число везикул, продуцируемых метастатическими клетками, но еще более показательнее это было в отношении наночастиц размером меньше 50 нм - их количество снижалось более чем в 12 раз. Возможно, мы наблюдали утрату наночастиц, таких, как, недавно открытых супермеров и экзомеров, первые из которых участвуют в закислении среды [8]. Таким образом, омепразол значительно уменьшал количество везикул и наночастиц, продуцируемых метастатическими клетками. Омепразол не токсичен для нормальных клеток. Он успешно был применен для лечения дистальных метастазов у мышей, имеющих спонтанные опухоли рака молочной железы [9]. Все сказанное дает основание говорить о том, что омепразол может участвовать в лечении метастатического трижды негативного рака молочной железы.

Список литературы

- [1]. A. Hinton, S.R. Sennoune, S. Bond et al // Journal of Biological Chemistry. 2009. 284. 24. 16400.
- [2]. K. Cotter, J. Capecci, S. Sennoune et al // Journal of Biological Chemistry. 2015. 290. 6. 3680.
- [3]. I. Parolini, C. Federici, C. Raggi et al // Journal of Biological Chemistry. 2009. 284.49. 34211.
- [4]. E.P. Spugnini, G. Citro, S. Fais et al // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2010. 29. 44.
- [5]. H. Guo, M. Chitiprolu, L. Roncevic et al // Development Cell. 2017. 43. 716.
- [6]. Book: T. Koltai, S.F. Reshkin, S.Harguindey. // An innovative approach to understanding and treating cancer: targeting pH. 2020. F. Baltazar, D. Valente, J. Afonso et al. 417-450.
- [7]. B.M. Lehrich, Y. Liang, M.S. Fiandaca et al // Journal of Extracellular Vesicles. 2021. 10. e12061.
- [8]. Q. Zhang, D.K. Jeppesen, J.N. Higginbotham et al // Nature Cell Biology. 2021. 23. 1240.
- [9]. Y. Li, B-x. Ren, H-m Li et al // Acta Pharmacologica Sinica. 2022. 43. 1816.

УДК 579.222, 632.981

РАЗРАБОТКА СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ МЕТАБОЛИТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ГРИБОВ ДЛЯ БОРЬБЫ С ФИТОПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ**Цивилева О.М., Шатерников А.Н.**

*Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, ФИЦ «Саратовский научный центр РАН» (ИБФРМ РАН)
410049, г. Саратов, проспект Энтузиастов, 13; email: tsivileva_o@ibppm.ru*

Аннотация. Важная стратегия разработки антифитопатогенных средств микробного происхождения – использование в качестве продуцентов монокультур ксилотрофных макромицетов и их бинарных культур с ростостимулирующими бактериями.

Ключевые слова: высшие грибы, ксилотрофные базидиомицеты, бактериально-грибные культуры, антибактериальная активность, антифунгальная активность, биопрепараты, биопестициды

Изучение разнообразия метаболитов высших грибов - макромицетов актуально в связи с разработкой новых биопрепаратов на основе их внеклеточных метаболитов. Микосинтез антимикробных агентов имеет перспективу содействия решению проблемы поиска антибиотиков и биопестицидов нового поколения.

Проведена физиолого-биохимическая характеристика двойных культур ксилотрофных базидиомицетов *Flammulina velutipes*, *Ganoderma lucidum*, *Laetiporus sulphureus*, *Lentinula edodes*, *Pleurotus ostreatus* с бактериями. Изучены параметры, характеризующие видовые и штаммовые особенности физиологии роста макромицетов на питательных средах с бактериальными микросимбионтами родов *Azospirillum*, *Bradyrhizobium*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, в отношении погруженных культур. Контрольные эксперименты проводили с грибными монокультурами.

Охарактеризован биохимический отклик ксилотрофных базидиомицетов на воздействие бактерий в двойной культуре: количественно оценена (ГХ-МС, ВЭЖХ, ГЖХ) продукция вне- и внутриклеточных соединений в двойных бактериально-грибных культурах. Проведен хроматографический анализ метаболитов ксилотрофных базидиомицетов в системах с бактериями *Azospirillum baldaniorum*, *A. brasilense*, *Bradyrhizobium japonicum*, *Stenotrophomonas* sp., *Pseudomonas fluorescens* и *P. putida*.

Обнаружена высокая активность продуктов из внеклеточных метаболитов бинарных погруженных культур против фитопатогенов бактериального (*Micrococcus luteus*, *Pectobacterium carotovorum* subsp. *carotovorum*, *P. atrosepticum*, *Ps. fluorescens* и *Xanthomonas campestris*) и грибкового происхождения, сравнимая с широко применяемыми препаратами и коррелирующая с присутствием в изучаемых продуктах обсуждаемых в докладе низкомолекулярных соединений с антимикробной активностью. Потребность в разработке и внедрении новых экологически безопасных препаратов для борьбы с фитопатогенами не снижается, мировой тренд в рамках данного научного направления – "микробы для микробов". Результаты работы, будучи связанными с получением продуктов из съедобных и лекарственных грибов и полезных для сельского хозяйства бактерий, могут быть использованы при изготовлении инновационных экологически безопасных биопрепаратов.

Работа частично поддержана грантом Российского научного фонда (№ 22-24-00415).

УДК 615.322

ФИТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОСНОВОЙ ПЫЛЬЦЫ**Ширеторова В.Г.¹, Эрдынеева С.А.², Раднаева Л.Д.^{1,2}**¹*Байкальский институт природопользования СО РАН
670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; email: vshiretorova@rambler.ru*²*Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова
670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина 24а*

*Аннотация. Проведено фитохимическое исследование пыльцы растений рода *Pinus* - *P. sylvestris*, *P. sibirica*, *P. pumila*, установлены иммуномодулирующая, гепатопротекторная активность.*

Ключевые слова: сосновая пыльца, фармакологическая активность, биологически активная добавка, таблетки.

Интенсивный ритм жизни современного человека, которому сопутствуют стрессовые ситуации, физические и психоэмоциональные нагрузки на фоне ухудшения экологической обстановки среды обитания зачастую становится причиной снижения резистентности организма и, как следствие, ослабления иммунных механизмов его защиты. В этой связи задача поиска профилактических и лечебных средств растительного происхождения, отличающихся многосторонним и мягким воздействием на организм, хорошей переносимостью, отсутствием или минимальными побочными реакциями, остается актуальной. Одним из подходов к расширению ассортимента фармацевтических субстанций и фитопрепаратов является ввод в медицинскую практику растений, используемых в народной медицине, а также исследование видов растений, близких к официальным, обладающих достаточными запасами сырья

Целью работы являлось фитохимическое изучение пыльцы растений рода *Pinus* флоры Сибири и Дальнего Востока - *P. sylvestris*, *P. sibirica*, *P. pumila* и исследование ее фармакологической активности. Результаты проведенного исследования показали, что пыльца указанных видов сосен, произрастающих на территории Республики Бурятия, содержит широкий спектр биологически активных веществ (%): флавоноиды - 0,8-2,0; полифенольные соединения - 1,0-3,0; дубильные вещества - 0,8-2,4, протеин - 14,4-16,3 (в состав входят 17 аминокислот, из них 44-48% незаменимых), свободные аминокислоты - 2,2-3,7; аскорбиновую кислоту - 33,8-35,2 мг%; водорастворимые полисахариды - 4,1-5,4; пектиновые вещества - 1,7-1,8; гемицеллюлоза А - 2,2-2,6; гемицеллюлоза Б - 1,8-2,2. Установлено что для сосновой пыльцы характерно высокое содержание калия (8,2-17,1 г/кг), магния (850-1400 мг/кг), цинка (39-66 мг/кг) и меди (6,4-14,6 мг/кг). Фармакологическое изучение сосновой пыльцы было проведено в лаборатории экспериментальной фармакологии ИОЭБ СО РАН. Исследование иммуномодулирующих свойств сосновой пыльцы выявило ее эффективность по отношению к реакциям клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунного ответа при экспериментальном иммунодефиците, вызванном цитостатиком циклофосфамидом. Эффективность сосновой пыльцы сопоставима с действием препарата сравнения - «Эхинацея». Установлено, что сосновая пыльца оказывает умеренное гепатозащитное действие при токсическом гепатите.

Работа выполнена в рамках государственного задания БИП СО РАН с использованием оборудования ЦКП БИП СО РАН.

УДК 547.022.1:579.66

ВТОРИЧНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ МОРСКИХ ГРИБОВ: РАЗНООБРАЗИЕ, СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Юрченко А.Н., Юрченко Е.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук 690022, Владивосток, Проспект 100 лет Владивостока, 159; email: yurchenkoan@piboc.dvo.ru

Приводятся сведения об уникальных с точки зрения химической структуры вторичных метаболитах морских грибов, а также некоторых соединениях, обладающих значимой биологической активностью.

Ключевые слова: морские грибы, вторичные метаболиты, структура, биологическая активность.

Морские грибы являются продуцентами вторичных метаболитов, зачастую характеризующимися уникальными структурами. Среди собранных в Коллекции морских микроорганизмов ТИБОХ ДВО РАН штаммов в результате многолетних исследований были обнаружены перспективные продуценты таких соединений. Так, из гриба *Amphichorda* sp. КММ 4639 были выделены не имеющие аналогов пиран-содержащие поликетиды, полигидроксилированные хромоновые производные с 1,3,5 – ортоацетатным и хлороалленовым фрагментами. Гриб *Penicillium antarcticum* КММ 4685 продуцировал целый ряд меротерпеноидов с уникальными 6/5/6/6, 6/5/6/5/6 и 6/5/6/5 полициклическими системами, а облигатный морской микромизет *Asteromyces cruciatus* КММ 4696 способен синтезировать единственное в своем роде антрахиноновое производное с 6/6/5-циклической системой.

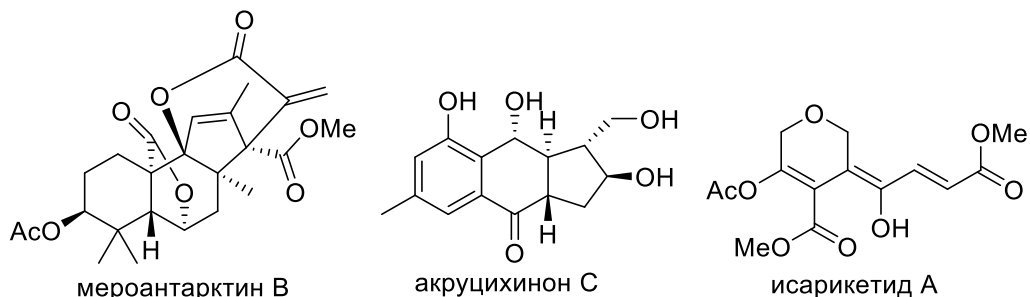


Рисунок 1 – Примеры уникальных вторичных метаболитов грибов из Коллекции морских микроорганизмов.

Вторичные метаболиты морских грибов обладают разнообразной биологической активностью: антимикробной, цитотоксической, цитопротекторной. Некоторые из изученных соединений могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для разработки лекарственных препаратов.

Исследование поддержано грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019-2027 годы (соглашение № 075–15-2021-1052).

ПОСТЕРНЫЕ ДОКЛАДЫ

УДК 577.112.6:615.22

МЕТИЛИН УЛУЧШАЕТ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА КРЫС ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ ДИАБЕТЕ

Авдеев Д.В., Студнева И.М., Веселова О.М., Доброхотов И.В., Серебрякова Л.И., Палькеева М.Е., Молокоедов А.А., Сидорова М.В., Писаренко О.И.

*ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» МЗ РФ,
121552, г. Москва, ул. им. ак. Е.И. Чазова 15а,*

Аннотация. Метилин (М), структурный аналог апелина-12, предотвращает гипергликемию и нарушения биоэнергетики кардиомиоцитов при стрептозотоциновом (СТЗ) диабете у крыс. Результаты указывают на важную роль М в защите сердца от сахарного диабета (СД) I типа.

Ключевые слова: метилин, диабет, сердце крысы, дисфункция митохондрий, энергетическое состояние миокарда.

Метилин - (N^αMe)Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe (М) получен автоматическим твердофазным синтезом (ТФС) с использованием Fmoc-методологии по оптимизированной методике. Для отщепления Fmoc-группы в ходе ТФС вместо пиперидина успешно применили менее токсичный пиперазин. Очистка М проведена методом ВЭЖХ, его структура охарактеризована с помощью ¹H-ЯМР (спектрометр WH-500 Bruker 500 МГц) и масс-спектрометрии (прибор Amazon «Bruker Daltonik GmbH»).

Введение М крысам Вистар (150 нмоль/кг/день 2 недели, в/б), получавшим СТЗ (60 мг/кг, в/в) снижало уровень глюкозы в крови у диабетических животных и улучшало параметры энергетического состояния миокарда на тканевом и митохондриальном уровне. Под действием метилина повышалось содержание фосфокреатина (ФКр), предотвращалась потеря общего креатина ($\Sigma\text{Кр}=\text{ФКр}+\text{Кр}$) и восстанавливалось сниженное отношение ФКр/АТФ в сердце до пред-диабетического уровня. Устранение потерь $\Sigma\text{Кр}$ под действием М сочеталось с увеличением функционального сопряжения митохондриальной креатинкиназы с окислительным фосфорилированием у крыс, получавших СТЗ. Этому соответствовало увеличение дыхания митохондрий (МХ) в АДФ-стимулированном состоянии 3 и увеличение дыхательного контроля - показателя полезного действия МХ, характеризующего соотношение между скоростью фосфорилирующего и нефосфорилирующего дыхания.

Помимо нарушений биоэнергетики, повреждающее действие СТЗ диабета на сердце крыс сопровождалось нарушением целостности мембран кардиомиоцитов. Об этом свидетельствовало увеличение активности креатинкиназы-МВ (КК-МВ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в плазме. Повышенные уровни циркулирующих КК-МВ и ЛДГ являются маркерами сердечно-сосудистого риска и повреждения миокарда. Введение М крысам с диабетом сохраняло целостность мембран кардиомиоцитов, что проявлялось в снижении активности обоих сердечных маркеров в плазме до исходных уровней.

Мы полагаем, что использование протеолитических стабильных модифицированных пептидных агонистов рецептора апелина APJ может быть перспективной фармакологической стратегией защиты сердца при СД I типа.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Минздрава РФ (рег. № НИОКТР 123020600073-4).

УДК 547.789.3

МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ ПСЕВДТИОГИДАНТОИНА**Андреева В.В., Рамш С.М.***Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет)**190013, г. Санкт-Петербург, Московский просп., 26; email: sramsh@technolog.edu.ru*

Аннотация. Представлены механизмы образования псевдотиогидантоина из тиомочевины и монохлоруксусной кислоты. Эти механизмы различны в зависимости от субстрата циклизации – изотиурониевая соль или соответствующее ей основание.

Ключевые слова: псевдотиогидантоин, тиомочевина, монохлоруксусная кислота, тетраэдрический интермедиат, кислотный катализ.

Тиазолидин-4-он является молекулярным каркасом, ассоциированным с разнообразными видами биологической активности. Псевдотиогидантоин (ПТГ) относится к наиболее важным представителям этого скаффолда. У его производных выявлены разнообразные фармакологические эффекты [1]. В то же время ПТГ – циклическая изотиомочевина с эндоциклическим атомом серы, т. е. его можно отнести к еще одному важному скаффолду, представляющему интерес прежде всего благодаря наличию у циклических изотиомочевин антигипоксических свойств [2, 3].

То, что взаимодействие тиомочевины с монохлоруксусной кислотой приводит к ПТГ, известно уже полтора столетия [4], но сведения о механизмах циклизации промежуточных ациклических продуктов алкилирования в ПТГ или его гидрохлорид (ПТГ-ГХ) единичны и противоречивы. По результатам собственных экспериментов и с учетом литературных данных предлагаются вероятные механизмы циклизации.

Алкилирование ТМ МХУК приводит к изотиурониевой соли – гидрохлориду псевдотиогидантоиновой кислоты (ПТГК-ГХ). В воде эта соль гидролизует до HCl и псевдотиогидантоиновой кислоты (ПТГК), которая ни в чем не растворима. Эта кислота циклизуется в ПТГ только в нецвиттерионной таутомерной форме (ТФ) и только в условиях кислотного катализа, причем катализ возможен как на стадии образования тетраэдрического интермедиата (ТИ), так и на стадии его дегидратации.

В спиртах и апротонных растворителях продуктом циклизации ПТГК-ГХ является ПТГ-ГХ, причем циклизуется также только нецвиттерионная ТФ ПТГК (ПТГК и HCl образуются в результате диссоциации ПТГК-ГХ). В этом случае процесс циклизации нецвиттерионной ТФ ПТГК нельзя рассматривать как каталитический. Протон может присоединиться к карбонильной группе нецвиттерионной ТФ ПТГК, затем образуется протонированный ТИ, дегидратация которого приводит к ПТГ-ГХ. Альтернативный и более вероятный механизм предполагает образование ТИ, его протонирование и дегидратацию протонированного ТИ в ПТГ-ГХ. В обоих случаях в результате циклизации нецвиттерионной ТФ ПТГК протон стехиометрически связывается с гидроксид-ионом, т. е. выступает в роли реактанта, а не катализатора.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки РФ (госзадание FSEN-2023-0002).

Список литературы

1. A. Verma, S.K. Saraf // Eur. J. Med. Chem. 2008. Vol. 43. No. 5. P. 897.
2. E.V. Nurieva, A.A. Alexeev, O.N. Zefirova // Chem. Heterocycl. Compd. 2021. Vol. 57. No. 9. P. 889.
3. С.Я. Проскураков, А.Г. Конопляников, В.Г. Скворцов и др. // Усп. химии. 2005. Т. 74. № 9. С. 939.
4. J. Volhard // Liebigs Ann. Chem. 1873. Bd. 166. Heft 3. S. 383.

УДК 577.18

ВЫДЕЛЕНИЕ И УСТАНОВЛЕНИЕ СТРУКТУРЫ РОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ ГРАМИЦИДИНА С**Андреева Д.В.¹, Соловьева С.Е.¹, Малютина Н.М.¹, Затонский Г.В.¹,
Тихомиров А.С.¹, Щекотихин А.Е.¹**¹*НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе
119021, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 11; email: andreeva.chemie@gmail.com*

Аннотация. Разработан метод хроматографического разделения антибиотического комплекса грамицидина С, позволивший получить индивидуальные образцы антибиотика и двух примесей, являющихся гомологами грамицидина С.

Ключевые слова: пептидные антибиотики, грамицидин С, методы очистки, ВЭЖХ, родственные примеси.

Бактериальные инфекции представляют серьезную проблему здравоохранения РФ и других стран мира. Декапептидный антибиотик грамицидин С, активный в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, является эффективным средством лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта, гнойных ран, язв, ожогов [1]. Несмотря на более чем 80-ти летнюю историю клинического применения грамицидина С, структура и фармакологические свойства минорных компонентов, образующихся при ферментации продуцента этого антибиотика *Bacillus brevis var. G.- B*, мало изучены [2]. Анализ антибактериальных и токсикологических характеристик чистых образцов субстанции и родственных примесей важны для разработки нормативной документации и контроля качества производимой фармацевтической субстанции грамицидина С.

Первоначально была разработана методика количественного анализа грамицидина С и родственных примесей с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В результате оптимизации параметров разделения было установлено, что ранее полученный стандартный образец (СО) фармацевтической субстанции грамицидина С содержит около 5% трудноотделимой родственной примеси. Адаптация методики для препаративного разделения компонентов антибиотика-сырца методом ВЭЖХ позволила получить грамицидин С с чистотой >99%, а также выделить в индивидуальном виде два минорных компонента антибиотического комплекса. Структура новых соединений установлена с помощью комплекса методов ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI-HRMS): ими оказались гомологи грамицидина, что, вероятно связано с низкой селективностью пептидил-синтетазного комплекса штамма-продуцента, используемого для промышленного биотехнологического производства субстанции.

На основе полученных результатов будут подготовлены стандартные образцы грамицидина С и двух его родственных примесей, а также изучено их антимикробное и гемолитическое действие.

Исследования выполнены в рамках поисковых исследований, поддержанных Министерством науки и высшего образования РФ.

Список литературы

1. L.H. Kondejewski, S.W. Farmer, D.S. Wishart, R.E. Hancock, R.S. Hodges // Int. J. Pept. Protein. Res. 1996. V. 47. № 6. P. 460.
2. B.G. Andryukov, N.N. Besednova, T.S. Zaporozhets // Antibiot. Chemotherapy. 2022. V. 67. P. 85.

УДК 615.9:615.322

**ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО
(*CICHORIUM INTYBUS L.*) НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ
ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

Бабенко А.Н., Крепкова Л. В.

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»,
117216, Москва, улица Грина, дом 7, стр.1; e-mail: vilarnii@mail.ru*

Аннотация. Показано, что сухой экстракт травы цикория обыкновенного не оказывал токсического влияния на способность самцов к оплодотворению, на развитие полученного потомства, стимулировал сперматогенез.

Ключевые слова: Cichorium intybus L., крысы, беременность, сперматогенез, репродуктивная функция

Одним из перспективных растений для создания на его основе лекарственных средств, нормализующих функцию печени, является цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus L.*). В ФГБНУ ВИЛАР из травы цикория обыкновенного получен экстракт сухой ЦОТЭС), химический состав которого представлен гидроксикоричными кислотами, оксикумаринами и флавоноидами. Полученный экстракт был стандартизован по содержанию фенольных соединений, в пересчете на цикориевую кислоту [1-3].

Целью нашего исследования являлось изучение влияния ЦОТЭС на репродуктивную функцию крыс-самцов при его внутрижелудочном введении в течение 60-и дней в дозах 100, 500 и 1000 мг/кг до спаривания с интактными животными.

Введение ЦОТЭС в испытанных дозах самцам крыс до спаривания с интактными самками не снижало их способности к оплодотворению. Исследуемый экстракт не вызывал увеличения показателей пред- и постимплантационной гибели по сравнению с контрольной группой. Беременные самки, полученные после спаривания с самцами, которым вводили исследуемый экстракт, родили здоровых крысят.

Обследование этого потомства в тестах для изучения эмоционально-двигательного поведения и способности к тонкой координации движений не выявило различий с потомством, полученным от интактных (контрольных) крыс.

Оценка влияния цикория обыкновенного травы экстракта сухого на гонады крыс-самцов показала, что повторные введения ЦОТЭС в дозах 100, 500, 1000 мг/кг способствовали статистически значимому увеличению общего количества и количества подвижных форм сперматозоидов, увеличению уровня тестостерона, что свидетельствует о стимулирующем действии изученного экстракта на сперматогенез.

Список литературы

1. О. Л. Сайбель, А. И. Радимич, Т. Д. Даргаева, И. А. Лупанова, Е. В. Ферубко, Е. Н. Курманова, И. А. Мартынчик // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2021. 10(4). С.36–45.
2. L.V. Krepkova, A.N. Babenko, S.V. Lemyaseva, O.L. Saybel, C.M. Sherwin, E.Y. Enioutina // Pharmaceuticals (Basel). 2023.P.16.
3. И.А. Лупанова, П.Г. Мизина, Н.С. Ионов, В.В. Поройков, А.И. Хлебников, И.А. Мартынчик // Биофармацевтический журнал. 2022. Т. 14 (5). С.8-18.

УДК 615.22

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА СОЕДИНЕНИЯ АЛМ-802**Барчук В.В.¹, Цорин И.Б.¹, Зинченко В.П.², Столярук В.Н.¹, Вититнова М.Б.¹,
Крыжановский С.А.¹**

¹ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий" 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8;
email: barchukov_vv@academpharm.ru

²ФГБУН «Институт биофизики клетки Российской академии наук», г. Пущино

Аннотация. Показано, что соединение АЛМ-802 обладает антиаритмической и противоишемической активностью. Установлено, что вещество блокирует трансмембранные потенциалзависимые Na⁺ и K⁺-каналы.

Ключевые слова: АЛМ-802, кардиопротекторы, антиаритмическая и противоишемическая активность, ионные каналы.

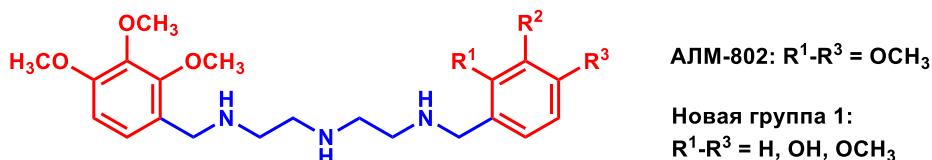
Летальность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает первое место в мире в структуре общей смертности. В связи с этим поиск и внедрение в клиническую практику новых антиаритмических и противоишемических средств представляется актуальной задачей. В ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий" в ряду производных алкоксифенилтриазаалканов было выявлено соединение АЛМ-802, обладающее выраженной антиаритмической и противоишемической активностью. На моделях аконитиновой, хлоридкальциевой, хлоридбариевой и реперфузионных нарушений ритма сердца это вещество (2 мг/кг в/в) показало выраженную активность, сравнимую или превосходящую эффективность эталонных препаратов прокаинамида, верапамила и амиодарона. В экспериментах на модели субэндокардиальной ишемии у крыс соединение АЛМ-802 по своей антиишемической активности как минимум не уступает эталонному препарату верапамилу. В экспериментах *in vitro* методом пэтч-кламп установлено, что АЛМ-802 (69,8 мкМ) блокирует трансмембранные потенциалзависимые Na⁺ и K⁺-каналы и не влияет на активность Ca²⁺-каналов, при этом соединение имеет большее средство к K⁺-каналам. Исходя из вышеизложенного, можно полагать, что соединение АЛМ-802 сочетает в себе свойства антиаритмических средств IA или IC и III классов по E.M. Vaughan Williams. С помощью зонда Fura-2 продемонстрировано, что АЛМ-802 во время деполяризации препятствует повышению концентрации ионов Ca²⁺ в цитозоле. Так как соединение АЛМ-802 не влияет на активность Ca²⁺-каналов, можно предположить, что уменьшение под его влиянием Ca²⁺-ответа при деполяризации мембраны обусловлено блокадой соединением АЛМ-802 выброса ионов Ca²⁺ из цистерн саркоплазматического ретикулума. В опытах на изолированной полоске миокарда показано, что АЛМ-802 (5x10⁻⁵М) полностью блокирует положительную инотропную реакцию полоски на кофеин, являющийся агонистом RyR2-рецепторов. В экспериментах *in vivo*, выполненных на трансляционной модели постинфарктной хронической сердечной недостаточности, показано, что курсовая терапии соединении АЛМ-802 способствует уменьшению размеров левого желудочка сердца (ЛЖ) и росту его инотропной функции.

Таким образом, АЛМ-802 является перспективным соединением для разработки нового эффективного кардиопротективного средства.

УДК 615.22

ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ КАРДИОТРОПНЫХ СВОЙСТВ N¹-БЕНЗИЛ-N²-(2-((2,3,4-ТРИМЕТОКСИБЕНЗИЛ)АМИНО)ЭТИЛ)ЭТАН-1,2-ДИАМИНОВ**Барчукова Е.И., Воробьева Т.Ю., Бирюкова В.Е., Пантилеев А.С., Цорин И.Б., Вититнова М.Б., Ребеко А.Г., Крыжановский С.А.***ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий" 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8; email: barchukova_ei@academpharm.ru**Аннотация. Синтезирована новая группа несимметричных аналогов потенциального кардиопротектора АЛМ-802, в ряду которых выявлены вещества с антиаритмическими и антиишемическими свойствами.**Ключевые слова: противоишемическая и антиаритмическая активности, биароматические соединения, мультитаргетные кардиопротекторы, АЛМ-802.*

В рамках программы исследований по поиску потенциальных кардиопротекторных средств с мультитаргетным механизмом действия в группе биароматических соединений с линейным линкером, развиваемой в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» [1], была сконструирована и синтезирована группа несимметричных аналогов потенциального кардиопротектора АЛМ-802 – N¹-бензил-N²-(2-((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил)-этан-1,2-диаминамов (**1**). Изучены противоишемическая и антиаритмическая активности новых соединений, а также оценены их расчетные фармакокинетические характеристики.

**Рисунок 1.** Общая формула соединений **1** з нс1

Установлено, что ключевую роль во всех видах активности соединений группы **1** играет 2,3,4-триметоксифенильная группа, используемая в качестве одного из ароматических фармакофоров. Наличие второй ароматической группы также важно, так как ее удаление приводит к исчезновению кардиотропной активности. В то же время, строение второго ароматического фрагмента в большинстве использованных моделей оказывает существенно меньшее влияние на целевую активность соответствующих соединений, так как достаточно широкое варьирование заместителей в этой группе приводит к сохранению основных видов активности. При этом в модели аконитиновой аритмии активными были все биароматические вещества, за исключением соединений с незамещенной фенильной группой и ванилиновой группой, а в модели реперфузионных аритмий более активными оказались соединения с *мета*-метокси группами в ароматических фармакофорах. Анализ расчетных фармакокинетических параметров соединений группы **1** в целом показал их сходство с таковыми для АЛМ-802. При этом лучшими характеристиками обладали моно-метоксизамещенные производные и незамещенное соединение.

Список литературы

1. Г.В. Мокров, А.М. Лихошерстов, В.В. Барчуков и др. // Хим.-фарм. ж. 2019. Т. 53. № 6. С. 16.

УДК 543.4

УГЛЕРОДНЫЕ КВАНТОВЫЕ ТОЧКИ, КАК МЕТКИ В ПОЛЯРИЗАЦИОННОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОМ ИММУНОАНАЛИЗЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКА

**Бейлинсон Р.М., Борисова Р.А., Явишева А.А., Лопатко Н.Ю., Медянцева Э.П.
Заиров Р.И., Еремин С.А.**

*Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, Казань, Кремлевская 29/1, E-mail: rvarlamo@mail.ru*

Диклофенак – нестероидный, противовоспалительный препарат, хорошо зарекомендовавший себя как анальгетик, показанный для лечения острой и хронической боли. В то же время распространенные побочные эффекты данного препарата включают проблемы с желудочно-кишечным трактом и кровотечение, длительное применение диклофенака может вызвать негативные последствия для сердца. Также препарат нашел свое применение в ветеринарии при лечении крупного рогатого скота. Поэтому его содержание в пищевых продуктах, объектах окружающей среды и биологических жидкостях следует строго контролировать.

Для идентификации диклофенака разработан конкурентный вариант флуоресцентно-поляризационного иммуноанализа, отличительной особенностью которого является использование индикатора с флуоресцентной меткой. В основе метода лежит конкурентное связывание искомого вещества – антигена и трейсера (аналита, меченного флуоресцентной меткой) с ограниченным числом центров связывания специфических антител.

В работе для варианта ПФИА впервые предложены в качестве флуоресцентных меток углеродные квантовые точки, обладающие эмиссией в зеленой области спектра, что расширяет возможности данного метода при определении аналитов в водных растворах и коллоидных системах. Конкурентное связывание антигена с ограниченным числом сайтов связывания специфических антител при использовании предложенных меток позволило существенно расширить диапазон измеряемых концентраций и снизить его нижнюю границу.

Ядро углеродных квантовых точек состоит из атомов углерода, а поверхность образована различными органическими функциональными группами: аминными, карбонильными, гидроксильными и альдегидными. Наличие таких функциональных групп делает возможным использовать их для создания флуоресцентной метки при определении диклофенака

Для обеспечения максимального значения аналитического сигнала были подобраны разведения трейсера и антител. Согласно полученным значениям поляризации флуоресценции оптимальное разведение трейсера составило 1:10, а концентрация антител — 4×10^{-2} мг/мл, рабочий буферный раствор – боратный с рН 8.9 ± 0.1 . Оптимальное время инкубации иммунного комплекса трассер-антитело составляло 5 мин. Линейный диапазон калибровочной зависимости поляризации флуоресценции от концентрации аналита для предложенного метода составил 1×10^{-12} – 1×10^{-8} М, c_n 5×10^{-13} . Проведено сопоставление полученных результатов с полученными ранее данными, где в качестве флуоресцентной метки использовали флуоресцеин.

Разработанные методики апробированы в анализе пищевых продуктов (молоко) и в анализе биологических жидкостях (урина). Погрешность определения не превышает 0.075.

УДК 547.853.3:615.244

КСИМЕДОН И ЕГО МОДИФИКАЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ КРЫС

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

*Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленное
структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН
420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8; email: gregoir4@gmail.com*

Аннотация. Данное исследование посвящено изучению гепатопротекторной активности производного пиримидина Ксимедона и его модификаций.

Ключевые слова: Ксимедон, производные пиримидина, гепатопротекторы, фиброз, печень.

Заболевания печени, в особенности цирроз и гепатокарцинома, являются серьезной проблемой здравоохранения [1]. Поэтому поиск эффективных гепатопротекторов, способных восстанавливать ткань печени является важной задачей. Молекулярной платформой для создания новых гепатопротекторов может служить отечественный лекарственный препарат Ксимедон (1,2-дигидро-4,6-диметил-1-N-(2-гидроксиэтил)пиримидин-2-он), далее (1). Таким образом, целью данной работы была модификация (1) и изучение гепатопротекторных и антифиброзных свойств полученных соединений.

В работе применялись методы *in vitro*: на гепатоцитоподобной клеточной линии *Chang liver* изучалась цитотоксичность, цитопротекторная активность. Также применялись и методы *in vivo*: моделирование заболеваний печени на животных (CCl₄-индуцируемый токсический гепатит), с последующими гистологическими, биохимическими и молекулярными анализами.

Показано, что присоединение алкильных радикалов с разным числом метиленовых групп к С₅ пиримидинового кольца (1) повышает цитотоксичность и нивелирует цитопротекторные свойства у новых соединений. «Сдвигание» соединения (1) через сложноэфирный мостик приводит к снижению гепатопротекторной активности нативной молекулы в *in vitro* и *in vivo* моделях. При этом нативная молекула (1) предотвращает развитие фиброза, снижая уровень коллагеновых волокон в 3 раза по сравнению с контрольной группой, при профилактическом лечении фиброза печени крыс [2], но не способствует ремоделированию коллагена при лечении фиброза печени крыс. Кроме того, (1) не влияет на уровень провоспалительного фермента циклооксигеназы-2, который коррелирует с развитием фиброза печени.

Таким образом, в нашей работе было показано, что повышение липофильности (1) или «сдвоение» его молекулы не приводит к усилению гепатопротекторных свойств, что, по-видимому, связано с видоизменением активного центра молекулы. Однако (1) обладает антифиброзным эффектом, но не влияет на уровень провоспалительного фермента циклооксигеназы-2.

Данное исследование выполнено в рамках государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

Список литературы

1. Н. Devarbhavi et al. // J. Hepatol. 2023. Т. 79. № 2. С. 516-537.
2. Г.П. Беляев и др. // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. 2023. Т. 165. № 2. С. 175–189.

УДК 547.415.3:615.014.425

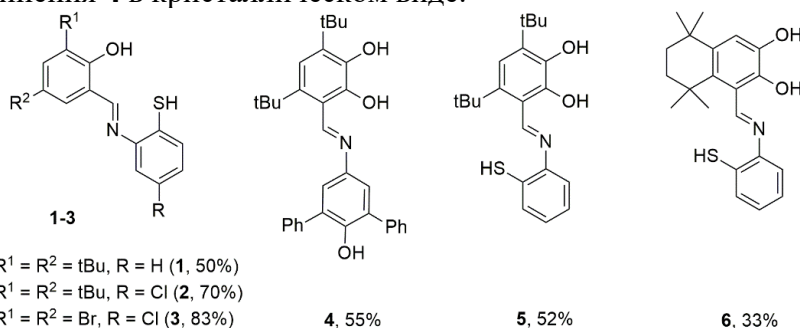
ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСНОВАНИЯ ШИФФА С РЕДОКС-АКТИВНЫМИ ГРУППАМИ: СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ**Бурмистрова Д.А., Поморцева Н.П., Половинкина М.А., Берберова Н.Т., Смолянинов И.В.***Астраханский государственный технический университет
414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 16/1; email: d.burmistrova@astu.org*

Аннотация. Исследованы антиоксидантные и антирадикальные свойства полифункциональных оснований Шиффа, содержащих фрагменты (тио-)фенола, пространственно-затрудненного пирокатехина.

Ключевые слова: основания Шиффа, пирокатехины, фенолы, антиоксиданты, антирадикальная активность

Поиск новых эффективных антиоксидантов, способных предотвращать развитие окислительного стресса в организмах гидробионтов, остается актуальным вопросом на стыке органической, биологической химии и гидробиологии.

Синтезированы полифункциональные основания Шиффа **1-6**, содержащие фрагменты замещенных фенолов, тиофенолов, пространственно-затрудненных пирокатехинов, с выходом 33-83% (Схема 1), исследована их антирадикальная и антиоксидантная активность в реакциях с синтетическими радикалами (ДФПГ, АБТС⁺), в CUPRAC-тесте. Методом рентгеноструктурного анализа установлена молекулярная структура соединения **4** в кристаллическом виде.

*Схема 1*

Антирадикальную активность соединений по отношению к ДФПГ-радикалу оценивали по показателю EC_{50} , который характеризуется широким диапазоном значений (13.0–42.1 мкмоль/л). Наименьшей величиной EC_{50} среди исследуемых соединений обладает основание Шиффа **3** с фрагментом дибромзамещенного фенола. Показатель эффективности антирадикального действия АЕ, учитывающий величину EC_{50} и время достижения равновесного состояния, принимает максимальное значение в случае соединения **5**. Наличие атома хлора в тиофенольном кольце соединения **2** положительно сказывается на его антиоксидантных свойствах по сравнению с незамещенным аналогом **1**. Антиоксидантную активность в CUPRAC- и АБТС-тестах определяли в эквивалентах Тролокса. Наибольшей электронной емкостью в реакции с АБТС⁺, комплексом меди(II) характеризуются основания Шиффа **4** и **5**, содержащие пирокатехиновый и (тио)фенольный фрагменты.

Работа выполнена в рамках НИОКТР ФАР (№ гос. регистрации 124041100136-5).

УДК 615.076.7

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНИМОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЯВЛЕНИЙ БИОЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ГРИБОВ

Васильев В.О., Новикова В.В.

ФГБОУ ВО «Пермская фармацевтическая академия» Минздрава РФ,
ул. Полевая д. 2 г. Пермь, 614081, Россия email: vasilev20100@yandex.ru

Аннотация. Изучение противомикробной активности (ПМА) новых продуктов природного происхождения с помощью методов, основанных на люминесценции, перспективно для медицины и фармакологии. Цель — установить возможность использования данных методов для определения минимальных подавляющих концентраций (МПК) новых соединений, сравнивая их с традиционными методами.

Ключевые слова: скрининг, биолюминесценция, противомикробная активность, МПК, экстракты грибов

Исследования проводили со спиртовыми экстрактами шляпочных грибов, которые были получены специалистами ФГБОУ ВО «СПХФУ» [3]. Чтобы изучить ПМА веществ в отношении эталонного штамма *Escherichia coli* ATCC 25922, применялся метод микроразведений [3]. Для оценки влияния грибных экстрактов на уровень биолюминесценции использовался штамм *Escherichia coli* commune lux+ [1]. Измерения свечения люминесценции проводили на микропланшетном ридере DTX 880. Анализировали, как исследуемые вещества способны подавлять свечение бактерий *E. coli* commune lux+ по сравнению с контрольной культурой, которая не подвергалась воздействию этих веществ. Затем сравнивали МПК в отношении *Escherichia coli* ATCC 25922, установленные классическим методом (с учетом высева на питательные среды), и степень подавления свечения люминесцирующих бактерий. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.5 (разработчик - ООО "Статтех", Россия) и Excel 2010. Статистическая оценка с использованием t-критерия Стьюдента показала, что степень подавления люминесценции не соответствует количеству микроорганизмов в образце: угнетение свечения при наличии единичных колоний (усредненные значения) составило 97,19%, при сплошном росте – 92,71%, различия не значимы ($p = 0,066$). Таким образом, сопоставление классического и биолюминесцентного методов определения ПМА на примере экстрактов шляпочных грибов выявило отсутствие корреляции между угнетением свечения и ростом исследуемых штаммов. Это ограничивает использование метода для определения МПК новых соединений природного происхождения.

Список литературы

1. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012. 944 с.
2. Пшеничнов Р.А., Масленникова И.Л., Никитина Н.М. Микробиолюминесценция (оптимизация сенсоров и расширение сферы использования реакции) / Перм. гос. техн. ун-т. - Пермь, 2005. - 76 с.
3. Уэйли А. К. Скрининг противомикробной и антиоксидантной активности шляпочных грибов, произрастающих в Ленинградской области / А. К. Уэйли, А. О. Уэйли, В. В. Новикова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 111-125.

УДК 541.127: 547.466

ТВЕРДОФАЗНОЕ ТЕРМИЧЕСКОЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ ГЛУТАМИНОВОЙ И ПИРОГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТ

Васина Я.А.

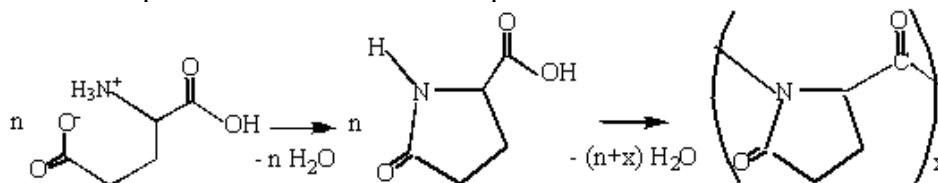
Нижегородский государственный архитектурно-строительный университет, 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Ильинская, д.65, e-mail:vasinayanina@yandex.ru

Исследовано термическое превращение L-глутаминовой и пироглутаминовой кислот в вакуумированной системе постоянного объема в интервале температур 170-210 °С с образованием полилактама.

Ключевые слова: глутаминовая кислота, пироглутаминовая кислота, полилактам, кинетика, термическое превращение.

Для синтеза олигомеров и сополимеров при получении биodeградируемых полимерных материалов необходимы сведения о скорости и механизме реакции особенно в тех случаях, когда осуществляется твердофазное превращение аминокислот при высокой температуре [1, 2].

Мы установили, что Glu превращается в ругоGlu и поли-γ-лактам в топахимическом процессе в соответствии с реакцией.



Он растянут во времени, о чем можно судить по изменению давления газообразной воды. Glu превращается в ругоGlu с выделением 1 моль H₂O на моль Glu. В эксперименте наблюдается отклонение от стехиометрического количества выделяющейся воды в пределах от 1.09 до 1.26 моль на моль Glu, если реакция проводилась в течение 2 часов. Причиной избыточного давления являются пары образующейся ругоGlu, которые при охлаждении реактора до комнатной температуры конденсируются. Остаточное давление газа точно соответствует давлению насыщенного пара воды при 298°C. Нагревание Glu в течение 7 часов в вакуумированной системе постоянного объема при температуре 177°C сопровождается выделением 1.8 моль воды на моль Glu. Нагревание чистой ругоGlu при 200°C в вакуумированной системе постоянного объема показало, что через 9 часов выделяется 0.52 моль воды на моль ругоGlu.

Оказалось, что продукты, образующиеся при длительном нагревании Glu и ругоGlu идентичны, и в них ярко выражены характеристические частоты валентных колебаний амидной группы (3303, 1384, 1209, 707 см⁻¹). Для получения ИК-спектров применяли спектрофотометр марки Shimadzu IR-Prestige-21/FTIR-8400S для обнаружения характеристических частот валентных колебаний исходных продуктов и твердого продукта поликонденсации. Температуру плавления определяли на приборе ВУСНІ Labortechnik М-560 (Швейцария). T_{пл.} Glu составила 200 °С, ругоGlu 156-164 °С. Продукт поликонденсации темнеет без плавления при 177 °С.

Список литературы

1. А.Р. Chiriac, Л.Е. Nita, I. Neamtu // Polimery. 2010. V. 55. № 9. P. 641 – 645.
2. В.М. Гольдберг, А.В. Тодинова, А.Н. Щеголихин, С.Д. Варфоломеев // Высокомолек. соед. Сер. Б. 2011. Т. 53. № 1. С. 105 – 110.

УДК 576.08:57.044:547.8

**ПЕРВИЧНАЯ ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ
ПРОИЗВОДНЫХ 1,2-ДИГИДРО-2-ОКСОПИРИМИДИНА С ВАРИАБЕЛЬНЫМИ
ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ ПРИ АТОМЕ N ПИРИМИДИНОВОГО КОЛЬЦА**

**А.Б. Выштакалюк^{1,2} А.А. Парфенов,¹ М.С. Шашин,¹ И.В. Галяметдинова,¹
В.В. Зобов,^{1,2} В.Э. Семенов¹**

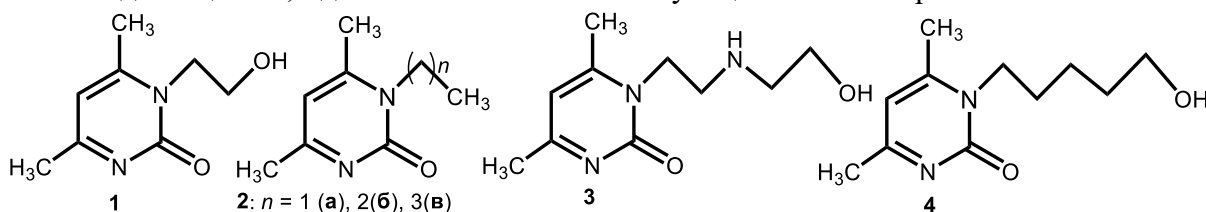
¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, ул. Академика Арбузова, д. 8, г. Казань, республика Татарстан, 420088, Российская Федерация; ²Казанский федеральный университет, ул. Кремлевская, д. 8, г. Казань, республика Татарстан, 420008, Российская Федерация; e-mail: alex.vysh@mail.ru

Аннотация. Синтезирован ряд производных 1,2-дигидро-2-оксопиримидина с переменными заместителями при атоме N пиримидинового кольца и получены первичные данные по их гепатопротекторной активности в исследованиях *in vitro*.

Ключевые слова: Ксимедон, 2-оксопиримидины, гепатопротекция.

Поиск потенциальных гепатопротекторов является актуальным научным направлением. Активное начало лекарственного средства Ксимедон 1-(2-гидроксиэтил)-2-оксо-4,6-диметилпиримидин (**1**), проявляющего гепатопротекторную активность и регенераторные свойства, является перспективной базовой молекулой для направленного синтеза новых соединений с гепатопротекторными свойствами.

В настоящей работе нами синтезирован ряд производных 1,2-дигидро-2-оксопиримидина, изоструктурных Ксимедону (**1**), в которых при кольцевом атоме N вместо 2-гидроксиэтильной группы вводятся *n*-алкильные радикалы (пиримидины **2а-в**), 2-(2-гидроксиэтил)аминоэтильная группа (пиримидин **3**), 5-гидроксипентильная группа (пиримидин **4**). Пиримидины **2а-в** синтезировали алкилированием 1,2-дигидро-2-оксо-4,6-диметилпиримидина бромистыми *n*-алкилами в присутствии K₂CO₃, пиримидины **4** и **5** - конденсацией 2,4-дионпентана с соответствующим аминспиртом.



Нами выполнена первичная оценка этих производных на линии гепатоцитоподобных клеток *Chang Liver* и линии эмбриона легкого *Wi-38*. В рамках данной оценки изучены цитотоксичность и цитопротекторные свойства соединений на фоне воздействия *d*-галактозамина (ГЛА) в концентрации 55 мМ.

Показано, что в отношении клеток *Chang Liver* и *Wi-38* цитотоксичность возрастает в ряду **1**, **4**, **3**, **2а**, **2в**, **2б** (от 90 до 1.38 мМ). Цитопротекторный эффект среди исследованных соединений проявили **2б** и **3** на обеих клеточных линиях.

Работа выполнена при финансировании Российского научного фонда (проект № 23-23-00615).

УДК 615.076.9:577.112

**ОЦЕНКА ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ И
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ
ГРАНУЛОЦИТАРНО-МАКРОФАГАЛЬНОГО
КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА**

**Гамалей С.Г., Шими́на Г.Г., Симакова О.В., Ядренкина Т.Г., Волосникова Е.А.,
Есина Т.И., Даниленко Е.Д.**

*ИМБТ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, 633004, Новосибирская обл.,
г. Бердск, ул. Химзаводская, 9; gamaley_sg@vector.nsc.ru*

Аннотация. Проведено исследование гемостимулирующей активности и фармакологической безопасности лекарственной формы рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека (рчГМ-КСФ).

Ключевые слова: гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, рчГМ-КСФ, гемостимулирующая активность, фармакологическая безопасность, мыши, крысы.

Препараты рекомбинантного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора человека (рчГМ-КСФ) применяются для лечения и профилактики нейтропении при заболеваниях, сопровождающихся миелосупрессией: последствиях химио- и радиотерапии онкологических заболеваний, СПИД, тяжелой хронической нейтропении, а также при трансплантации костного мозга [1].

В ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора разработана рецептура новой лекарственной формы (ЛФ) рчГМ-КСФ, содержащая 150 мкг рчГМ-КСФ, 50,00 мг маннита, 2,42 трис(гидроксиметил)аминометана в 1 флаконе [2]. Целью данной работы являлось изучение гемостимулирующей активности и фармакологической безопасности ЛФ рчГМ-КСФ.

Гемостимулирующую активность оценивали на модели цитостатической миелосупрессии, вызванной введением мышам СВА циклофосамида (ЦФ) в дозе 250 мг/кг. Общее количество лейкоцитов крови и их морфологических форм определяли на 5-е сутки после введения ЦФ и 4-х кратного ежедневного подкожного введения ЛФ рчГМ-КСФ в дозе 90 мкг/кг. Фармакологическую безопасность изучали через 5 и 24 часа после однократного подкожного введения ЛФ рчГМ-КСФ самцам крыс Wistar.

Установлено, что ЛФ рчГМ-КСФ вызывала увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови мышей с цитостатической миелосупрессией на 312%, по сравнению с контрольным уровнем.

Препарат в дозе 90 мкг/кг не оказывал токсического воздействия на основные физиологические системы организма (сердечно-сосудистую, пищеварительную, выделительную) и интенсивность основных видов обмена (белковый, углеводный, липидный), на основании чего сделан вывод о фармакологической безопасности новой лекарственной формы рчГМ-КСФ.

Исследование проведено в рамках работ по выполнению государственного задания ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, тема ГЗ-39/21.

Список литературы

1. А.В. Зурочка, В.А. Зурочка, М.А. Добрынина, В.А. Гриценко // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23. № 5. С. 1031-1054. DOI: 10.15789/1563-0625-IP0-2216.
2. Т.И. Есина, Е.А. Волосникова, Г.Г. Шими́на и др. // Биофармацевтический журнал. 2023. Т. 15. № 5. С. 27 - 33. DOI: 10.30906/2073-8099-2023-15-5-27-33.

УДК 577.152.3

РОЛЬ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ФРАГМЕНТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ G В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРОСТАТЫ

**Гершкович К.Б.¹, Алексанкин А.П.^{2,3}, Гоуфман Е.И.², Тихонова Н.Б.²,
Алексанкина В.В.², Низяева Н.В.²**

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН», 119334, г. Москва, ул. Косыгина, 4
e-mail: gkb-09@mail.ru

²Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., 2; *e-mail: info@med.ru*

³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34а

Аннотация. В работе показана возможность достоверной дифференциальной диагностики РПЖ и ДГПЖ на основе оценки в сыворотке крови уровней фрагментов IgG с С-концевым лизином, связавшихся с тяжелой цепью плазмина.

Ключевые слова: пламиноген, иммуноглобулины G, фрагменты IgG с С-концевым лизином, рак простаты, метод ИФА

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место в структуре онкологических заболеваний у мужчин. Известно, что в области опухоли повышена активность протеаз и их активаторов и концентрация иммуноглобулинов Плазмин – протеаза, циркулирующая в кровотоке в виде предшественника пламиногена

Ранее нами разработан ИФА-тест, позволяющий оценить уровни протеолитических фрагментов IgG с С-концевым лизином, связавшихся с иммобилизованной на планшете тяжелой цепью плазмина (PgH).

Цель работы: оценить возможность применения такого ИФА-теста для дифференциальной диагностики РПЖ и доброкачественной гиперплазии простаты (ДГПЖ) в сравнении со здоровыми донорами.

Материалы и методы. Исследованы сыворотки крови пациентов с РПЖ в возрасте от 51 до 69 лет, с ДГПЖ 49 до 67 лет и группа здоровых мужчин 44 – 60 лет. Диагнозы подтверждены методом биопсии.

Результаты. Уровень IgG, связавшихся с тяжелой цепью пламиногена, в сыворотке больных значительно превышал в сыворотке здоровых мужчин. Обработанные плазмином IgG по сравнению с интактными IgG связывались с тяжелой цепью пламиногена более чем в 2 раза сильнее. Данный тест показал чувствительность и специфичность 93%, 78% и 93%, 95% при сравнении РПЖ с ДГПЖ и РПЖ с контролем, соответственно.

Заключение. Оценка уровня протеолитических фрагментов IgG может быть добавлена к панели опухолевых маркеров, используемой в настоящее время для выявления рака простаты.

Работа выполнена в рамках Государственных заданий по темам: FURG-2023-0049. и Проект 44.2 № НИОКР 122041300210-2.

УДК 544.476:661.183.123.2

ПЕКТИН-БЕЛКОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Горшкова Р.М., Слободова Д.А., Ремнев В.Е.

ООО «МЕЗОН»

141983, г. Дубна, ул. Программистов, 4; email: gorshkova.raisa@gmail.com

Аннотация. Изучены кинетико-термодинамические закономерности межмакромолекулярных взаимодействий пектин-белок. Рассчитаны кажущиеся константы связывания, выявлены условия, обеспечивающие формирование прочного комплекса для создания новых лекарственных форм.

Ключевые слова: пектиновые полисахариды, кинетико-термодинамические закономерности, комплексообразование, система доставки лекарственных веществ.

Способность пектиновых полисахаридов (ППс) вступать в межмакромолекулярные реакции с белками является основой для получения пектин-белковых соединений, широко востребованных в пищевой промышленности, медицине и фармацевтике. Изучение кинетико-термодинамических закономерностей взаимодействия в системе пектин-белок открывают большие возможности по созданию безопасных и эффективных систем доставки лекарственных веществ (СДЛ), обладающих такими дополнительными свойствами, как стимулчувствительность, усиление терапевтического эффекта и контролируемое высвобождение действующего вещества. Для создания максимально эффективной и безопасной СДЛ необходим правильный подбор соотношения пектин-белок, а также условий протекания реакции.

В качестве объектов исследования были выбраны ППс помело, свекловичного жома и корзинок подсолнечника, полученные методом комбинированного фракционирования в потоке реакционного раствора [1], а также модельный белок β -лактоглобулин С (β -Lg С). Установлено, что все образцы показали высокую белоксвязывающую способность в диапазоне рН ниже изоэлектрической точки белка. Оценка термодинамических параметров показала, что возникновение энтальпийного вклада в процесс обусловлено электростатическим взаимодействием между ППс и β -Lg С, а энтропийного – высвобождением противоионов из двойного электрического слоя лактоглобулина и ионных групп пектина. Явное преобладание энтальпийного вклада говорит о высокой плотности заряда пектиновой макромолекулы. Для выявления механизма процесса взаимодействия полученные результаты были обработаны с использованием уравнений Лагергрена, Хо-Маккея, Бойда-Адамсона и Морриса-Вебера. Установлено, что процесс связывания белка пектиновыми полисахаридами носит смешанный характер и описывается тремя стадиями: 1) внешней диффузией – перенос молекул белка через внешнедиффузионную пленку к поверхности ППс; 2) внутреннюю диффузию – перемещение молекул белка к активным центрам пектина; 3) взаимодействие аминокрупп белка со свободными карбоксильными группами ППс.

Таким образом, полученные результаты позволяют разработать подходы к созданию устойчивой матрицы-носителя, способной не только к пролонгированному, а также стимулчувствительному и дозированному высвобождению внедренного вещества.

Список литературы

1. D.A. Slobodova, R.M. Gorshkova, N.P. Novoselov, E.F. Panarin // Fibre chemistry. 2020. V.51. P. 333-339.

УДК 615.46:617-89.844

ПОРИСТЫЙ КОЛЛАГЕНОВЫЙ МАТРИКС НА ОСНОВЕ МОРСКОГО КОЛЛАГЕНА ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ФИБРОБЛАСТОВ

Кудрявцева Т.Н.¹, Грехнева Е.В.¹, Ванина А.С.¹, Денисов А.А.², Липатов В.А.²

¹Курский государственный университет, 305000, Курск, ул. Радищева, 33,
e-mail: labos@kursksu.ru

²Курский государственный медицинский университет, 305041,
г. Курск, ул. К.Маркса, 3

*На основе морского коллагена получен пористый коллагеновый матрикс, предназначенный для культивирования тканеспецифических клеток.
Ключевые слова: морской коллаген, пористый матрикс.*

Одним из актуальных и инновационных направлений в биологии и медицине является поиск специализированных биосовместимых и биodeградируемых композитных структур, способных выступать в качестве материала для хирургии и тканевой инженерии. Такие материалы, в частности, должны обладать способностью имитировать структуру и некоторые биологические функции формирующейся ткани, обеспечивать механическую поддержку, дифференцировку и пролиферацию клеток. Часто для этой цели используют композиты на основе коллагена крупного рогатого скота (КРС).

Нами исследована возможность получения химически сшитого коллагенового матрикса на основе сухого коллагена AKSOLAGEN marinum, выпускаемого компанией ООО «АС РС» и получаемого из глубоководного кальмара. Используемое вещество, по данным производителя, является коллагеном I-III типа и представляет собой мелкодисперсный порошок с размером частиц 50-100 мкм.

Показано, что для набухания исходного порошка коллагена оптимальным является интервал значений pH 3-4. Указанное значение pH достигается добавлением раствора органической кислоты (муравьиной или уксусной), в котором коллаген выдерживали в течение 10-12 ч. Установлено, что растворы минеральных кислот с аналогичным значением pH не способствуют набуханию исследованных образцов коллагена. Химическую сшивку обеспечивали добавлением к набухшей массе, содержащей коллаген и органическую кислоту, соответствующего дикарбонильного соединения. Для достижения эластичности готового матрикса в смесь вводили глицерин, оптимальное количество которого - 30-50% от массы сухого коллагена.

Приготовленную таким образом смесь подвергали лиофилизации, сначала замораживая при -50 °С, затем высушивая в вакууме с остаточным давлением не выше 5 Па при температуре от -50 до -60 °С. Полученный пористый коллагеновый матрикс, представляющий собой губчатую гибкую мембрану толщиной около 2 мм, имеет пористую структуру, подтвержденную методом электронной микроскопии при помощи сканирующего электронного микроскопа «QUANTAFEG 650». При этом установлено, что при использовании глиоксаля в качестве сшивающего агента средний размер пор больше, чем при использовании глутарового альдегида.

Проведенные физико-механические испытания полученных матриксов показали, что по своим характеристикам они не уступают матриксам, полученным из коллагена КРС.

УДК 632.952

СТЕКЛООБРАЗНЫЕ БИЯДЕРНЫЕ N-ГЕТЕРОБИФЕНИЛЕНЫ Cd²⁺: НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ АКТИВНОСТИ МИКРОМИЦЕТОВ

Демидов В.Н.¹, Иванова А.Г.¹, Богомолова Е.В.², Глебова И.Б.¹, Полетаев К.А.¹, Беззубова Е.В.¹

¹Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН, НИЦ «Курчатовский институт»

199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 2; e-mail: vndemidov@mail.ru

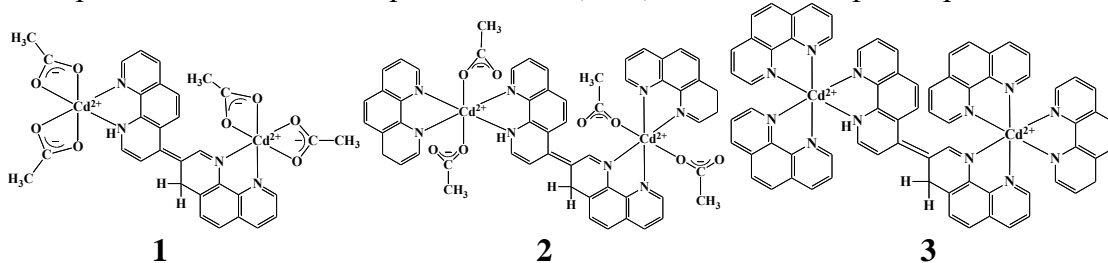
²Ботанический институт им. В.Л. Комарова РАН

197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 2

Изучено фунгистатическое действие стеклообразных биядерных N-гетеробифениленов Cd²⁺, полученных в ходе металл-ассистированного негидрогенативного C(sp²)-сочетания 1,10-фенантролина в комплексах Cd²⁺.

Ключевые слова: стеклообразные биядерные комплексы d-элементов с фармакофорными лигандами, N-гетеробифенилены, модуляторы активности микромицетов.

Биядерные ацетатные N-гетеробифенилены Cd(II) (phen)_mCd(μ-biphen)Cd(phen)_m(OAc)₄ (m=0-2) **1-3** были получены в процессах прямого металл-ассистированного негидрогенативного C(sp²)-сочетания координированного 1,10-фенантролина из их моноядерных предшественников. Синтез моноядерных ацетатных 1,10-фенантролиновых комплексов Cd(II) Cd(phen)_m(OAc)₂ (phen = 1,10-фенантролин, n=1-3) **4-6** проводили по реакциям комплексообразования Cd(OAc)₂•2H₂O с 1,10-фенантролином.



Соединения охарактеризованы с помощью ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР и ЭПР. В спектрах ЭПР диамагнитных соединений **1-6** в отличие от диамагнитных комплексов **4-6** наблюдаются узкие интенсивные сигналы с g-фактором, близким к таковому для свободного электрона. Данные сигналы мы связываем с температурно-доступными низшими бирадикальными триплетными состояниями T_{низш.} электрон-избыточных фармакофорных мостиковых N-гетеробифениленовых лигандов. Для комплексов обеих групп (моноядерных и биядерных) выявлено сильное фунгистатическое действие по отношению к аэробным плесневым грибам *Aspergillus flavus*, при этом, для всех соединений МИК < 12 μg/ml, в то время как взятый в качестве агента сравнения известный антимикотик флуконазол в данном случае ощутимого ингибирующего действия не проявляет.

Работа выполнена в ИХС им. И.В. Гребенщикова РАН, НИЦ «Курчатовский институт», тема госбюджета: «Физико-химич. основы неорг. синтеза микро- и наноструктур. неорг., органико-неорг. и керамич. материалов и покрытий для био-, энерго- и ресурсосбер. технологий» (1023033000122-7-1.4.3); а также в БИН им. В.Л. Комарова РАН, тема госбюджета: «Таксономич., экологич. и структурно-функцион. разнообразие грибов и грибообразных протистов» (124013100829-3).

УДК 547.854.3, 547.854.7

ИЗОПРОПИЛЬНАЯ ГРУППА КАК ФАКТОР, НИВЕЛИРУЮЩИЙ ВЛИЯНИЕ ПРОТОТРОПНОЙ ТАУТОМЕРИИ В СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4-МЕТИЛПИРИМИДИН-2(1H)-ОНА ЗАДАННОГО СТРОЕНИЯ

Ершов И.С.^{1,2}, Есиков К.А.², Островский В.А.^{1,2}

¹Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук, 199178, г. Санкт-Петербург, 14я линия В.О., 39; e-mail: erшов2000ivan@mail.ru

²Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, г. Санкт-Петербург, Московский пр., 24-26/49

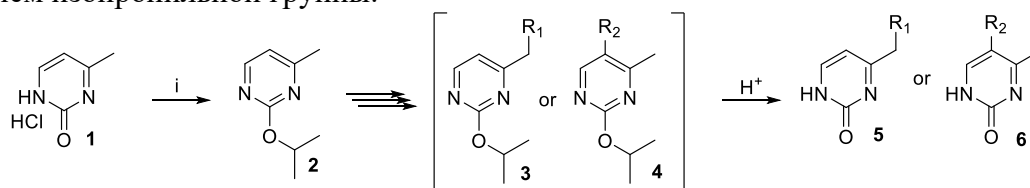
Аннотация. При целенаправленном синтезе модифицированных пиримидинов удалось избежать трудностей, сопряженных с прототропной таутомерией, путем введения изопропильной группы по атому кислорода исходного пиримидиона.

Ключевые слова: пиримидины, пиримидиноны, прототропная таутомерия, нуклеозиды, направленный синтез, изопропильная группа.

Одним из перспективных направлений исследования в области химии нуклеозидов является разработка конкурентных олигонуклеотидных ингибиторов ферментов семейства АРОВЕС3, основанных на включении цитозиноподобных аналогов 2'-дезоксизебуларина в короткую одноцепочечную ДНК [1].

Широко распространенным методом синтеза пиримидиновых нуклеозидов является реакция силил-Гильберта-Джонсона [2], где ключевым реагентом служит модифицированный пиримидион, получение которого может быть осложнено трудностями, связанными с прототропной таутомерией.

Целенаправленный синтез пиримидинов **5** и **6** удалось провести исходя из 4-метилпиримидин-2(1H)-она **1** путем введения изопропильной группы по атому кислорода исходного соединения, с последующими необходимыми превращениями и удалением изопропильной группы.



i: *i*-PrOH, Ph₃P, DIAD, THF, r.t., 78%

R': OH, NPhth

R'': Br

Phth = Phthalimide

Рисунок – Синтез производных 4-метилпиримидин-2(1H)-она **1** заданной структуры

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда No 23-13-00224, <https://rscf.ru/project/23-13-00224/>.

Список литературы

1. M.V. Kvach, F.M. Barzak, S. Harjes et al. // *Chembiochem*. 2020. V. 21. № 7. P. 1028-1035.
2. M.P. Kotick, C. Szantay, T.J. Bardos // *J. Org. Chem*. 1969. V. 34. № 12. P. 3806-3813.

СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ НА ОСНОВЕ γ -ЛАКТОНА 17-ГИДРОКСИ-3-ОКСО-17 α -ПРЕГН-4-ЕН-21-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Воронова В.А., Чернобурова Е.И., Иловайский А.И., Назаров Г.В., Заварзин И.В.

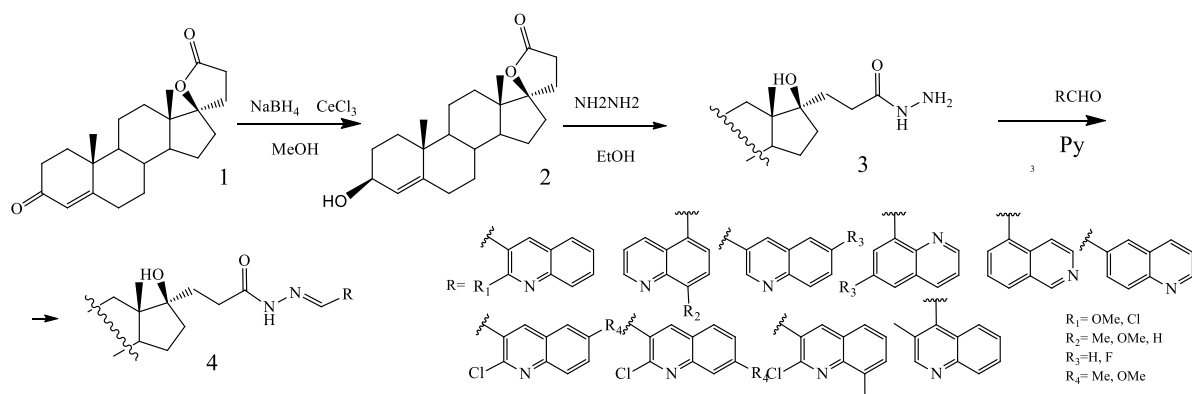
*Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинский просп., 47.
E-mail: zavi@ioc.ac.ru*

Аннотация. На основе γ -лактона 17-гидрокси-3-оксо-17 α -прегн-4-ен-21-карбоновой кислоты получен ряд потенциальных противоопухолевых агентов.

Ключевые слова: γ -лактон 17-гидрокси-3-оксо-17 α -прегн-4-ен-21-карбоновой кислоты, хинолинкарбальдегиды, изохинолин-5-карбальдегиды, боргидрид натрия, гидразин.

Разработка новых полусинтетических противоопухолевых препаратов с пониженным

*гормональным эффектом и новым механизмом воздействия на основе биологически активных веществ природного происхождения является одной из наиболее актуальных задач современной медицинской химии. Для лечения различных форм рака используют гибридные противоопухолевые препараты, поскольку они обладают способностью преодолевать большинство фармакокинетических недостатков, традиционных противоопухолевых препаратов [1,2]. Нами разработан синтез гибридных молекул на основе γ -лактона 17-гидрокси-3-оксо-17 α -прегн-4-ен-21-карбоновой кислоты **1**. Селективное восстановление кетогруппы в лактоне **1** NaBH₄ в присутствии CeCl₃ в MeOH приводит к 3 β -спирту **2**. Раскрытие лактонного цикла во **2** гидразин гидратом позволяет получить **3**, содержащий пропангидразидный фрагмент в положении 17C молекулы. Соединения **3** является удобным интермедиатом для дальнейшей реакции с замещенными хинолинкарбальдегидами или изохинолин-5-карбальдегидами. В результате получен ряд потенциальных противоопухолевых агентов **4**. Схема 1.*



Список литературы

1. Rahman AM, Yusuf SW, Ewer MS (2007). Int J Nanomedicine, 2007, 2, 567–83. PMC2676818.
2. Tantawy MA, Mohamed SN, Elmegeed GA, Auspicious role of the steroidal heterocyclic derivatives as a platform for anti-cancer drugs. Bioorg Chem, 2017, 73, 128–46.

УДК 616:576.8.097.3

ВЛИЯНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМЫ И СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ЭФФЕКТЫ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

Земскова В.А.¹, Трубочанина Ю.А.¹, Земсков А.М.¹.

*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10;
veronikazem1982@gmail.com*

Аннотация. Применение модуляторов различного механизма действия с базовой терапией, на двух нозоформах заболеваний показало, изменение мобильного действия модуляторов в зависимости от формы и стадии заболевания.

Ключевые слова: аднексит, бронхиальная астма, глутоксим, тимоген, нуклеинат натрия.

Предметом обследования явилось применение модуляторов различного происхождения и механизма действия – нуклеината натрия (НН), тимогена (Ти) и глутоксима (Гл) [1-3], дополнительно к стандартной терапии, при смешанной форме бронхиальной астмы (БА) в стадии обострения/ремиссии, и - первично острого (ОА) и обострение хронического (ОХА) аднекситов. Установлено, что выраженность мобильного действия применяемых модуляторов менялась в зависимости от клинической формы и стадии заболевания.

Так, НН в стадии обострения БА обусловил активацию ведущих параметров клеточного и гуморального иммунитета, формула мишени иммунокоррекции (ФМИ) включала – $T^+_2 T^+_{\alpha} V^+_{\beta}$, в стадии ремиссии модифицировалась – $T^+_{\alpha} E_{\alpha} P^+_{\beta}$, отражая накопление Т-лимфоцитов на фоне снижения процессов алергизации и воспаления.

В стадии обострения БА Ти обусловил данную ФМИ $L^+_{\alpha} V^-_{\beta} IgG^+_{\alpha}$. При ремиссии Ти достоверно снизил уровень лимфоцитов, незрелых гранулоцитов, МСМ. ФМИ препарата в обоих случаях отличались по двум слагаемым из трех, соответственно - $P^+_{\alpha} V^-_{\beta} M^+_{\alpha}$. При сопоставительной оценке мобильной активности НН и Ти у больных БА в стадии обострения относительно ремиссии выявлены формулы смещения показателей: $T^+_{\alpha} L^+_{\alpha} IgM^+_{\alpha}$, и - $V^+_{\alpha} T^+_{\alpha} T^+_{\alpha}$.

Применение глутоксима при ОА, свидетельствует снижение уровня маркеров воспаления, лимфоцитоз, активацию клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета, образования противовоспалительного ИЛ. ФМИ - $H^+_{\alpha} T^+_{\alpha} IL^+_{\alpha}$.

При ОХА тот же модулятор оказался инертным в плане действия на клеточные показатели, но обусловил уменьшение уровня лейкоцитов, провоспалительных цитокинов, ЦИК, стимуляцию – лимфоцитов, фагоцитоза, ИЛ 4, с типовой ФМИ - $L^+_{\alpha} H^+_{\alpha} IL^+_{\alpha}$.

Сопоставление иммунотропной активности глутоксима при оценке его мобильного, нормализующего действия и ключевого состава ФМИ показало определенное преимущество глутоксима у пациенток с более тяжелой патологией - ОХА.

Список литературы

1. Е.В. Бабурина // Нарушения иммунологического статуса и их коррекция глутоксимом у больных с острым и обострением хронического сальпингоофорита: Дис... канд. мед. наук. Курск, 2008.
2. А.М. Земсков // Иммунопатология и иммунокоррекция неспецифических воспалительных заболеваний легких. Москва – Воронеж: 2000. С 440.
3. А. Земсков, В. Земскова, З. Воронцова // Иммунология гнойно-воспалительных заболеваний. LAP LAMBERT Academic Publishing Deutland. 2017, С 237.

УДК 541.49:547.854.4

КОМПЛЕКСНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 5-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ И ЕГО ПРОТИВОЯЗВЕННАЯ АКТИВНОСТЬ**Зимин Ю.С., Борисова Н.С., Гимадиева А.Р., Мурзакова Л.И.***Уфимский университет науки и технологий
450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32; e-mail: ZiminYuS@mail.ru*

Изучено комплексообразование 5-аминосалициловой кислоты с β -циклодекстрином в водных растворах. Установлена более выраженная противовоспалительная активность комплекса по сравнению с исходными веществами.

Ключевые слова: 5-аминосалициловая кислота, β -циклодекстрин, комплексообразование, противовоспалительная активность.

Природные олигосахариды циклодекстрины (ЦД) способны образовывать гидрофильные комплексы включения со многими органическими соединениями. Именно поэтому ЦД применяют для молекулярного капсулирования лекарственных веществ. Комплексообразование с ЦД позволяет увеличивать растворимость лекарственных соединений, повышать их биологическую доступность, маскировать неприятные вкусы и запахи, снижать токсичность, уменьшать побочные эффекты и др. (см., например, [1, 2] и цитируемую там литературу). Нельзя исключать и возможности появления у комплексных соединений новых полезных свойств. Так, в настоящей работе обнаружена противовоспалительная активность комплексного соединения 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) с β -ЦД, несвойственная для данных соединений.

Комплексообразование изучали методом УФ-спектроскопии. Установлено, что в разбавленных водных растворах 5-АСК образует с β -ЦД устойчивый комплекс включения состава 1 : 1. Изучено влияние температуры (296-321 К) на устойчивость образующихся комплексов, определены термодинамические параметры комплексообразования. На основании полученных данных разработана методика синтеза комплекса 5-АСК $\cdots\beta$ -ЦД и наработан его опытный образец для исследования противовоспалительной активности.

Биологические исследования проводили на трех моделях экспериментальных язв слизистой оболочки желудка, вызванных ацетилсалициловой кислотой, гистамином и индометацином. опыты проводили на белых беспородных крысах.

Фармакологическими исследованиями (на моделях ацетилсалициловой и гистаминовой язв) установлено, что комплекс 5-АСК $\cdots\beta$ -ЦД в дозе 50 мг/кг проявил противовоспалительную активность, сопоставимую с карбеноксолоном в дозе 100 мг/кг, используемым в качестве препарата сравнения. На модели язв, вызванных индометацином, комплекс 5-АСК $\cdots\beta$ -ЦД в дозе 50 мг/кг проявил более выраженную противовоспалительную активность по сравнению с исходными веществами (5-АСК и β -ЦД) и примерно такую же активность как у препарата сравнения (Омес). При этом количество 5-АСК в комплексе составило лишь 12% масс., остальные 88% масс. приходятся на β -циклодекстрин.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-73-20073, <https://rscf.ru/project/19-73-20073/>.

Список литературы

1. N.F. Ibrakova, G.G. Kutlugildina, Yu.S. Zimin // Periodico Tche Quimica. 2020. Vol. 17. No. 36. Pp. 302.
2. N.S. Borisova, A.R. Gimadieva, Yu.S. Zimin, L.I. Murzakova // BIO Web of Conferences 2023. Vol. 65.

УДК 61:615.214.31

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАПОПТОТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДИПЕПТИДНОГО МИМЕТИКА NGF

Илюшина Е.А.¹, Зайнуллина Л.Ф.¹, Середенин С.Б.¹

*ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
125315, Москва, Балтийская ул., д. 8; email: ilyushina@academpharm.ru*

В данной работе показано собственное действие дипептидного миметика фактора роста нервов (NGF) ГК-2 по сравнению с нативным нейротрофином во временной и концентрационной зависимости на модели сывороточной депривации.

Ключевые слова: низкомолекулярный миметик фактора роста нервов, NGF, сывороточная депривация, апоптоз.

В связи с вовлечением нейротрофинов в регуляцию различных функций нейрональных, глиальных и других типов клеток патогенетически обоснованным является применение их в качестве средств заместительной терапии в лечении нейродегенеративных заболеваний. В ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» был разработан и синтезирован низкомолекулярный миметик 4-ой петли фактора роста нервов (NGF) гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-глутамил-L-лизина) (ГК-2), проявляющий нейропротекторный эффект, зависимый от активации рецептора TrkA и связанных с рецептором нисходящих протеинкиназных путей [1].

Целью исследования является изучение активации TrkA рецептора, пострецепторных сигнальных путей и антиапоптотического эффекта ГК-2 на *in vitro* модели сывороточной депривации.

Клетки SH-SY5Y, культивируемые в условиях отсутствия сыворотки (24-часовое голодание) инкубировали с ГК-2 (1-10-100 нг/мл) или NGF- β (50 нг/мл) в различные временные промежутки. Для анализа стадий апоптоза использовали окрашивание клеток аннексином V/SYTOX, меченого FITC с последующей проточной цитометрией. Вестерн-блот анализ проводился для определения уровней белка фосфорилированных форм TrkA (Tyr675, Tyr490, Tyr785), pERK, pAKT, pBAD. Данные анализировали однофакторным дисперсионным анализом ANOVA (n=3; различия с p-значением <0,05 считались статистически значимыми).

Показано, что ГК-2 обладает пролонгированным антиапоптотическим эффектом по сравнению с NGF в условиях сывороточной депривации. При анализе влияния ГК-2 на динамику активации TrkA было установлено, что характер фосфорилирования Tyr675 имеет схожую динамику с природным нейротрофином. При концентрации 100 нг/мл отмечено положительное влияние ГК-2 на фосфорилирование Tyr785 с задержкой во времени. Анализ фосфорилирования TrkA на Tyr490 выявил линейную зависимость взаимодействия ГК-2 с рецептором, по сравнению с NGF, имеющего обратную зависимость. Анализ сигнальных путей для ГК-2 показал активацию протеинкиназы AKT и ингибирование проапоптотического белка BAD на 10 минуте эксперимента. Активация пути MAPK для ГК-2 характеризуется кратковременным повышением уровня p-ERK1/2 с последующим снижением уровня данной киназы.

Список литературы

1. Т.А. Gudasheva, P.Yu. Povarnina, Т.А. Antipova, Yu.N. Firsova, М.А. Konstantinopolsky and S.B. Seredenin // Journal of Biomedical Science. 2015. V. 22. № 106. P. 1-10.

УДК 577.352.2

МОДЕЛИРОВАНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ НЕКОТОРЫХ СТАТИНОВ С БИСЛОЕМ НА ОСНОВЕ ПОФХ МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ И МЕТАДИНАМИКИ

Карманова Н.В., Юльметов А.Р.

Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 16а; email: Naya.karmanova@mail.ru

Аннотация. Методами молекулярной динамики и метадинамики проведено моделирование связывания статинов с модельной мембраной (бислоем на основе ПОФХ). Установлена локализация питавастатина, правастатина и аторавастатина в бислое. *Ключевые слова:* статины, фосфолипиды, мембрана, МД, метадинамика.

Статины - фармакологическая группа, которая ингибирует 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазу, ключевой фермент в цепи синтеза холестерина. Установлено, что эффективность и побочные эффекты у разных статинов коррелируют с особенностями их взаимодействия с клеточной мембраной. В связи с трудностями моделирования биологической мембраны в нашей работе использовалась модель в виде бислоя на основе ПОФХ (пальмитоилолеоилфосфатидилхолин).

Методом молекулярной динамики проведено моделирование в пакете GROMACS комплекса единичных молекул статинов с бислоем в воде на протяжении 100 нс и 500 нс и эволюции комплекса 40 статинов с мембраной (концентрация 20%). Далее методом метадинамики с использованием библиотеки PLUMED для каждого статина рассчитаны поверхности свободной энергии (Рис. 1), параметры порядка для связей С-Н, оценена энергия активации.

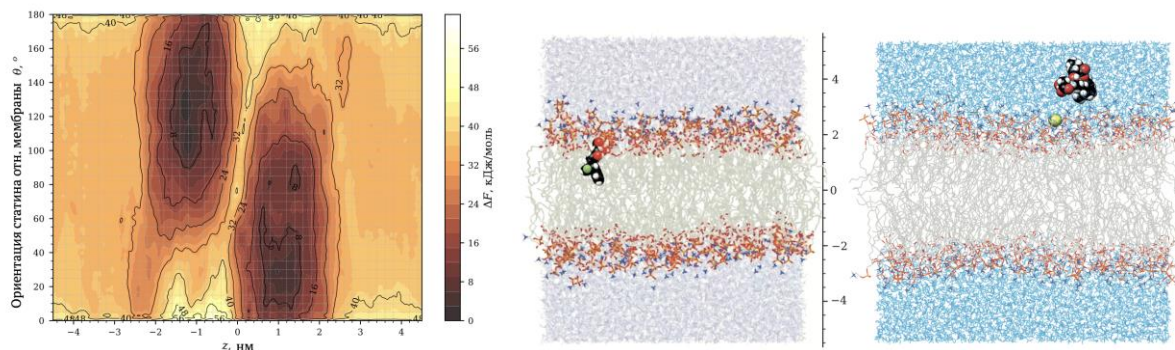


Рис.1 Поверхность свободной энергии для комплекса питавастатина бислоем ПОФХ (слева), структура комплекса для питавастатина (по центру) и правастатина (справа).

Полученные результаты показывают, что питавастатин и аторавастатин проникают в бислое и локализуются внутри бислоя, а правастатин связывается с гидрофильной поверхностью мембраны и внутрь бислоя не проникает. Не обнаружено образования кластеров (димеров, тримеров и т.п.) статинов, которые могли бы помешать взаимодействию статинов с бислоем. Результаты хорошо согласуются с полученными ранее методом ЯМР экспериментальными данными [1].

Список литературы

1. G. Shurshalova, A. Sch. Holger, M. Fischer, D. Huster, A. V. Aganov, V. V. Klochkov // Biochemistry and Biophysics Reports. 2021. V. 28, P. 101143.

УДК 54.057, 544.164, 544.174.2

СИНТЕЗ, МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГАЛОГЕНИДНЫХ ЦЕЗИЙ-СВИНЦОВЫХ ПЕРОВСКИТНЫХ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Касимцева К.С., Грибова Е.Д., Сидоров Е.А., Новикова С.А., Гладышев П.П.

*Государственный университет «Дубна», 141982, г. Дубна, ул. Университетская, 19;
e-mail: kks0.22@uni-dubna.ru*

Аннотация. Высокий квантовый выход, фотостабильность и возможность настройки оптических свойств путем замещения галогенов делает перовскитные квантовые точки (ПКТ) перспективными для применения в медицинской диагностике. В данной работе была проведена модификация поверхности и гидрофилизация ПКТ, в результате которой были получены устойчивые в водных растворах наночастицы.

Ключевые слова: перовскитные квантовые точки, квантовый выход, флуоресценция, метод замены лигандов, модификация поверхности.

Перовскитные квантовые точки (ПКТ) – это полупроводниковые нанокристаллы, которые обладают уникальным сочетанием оптических свойств, благодаря которым они успешно конкурируют с традиционными органическими люминофорами. Неорганические ПКТ состава CsPbX_3 ($X = \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-$) в настоящее время активно применяются в различных областях науки и техники, но привлекательными для использования в медицинской диагностике их делают такие преимущества как: настраиваемое излучение, т.е. возможность изменения области флуоресценции путем замены галогенидных элементов, узкий симметричный пик флуоресценции, широкий спектр поглощения, высокая фотостабильность, а также высокий квантовый выход флуоресценции [1]. Однако, применение ПКТ в данной сфере ограничено из-за их нестабильности в водных растворах. Эта проблема может быть решена путем модификации поверхности ПКТ [2].

В связи с этим целью данной работы является синтез, модификация поверхности и исследование физико-химических свойств неорганических ПКТ состава CsPbX_3 ($X = \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-$). Синтез ПКТ состава CsPbBr_3 в неполярной среде проводили методом осаждения, а ПКТ смешанного состава CsPbX_3 ($X = \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-$) – методом анионного обмена. В результате были получены коллоидные растворы квантовых точек с люминесценцией синего ($\text{CsPbCl}_{1.5}\text{Br}_{1.5}$), желто-зеленого (CsPbBr_3) и красного ($\text{CsPbBr}_{1.5}\text{I}_{1.5}$) цвета. Соотношение галогенов в ПКТ после замещения определяли методом рентгенофлуоресцентного анализа.

Была проведена модификация поверхности ПКТ методом замены лигандов с использованием 2-бромизовалерьяновой кислоты. Полученные таким образом ПКТ состава CsPbBr_3 обладают высоким квантовым выходом, узким пиком флуоресценции при длине волны 505 нм и проявляют стабильность в водной среде. Все полученные образцы были исследованы спектральными методами анализа, при этом была изучена зависимость свойств ПКТ от их состава.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда в рамках гранта № 24-23-00432.

Список литературы

1. Tong Y., Bladt E., Ayguler M. F., Manzi A., et al // Chem. Int. Ed. Engl. 2016. V. 55. P. 13887-13892.
2. Sanjayan C. G. et al. // Journal of Colloid and Interface Science. 2021. V. 603. P. 758-770.

УДК 616-01/-099+616-006

АНТИСТРЕССОРНЫЙ ЭФФЕКТ СОЕДИНЕНИЙ 3d-МЕТАЛЛОВ С ГЛЮКОНОВОЙ КИСЛОТОЙ, СОЧЕТАННЫЙ С ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Князева О.А.^{1,2}, Конкина И.Г.²

¹Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы, 450000, г. Уфа, ул. Октябрьской Революции, 3А; email: olga_knyazeva@list.ru
²Уфимский институт химии УФИЦ РАН, 450054, г. Уфа, проспект Октября, 69

Введение глюконатов 3d-металлов мышам с трансплантированной миеломой на фоне стрессового расстройства наряду с ингибированием развития опухоли корректирует поведенческие реакции мышей в сторону нормы.

Ключевые слова: глюконаты 3d-металлов, мыши BALB/c, миелома Sp 2/0 Ag14, стрессовое расстройство, поведенческие реакции.

Иммунотропные и противоопухолевые свойства координационных соединений 3d-металлов с глюконовой кислотой позволяют предположить возможность их широкого применения в медицинской практике [1, 2]. Поскольку фактор стресса играет значительную роль в развитии многих заболеваний, в том числе, онкологических, целью данного исследования явилось исследование влияния глюконатов 3d-металлов на поведенческие реакции мышей BALB/c с трансплантированной миеломой Sp2/0 Ag14 при моделированном стрессовом расстройстве.

Мыши линии BALB/c с трансплантированной миеломой Sp2/0 Ag14 получали перорально в течение трех недель глюконаты 3d-металлов, синтезированные в Уфимском институте химии УФИЦ РАН. Стрессовое расстройство у мышей моделировали с помощью методики ежедневного контакта с запахом хищника в течение 3 недель [3]. Определение влияния соединений 3d-металлов на поведенческие реакции (горизонтальная, вертикальная, ориентировочно-исследовательская двигательная активность и эмоциональные реакции) проводили с помощью метода открытого поля, широко используемого для оценки действия лекарственных препаратов на состояние центральной нервной системы мышей.

Показано, что введение глюконатов 3d-металлов мышам BALB/c с трансплантированной миеломой на фоне стрессового расстройства наряду с ингибированием развития опухоли корректирует поведенческие реакции мышей в сторону нормы. Это может свидетельствовать о механизмах противоопухолевого действия данных соединений, обусловленных сочетанием не только их иммуномодулирующих и цитотоксических свойств, но также стабилизирующего воздействия на нейроиммунную ось.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования (№123011300044-5).

Список литературы

1. О.А. Князева, С.И. Уразаева, И.Г. Конкина // Глюконаты 3d-металлов: влияние на окислительный и иммунный гомеостаз, использование в терапии иммунодефицита. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2021. С. 122. DOI 10.17513/np.448.
2. О.А. Князева, Е.А. Киреева, А.И. Уразаева, И.Г. Конкина // Вопросы онкологии. 2024. Т.70. №1. С. 62-68. DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-1-62-68.
3. М. В. Кондашевская, В. Э. Цейликман, Е. Б. Манухина и др. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2017. Т. 103. № 7. С. 808-818.

УДК 575.224.46.044

БИОТЕСТИРОВАНИЕ ЭКСТРАКТОВ СОЦВЕТИЙ И ЛИСТЬЕВ *KOENIGIA WEYRICHII* FR. SCHMIDT НА *ALLIUM SERA* L**Смирнова М.В.¹, Койгерова А.А.¹, Коровкина А.В.¹**

¹Лаборатория медицинских и биологических технологий ЦНМ ФИЦ КНЦ РАН,
184209, Апатиты, ул. Ферсмана 14;
email: kalichenko.alenk@mail.ru

Аннотация. Экстракты соцветий и листьев Koenigia weyrichii в концентрациях 50%, 80% и 100% оказывали митодепрессивное действие на клетки меристемы корня, угнетали рост корней, вызывали хромосомные нарушения.

Ключевые слова: флавоноиды, Аллиум-тест, Koenigia weyrichii, Север, биотестирование.

Растение *Конегия Вейриха* (*K. weyrichii*) успешно натурализовалось в северных условиях Мурманской области, широко распространено по региону, многолетнее, морозо- и холодостойкое, характеризуется быстрым ростом и высокой урожайностью зеленой массы. Согласно проведенным исследованиям, листья и соцветия *Koenigia weyrichii* содержат от 3,4% до 5,6% флавоноидов по массе высушенной ткани [1], поэтому это растение может быть использовано в качестве возможного источника флавоноидных соединений. Использование любого растения в медицинских целях биотестирования получаемых экстрактов на живых тест-системах. Целью работы было биотестирование экстрактов соцветий и листьев растения *K. weyrichii* в концентрациях 20, 50, 80 и 100% с помощью чувствительного Аллиум-теста.

Сушка, хранение сырья и приготовление экстрактов проводились в соответствии со стандартами [2] и [3]. Для проведения Аллиум теста экстракты разводили дистиллированной водой до концентраций 20, 50, 80 и 100 мкг/мл. Луковицы лука репчатого (*Allium sera* L., 2n=16, сем. Amaryllidaceae) сорт Купидо перед экспериментом были выдержаны в темном, прохладном месте 14 дней и отобраны по сходному диаметру. Всего эксперимент длился 96 часов в темном месте в 5-кратной повторности. В качестве положительного контроля была использована перекись водорода 1% [4], в качестве отрицательного – дистиллированная вода. Оценивали длину корней, их внешний вид и хромосомные нарушения в клетках меристемы. В результате проведенного исследования было показано, что экстракты вызывали хромосомные нарушения (мосты, клетки-призраки, ядерные почки, отставание, слипание и фрагменты хромосом), оказывали достоверное митодепрессивное концентрационно-зависимое действие на клетки (больше проявляющееся в экстрактах соцветий, чем листьев) по сравнению с контролем, огрубение, уменьшение роста и окраска корней в цвет растворов.

Список литературы

1. A.V. Korovkina, V.K. Zhiron // Regulatory mechanisms in biosystems. 2019. №10(4). P. 553.
2. A.L. Waterhouse // Determination of Total Phenolics. Current Protocols in Food Analytical Chemistry. By John Wiley & Sons, Inc, 2001. P. 1-8.
3. Determination of water absorption coefficient and consumption coefficient of medicinal plant raw materials (OFS.1.4.1.0018.15 Infusions and decoctions).
4. N.A. Akwu, Y. Naidoo, M. Singh // South African Journal of Botany. 2019. №125. P. 371.

УДК 547-327+54.04

ВЛИЯНИЕ АМИДОВ 2-(2-ГИДРОКСИФЕНИЛТИО)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ НА ФЕРМЕНТАТИВНУЮ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ

Колумбет А.Д.^{1,2}, Половинкина М.А.², Осипова В.П.², Кудрявцев К.В.³

¹Астраханский государственный технический университет,
414056, Астрахань, ул. Татищева, 16, osipova_vp@mail.ru

²Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН,
344006, Ростов-на-Дону, ул. Чехова, 41

³Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
имени Р.Р. Вредена, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8

Аннотация. Исследована способность амидов 2-(2-гидроксифенилтио)уксусной кислоты утилизировать супероксид анион радикал $O_2^{\cdot-}$ и нерадикальную стабильную форму кислорода H_2O_2 .

Ключевые слова: амиды 2-(2-гидроксифенилтио)уксусной кислоты, каталаза, супероксид анион-радикал, сперма русского осетра, антиоксидант.

Изучена утилизирующая активность амидов 2-(2-гидроксифенилтио)уксусной кислоты **1-4** в отношении H_2O_2 в отсутствие и при добавлении лиофилизата каталазы. Построены кинетические кривые расщедования H_2O_2 , соответствующие уравнению первого порядка и рассчитаны константы скорости утилизации H_2O_2 , которые свидетельствуют о способности соединений повышать скорость разложения H_2O_2 , кроме соединения **3**, в присутствии которого константа скорости утилизации H_2O_2 немного ниже контрольного варианта ($3.21 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$). Добавление в среду инкубирования с лиофилизатом каталазы соединений **1**, **3** и **4** приводит к снижению скорости процесса относительно контроля, при этом добавка соединения **2** не влияет на активность данного фермента. Проведена оценка влияния соединений на утилизацию H_2O_2 спермой русского осетра и установлено значительное увеличение (практически в 5 раз) скорости процесса в присутствии соединения **4**. В ферментативной модельной системе ксантин/ксантинооксидаза с использованием специфического реагента нитросинего тетразолия на $O_2^{\cdot-}$, а также в системе неферментативного окисления адреналина в щелочной среде исследована $O_2^{\cdot-}$ -утилизирующая активность амидов. Все соединения демонстрируют антирадикальную активность в отношении $O_2^{\cdot-}$, генерированного в ферментативной системе. Наименьшая активность установлена для соединения **3** (1.36% инг.), наибольшая активность, сравнимая с реперными антиоксидантами тролоксом и ионолом, характерна для соединения **4** (16% инг.). Добавка в среду инкубирования производных **1-4** прототирует окисление адреналина, наибольшее действие оказывает соединение **4**, в присутствии которого на 77% возрастает скорость образования $O_2^{\cdot-}$. Для всех производных установлено повышение СОД-протекторной активности спермы и печени русского осетра, большее при добавлении производных **1** (сперма 29%) и **2** (печень 53%).

Таким образом, большая утилизирующая активность амидов 2-(2-гидроксифенилтио)уксусной кислоты по сравнению с реперными антиоксидантами в отношении H_2O_2 и $O_2^{\cdot-}$ указывает на их потенциальную способность повышать эндогенную антиоксидантную систему (каталаза и супероксиддисмутаза) при криоконсервации спермы осетровых рыб.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №22-16-00095.

ВЫДЕЛЕНИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРОДУКТА ЩЕЛОЧНОГО ГИДРОЛИЗА АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ АТАЛУРЕН**Коробкина М.П., Попова Ю.С., Пушкин С.В., Иванов Р.А.**

*АНОО ВО «Университет Сириус», 354340, Краснодарский край, п.г.т. Сириус,
Олимпийский пр-кт, д. 1,
e-mail: korobkina.mp@talantiuspeh.ru*

Актуальной задачей современной фармацевтической разработки является исследование стабильности фармацевтических субстанций. ICH Q10 и ГФ РФ предъявляют высокие требования к разрешающей способности методов выделения и определения структуры примесей. В стресс-эксперименте в условиях щелочного гидролиза аталурена образуются ограниченный набор примесей, которые удается разделить при помощи жидкостной хроматографии. Для оценки разрешающей способности хроматографической системы был выбран пик примеси с относительным пику аталурена временем удерживания 0.84. Разрешение с основным пиком ($R_s=5.5$), количество теоретических тарелок (15 523), фактор асимметрии (1.109), отношение сигнал/шум и воспроизводимость сигнала позволило принять данную примесь в качестве маркера разрешающей системы хроматографического метода. Примесь удалось изолировать при помощи препаративной жидкостной хроматографии. Методом ЯМР вещество идентифицировано как 2-Метокси-аталурен. Молекулярная масса примеси была подтверждена методом масс-спектрометрии.

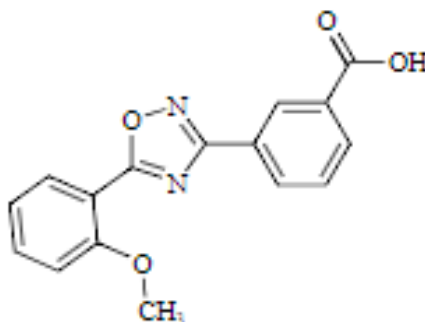


Рисунок 1. Примесь 2-Метокси-аталурен

Преимуществом всех проделанных работ является аналитическая доступность для самостоятельного приготовления раствора пригодности хроматографической системы и минимизация затрат ресурсов предприятия при закупки стороннего стандарта идентификации примесей.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 23-90-04000.

Список литературы

1. ГФ РФ ОФС.1.2.1.2.0001.15 Хроматография;
2. ГФ РФ XV ОФС.1.1.0009 Стабильность и сроки годности лекарственных средств;
3. Испытание новых лекарственных веществ и препаратов на стабильность (ICH Q1A).

УДК 544.77.051.5:615.45

**СИНТЕЗ НАНОЧАСТИЦ PLGA, НАПОЛНЕННЫХ ИНДОЦИАНИНОМ
ЗЕЛЕНЫМ И ВАРФАРИНОМ****Шульмейстер Г. А.¹, Байбакова М. А.¹, Королев Д. В.^{1,2}**¹ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, 194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, лит. Б, e-mail: dimon@cardioprotect.spb.ru²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Аннотация. В работе предложен метод синтеза и охарактеризованы наносферы сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA), содержащие варфарин (ВАФ) и флуоресцентный краситель индоцианин зеленый (ИЦЗ). Изучена зависимость физико-химических характеристик от соотношения реагентов.

Ключевые слова: наночастицы PLGA, варфарин, индоцианин зеленый, синтез наносфер, биораспределение.

Варфарин является антикоагулянтом непрямого действия, активно применяемым в настоящее время при лечении венозной тромбоэмболии [1]. Однако при его назначении существует несколько серьезных проблем: дозировка требует очень тщательного подбора и влияет на нее даже расовая принадлежность пациента [2]; ВАФ способен проникать через гематоплацентарный барьер и вызывать спонтанное кровотечение у плода; обладает тератогенным эффектом. Полимерные наночастицы не способны преодолеть гематоплацентарный барьер. Поэтому решением проблемы применения ВАФ у беременных могла бы стать загрузка его в наносферы или нанокапсулы.

В работе был использован метод нанопреципитации, который также называют методом вытеснения растворителя. Данный метод как раз используется для синтеза наночастиц с гидрофобными лекарственными веществами (ЛВ). Для этого в водную фазу добавлялся ИЦЗ, а в органическую фазу ВАФ. Был проведен эксперимент на мышах самках на 18 день беременности и изучено биораспределение НЧ PLGA-ИЦЗ-ВАФ. По данным флуоресцентной микроскопии показано, что накопления наночастиц в плодах и плаценте не происходит. Полученные данные позволяют рекомендовать наночастицы PLGA, нагруженные варфарином для дальнейших исследований в разработке лекарств. Исследование зависимости среднего гидродинамического диаметра наночастиц PLGA, нагруженных ИЦЗ и ВАФ от концентрации ПВС в водной фазе показал, что при её увеличении пропорционально возрастает и размер НЧ, что говорит о возможности управлять этим параметром.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-00515).

Список литературы

1. Witt D.M., Clark N.P., Kaatz S., Schnurr T., Ansell J.E. // J. Thromb. Thrombolysis. 2016. 41(1). P. 187-205. doi: 10.1007/s11239-015-1319-y.
2. Cavallari L.H., Limdi N.A. // Curr. Opin. Mol. Ther. 2009. 11(3). P. 243.

УДК 615.9:615.322

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ
ЗЮЗНИКА ЕВРОПЕЙСКОГО (*LYCOPUS EUROPAEUS L.*)****Крепкова Л.В., Бабенко А.Н.**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»,
117216, Москва, улица Грина, дом 7, стр.1; e-mail: vilarnii@mail.ru*

*Аннотация. Показано, что зюзника европейского (*Lycopus europaeus L.*) травы экстракт сухой, не оказывал токсического действия на репродуктивную функцию крыс, но вызывал у них гипотрофию щитовидной железы.*

*Ключевые слова: зюзник европейский (*Lycopus europaeus L.*), тиреостатик, крысы, репродуктивная функция*

С каждым годом увеличивается количество тиреоидных заболеваний, которые чаще распространены среди женщин репродуктивного возраста. Нарушения функции щитовидной железы, особенно у беременных, вызывают негативные изменения в развитии плода. Для лечения тиреоидной патологии используют лекарственные препараты, в том числе из растений. К таким растениям относится зюзник европейский (*Lycopus europaeus L.*), из травы которого во ФГБНУ ВИЛАР получен экстракт сухой (ЗЕЭС), обладающий тиреостатическим эффектом. Нашей целью явилось изучение влияния ЗЕЭС на репродуктивную функцию крыс самцов и самок. ЗЕЭС вводили в желудок крысам *Wistar* (самкам – 15 дней, самцам – 60 дней до спаривания с интактными самцами и самками) в дозах 50, 250 и 750 мг/кг (максимальная – 125-кратная терапевтическая). Контролем служили интактные животные. Рассчитывали индексы плодовитости и беременности. Оценивали состояние родившегося потомства в течение 30 дней. Введение ЗЕЭС до спаривания с интактными животными во всех испытанных дозах не снижало способность самцов к оплодотворению и самок к зачатию по сравнению с контролем. ЗЕЭС во всех дозах не увеличивал пред- и постимплантационную гибель по сравнению с контролем и не вызывал внешних аномалий развития у 20-дневных эмбрионов. Все беременные самки, оставленные для получения потомства, родили здоровых крысят. Выживаемость и динамика массы тела, а также их физическое развитие, скорость созревания сенсорно-двигательных рефлексов на протяжении первых дней жизни (30 дней) во всех экспериментальных группах статистически значимо не отличалась от контрольных показателей. ЗЕЭС оказывал угнетающее влияние на щитовидную железу, характеризующуюся большим количеством мелких фолликулов, уплощенным эпителием, плотным коллоидом. У 60-дневного потомства, родившегося от подопытных самок, получавших ЗЕЭС в дозе 750 мг/кг до спаривания с интактными самцами, также наблюдалось снижение функции щитовидной железы, в то время как у потомства, полученного от скрещивания интактных самок с подопытными самцами, получавшими ЗЕЭС в той же дозе, не выявлено подобного эффекта [1]. Таким образом, ЗЕЭС не оказывал токсического действия на генеративную функцию крыс самцов и самок, но вызывал у них и у потомства, рожденного от крыс-самок, которые до наступления беременности получали ЗЕЭС, гипотрофию щитовидной железы, что необходимо учитывать женщинам репродуктивного возраста.

Список литературы

1.Т.Б. Савинова, Л.В. Крепкова, А.Н. Бабенко, О.П. Дмитриева // Вопросы биол., мед. и фарм. химии. 2016. № 6. С.30.

УДК 615.46:617-89.844

КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ПОЛИМЕРНОЙ МЕМБРАНЫ, ПРЕДНАЗНАЧЕННОЙ ДЛЯ ГЕРМЕТИЗАЦИИ КИШЕЧНЫХ ШВОВ

**Кудрявцева Т.Н.¹, Северинов Д.А.², Грехнева Е.В.¹, Липатов В.А.²,
Гаврилюк В.П.²**

¹*Курский государственный университет, 305000, Курск, ул. Радищева, 33,
e-mail: labos@kursksu.ru*

²*Курский государственный медицинский университет, 305041,
г. Курск, ул. К.Маркса, 3*

На основе биосовместимых и биоразлагаемых полимеров разработана композиция, позволяющая получать трехслойную мембрану, предназначенную для герметизации кишечных швов.

Ключевые слова: карбоксиметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трехслойная мембрана.

Одной из актуальных проблем современной абдоминальной хирургии является несостоятельность межкишечных анастомозов ввиду наложения последних в условиях скомпрометированной кишечной стенки (сдавление спайками, наличие воспалительных изменений как в самой стенке анастомозируемого участка, так и в брюшной полости). В связи с этим существует множество способов повышения герметичности межкишечных швов. Нами рассмотрена возможность получения полимерной мембраны для герметизации кишечных швов на основе растворов биосовместимых и биоразлагаемых полимеров, таких как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, альгинат натрия, поливинилпирролидон.

Полученная нами полимерная мембрана представляет собой трехслойный композит с чередованием слоев, полученный высушиванием каждого последующего слоя, нанесенного поверх предыдущего. Первый слой, прилегающий к ране, выполнен из поливинилпирролидона, который обладает высокими адгезивными свойствами, второй или основной слой выполнен из медленно биodeградируемого материала – альгинатов натрия и кальция и составляет формообразующую часть пленки, отвечающую за прочность «изоляции» зоны анастомоза, а третий слой, обращенный к брюшной полости, выполнен из натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, препятствует развитию спаечных сращений в области интереса. При этом каждый из слоев может послужить матрицей для внесения лекарственных средств, обладающих различным спектром действия.

Оценка противоспаечной активности и макроскопической реакции организма на имплантацию полученных нами полимерных мембран проводили в хроническом эксперименте *in vivo* на 10 крысах-самцах породы Вистар. Установлено, что на 7-е сутки после имплантации полимерной мембраны при ревизии брюшной полости спаечного процесса, выпота воспалительного характера не обнаружено. Петля кишки в зоне размещения не изменена, цвет её и перистальтика не нарушены. Также не обнаружена и сама пленчатая мембрана, что говорит о ее высоких биodeградируемых свойствах.

УДК 547.745:542.91:615.014.43

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ДЛЯ ФИТОПРОБИОТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ

**Лахтин М.В.¹, Лахтин В.М.¹, Байракова А.Л.¹,
Мелихова А.В.², Давыдкин В.Ю.¹, Корсун Е.В.³**

¹*Институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского
125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; email: lakhtinv@yandex.ru*

²*Институт системной биологии и медицины Роспотребнадзора
117246, г. Москва, Научный проезд, 18*

³*РУДН 117198, , г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6*

Аннотация. Приведена универсальная технология получения основополагающих составляющих системных метаболитов фитопробиотических композиций, предназначенных для профилактики и терапии болезней человека.

Ключевые слова: пробиотики, фитопрепараты, метаболиты, синергизм, антимикробные, профилактика, терапия.

Цель – предложить универсальную технологию получения системных метаболитов для фитопробиотических композиций.

Использовали культуральные жидкости индустриальных штаммов лактобацилл и бифидобактерий человека (культивирование 18-24 ч при 37 °С в среде КД-5с), высушенные травы медицинского значения [1-3].

1-е сутки. Выращивание микробных культур, измельчение трав и экстракция в физрастворе. *2-е сутки.* Получение надосадков на центрифуге, центрифужная мембранная ультрафильтрация (сохранение в надосадках компонентов выше 27 кД). Препаративное изоэлектрофокусирование в пластинах (25x25x1,2см) 5% полиакриламидного геля (600 В, 10 °С, ночь). *3-и сутки.* Электроблоттинг геля на мембранный сэндвич Durapore(Millipore)-ImmobilonP(Millipore). Идентификация на иммобиллоне связывающих биотинилированные гликоконъюгаты (www.lectinity.com) систем лектинов и оксидоредуктаз (СЛ и СО), проявление стрептавидин-пероксидазой в живом изображении в *BioChemi System* (UVP, США). Экстракция из геля белков, их концентрирование мембранной ультрафильтрацией и замораживание в эппендорфах.

Результаты. Достигнуто разделение СЛ и СО: пробиотические СЛ с рI 4-4.5, 7-8.5, СО рI 5.1-5.6; растительные СЛ рI 5-6, СО рI 3.2-3.7. Выход СЛ – миллиграммы. СЛ - синергичные агенты против кандид, стафилококков и вирусов гриппа [3-5].

Вывод. СЛ перспективны для создания фитопробиотических композиций профилактической и лекарственной ориентации [6, 7], в том числе без оксидоредуктаз.

Список литературы

1. M. Lakhtin, V. Lakhtin, A. Aleshkin et al. // In: "Probiotics 2012", Edited by E.C. Rigobelo. – New York, InTech, 2012. – P. 417.
2. В.М. Лахтин, В.Ф. Корсун, М.В. Лахтин и др. // Практическая фитотерапия. 2004. № 3. С. 9.
3. М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев и др. // Практическая фитотерапия. 2009. № 1. С. 5.
4. М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, В.А. Алешкин и др. // Практическая фитотерапия. 2010. № 1. С. 5.
5. В.Ф. Корсун, Е.В. Корсун, В.М. Лахтин // В книге: Фармакология и фармакотерапия: итоги и перспективы. Редактор В.П. Волков. Новосибирск: Изд-тво «СибАК», 2014. Глава 3. С. 45.
6. М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, А.Л. Байракова и др. // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2024. Т. 13. № 1. Приложение. С. 71.
7. М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, В.А. Алешкин и др. // Проблемы научной мысли. 2017. Vol. 2; No.10. (elibrary: 2017, Том 10, № 2). P. 77.

УДК 547-326

СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ ТИМОЛА И ГИДРОКСИЛИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ АГЕНТОВ

Липанова С.А., Гроза Н.В.

«МИРЭА – Российский технологический университет» (РТУ-МИРЭА), Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова
119571, г. Москва, ул. Проспект Вернадского, 86; e-mail: lipanovasofya@yandex.ru

Тимол – природный монотерпеновый фенол, являющийся основным компонентом тимьяна, обладает противомикробными, противовоспалительными свойствами. Были синтезированы эфиры тимола с потенциальной антимикробной активностью.

Ключевые слова: антимикробные, противовоспалительные, тимол, гидроксилированные бензойные кислоты.

Нами был проведен модельный синтез с целью получения конъюгата гидрокси-аналогов бензойной кислоты и тимола, основываясь на методе, описанном в статье [1], с модификациями. Синтез конъюгата проводили в две стадии. Продуктом первой стадии был хлорацетат тимола полученный аналогично по методике, описанной в статье [2]. На второй стадии смесь хлорацетата тимола, 2-гидроксibenзойной кислоты (3А) (4-гидроксibenзойной кислоты (3В)), DIPEA, йодида калия в диметилформамиде (Рис. 1) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем реакционную смесь выливали в мелко измельченный лед при перемешивании и экстрагировали этилацетатом. Сырые продукты 4А, 4В очищали колоночной хроматографией (элюент ПЭ/ЭА), общий выход соединения 4А составил 21%, а соединения 4В 15%. Мы использовали DIPEA вместо триэтиламина (описанного в литературных методиках), и установили, что с ним подобные реакции проходят с большей скоростью и хорошим выходом.

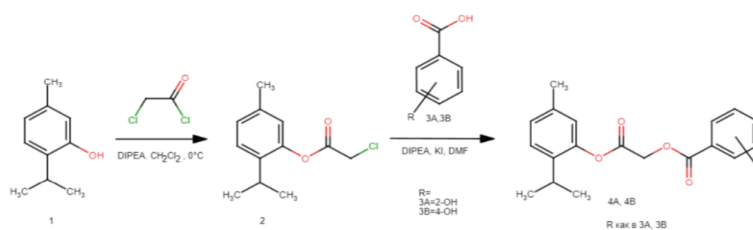


Рис. 1. Схема синтеза

Структуры полученных соединений были подтверждены данными ^1H ЯМР-спектров. Для целевого конъюгата в спектре ^1H мультиплетный сигнал протона изопротильной -CH группы обнаружен при 3,05 м.д., сигнал протонов ацетильной -CH₂ группы был обнаружен при 5,15 м.д., сигнал протонов -OH группы был обнаружен при 10,43 м.д. Образцы соединений переданы на исследование антимикробной активности. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № F5FZ-2003-0004).

Список литературы

1. Zaman Ashraf, Eur. J. Med. Chem., 98, 2015.
2. Гроза Н.В., Тонкие химические технологии, 17, 3, 2022.

УДК 547; 577.19

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АМИДОЭФИРОВ И ДИАМИДОВ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

**Лифинцева А.А.¹, Калистратова А.В.¹, Быстрова Н.А.², Кочетков К. А.²,
Коваленко Л.В.¹, Ощепков М.С.¹**

¹ ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,
125047, г. Москва, ул. Миусская площадь, дом 9; email: nlifintseva1406@gmail.com

² Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН
119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Аннотация. Приведен синтез и изучение рострегуляторной активности амидоэфиров и диамидов щавелевой кислоты, являющихся аналогами картолина-2 и -4.

Ключевые слова: оксаматы, регуляторы роста растений, арилкарбаты, амидоэфиры, диамиды щавелевой кислоты, картолин-4.

Оксоацетатный каркас является одной из базовых структур для синтеза биологически активных веществ. Диамиды щавелевой кислоты (ЩК) обладают антикоагулянтной и противовирусной активностью [1], амидоэфиры проявляют репеллентный, противомолярный и противораковый эффекты [2].

На основе амидоэфиров ЩК были получены аналоги регулятора роста растений – картолина-4 с общей структурной формулой **1**, которые в опытах на семенах пшеницы продемонстрировали значительное антистрессовое действие в условиях засухи. Полученные производные амидоэфиров ЩК с арилкарбаматным фрагментом **2** (рисунок 1), являющиеся аналогами картолина-2, также проявили рострегуляторную активность, но менее выраженную, по сравнению с соединениями **1**.

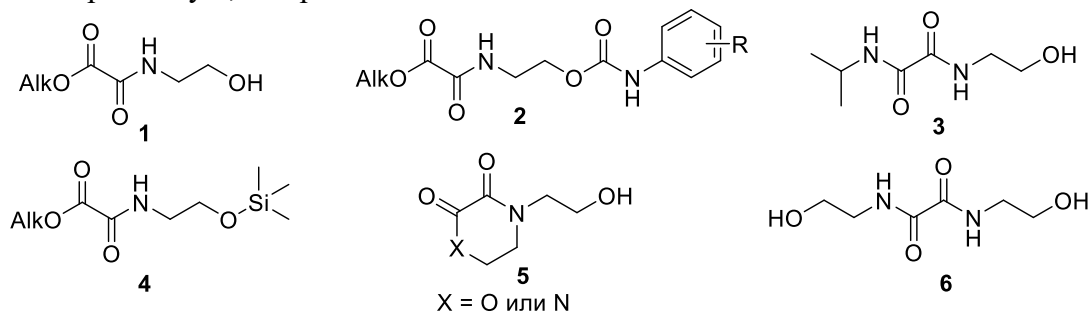


Рисунок 1

Вследствие этого нами была рассмотрена стратегия синтеза короткоцепочечных амидоэфиров и диамидов щавелевой кислоты (**3-6**) как новых потенциальных регуляторов роста растений. Полученные соединения обладают выраженным антистрессовым действием, превосходящим эффект от соединений **1**.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 22-73-10076.

Список литературы

1. Mercorelli B. et al. Discovery of novel SARS-CoV-2 inhibitors targeting the main protease Mpro by virtual screenings and hit optimization // Antiviral Res. – 2022. – Vol. 204. – P. 1522–1533.
2. Altinoz M.A., Ozpinar A. Oxamate targeting aggressive cancers with special emphasis to brain tumors // Biomed. Pharmacother. Elsevier Masson SAS – 2022. – Vol. 147 – № 275. – P. 1649–1652.

УДК 615.281.9

ГЕЛЕВЫЕ РАНЕВЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ЛАБАЗНИКА ВЯЗКОЛИСТНОГО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВ

Лобан Ю.И.^{1,2}, Федотова Е.В.^{1,2}, Криворотов Д.В.²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО»
197101, г. Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д.49, литер А., so@itmo.ru

² Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека" Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России)
188663, Ленинградская область, Всеволожский м.р-н, Кузьмолдовское г.п., г.п.
Кузьмолдовский, ул. Заводская, зд. 6/2, корп. 93

Аннотация. Ожоги являются актуальной проблемой современной медицины. В данной работе в качестве одного из перспективных решений рассмотрен вариант применения гелевых раневых покрытий на основе экстракта лабазника вязколистного.

Ключевые слова: раневые покрытия, экстракция, лабазник, ожоги, флавоноиды, гели.

Ожог — это повреждение ткани, вызванное воздействием тепла, электричества, ионизирующего излучения и некоторых химических веществ. Термические ожоги являются одним из наиболее распространенных видов травм во всем мире. Они возникают у людей разных возрастных групп при различных условиях, в том числе бытовых. Процесс заживления ожогов очень тяжелый и длительный, травма может привести к осложнениям, таким как возникновение инфекций, а последствия не всегда имеют удовлетворительный эстетический результат [1]. Применение раневых покрытий оказывает комплекс благоприятных воздействий. Биологически активные гелевые повязки обладают большой терапевтической активностью и создают на ране влажную среду, оптимальную для нормального течения процессов регенерации [2]. В последнее время растет интерес к потенциальному влиянию растений и/или их экстрактов на восстановление ожоговых ран. Лабазник вязколистный имеет разнообразный химический состав и представляет интерес для медицины и фармации. Лечебные свойства лабазника обуславливаются наличием дубильных веществ, фенольных соединений, катехинов, фенолкарбоновых кислот, эфирных масел, флавоноидов (кверцетин и его гликозиды, кемпферол и др.). За счет высокого содержания флавоноидов экстракты растения обладают широким спектром фармакологических действий: антиканцерогенным, антисептическим, бактериостатическим, антифунгальным, противоязвенным, ранозаживляющим, способствующим грануляции и эпителизации при ожогах кожи. Дальнейшие исследования в этой области могут привести к разработке более эффективных методов лечения ожогов, предотвращению появления шрамов и осложнений [3].

Список литературы

1. Е.В. Попова // Полимеры в регенеративной медицине. Практикум: учебно-методическое пособие. - Санкт-Петербург: Университет ИТМО, 2023 С. 33-37
2. М.Х. Салаева РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОТИВООЖГОВЫХ ФИТОПЛЕНОК // МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО. – 2022
3. А.Ж Абилхан, Ж.Ж. Салимгереева, А.О. Гусар // Экстракция флавоноидов из лабазника вязколистного в условиях микроволнового облучения 2019г.

УДК 615.275.4

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ДИМЕРНЫХ ДИПЕПТИДНЫХ МИМЕТИКОВ 1-Й И 2-Й ПЕТЛИ BDNF ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТРОЙ ЭТАНОЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ В КУЛЬТУРЕ ГИППОКАМПАЛЬНЫХ КЛЕТОК HT-22

Антипова Т.А.¹, Николаев С.В.¹, Логвинов И.О.¹, Колик Л.Г.¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
125315, Москва, Балтийская ул. д.8

Аннотация. Этанол вызывал статистически значимое снижение жизнеспособности клеток HT-22 и приводил к статистически достоверному увеличению доли клеток с повреждением ядерного хроматина по сравнению с контролем. ГСБ-214 и ГСБ-201 защищали HT-22 в конечных концентрациях 10^{-5} – 10^{-6} М от повреждения этанолом. Кроме того, ГСБ-214 (10^{-6} М) достоверно снижал % клеток с повреждением ядерного хроматина по сравнению с этанолом. ГТС-201 (10^{-6} М) снижал количество клеток с поврежденным ядерным хроматином на уровне тенденции.

Ключевые слова: этанол, апоптоз, цитопротекция, HT-22, димерные дипептидные миметики BDNF.

Известно, что этанол вызывает деpleцию глутатиона и образование активных форм кислорода (АФК) в гиппокампальных клетках HT-22. Как этанол, так и АФК способны активировать MAP-киназные каскады, ответственные за повреждения и p53-индуцированный апоптоз клеток. Ранее на модели окислительного стресса было показано, что димерные дипептидные миметики 1-й и 2-й петли BDNF ГСБ-214 и ГТС-201 обладали нейропротекторным действием. На модели острой этанольной токсичности их цитопротекторный эффект не изучался. Для повреждения клеток HT-22 использовали этанол в конечной концентрации 460 мМ. Клетки инкубировали с этанолом в течение 24 ч, затем проводили смену среды. ГСБ-214 (10^{-5} - 10^{-8} М) и ГТС-201 (10^{-5} - 10^{-8} М) вносили сразу после смены и через 24 ч определяли жизнеспособность клеток с помощью МТТ-теста. Для выявления клеток с конденсированным и фрагментированным хроматином характерным для апоптоза и некроза применялось окрашивание Hoechst 33258. Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Краскела-Уоллиса с последующим сравнением по Данну.

Этанол вызывал статистически значимое снижение жизнеспособности клеток HT-22. ГСБ-214 и ГСБ-201 защищали HT-22 в конечных концентрациях 10^{-5} - 10^{-6} М от повреждения этанолом. Наиболее выраженный цитопротекторный эффект наблюдался в концентрации 10^{-6} М. Поэтому для изучения антиапоптотического действия ГСБ-214 и ГТС-201 была выбрана данная концентрация. Этанол приводил к статистически достоверному увеличению % клеток с повреждением ядерного хроматина по сравнению с контролем ($57\pm 8\%$ против $3\pm 1\%$ в контроле). ГСБ-214 (10^{-6} М) снижал % клеток с повреждением ядерного хроматина по сравнению с этанолом до $26\pm 12\%$. ГТС-201 (10^{-6} М) так же снижал количество клеток с поврежденным ядерным хроматином. Однако эффект был на уровне тенденции ($35\pm 11\%$). Таким образом, защитное действие ГСБ-214 и ГТС-201 на модели этанол-индуцированного повреждения клеток HT-22, зафиксированное с помощью МТТ-теста, может быть обусловлено их влиянием на процесс апоптоза, вызванного этанолом.

УДК 615.01

МЕТОДОЛОГИЯ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТНЫХ БИОТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Лупанова И.А.

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»;
e-mail: lupanova@vilarnii.ru*

*Аннотация. Применение специфических ферментных биотест-систем в области оценки биологически активных соединений (БАС) актуально, так как получение данных об их прямом связывании с мишенями (ключевыми ферментами гомеостаза) позволяет более детально описывать схему взаимодействия, обосновывать применение и производить скрининг БАС. Цель - теоретически обосновать, разработать и экспериментально подтвердить методологию формирования и применения специфических ферментных биотест-систем *in vitro* для оценки биологически активных соединений различного происхождения. По результатам исследований создана биологическая коллекция специфических ферментных биотест-систем и разработана методология их использования *in vitro* для оценки различных БАС.*

*Ключевые слова: специфические ферментные биотест-системы *in vitro*, биологическая активность, оценка биологически активных соединений, растительные лекарственные средства.*

В процессе оценки различных биологически активных соединений молекулярные специфические ферментные биотест-системы (СФБТС) на основе ключевых ферментов гомеостаза (каталаза, глутатионредуктаза, пируваткиназа, НАДФН-оксидаза, тирозингидроксилаза, цитохром P450, глутатионтрансфераза и др.) являются адекватным инструментом по сравнению с традиционно используемыми тест-системами организменного уровня (лабораторные животные). В методологическом отношении существенными характеристиками ферментных биотест-систем являются их высокая специфичность и чувствительность, хорошая воспроизводимость и значительная экономичность [1].

Применение СФБТС апробированы на экспериментальных образцах растительных субстанций и лекарственных форм, полученных в ФГБНУ ВИЛАР, стандартных образцах, зарегистрированных препаратах, находящихся на реализации, и могут быть использованы при оценке других объектов с аналогичной биологической активностью для дальнейшего использования исследованных БАС в пищевых, медицинских, ветеринарных и других целях. Функциональные возможности СФБТС широкие, их возможно использовать для оценки БАС на разных этапах, например, для оптимизации процесса выделения БАС из растительного сырья, выявления маркерных соединений при его стандартизации, в процессе фармацевтической разработки лекарственных средств на их основе, для оценки качества биотехнологического сырья и др.

Работа проведена в рамках тематического плана НИР ФГБНУ ВИЛАР по теме FGUU-2022-0014, использованы образцы СФБТС УНУ Биокolleкции ФГБНУ ВИЛАР.

Список литературы

1. И.А. Лупанова // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2023. Т. 26. № 12. С. 15-24.

УДК 621.039.8

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАДИОХИМИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «ТЕХНЕТРИЛ, ^{99m}Tc»
МЕТОДОМ ВЭЖХ**

Малышева А.О., Лямцева Е.А., Таратоненкова Н.А., Павленко Е.П.

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России
123098, г. Москва, ул. Живописная, 46; e-mail: fmbc@fmbamail.ru*

Аннотация. Была изучена необходимость использования ВЭЖХ для определения радиохимической чистоты радиофармацевтического препарата «Технетрил, ^{99m}Tc» дополнительно с проведением тонкослойной хроматографии.

Ключевые слова: ядерная медицина, радиофармпрепарат, технеций-99м, ВЭЖХ, «Технетрил, ^{99m}Tc», радиохимическая чистота.

Основным показателем качества любого РФП, в том числе и изготовленного с использованием натрия пертехнетата, ^{99m}Tc, является радиохимическая чистота (РХЧ), которая определяет в клинике требуемую фармакокинетику препарата, достоверность получаемой информации и диагностическую эффективность, а также безопасность соответствующей медицинской процедуры (то есть отсутствие нежелательного накопления радионуклида в интактных органах, что связано с необоснованными лучевыми нагрузками). «Технетрил, ^{99m}Tc» (ООО «Диамед») широко используется для оценки перфузии миокарда и визуализации новообразований молочной железы методом ОФЭКТ. В результате изготовления РФП в его составе могут присутствовать следующие радиохимические примеси: пертехнетат-ионы (TcO₄⁻), не восстановленные двухвалентным оловом, и гидролизованный восстановленный технеций-99м (ГВТ). Определение содержания этих примесей и комплекса проводили с помощью ТСХ, используя две хроматографические системы: силикагель на пластиковой подложке – ацетонтрил:этанол (9:1) или оксид алюминия на алюминиевой подложке - этанол (нормативная документация производителя). Европейская фармакопея и Фармакопея США рекомендуют проводить контроль качества препарата на пластинах силикагеля с обращенной фазой - тетрагидрофуран:3,85% ацетат аммония:метанол:ацетонитрил (10:20:30:40). Однако обе Фармакопеи также рекомендуют использовать дополнительно ВЭЖХ для определения содержания еще одной примеси ^{99m}Tc-пентаМИБИ-диметилвинилизонитрил.

Целью работы являлось использование метода ВЭЖХ для определения РХЧ препарата. ВЭЖХ проводили на хроматографе LC-20AD Prominence (Shimadzu Co. Ltd., Япония). В результате проведенных экспериментов было установлено, что содержание примеси составляет не более 1 % при РХЧ препарата около 96 %, что не оказывает никакого влияния на биологическое поведение препарата и не ухудшает диагностическую картину. В соответствии с Приказом Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н контроль качества каждого изготовленного препарата в медицинском учреждении должен быть выполнен до введения препарата пациенту. С этой точки зрения использование такого трудоемкого метода, дорогого оборудования и наличие специально подготовленного персонала маловероятно в отделениях радионуклидной диагностики, выполняющие ОФЭКТ. А отсутствие стандартных образцов ^{99m}Tc-пентаМИБИ-диметилвинилизонитрила затруднит проведение верификации/валидации этой методики.

УДК 616.858; 615.21

ЛАДАСТЕН СНИЖАЕТ ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭКСТРАПИРАМИДНОЙ РИГИДНОСТИ В МОДЕЛИ ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО СИНДРОМА *IN VIVO***Мариевский В.Е.¹, Зайнуллина Л.Ф.¹, Кадников И.А.¹, Середенин С.Б.¹**

¹ ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», 125315, г. Москва, ул. Балтийская д. 8; marievskii_ve@academpharm.ru

Аннотация. Производное адамантана лекарственное средство ладастен продемонстрировал антипаркинсоническую активность, проявившуюся в снижении выраженности экстрапирамидной ригидности при паркинсоническом синдроме, вызванном интрасстриатным унилатеральным введением 6-гидроксидофамина.

Ключевые слова: ладастен, болезнь Паркинсона, 6-гидроксидофамин, ригидность, мышцы линии C57Bl/6.

Болезнь Паркинсона – нейродегенеративное заболевание, в основе которого лежит гибель дофаминергических нейронов экстрапирамидной двигательной системы головного мозга [1]. Поиск новых противопаркинсонических лекарственных средств остается актуальной задачей современной фармакологии, в связи с чем целью работы являлось изучение противопаркинсонического действия ладастена, ранее показавшего способность модулировать Ca²⁺-зависимые процессы высвобождения дофамина и синтез нейромедиатора *de novo* [2].

Паркинсонический синдром (ПС) моделировали на мышах линии C57Bl/6 унилатеральным введением 6-гидроксидофамина (6-ГОДА) (5 мкг в 2 мкл) в растворе 0,9% NaCl и 0,02% аскорбиновой кислоты в правый стриатум или только контрольный раствор без 6-ГОДА (ложно-оперированные животные). На следующий день после операции животным вводили (перорально на протяжении 14 дней, ежедневно) ладастен в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг, леводопу в дозе 50 мг/кг или твин-80 в качестве плацебо (группа активного контроля). Ложно-оперированные животные аналогичным образом получали плацебо (группа пассивного контроля). На 14-й день после стереотаксической операции оценивали наличие противопаркинсонической активности в тесте «длина шага» («stride length test») по снижению выраженности ригидности [3].

Пероральное введение ладастена в течение 14 дней привело к снижению выраженности экстрапирамидной ригидности, фиксируемой в тесте «длина шага», при этом наибольшая эффективность отмечалась при введении в дозе 100 мг/кг. Так, ладастен в данной дозе увеличивал длину шага передних и задних лап мышей на 1,2 см и на 1 см по сравнению с активным контролем, соответственно, способствуя уменьшению выраженности ригидности конечностей на 20,3% (p<0.0001) и 16,9% (p<0.001).

Таким образом, полученные результаты указывают на наличие антипаркинсонической активности ладастена, проявившейся в снижении выраженности экстрапирамидной ригидности при ПС, моделируемого интрасстриатным унилатеральным введением 6-ГОДА.

Исследование выполнено в рамках государственного задания № FGFG-2022-0001.

Список литературы

1. Bloem B. R., Okun M. S., Klein C. // Lancet. 2021. vol. 397. № 10291. p. 2284-2303.
2. Ю.В. Вахитова // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84. №2. С.34-40
3. Valdman E., Kapitsa I., Ivanova E. et al. // European Journal of Pharmacology. 2017. vol. 815. p. 351-363.

УДК 616.153.947.1

**ПОИСК ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ СРЕДИ
КОНЬЮГАТОВ 3,6a-ЭПОКСИИЗОИНДОЛО-7-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С
БИОАКТИВНЫМИ И ПРИРОДНЫМИ МОЛЕКУЛАМИ**

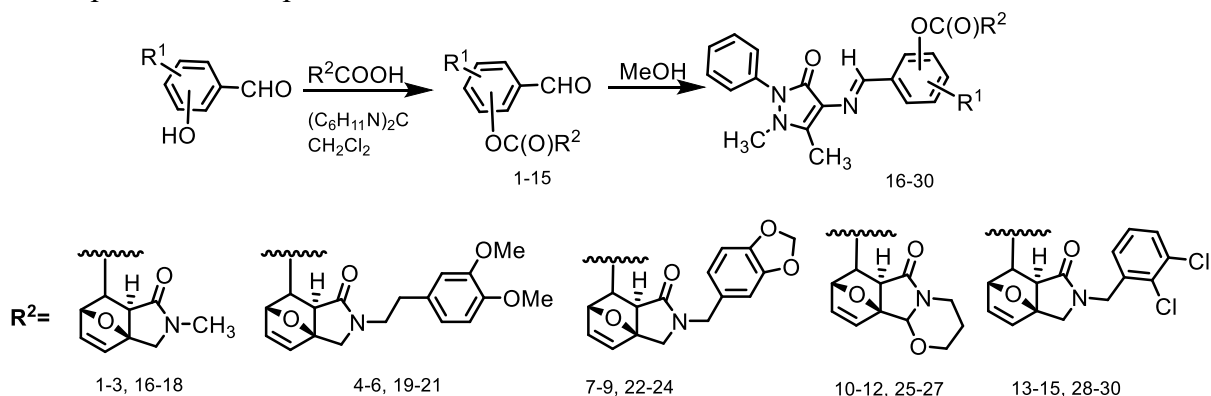
**Е.Н. Маргун¹, Е.А. Акишина¹, Е.А. Дикусар¹, Н.А. Жуковская¹, И.А. Колесник¹,
С.С. Ковальская¹, Д.И. Меньшикова², К.А. Алексеева², М.С. Григорьев¹,
Е.В. Никитина², В.И. Поткин¹**

¹Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, 220072
г. Минск, ул. Сурганова, 13. Email: margunen0555@gmail.com

²Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, 117198, г.
Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. Email: fzubkov@sci.pfu.edu.ru

Ключевые слова: изоиндол, 4-аминоантипирин, ванилин, ваниль, изованилин, азометины, лекарственные средства, биотестирование.

Использование структурных фрагментов молекул синтетического происхождения, в частности, производных изоиндола в молекулярном дизайне новых лекарственных средств, способно ускорить и облегчить задачу их разработки и дальнейшего коммерческого внедрения.



R¹ = 3-OMe: 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28; **3-OEt:** 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26, 29;

4-OMe: 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30; **3-OC(O)R:** 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30;

4-OC(O)R: 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 28, 29

Известно, что производные 4-аминоантипирина обладают антимикробной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью [1]. Сочетание в одном молекулярном конструкторе изоиндольных [2] и пиразолоновых компонентов представляет интерес для биотестирования этих перспективных химерных структур.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект №23-43-10024) и БРФФИ (проект X23RNF-051).

Список литературы

1. Д.В. Казак, Е.А. Дикусар, С.Г. Степин // Вестник фармации. 2021. Т. 91. № 1. С. 65
2. F. Zubkov, E. Nikitina, T. Galeev, V. Zaytsev, V. Khrustalev, R. O. Novikov, D. Orlova and A. Varlamov // Tetrahedron. 2014. Vol. 70, P. 1659.
3. A. Varlamov, E. Boltukhina, F. Zubkov, N. Sidorenko, A. Chernyshev and D. Grudin // Chem. Heterocycl. Compd. 2004. Vol. 40. P. 22.

УДК 615.015.1

ИЗУЧЕНИЕ СКОРОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ АНТИТУБЕРКУЛЕЗНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТРУКТУРЫ ПОКРЫТИЯ ЛИПОСОМАЛЬНОГО НОСИТЕЛЯ

Мензорова Я.А.¹, Обайдаллах М.М.^{1,2}, Миронов М.А.¹

¹Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19; email: menzorovay@bk.ru

²Кафедра фармацевтики, Фармацевтический факультет, Университет Асьют,
Египет, 71526, г. Асьют

Аннотация. Настоящая работа посвящена исследованию зависимости скорости высвобождения производного имидазотетразина от морфологии поверхности липосом, покрытых различными видами пектина.

Ключевые слова: липосомы, макрофаги, пектины, анализ высвобождения *in vitro*.

Липосомы являются перспективными носителями для повышения биодоступности и терапевтической эффективности лекарств, обеспечивая преимущественное накопление в местах их действия. Однако, несмотря на высокую эффективность липосом *in vitro*, *in vivo* часто наблюдается низкая биодоступность и накопление в тканях, не являющихся мишенями. Снижение эффективности доставки связано с различными биологическими барьерами, основным из которых является система мононуклеарных фагоцитов (СФМ), выполняющая функции распознавания и фагоцитоза чужеродных частиц. Одним из перспективных методов повышения стабильности и времени циркуляции липосом является модификация их поверхности с помощью полисахаридов, таких как декстран, гиалуронан, хитозан, пектин и фукоидан.

Исследовательская работа посвящена изучению скорости высвобождения противотуберкулезного лекарственного вещества в зависимости от структуры липосомального носителя.

Для получения суспензии положительно заряженных липосом использовался метод гидратации липидной пленки. Выбранный нами модельный препарат 3-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-6-(изопропилтио)имидазо[1,2-b][1,2,4,5]тетразин был введен в состав липосомальной композиции на стадии формирования липидной пленки. В качестве материалов для покрытия поверхности использовались высокометоксилированный яблочный пектин (НМР) и пектин сладкой свеклы (ВР). Сшивку полисахаридов с поверхностью липосом осуществляли с помощью четырехкомпонентной реакции Уги, при участии NH₂-групп лецитина в составе фосфолипидного бислоя липосом и COOH-групп пектинов, в присутствии изоцианида и формальдегида. Результаты атомно-силовой микроскопии продемонстрировали различие в морфологии поверхности полученных капсул в зависимости от применяемого для покрытия вида пектина. Было обнаружено, что НМР формирует грубую складчатую структуру, в то время как ВР покрывает липосомы гладким плотным слоем. Нами был проведен анализ высвобождения препарата *in vitro* методом диффузии с использованием диализных мешков с диаметром пор 6–8 кДа. Предварительные результаты показали близкую скорость высвобождения выбранного нами лекарственного вещества для образцов с различной морфологией поверхности. В настоящее время мы проводим эксперименты по изучению профиля высвобождения различных по структуре лекарственных веществ из полученных нами капсул.

УДК 579.695; 579.017.8

ВЛИЯНИЕ ИСТОЧНИКА УГЛЕРОДА В КУЛЬТУРАЛЬНОЙ СРЕДЕ НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ *ASPERGILLUS NIGER* F-4815D

Миндубаев А.З.¹, Кобелев² А.В., Минзанова С.Т.³

¹ Казанский национальный исследовательский технологический университет, 420015,
Казань, ул. Карла Маркса, 68

² Казанский национальный исследовательский технологический университет
(КНИТУ КХТИ). 420015, РТ, г. Казань, ул. К.Маркса, 68

³ Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.
420088, ул. Арбузова 8, г. Казань, Россия.

E-mail: a.mindubaev@knc.ru; mindubaev-az@yandex.ru

*Аннотация. Морфология колоний грибов *Aspergillus niger* зависит от того, какое соединение внесено в культуральную среду в качестве источника углерода. В присутствии растительного полисахарида пектина мицелий приобретает вид гранул.*

*Ключевые слова: *Aspergillus niger*, культуральная среда, пектин, глюкоза, морфология.*

Нами впервые в мире наблюдался рост микроорганизмов в культуральных средах, содержащих белый фосфор в качестве единственного источника фосфора. В процессе исследований был обнаружен новый штамм гриба, идентифицированного как черный аспергилл. Источником этих уникальных организмов стала емкость с кусковым белым фосфором, погруженным в толщу воды. Для культивирования *Aspergillus niger* F-4815D использовалась среда Сабуро. Глюкозу в культуральных средах заменили на полисахарид цитрусовый пектин марки Classic CS 401 (Herbstreith & Fox, Германия). Пектин перед применением переосадили для освобождения от примеси декстрозы.

Замена в культуральной среде глюкозы пектином приводит к радикальному изменению морфологии колоний грибов [1]. Если в присутствии глюкозы мицелий растет в виде рыхлых хлопьев, то в присутствии пектина он приобретает форму плотных гранул, размером и формой похожих на рисовое зерно. То есть, морфология описанного штамма в значительной степени зависит от состава среды. Возникла идея высевать грибы не спорами, а этими «гранулами».

Список литературы

1. А.З. Миндубаев, С.В. Клементьев, А.В. Кобелев, С.Т. Минзанова, Л.Г. Миронова, Э.В. Бабынин, Д.Д. Антех // Бутлеровские сообщения. 2022. Т.72. №12. С. 117-129. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-72-12-117

УДК 544.541

СТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ**Митрофанов Ю.А., Павленко Е.П., Рахимов М.Г., Ларенков А.А.**

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
123098, г. Москва, ул. Живописная, 46; email: mitrofanoff.yura@yandex.ru*

На эффективность подавления процессов радиолитиза в радиофармпрепаратах сильно влияет количество и природа используемого стабилизатора-антиоксиданта. В этом отношении показана перспективность использования ненасыщенных производных цистеина.

Ключевые слова: авторадилитиз, радиопротекторы, стабилизаторы, радиофармпрепараты, радионуклидная терапия.

Корпускулярное излучение радионуклида, входящего в состав готовой лекарственной формы (ГЛФ) терапевтического радиофармпрепарата (РФП), является причиной непрерывного образования радикальных частиц в объеме препарата. Их взаимодействие с компонентами препарата приводит к снижению качества радиофармпрепарата ввиду постепенного накопления продуктов авторадилитиза целевой формы радиоконъюгата, зачастую значительно отличающихся по своей фармакокинетике. Для стабилизации радиофармпрепарата и увеличения срока его годности в состав ГЛФ вводят различные антиоксиданты-радиопротекторы. Выбор фармацевтически пригодных радиопротекторов, инертных по отношению к основным компонентам радиофармпрепарата — важный этап фармацевтической разработки терапевтических РФП.

В данной работе на примере соединения $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$, применяемого для терапии рака предстательной железы, была оценена эффективность ряда стабилизаторов в сравнении с наиболее популярными сегодня гентизиновой и аскорбиновой кислотами (ГА и АА). Об эффективности стабилизаторов (цистеина, ванилина, метионина, аденина, добезиловой кислоты, тимиана, урацила, никотинамида, меглюмина и маннитола) судили по снижению скорости падения радиохимической чистоты (РХЧ) радиофармпрепарата, которую контролировали методами высокоэффективной жидкостной и тонкослойной хроматографии.

На примере цистеина и мезо-димеркаптоянтарной кислоты показано, что тиол-содержащие соединения проявляют высокую активность в отношении подавления радиолитиза, отмечены особенности и ограничения их использования в составе ГЛФ РФП. Показана перспективность поиска радиопротекторов в ряду ненасыщенных производных цистеина, таких как аллиин, аллилцистеин, S-аллилмеркаптоцистеин (S-AMC): при прочих равных условиях использование S-AMC позволяет сохранять РХЧ $[^{177}\text{Lu}]\text{Lu-PSMA-617}$ на уровне $\geq 95\%$ в 1.4–1.5 раза дольше по сравнению с эквивалентным количеством ГА. Использование подобных веществ позволит избежать некоторых негативных аспектов применения иных радиопротекторов (например гентизиновой и аскорбиновой кислот, ванилина) связанных с их окислением: появления окраски, образования фенольных и бензохиноновых производных.

Исследование выполнено в рамках государственного задания и при финансовой поддержке Федерального медико-биологического агентства России (тема No. 122031100121-4, научный руководитель А.А. Ларенков).

УДК 615.478.7

НОВЫЕ РОССИЙСКИЕ ИЗДЕЛИЯ ДЛЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА И КУПИРОВАНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА**Морозов А.С.¹, Попов А.Ю.², Бессонов И.В.¹**

¹АО Эфферон, 105318, г. Москвы, вн. тер. г. муниципальный округ Соколиная гора, ул. Мироновская, д.33, стр.9, помещение II, e-mail: morozovas84@gmail.com

²Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова Российской академии наук, 119991, г. Москва, ул. Вавилова, 28

Аннотация. Нами были разработаны и зарегистрированы четыре изделия для эфферентной терапии сепсиса и иных состояний, приводящих к избыточному выбросу цитокинов, как у взрослых, так и у детей. Проведена серия клинических исследований, подтверждающих эффективность терапии.

Ключевые слова: эфферентная терапия, экстракорпоральная терапия, медицинские изделия, гемосорбция, сепсис, цитокиновый шторм.

Экстракорпоральная терапия сепсиса и родственных состояний показала высокую эффективность в целом ряде клинических исследований. На практике обычно используют два типа сорбционных устройств: «неселективные», удаляющие из тока крови преимущественно цитокины и малые молекулы; другой класс - «селективные», удаляющие преимущественно бактериальные липополисахариды (ЛПС), при этом до недавнего времени не были доступны гемосорбционные колонки, одновременно удаляющих и избыток цитокинов и ЛПС.

На первом этапе нами был разработан гемосовместимый сорбент на основе сверхсшитого полистирола с высокой эффективностью удаления малых органических молекул, а также, малых и средних белковых молекул (8-55 кДа), к которым относятся и цитокины. На основе данного полимера мы разработали второй гемосорбент с иммобилизованным на поверхность синтетическим лигандом для удаления бактериальных ЛПС, но сохраняющий способность эффективно связывать цитокины. Затем мы провели исследования *in vivo* на модели сепсиса у свиней (20 млн ЕЭ ЛПС *E.coli* O55:B5, в/в). Было показано, что процедура гемосорбции с использованием сорбента, удаляющего ЛПС и цитокины, стабилизирует состояние животных или даже предотвращает развитие септического шока при раннем начале терапии.

На основе полученных гемосорбентов нами были разработаны и зарегистрированы в 2019 году два медицинских изделия: Efferon® СТ (основное назначение – купирование «цитокинового шторма» различного генеза) и Efferon® LPS (основное назначение – терапия сепсиса). Затем в 2022 году получили регистрационное удостоверение на изделия для лечения самых маленьких пациентов: Efferon® СТ NEO и Efferon® LPS NEO. На данный момент опубликованы результаты пяти клинических исследований и пяти клинических случаев при таких нозологиях как сепсис, септический шок, перитонит, ОЛЛ, COVID-19, токсический рабдомиолиз и других. Результаты ещё двух клинических исследований будут опубликованы в ближайшее время. Сейчас проводятся исследования, направленные на расширение области применения изделий Эфферон, и разработку новых продуктов.

УДК 615.281.9

ЗАЩИТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЕПТИДОВ ОТ ПРИСУТСТВУЮЩИХ В ОРГАНИЗМЕ ПЕПТИДАЗ НА ПРИМЕРЕ ПРОТИВОМИКРОБНОГО ПЕПТИДА LPRDA

Мосевичкий М.И., Кротова Е.С.

Институт высокомолекулярных соединений Российской Академии Наук, 199004, Санкт-Петербург, В. О. Большой пр. 31, email: m_mosev@mail.ru

Аннотация. Создана защищенная от действия пептидаз модификация противомикробного пептида LPRDA.

Ключевые слова: лекарственные пептиды, защита синтетических пептидов от пептидаз.

Ранее нами было показано, что в тканях и органах млекопитающих (крыса, корова) присутствуют ферменты пептидазы, не способные разрушить пептид, если концевые связи образованы с участием “необычной” аминокислоты бета-аланина [1,2]. С учетом этого обстоятельства нами создан обезболивающий пептид МодЭнк2 [3].

В настоящей работе созданы две защищенные модификации противомикробного пептида LPRDA [4,5]: betaALPRDbetaA и betaALPRDA-NH₂. Указанные три пептида инкубировали при 37 °С отбором проб в крови, гомогенате печени и среде мозга крысы. Пробы подвергали тонкослойной хроматографии. Стабильность пептида оценивалась с помощью денсиметрии пятна на хроматограмме, принадлежащего полному пептиду. Полученные данные приведены в таблице 1. Они подтверждают повышенную стабильность созданных нами модификаций, что открывает им путь к практическому применению.

Таблица 1. Сохранность пептидов в указанных средах (%) к данному моменту времени (мин).

Пептид	кровь			мозг			печень		
	5	15	180	15	60	180	1	15	90
LPRDA	42	0		80	43	0	55	0	
βALPRDβA	90	86	36	100	100	100	100	87	48
βALPRDA-NH ₂	100	82	40	91	90	88	100	87	42

Список литературы

1. E.S. Kropotova, M.I. Mosevitsky // *Neurochemical Research*. 2016. V. 41. P. 2666.
2. E.S. Kropotova, E.N. Pavlova, S.N. Naryzhny, M.I. Mosevitsky // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2022. V. 616. P. 110.
3. E.S. Kropotova, I.S. Ivleva, M.N. Karpenko, M.I. Mosevitsky // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2020. V. 28(1). P. 115184.
4. J. Wang, H. Li, J. Pan, J. Dong, X. Zhou, X. Niu, X. Deng // *Frontiers in Microbiology*. 2018. V. 9. P. 245.
5. S.A. Bozhkova, E.M. Gordina, D.V. Labutin, K.V. Kudryavtsev // *Antibiotics*. 2022. V. 11. P. 1836.

УДК 615.017

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЭРИТРОПОЭТИН КАК СТИМУЛЯТОР МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ОСТЕОГЕННЫХ КЛЕТОК

Надеждина Н.А.

*ОФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: nadezhdina.nat@yandex.ru*

В настоящем исследовании установлено стимулирующее влияние рекомбинантного эритропоэтина на митохондриальную активность остеогенных клеток при формировании костной ткани на ранней стадии остеогенеза.

Ключевые слова: рекомбинантный эритропоэтин, митохондрии, мезенхимные стволовые клетки.

Эритропоэтин (ЭПО) является необходимым цитокином, активатором пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток, но за пределами кроветворной системы он действует как плеiotропный цитокин. Исследования активности ЭПО в опытах *in vivo* и *in vitro* дают больше информации о потенциале цитокина в регуляции энергетического метаболизма, однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [1]. Цель исследования - оценка влияния рекомбинантного эритропоэтина на митохондриальную активность остеогенных клеток при формировании костной ткани на ранней стадии остеогенеза.

В работе использовали рекомбинантный эритропоэтин (рЭПО) в разведении 1:100 (Эпокрин® 2000МЕ/мл, ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА, РФ), который добавляли в среду DMEM/F12 с 10% эмбриональной телячьей сывороткой по 250 мкл в лунки планшета, где находились трабекулятные костные органоиды [2]. Оценку активности митохондрий проводили при помощи конфокального микроскопа ECLIPSE C1 plus NIKON (Япония) и реагента MitoTracker Red CMXRos (кат.М46752). Остеогенную активность определяли по показателю оптической плотности реагента BCIP®/NBT (кат.В3804) при помощи фотометра Multiskan FC (США). Группа (+) контроля не обработана рЭПО, группа (-) контроля обработана золедроновой кислотой. Полученные результаты анализировали с помощью ПО Statistica 10.0.

Результаты исследования показали, что интенсивность флуоресценции реагента накопившегося в активных митохондриях в опытной группе обработанной рЭПО составила $2,95 \pm 0,11$ у.е., тогда как в группе (+) контроля была равна $2,25 \pm 0,04$ у.е., а в группе (-) контроля $1,40 \pm 0,032$ у.е. (при $p \leq 0,05$). Необходимо отметить, что показатель оптической плотности щелочной фосфатазы в опытной группе был равен $0,40 \pm 0,02$ у.е., тогда как в группе (+) и (-) контролей был равен $0,27 \pm 0,02$ у.е. и $0,23 \pm 0,01$ у.е. соответственно. Таким образом рекомбинантный эритропоэтин способствует увеличению активности митохондрий остеогенных клеток и формированию костной ткани на ранней стадии остеогенеза.

Список литературы

1. Qin C, Zhou S, Xiao Y, Chen L. Erythropoietin enhances mitochondrial biogenesis in cardiomyocytes exposed to chronic hypoxia through Akt/eNOS signalling pathway. Cell biology international. 2014;38:335–42.
2. Заявка на патент “Способ формирования трабекулярного костного органоида”, регистрационный № 2023129756 от 16.11.2023.

УДК 547.867.2

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2,2'-БЕНЗОЛ-1,4-ДИИЛ(4-ГИДРОКСИ-5-ФЕНИЛ-6Н-1,3-ОКСАЗИН-6-ОНА)

Новикова М.П., Носова Н.А.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, Российская Федерация

Производные 1,3-оксазин-6-онов являются востребованными соединениями, так как обладают широким спектром биологической активности и могут быть использованы в качестве исходных реагентов для синтеза лекарственных средств [1].

Ключевые слова: 1,3-оксазин-6-он, PASS-Online, [3+3]-циклоприсоединение, GUSAR, 2,2'-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-фенил-6Н-1,3-оксазин-6-он).

В ходе проведённых исследований был синтезирован новый 2,2'-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-фенил-6Н-1,3-оксазин-6-он). Синтез проводился по механизму [3+3]-циклоприсоединения взаимодействием фенилмалонилдихлорида с диамидом терефталевой кислоты в среде апротонного растворителя.

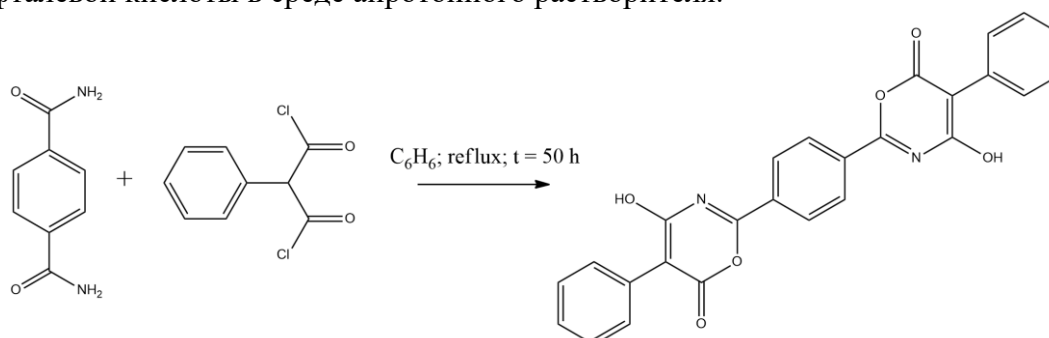


Рисунок 1. Синтез 2,2'-бензол-1,4-диилбис(4-гидрокси-5-фенил-6Н-1,3-оксазин-6-она).

С помощью компьютерной программы PASS-Online [2] был осуществлён скрининг биологической активности полученного соединения методом *in silico*. Были найдены значения Probability to be active (Pa) - вероятность того, что исследуемое соединение относится к подклассу активных по данному критерию. Выявлена антиоксидантная (Pa=0,9), антиастматическая (Pa=0,8), антифобическая (Pa=0,9) активности. Оценка острой токсичности была произведена с помощью компьютерной программы GUSAR. Были предсказаны значения полулетальных доз (LD₅₀) для крыс при четырёх способах введения: внутрибрюшинный путь (IP) – 920,800 мг/кг; внутривенный путь (IV) – 137,200 мг/кг; оральный путь – 3919,000 мг/кг; подкожный путь (SC) – 1912,000 мг/кг. Таким образом, полученное соединение можно отнести к 4 классу опасности при внутривенном пути введения и к 5 классу опасности при остальных способах введения.

Список литературы

1. Synthesis, carbonic anhydrase inhibitory activity and antioxidant activity of some 1,3-oxazine derivatives / Rabia Qamar, Aamer Saeed, Maria Saeed, Zaman Ashraf, Qamar Abbas, Mubashir Hassan, Fernando Albericio // Drug Development Research. 2018. Vol.79. P. 1-10.
2. PASS Online. Way2Drug. Available at: www.way2drug.com/PASSOnline (Accessed 22.03.2024).

УДК 582.982+547.814.5+612.344

АРАБИНОГАЛАКТАН ИЗ *CUCUMIS SATIVUS* ПОВЫШАЕТ АНТИЛИПАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ АЦИЛИРОВАННЫХ *C,O*-ГЛИКОЗИЛФЛАВОНОВ

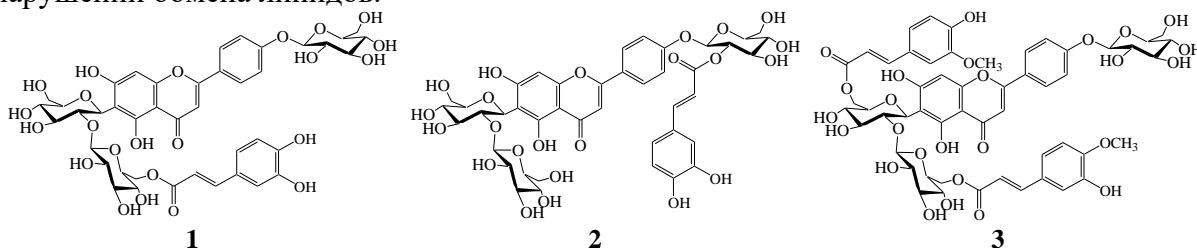
Оленников Д.Н., Кащенко Н.И., Маркова К.В.

ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН
670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; email: olennikovdn@mail.ru

Аннотация. *C,O*-Гликозилфлавоны *Cucumis sativus* оказывают антилипазное действие в условиях *in vivo*, причем совместное применение с арабиногалактаном приводит к потенцированию эффективности флавоноидов.

Ключевые слова: *Cucumis sativus*, арабиногалактан, *C,O*-гликозилфлавоны, липаза, ингибитор.

Ацилированные *C,O*-гликозилфлавоны *Cucumis sativus* (огурец посевной) оказывают ингибиторное действие на активность панкреатической липазы человека [1–4], а арабиногалактан (АГ) листьев *C. sativus* может снижать уровень липидов крови. В рамках настоящей работы изучено антилипазное действие АГ и трех флавоноидов **1–3** на модели экспериментальной гиперлипидемии у мышей. Для проведения исследования животным после ночного голодания давали эмульсию кукурузного масла (ЭКМ, 5 мл/кг; контрольная группа **A**) или ЭКМ с АГ (100 мг/кг; **B**), ЭКМ с **1–3** (50 мг/кг; **C, D, E**), ЭКМ с АГ/**1–3** (100/50 мг/кг; **F, G, H**), ЭКМ с орлистом (ОС, 50 мг/кг; **I**) и ЭКМ с АГ/ОС (100/50 мг/кг; **J**). Образцы крови были взяты из глазного венозного сплетения животных через 0–4 ч после введения, и определено содержание триглицеридов (ТГ) плазмы. Максимальный уровень ТГ у животных наблюдался через 2 ч, причем у контрольных мышей он составил 85.2 мг/дл. АГ оказывал слабое антилипазное действие (ТГ 81.3 мг/дл; **B**), в отличие от флавоноидов, демонстрировавших меньший уровень ТГ – 68.9 (**C**), 68.5 (**D**) и 72.4 мг/дл (**E**). Совместное применение АГ и **1–3** приводило к снижению уровня ТГ до значений 54.2 (**F**), 60.1 (**G**) и 65.3 мг/дл (**H**), что свидетельствовало о выраженном потенцирующем действии АГ на активность флавоноидов. Препарат сравнения ОС приводил к снижению уровня ТГ до 59.3 мг/дл (**I**), однако АГ не влиял на его эффективность (**J**; ТГ 57.4 мг/дл). Учитывая наличие побочных эффектов у ОС, совместное применение АГ и флавоноидов *C. sativus* при равной эффективности может снизить частоту нежелательных реакций организма при терапии и профилактике нарушений обмена липидов.



Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-26-00063 (<https://rscf.ru/project/23-26-00063>).

Список литературы

1. D.N. Olennikov, N.I. Kashchenko // Appl. Biochem. Microbiol. 2023. V. 59. P. 530.
2. D.N. Olennikov // Separations. 2023. V. 10. No 255.
3. D.N. Olennikov, N.I. Kashchenko // Agronomy. 2023. V. 13. No 2410.
4. D.N. Olennikov, N.I. Kashchenko // Chem. Nat. Compd. 2024. V. 60. P. 235.

QSAR МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА

Осипов А.Л.

*Новосибирский государственный университет экономики и управления
630099, г. Новосибирск, ул. Каменская, 56; email: alosip@mail.ru*

Ключевые слова: биологическая активность, количественные соотношения структура – активность, производные 1,2,4-триазола, многомерная регрессия, молекулярные дескрипторы.

Методология QSAR является важной отраслью теоретической медицины, которая позволяет прогнозировать биологическую активность новых химических соединений на основе закономерностей, выявленных из предыдущих опытов.

В данной работе исходным материалом для проведения научных исследований послужили экспериментальные данные по активности (антибактериальной и противогрибковой) производных 1,2,4-триазола, информация о которых взята из [1, 2].

Представлены QSAR модели предсказания антибактериальной и противогрибковой активности, реализованные с помощью линейных и нелинейных регрессионных зависимостей. Факторами в этих моделях являлись шесть типов молекулярных дескрипторов: eeig11r, mor20e, belm2, eeig12r, mor18v, ish.

Исследованы статистические и прогнозные характеристики QSAR моделей для предсказания противогрибковой активности с учетом ряда молекулярных дескрипторов. Точности прогнозов в наиболее перспективных моделях, которые построены по одному, двум и более двух факторов, равны соответственно следующим величинам: 83,58%, 85,71% и 87,45%. Представлены значимые факторы, которые вносят наибольший вклад в противогрибковую активность производных 1,2,4-триазола. Ими оказались следующие молекулярные дескрипторы eeig11r, r3u+, belm2 и r6m+.

Представлены QSAR модели прогнозирования антибактериальной активности, реализованные с помощью регрессионных зависимостей, факторы в которых выбирались из шести типов молекулярных дескрипторов. В наилучших моделях, построенных по одному, двум и более двух факторов, точность прогноза равнялась 81,39%, 85,33% и 89,26%. Выявлены дескрипторы из представленных типов, которые вносят наибольший вклад в антибактериальную активность производных 1,2,4-триазола. Ими оказались следующие молекулярные дескрипторы eeig11r, mor20e, belm2 и ish. Методы исследования количественных соотношений между структурой и биологическими свойствами являются эффективным инструментом в прогнозировании ключевых свойств химических веществ, включая и лекарственные свойства.

Список литературы

1. Осипов А.Л., Трушина В.П. QSAR моделирование антибактериальной активности производных 1,2,4-триазола // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13. №3. С. 276-287.
2. Осипов А.Л. Предсказание противогрибковой активности производных 1,2,4-триазола с помощью QSAR моделей // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2023. Т. 15, №6. С. 452-466.

УДК 547.745

РЕАКЦИИ 4-АРИЛ(ПИРИДИЛ)-2-ПИРРОЛИДОН-3(5)-КАРБОГИДРАЗИДОВ С АЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ

Остроглазов Е.С., Васильева О.С., Байчурин Р.И., Макаренко С.В.

Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
191186, г. Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

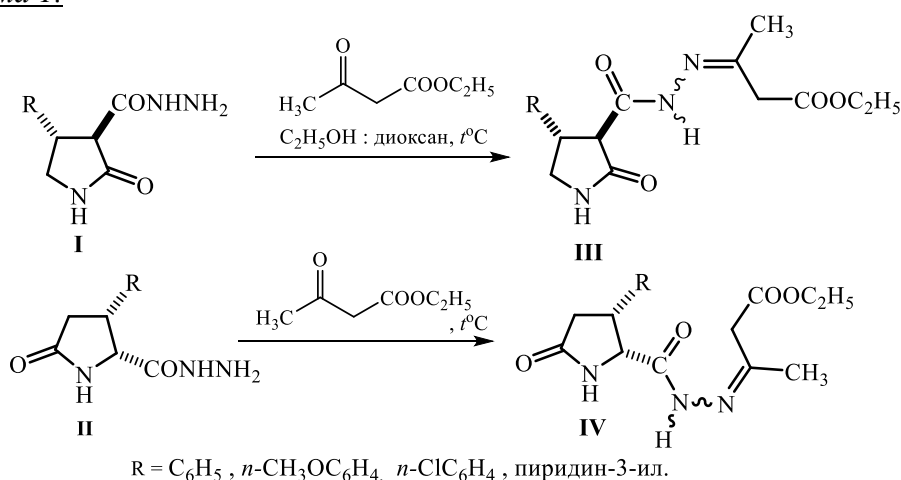
Аннотация. Взаимодействием (3*R**,4*S**)-2-пирролидон-3- и (4*R**,5*R**)-2-пирролидон-5-карбогидразидов с ацетоуксусным эфиром получены новые потенциально биологически активные производные 2-пирролидона.

Ключевые слова: 2-пирролидон, карбогидразид, ацетоуксусный эфир, спектроскопия, конформеры.

Изучение химического поведения 2-пирролидонкарбогидразидов, как оригинальных объектов в реакциях с карбонильными соединениями, представляет несомненный интерес, так как эти превращения позволяют получать новые производные 2-пирролидона, содержащие в фармакофорном лактамном цикле наряду с гетарильными заместителями этоксикарбонилметилэтилиденновый фрагмент.

Нами изучены реакции (3*R**,4*S**)-2-пирролидон-3- и (4*R**,5*R**)-2-пирролидон-5-карбогидразидов (**I**, **II**) с ацетоуксусным эфиром (АУЭ) (схема 1). Показано, что карбогидразиды (**I**) при кипячении в течение 1 часа с эквимольным количеством АУЭ в смеси растворителей этанол : диоксан образуют (3*R**,4*S**)-N'-[1-этоксикарбонилметилэтилиден]-4-арил(пиридил-3)-2-пирролидон-3-карбогидразиды (**III**). Однако, реакции 2-пирролидон-5-карбогидразидов (**II**) с АУЭ успешно завершались образованием (4*R**,5*R**)-N'-[1-этоксикарбонилметилэтилиден]-4-арил-2-пирролидон-5-карбогидразидов (**IV**) в иных условиях: 10-и кратный избыток АУЭ и нагревание при температуре 95 °С в течение 1 часа.

Схема 1.



Соединения (**III**, **IV**) получены с высокими выходами (до 90%), их строение охарактеризовано методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, ¹H-¹³C НМҚС и НМВС спектроскопии. Показано, что вещества (**III**, **IV**) в растворе ДМСО-*d*₆ существуют в виде смесей *Z*- и *E*-конформеров (относительно связи (O)C-NH).

УДК 664.592; 665.334.7

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО И
ФИТОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА СЕМЯН ЧЕРНУШКИ ПОСЕВНОЙ
NIGELLA SATIVA**

Ощепкова Ю.И., Худойбердиев Т.А.

*Институт биоорганической химии им. акад. А.С. Садыкова АН РУз, ул. Мирзо
Улугбека, 83, Ташкент, 100125 (Республика Узбекистан), e-mail:
joshapkova05@rambler.ru*

*Аннотация. Целью настоящих исследований было сравнительное изучение компонентного и фитохимического состава в отношении гидрофильных групп биологически активных веществ семян чернушки посевной *Nigella sativa*, произрастающей на территории Республики Узбекистан и Краснодарского края.*

*В результате сравнительного изучения компонентного и фитохимического состава в отношении гидрофильных групп биологически активных веществ семян чернушки посевной *Nigella sativa*, произрастающей на территории Республики Узбекистан и Краснодарского края определены отличия в составе свободных и гидролизуемых аминокислот, фенольных соединений, органических кислот, а также макро- и микроэлементов.*

*Ключевые слова: *Nigella sativa*, семена, эфирные масла, аминокислоты, органические кислоты, минеральные вещества.*

По результатам газохроматографического анализа установлено, что в семенах чернушки посевной преобладают линолевая С18:2, олеиновая С18:1cis и пальмитиновая С16:0 кислоты, при этом содержание линолевой и пальмитиновой кислот преобладает в семенах чернушки посевной, произрастающей на территории Узбекистана, составляя 54,83%. Наибольшее содержание олеиновой кислоты – 17,82% обнаружено в семенах чернушки посевной, произрастающей на территории Краснодарского края. В составе масел обнаружено и идентифицировано 9 компонентов, представленные р-цименом, α-туйеном и α-пиненом, β-пиненом, сабиненом, лимоненом, эвкалиптолом, γ-терпиненом и линалоолом.

Среди свободных аминокислот наибольшее количество приходится на долю глицина и пролина, а среди гидролизуемых аминокислот – на долю кислоты аспарагиновой, при этом содержание глицина и пролина выше в 1,9 и 1,3 раза, а аспарагиновой кислоты в 2,5 раза в семенах чернушки, произрастающей на территории Краснодарского края. Сумма свободных аминокислот в 1,4 раза, а гидролизуемых в 1,1 раза выше в семенах чернушки посевной, произрастающей на территории Краснодарского края.

Содержание рутина, кислоты хлорогеновой и прокатеховой преобладает в семенах чернушки, произрастающей на территории Узбекистана, а кофейной и галловой в семенах чернушки посевной, произрастающей на территории Краснодарского края. Анализ состава минеральных компонентов семян показал, что в ряду макроэлементов в количественном отношении преобладает калий, причем в семенах чернушки, произрастающей на территории Узбекистана его содержание увеличено в 1,5 раза, а в ряду микроэлементов – цинк, с увеличением содержания в 4,2 раза.

УДК 615.322

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТОВ ТРАВЫ ПОСКОННИКА ЛИНДЛЕЯ

Пак П.А.¹, Хмельницкий А.С.¹

¹ФГАОУ ВО Дальневосточный федеральный университет
690922, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10.; email: pak.pan@dvfu.ru

Аннотация. Исследовано влияние методов экстракции (перколяция, реперколяция и ультразвуковая экстракция) на выход экстрактивных веществ и антиоксидантную активность экстрактов из травы посконника Линдлея.

Ключевые слова: Посконник Линдлея, антиоксидантная активность, экстракция, аутоокисление адреналина, титриметрия.

Посконник Линдлея, произрастающий на территории Приморского края, является перспективным источником флавоноидов и ряда других биологически активных соединений [1]. В Российской Федерации не нашел широкого применения, несмотря на богатый состав и многочисленные фармакологические свойства.

В качестве объекта исследования была выбрана трава посконника Линдлея, собранная в 2022 году в окрестностях п. Трудовое. Извлечения получали путем проведения ультразвуковой экстракции в соотношении 1:1 в течение 1 часа спиртом этиловым 40% и водой очищенной с интенсивностью воздействия 22кГц. Были использованы методы перколяции и реперколяции с теми же соотношениями сырья и экстрагента. Оптимальность технологии контролировали по содержанию сухого остатка согласно ОФС.1.4.1.0021.15 [2].

Установлено, что наиболее полное извлечение экстрактивных веществ ($9,37 \pm 0,62\%$) достигается ультразвуковой экстракцией сырья при экстрагировании водой. Значительный выход экстрактивных веществ достигается методом реперколяции спиртом этиловым 40% и составляет $8,12 \pm 0,37\%$.

Титриметрический метод анализа показал выраженную антиокислительную активность экстрактов. Наибольшей антиоксидантной активностью обладает спиртовой экстракт, выделенный методом реперколяции с содержанием суммы антиокислительных веществ $165,605 \pm 2,804$ мг/г.

Спектрофотометрическим методом сравнили значения оптической плотности через 3, 5 и 10 минут после начала реакции ингибирования аутоокисления адреналина. Наибольшее значение антиоксидантной активности ($34,72 \pm 0,84\%$) у экстракта, полученного методом ультразвуковой экстракции при экстрагировании водой.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод, что трава посконника Линдлея может рассматриваться в качестве перспективного лекарственного растительного сырья с антиоксидантной активностью.

Список литературы

1. Li C, Chen S, Sha J, Cui J, He J, Fu J, Shen Y. Extraction and purification of total flavonoids from Eupatorium lindleyanum DC. and evaluation of their antioxidant and enzyme inhibitory activities. Food Sci Nutr. 2021 Apr 3;9(5):2349-2363.
2. ОФС.1.4.1.0021.15 Экстракты // XV Государственная фармакопея Российской Федерации. Том 2. – М.: Минздрав РФ, 2018: [сайт]. – URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-4-1-0021-15-ekstrakty/?ysclid=lufcz3tuel282339700> (дата обращения 24.03.2024.).

СВОЙСТВА ГИДРОГЕЛЕВЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ ПЕКТИНОВЫХ ПОЛИ- И ОЛИГОСАХАРИДОВ

Панков С.А., Слободова Д.А., Горшкова Р.М.

ООО «МЕЗОН»

141983, г. Дубна, ул. Программистов, 4; email: pankov28_37@mail.ru

Аннотация. Изучены физико-химические характеристики и термообратимость фракций пектиновых полисахаридов, полученных методом комбинированного фракционирования. Созданы эффективные системы доставки лекарственных препаратов.

Ключевые слова: гидрогели, термообратимые гидрогели, пектиновые полисахариды, системы доставки лекарственных средств, медицина.

Гидрогели до сих пор остаются перспективным материалом для создания новых лекарственных форм и систем доставки лекарств с заданными фармакокинетическими параметрами. Так же, как и для других лекарственных средств, к гидрогелям предъявляется большое количество требований, таких как чистота и нетоксичность.

По существу, в соответствии с терминологией высокомолекулярных соединений, гидрогели можно разделить на синтетические, природные и искусственные. Исследования синтетических гидрогелей начались раньше, в основном, это связано с возможностью создания материалов с заданными, прогнозируемыми, воспроизводимыми свойствами. Однако, существуют проблемы, связанные с использованием реакционноспособных мономеров и сшивающих агентов, которые, являясь остаточными компонентами, оказывают негативные эффекты на живые объекты.

В противовес, гидрогели, полученные из природного сырья, обладают такими свойствами как биосовместимость, нетоксичность и биodeградируемость. Однако, в связи с работой с природным сырьем, возникают проблемы, связанные с получением продукта с заданными свойствами. В частности, это связано с тем, что один и тот же целевой продукт при неизменной технологии из разного сырья будет обладать разными свойствами. Разработанная нами технология получения пектиновых полисахаридов методом комбинированного фракционирования [1], позволяет получать различные фракции пектина с контролируемыми свойствами из различного природного сырья.

У полученных фракций были оценены основные физико-химические параметры, а именно, содержание остатков звеньев галактуроновой кислоты и степень их этерификации. Была оценена характеристическая вязкость полученных фракций, установлено её высокое совпадение со значением исходного полимера, что указывает на успешность примененного подхода. Была оценена степень набухания и температура перехода «гель-раствор» полученных фракций. Установлено, что полученные гидрогели являются термообратимыми, что позволило, с использованием в качестве модельных препаратов метамизола натрия и прокаина, создать высокоэффективные стимулчувствительные системы доставки лекарственных средств. Эффективность и безопасность полученных систем доставки была подтверждена исследованиями *in vivo*.

Список литературы

1. D.A. Slobodova, R.M. Gorshkova, N.P. Novoselov, E.F. Panarin // Fibre chemistry. 2020. V.51. P. 333-339.

УДК 615.33(076.5) (075.8)

**МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОДУЦЕНТА МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА
НА ОСНОВЕ СНО В ОРБИТАЛЬНОМ БИОРЕАКТОРЕ****Пономаренко Е.А.¹, Марьгин Р.А.¹, Миронова Е.М.¹, Кошелева Е.С.¹,
Головин М.А.¹, Крохина Т.Б.¹, Воронина Е.В.¹, Серегин Ю.А.¹**¹ООО «ФАРМАПАРК», 117246, Россия, Москва, Научный проезд, д.8, стр.1, e-mail:
ponomarenko@pharmapark.ru

Аннотация. Показаны результаты изменения скорости перемешивания в орбитальном биореакторе (Kuhner, Швейцария) для культивирования продуцентов на основе суспензионной линии клеток СНО с целью производства терапевтических моноклональных антител.

Ключевые слова: культуральная жидкость, моноклональные антитела, СНО, орбитальный биореактор, перемешивание

Культивирование продуцента осуществляли в режиме fed-batch на среде Dynamis (Gibco, США) с ежедневным внесением подпитки Cellboost 7A/B (Nyclone, США) от 1 до 3% в зависимости от потребления глюкозы и аминокислот. Контролировали концентрацию живых клеток, жизнеспособность культуры, концентрации глюкозы и лактата в культуральной жидкости.

Предложенная схема перемешивания (90 → 95 на 13-ый день → 100 на 14-ый день об/мин) в орбитальном биореакторе с рабочим объемом 10 л для серии 1 оказалась неэффективной, так как наблюдали стабильное увеличение концентрации лактата от 0,5 до 6 г/л с 10-ых суток и отсутствие накопления продукта с 15-ых суток в стационарной фазе роста при общей продолжительности процесса культивирования 18 суток. Учитывая, что объем культивирования увеличивался на момент завершения процесса примерно вдвое от начального, были внесены корректировки для серии 2 в логарифмической стадии роста – перемешивание увеличивали до 100 об/мин уже на 8-ые сутки. Изменения позволили снизить количество лактата, однако оказались недостаточными в рамках улучшения продуктивных свойств культуры клеток. Плавное увеличение скорости перемешивания с 90 до 110 об/мин к 14-ому дню культивирования в серии №3 показало снижение количества лактата до 3 г/л, повышение выхода продукта с 2,2 (для серии 1) до 3,5 г/л и увеличение продолжительности процесса с 18 (для серии 1) до 20 дней. Критерием остановки процесса считали падение процента жизнеспособных клеток менее 90%. Ориентируясь при масштабировании на профиль лактата, предложенную технологию воспроизвели в орбитальном биореакторе с рабочим объемом 50 л, где эффективной скоростью перемешивания оказалась следующей: 75 → 85 об/мин (14-ые сутки). На этапе масштабирования до 200 л выбрана оптимальная начальная скорость - не более 55 об/мин при начальном объеме заполнения около 100 л, затем при увеличении объема культивирования перемешивание увеличивали до 60-65 об/мин в логарифмической фазе роста.

Таким образом, по результатам исследования влияния скорости перемешивания на лактат и продуктивные свойства продуцента предложены схемы изменения скорости перемешивания в орбитальном биореакторе (Kuhner, Швейцария) с рабочим объемом 10, 50 и 200 л.

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ В КОНТРОЛЕ СИНТЕЗА СУБСТАНЦИЙ АТАЛУРЕНА И СЕЛЕКСИПАГА**Попова Ю.С.¹, Коробкина М.П.¹, Пушкин С.В.¹, Иванов Р.А.¹**

¹ 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 и установления родственных примесей методом ВЭЖХ-УФ. Ключевые слова: аталурен, селексипаг, медицинская химия, фармацевтические субстанции, орфанные препараты.

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 РФ [1]. Для установления критерия «разрешение» при оценке пригодности хроматографической системы были проведены и подобраны стресс-испытания АФС, с последующим препаративным выделением примесей 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.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 23-90-04000.

Список литературы

1. ГФ РФ XV ОФС.1.2.1.2.0001 Хроматография.

УДК 579.63

**КОНТАМИНАЦИЯ САНИТАРНО-ПОКАЗАТЕЛЬНЫМИ
МИКРООРГАНИЗМАМИ И ОЦЕНКА САНИТАРНО -
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ КАЛЬЯНОВ ДО И ПОСЛЕ ИХ
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ (КУРЕНИЯ)**

Сеглина В.В., Фоменко А.В., Прантенко О.В.

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «ТИХООКЕАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» Министерства здравоохранения Российской Федерации
690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2.
E-mail: mail@tgmu.*

***Аннотация:** В мире ежедневно курят кальян 100 миллионов человек [1]. Так в г. Владивостоке за последние десятилетия открылось и функционирует порядка 78 официально зарегистрированных кальянных, количество людей пользующихся данными услугами ежегодно растёт ввиду популяризации среди молодёжи данного вида курения. В среднем, проходимость в одном таком заведении в будние дни от 20 до 50 человек, а в выходные и праздничные дни от 100 и более. Выявление микроорганизмов со всех контрольных точек считается недопустимым по санитарным нормам [1], так как высок риск заражения посетителей кальянных и лиц употребляющих данный вид курения в компании.*

***Ключевые слова:** контаминация кальянов, обсеменение микроорганизмами, бактерии группы кишечной палочки, стафилококк, дрожжеподобные грибы.*

Цель исследования: Изучить микробную контаминацию основных контрольных точек (КТ) кальянов до и после их использования.

Материалы и методы: Объектами исследования были санитарные смывы, сделанные с контрольных точек кальянов (КТ) с разными параметрами эксплуатации. Для определения видовой принадлежности микробов использовались три питательные среды (Эндо, желточно-солевой агар, Сабуро). Всего было сделано 135 посевов.

Результаты и их обсуждение: Смывы с кальянов до курения показали значительную контаминацию микробиотой контрольных точек, что свидетельствует о недостаточной санитарной обработке и дезинфекции кальянов после их использования.

Выявление микроорганизмов со всех контрольных точек считается недопустимым по санитарным нормам [1], так как высок риск заражения посетителей кальянных и лиц употребляющих данный вид курения в компании. Наличие микроорганизмов свидетельствует о некачественной текущей, заключительной и генеральной уборки в кальянных, а также отсутствие дезинфекции самих кальянов, предоставленные работниками кальянных в г. Находка и г. Владивосток Приморского края. Выявлено наличие микробной контаминации кальянов основными группами санитарно-показательных микроорганизмов, кальяны предоставляемые потребителю до использования (курения) не проходят необходимой санитарной обработки и уже содержат ряд опасных для здоровья микроорганизмов.

Список литературы

1. Насырова Е. В., Леухина О. В. О вреде кальянокурения//Вестник Казанского государственного энергетического университета. - 2012. - №. 1 (12). - С. 145-151.

УДК 577.218

ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ СТАБИЛИЗИРОВАННОГО ЦИТРАТОМ ДИОКСИДА ЦЕРИЯ НА ПОВРЕЖДЕНИЕ/РЕПАРАЦИЮ ДНК И КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЛЕГКИХ ЧЕЛОВЕКА**Проскурнина Е.В.¹, Созарукова М.М.², Ершова Е.С.¹, Савинова Е.А.,¹
Каменева Л.В.,¹ Вейко Н.Н.,¹ Иванов В.К.,² Костюк С.В.¹**¹*Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1; email: proskurnina@gmail.com*²*Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН
119991, г. Москва, Ленинский просп., 31*

Аннотация. После инкубации клеток с наночастицами CeO₂ в течение 24 часов происходило окислительное повреждение ДНК, активация систем репарации и пролиферации, ингибирование апоптоза без влияния на аутофагию.

Ключевые слова: наночастицы диоксида церия, повреждение/репарация ДНК, апоптоз, пролиферация, аутофагия.

Уникальные окислительно-восстановительные свойства наночерия делают его перспективным регулятором сигнальных кислород-зависимых путей и клеточного цикла, однако биологические свойства наночастиц существенно зависят от стабилизатора коллоидной системы.

На модели эмбриональных фибробластов легких человека (ФЛЭЧ) оценено влияние стабилизированного цитратом наноразмерного CeO₂ на окислительное повреждение/репарацию ДНК, апоптоз, пролиферацию клеток и аутофагию при помощи методов ПЦР с обратной транскрипцией и проточной цитометрии. Экспрессию генов и белков оценивали после 1, 3, 24 и 72 часа инкубации клеток с наночастицами. Выбор нетоксичных концентраций для исследования основан на результатах теста выживаемости клеток (стандартный МТТ-тест).

В концентрациях 5 нМ и 1,5 мкМ стабилизированные цитратом наночастицы CeO₂ приводили в клетках ФЛЭЧ к развитию окислительного повреждения ДНК (определено по маркеру повреждения ДНК 8-ОН-дезоксигуанозину, эффект наблюдали в течение первых 3 часов), двухцепочечным разрывам (определено по уровню фосфорилированного γ H2AX, эффект реализуется в течение первых трех часов), активации систем репарации (по уровню экспрессии гена и белка BRCA, в течение 24 часов), ингибированию апоптоза (по отношению генов и белков BCL2/BAX, в течение 24 часов), активации пролиферации (по уровню белка PCNA, в течение первых трех часов), при этом не было отмечено влияния на аутофагию (по уровню белка LC3). Эти эффекты, предположительно, связаны с влиянием наноразмерного CeO₂ на экспрессию генов оксидативного метаболизма (NOX4 и NRF2) и его собственными антиоксидантными свойствами.

Таким образом, стабилизированный цитратом наноразмерный диоксид церия можно рассматривать как вещество с кратковременным (в течение суток) регенеративным действием, заключающимся в ингибировании апоптоза и активации пролиферации.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №24-25-00088.

УДК 577.218

ЦИТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ВОДОРАСТВОРИМОГО ТИОФЕНИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО C₆₀ ПО ОТНОШЕНИЮ К ЭМБРИОНАЛЬНЫМ ФИБРОБЛАСТАМ ЛЕГКИХ ЧЕЛОВЕКА

**Костюк С.В.¹, Малиновская Е.М.¹, Проскурнина Е.В.¹, Ершова Е.С.¹,
Каменова Л.В.¹, Савинова Е.А.¹, Воронов И.И.², Краевая О.А.², Трошин П.А.²,
Салимова Т.А.¹, Вейко Н.Н.¹**

¹Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1; email: proskurnina@gmail.com

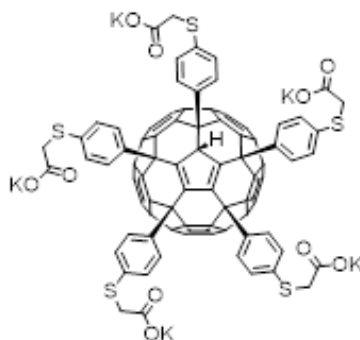
²Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН, 142432, Черноголовка (Московская обл.), просп. Академика Семенова, д. 1

Аннотация. Водорастворимое производное фуллерена C₆₀[C₆H₄SCH₂COOK]5H обладает уникальной способностью проникать в ядро с кратковременным развитием оксидативного стресса и компенсаторной активацией репаративного ответа.

Ключевые слова: производные фуллеренов, оксидативный стресс, повреждение/репарация ДНК, апоптоз, пролиферация

Модификация фуллеренов различными по составу химическими группами позволяет целевым образом влиять на их биохимические свойства, что может быть успешно использовано при синтезе новых лекарственных препаратов.

На модели эмбриональных фибробластов легких человека оценено влияние модифицированного производного фуллерена C₆₀[C₆H₄SCH₂COOK]5H (см. рисунок), содержащего тиофенильную группу в боковых цепях, на оксидативный метаболизм, повреждение/репарацию ДНК, апоптоз и пролиферацию клеток при помощи методов ПЦР и проточной цитометрии. Экспрессию генов и белков оценивали после 1, 3, 24 и 72 часа инкубации клеток с фуллереном. Выбор нетоксичных концентраций для исследования основан на результатах теста выживаемости клеток (МТТ-тест).



Молекулярная формула исследуемого соединения.

В течение 1–24 ч соединение проникало через клеточную и ядерную мембрану и локализовалось в ядре; в концентрации 0,3 мг/мл вызывало кратковременное увеличение количества двухцепочечных разрывов и окислительных повреждений ДНК с компенсаторным ответом, развивающимся в течение 24 часов, а именно, происходило снижение экспрессии NOX4, повышение экспрессии генов репарации ДНК (BRCA1), антиоксидантных (NRF2) и антиапоптотических (BCL2) генов, а также усиление пролиферации (PCNA, CCND1).

Таким образом, соединение C₆₀[C₆H₄SCH₂COOK]5H обладает уникальной особенностью локализоваться в ядре и выраженным цитопротекторным действием.

УДК: 547.421;547.895;547.896;547.424

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ 4-ВИНИЛПИРИДИНА

**Раскильдина Г.З., Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Ишметова Д.В.,
Злотский С.С.**

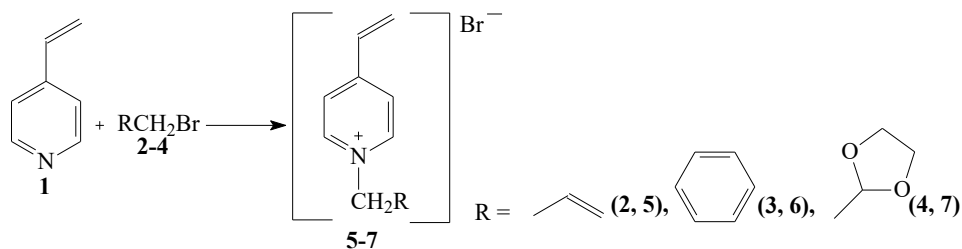
Уфимский государственный нефтяной технический университет, Российская Федерация, 450064, г. Уфа, Космонавтов, 1; e-mail: graskildina444@mail.ru

Аннотация. Изучены цитотоксические свойства in vitro четвертичных аммониевых солей на основе 4-винилпиридина с использованием клеточной линии нормального и опухолевого происхождения. Выявлены соединения, оказывающие избирательный токсический эффект в отношении клеток НЕК293, MCF-7, HepG2, HCT-116.

Ключевые слова: цитотоксичность in vitro, четвертичные аммониевые соли, 4-винилпиридин, 1,3-диоксолан, бромистый бензил.

Соединения, содержащие в своем строении ароматический, циклоацетальный или гем-дихлорциклопропановый фрагменты, проявляют противомикробную активность и влияют на показатели агрегации тромбоцитов и плазменного звена гемостаза [1]. Продолжая изучение биологической активности подобных соединений, представляло интерес определить их цитотоксическую активность.

Конденсацией 4-винилпиридина **1** с бромидами различного строения **2-4** по известной методике [2] были синтезированы четвертичные аммониевые соли **5-7**.



Цитотоксические свойства соединений **5-7** определяли путем анализа их влияния на жизнеспособность клеток НЕК293 – линия эмбриональных почек человека, MCF-7 – линия аденокарциномы протоков молочной железы человека, HepG2 – линия гепатоцеллюлярной карциномы человека, HCT-116 – линия колоректальной карциномы человека с помощью витального красителя PrestoBlue® *in vitro*. Клетки инкубировали с соединениями в концентрации 1, 10 и 100 мкМ в течение 48 часов. Показано, что в ряду полученных производных умеренную цитотоксическую активность в отношении исследованных клеточных линий проявляет только производное бромистого бензила **6**. Для клеток НЕК293 концентрация IC₅₀ составила 75.48 ± 9.26 мкМ, IC₅₀ = 46.16 ± 5.76 для клеток MCF-7, IC₅₀ = 61.85 ± 3.41 для клеток HepG2, IC₅₀ = 58.88 ± 2.59 для клеток HCT-116.

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»

Список литературы

1. Г.З. Раскильдина, Ю.Г. Борисова, С.Н. Нурланова, И.И. Баширов, А.К. Фахретдинова, П.П. Пурыгин, С.С. Злотский, Ю.П. Зарубин // Бутлеровские сообщения. 2022. Т.70. № 5. С. 86-91.
2. Г.З. Раскильдина, Ю.Г. Борисова, Р.М. Султанова, Р.Р. Даминев, С.С. Злотский // Башкирский химический журнал. 2023. Т. 30. № 2. С. 60-69.

УДК 577

РЕЛАКСАЦИЯ СТЕРИЧЕСКИХ НАПРЯЖЕНИЙ ЛИГАНДОВ БЕЛКОВ РАДИКАЛЬНО МЕНЯЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА ИНГИБИТОРОВ РОСТА АМИЛОИДНЫХ ФИБРИЛЛ ТРАНСТИРЕТИНА

Румянцева В.К.^{1,2}, Морозкина С.Н.³, Успенская М.В.², Петухов М.Г.²

¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» - Петербургский институт ядерной физики, 188300, Гатчина, Орлова Роца, 1

²Центр Химической инженерии Университета ИТМО, 197101, Санкт-Петербург, пр. Кронверский, 49; email: rummyantseva_valery@niuitmo.ru

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191036, Санкт-Петербург, пр. Лиговский, 2-4

Дополнительная релаксация стерических напряжений значительно влияет на результаты виртуального скрининга лигандов (VLS) белков, более чем в два раза увеличивая эффективность этих методов поиска новых высокоэффективных лекарств.

Ключевые слова: виртуальный скрининг, амилоидная фибрилла, стерические деформации, лиганд-белок, конформационная энергия

Проведен виртуальный скрининг (VLS) 66834 лигандов из репрезентативного набора коммерчески доступных лекарственно подобных соединений [1] и 8400 ди- и трипептидов в центральной полости амилоидных фибрилл TTR, содержащей 5 цепей. Было показано, что, несмотря на большое химическое разнообразие, среди набора лекарство подобных органических соединений нет таких лигандов, которые бы образовывали с рецептором достаточно стабильные комплексы. Среди ультракоротких пептидов найдено семь соединений способных связываться в центральной полости амилоидных фибрилл TTR, создавая пространственные затруднения для присоединения следующих мономерных цепей мутированного белка TTR.

Результаты виртуального скрининга также показывают, что релаксация искусственных стерических напряжений лигандов, образующихся при фиксированной конформации белка-рецептора, не только значительно улучшает показатели связывания, но и радикально (>50%) изменяет основной результат VLS - молекулярный состав 1% лучших лигандов. Стерические деформации можно эффективно устранить путем минимизации энергии гибкого лиганда в силовом поле гибких боковых цепей аминокислот белка-рецептора с помощью методов молекулярной механики. Данный подход функционально примерно эквивалентен квантово-механическим методам при значительно более высокой вычислительной эффективности. Таким образом, ослабление стерического напряжения после VLS может более чем вдвое повысить эффективность виртуального скрининга при разработке новых лекарств.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда. Номер соглашения 21-74-20093.

Список литературы

1. Volochnyuk D. M. et al. Evolution of commercially available compounds for HTS // Drug Discovery Today. – 2019. – Т. 24. – №. 2. – С. 390-402.

УДК 612.117

ДЕЙСТВИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА И ЦИТОФЛАВИНА НА ОСМОТИЧЕСКУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ АДРЕНАЛОВОЙ НАГРУЗКЕ

Русинова М.В., Коротышова О.А., Полозова А.В., Дерюгина А.В.

*Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского
603022, г. Нижний Новгород, просп. Гагарина, 23; email: kfg.unn@mail.ru*

Аннотация. Комбинированная антиоксидантная защита клеток молекулярным водородом и цитофлавином сдерживала развитие перекисного окисления липидов и повышала устойчивость эритроцитов к адреналину в условиях *in vitro*.

Ключевые слова: адреналин, эритроциты, молекулярный водород, цитофлавин.

Различные стрессовые эффекты составляют неотъемлемую часть современной жизни. Эритроциты - одни из самых многочисленных клеток в организме человека, которые на фоне действия стресса могут подвергаться повреждению. Даже зрелые эритроциты оказываются чрезвычайно чувствительны к воздействию адреналина [1]. При использовании адреналина в разных дозах статистически значимо изменяются текучесть мембраны эритроцитов и их деформируемость [2]. Ухудшение состояния эритроцитов приводит к нарушению газотранспортной функции [3].

Цель работы - исследовать действие молекулярного водорода и цитофлавина на осмотическую резистентность эритроцитов на модели гипердренаемии *in vitro*.

Гипердренаемию осуществляли путем инкубации отмытых эритроцитов белых крыс с адреналином ($1 \cdot 10^{-9}$ г/мл). В работе исследовали монодействие молекулярного водорода - предварительно проводили барбитурирование физраствора с последующей инкубацией эритроцитов (проба «адреналин+Н₂») и его сочетанное действие с цитофлавином ($1 \cdot 10^{-4}$ мл/мл) (проба «адреналин+Н₂+Ц») в условиях гипердренаемии. За норму принимали клетки, инкубированные с физраствором.

Анализ результатов показал, что адреналовая нагрузка приводила к снижению ОРЭ, появлению массового гемолиза клеток и увеличению содержания МДА в 3,2 раза относительно значений нормы. Инкубация эритроцитов с Н₂ в условиях гипердренаемии способствовала повышению устойчивости эритроцитов к действию адреналина. Данная динамика сочеталась с уменьшением концентрации МДА в 1,2 раза по сравнению со значениями, полученными при действии адреналина на эритроциты. Дополнительная антиоксидантная защита клеток цитофлавином приводила к снижению процента гемолиза эритроцитов до 50% на протяжении всего периода исследования, что сочеталось со снижением концентрации МДА до значений нормы.

Таким образом, сочетанное действие молекулярного водорода и цитофлавина способствовало повышению устойчивости эритроцитов, снижению продуктов перекисного окисления, что определяет стабилизацию мембран клеток и может быть использовано для нивелирования стресс-реакции в организме.

Список литературы

1. M.J. Telen // Transfusion medicine reviews. 2005. V.19. p. 32-44.
2. S. Hilário, C. Saldanha // Clinical hemorheology and microcirculation, 2003. V.28. p. 89 – 98.
3. С.Г. Дудукин // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2020. Т. 1, №2 (29). С. 13-17.

УДК 54.057

СИНТЕЗ ²H-МЕЧЕННЫХ ПРЕГНАНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЭКДИСТЕРОИДОВ

Савченко Р.Г.

Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450075 Россия, г. Уфа, пр. Октября, 141; e-mail: ecdysona@gmail.com

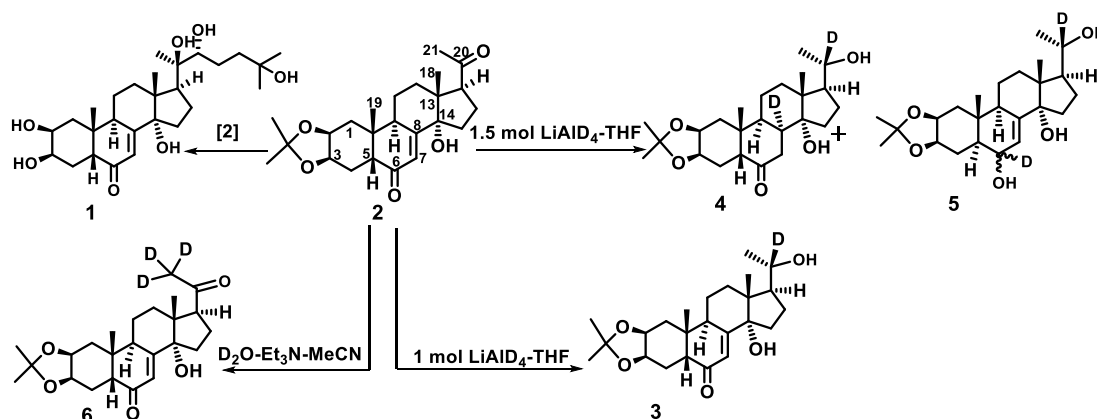
Аннотация. Разработаны альтернативные подходы введения атомов дейтерия в стероидный остов и боковую цепь ацетонидного производного постстерона с применением LiAlD₄ и D₂O в качестве дейтерирующих агентов.

Ключевые слова: экдистероид, 20-гидроксиэкдизон, постстерон, дейтерий-меченный, синтез, изотоп.

В последнее десятилетие растет интерес к синтезу биоизостерных аналогов природных соединений, меченных изотопами водорода. В ряду экдистероидов сведения о производных, содержащих изотопы водорода, связаны с изучением их влияния на стадии метаморфоза насекомых, а также исследованиями экдистероидного метаболизма в живом организме, однако, синтез ²H-меченных аналогов экдистероидов в литературе представлен ограниченно и только на примерах аналогов холестанового ряда.

С целью синтеза ранее неизвестных ²H-меченных производных экдистероидов-потенциальных метаболитов 20-гидроксиэкдизона **1** [1], представлены подходы для введения ²H атомов в структуру его короткоцепочного представителя - прегнанового экдистероида постстерона **2** [2] (Схема). Введение изотопных меток водорода было осуществлено при взаимодействии карбонильных фрагментов молекулы **2** с LiAlD₄ или D₂O. Структуры синтезированных экдистероидных биоизостеров **3-6** были установлены с участием 1D и 2D ЯМР ¹H, ¹³C и масс спектров высокого разрешения.

Схема



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-23-00413).

Список литературы

1. W. Diou., C. Tourette, S. Signore, L. Daudigny, P. Dupont, C. Balducci, P.J. Dilda, R. Lafont, S. Veillet// J. Cachexia, Sarcopenia Muscle. 2023. 14. 1259.
2. В.Н. Одинокоев, Р.Г. Савченко, С.Р. Назмеева// Журн. Орган. Химии. 2002. 39. 1806.

УДК 61:615.214.2

ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССИВНЫХ СВОЙСТВ ГМЛ-3 НА МОДЕЛЯХ ВЫНУЖДЕННОГО ПЛАВАНИЯ ПО ПОРСОЛТУ И ПОДВЕШИВАНИЯ ЗА ХВОСТ

Садовский М.С.¹, Котельникова С.О.¹, Вахитова Ю.В.¹

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8, Российская Федерация
E-mail: sadovskii_ms@academpharm.ru

В данной работе выявлена антидепрессивная активность у лиганда TSPO, субстанции ГМЛ-3, в дозах 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг в тесте подвешивание за хвост при однократном пероральном введении мышам в сравнении с амитриптилином.

Ключевые слова: белок TSPO, подвешивание за хвост, твин-80, ГМЛ-3, амитриптилин

Транслокаторный белок TSPO (18 кДа) вовлечен в патогенез нейropsychиатрических заболеваний и рассматривается в качестве мишени для разработки средств фармакотерапии. В различных экспериментальных моделях *in vivo* было продемонстрировано, что лиганды TSPO обладают антидепрессивной активностью, а также противовоспалительными свойствами. В ФГБНУ НИИ фармакологии имени В.В. Закусова была разработана группа оригинальных лигандов TSPO на основе пирроло[1,2- α]пиразина, среди которых для дальнейшей разработки было отобрано соединение ГМЛ-3 (N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2- α]пиразин-3-карбоксамид). Радиолигандные исследования подтвердили аффинность ГМЛ-3 по отношению к TSPO ($K_i=5.3 \times 10^{-7}$ М).

Целью данной работы является изучение антидепрессивных свойств субстанции ГМЛ-3 в разных дозах в тесте «Подвешивание за хвост» при однократном пероральном введении.

Было проведено исследование антидепрессивной активности субстанции в тесте «Подвешивание за хвост». Исследование выполнено в дозах 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1 мг/кг, препарат сравнения амитриптилин в дозе 10 мг/кг. Суспензию ГМЛ-3 готовили с твин-80. Тест основан на наблюдении за мышами, подвешенными за хвост, которые чередуют периоды неподвижности и активности. Мышей подвешивали за хвост на клейкий пластырь за перекладину, находившуюся в 35 см от поверхности стола. Животные были подвешены в течение 6 минут, в течение которых отмечалось время иммобилизации. Мышей считали неподвижными, только когда они висели пассивно и абсолютно неподвижно [1]. Показано, что при однократном введении субстанции ГМЛ-3 в дозах 0,1, 0,5 и 1,0 мг/кг у мышей наблюдалось достоверно значимое снижение времени иммобильности по сравнению с контрольной группой животных, которым вводили раствор твина в воде.

Таким образом, в результате проведенных исследования установлено, что субстанция ГМЛ-3 при однократном пероральном введении проявляет антидепрессивную активность во всем исследуемом диапазоне доз.

Выполнено в рамках гос. задания № FGFG-2022-0001.

Список литературы

1. Steru L., Chermat R., Thierry B et al. // Psychopharmacology. 1985. Vol. 85. № 3. p. 367-70.

УДК 667.281.52

АЗОКРАСИТЕЛИ КАК ИНГИБИТОРЫ МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ**Сапенко А.С., Форсова К.А., Лукина В.А.**

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, Санкт-Петербург, Московский проспект, 24-26/49 литера А;
email: office@technolog.edu.ru*

Аннотация. Проведен виртуальный скрининг методом докинга азокрасителей как ингибиторов метилтрансферазы. По результатам расчетов выбраны соединения для дальнейшего синтеза.

Ключевые слова: азокрасители, противовирусная активность, виртуальный скрининг, докинг, метилтрансфераза.

Несмотря на достижения современной медицины, до сих пор существует огромное количество вирусов, не имеющих противодействующей вакцины. Это побуждает ученых к поиску и исследованию веществ, обладающих большой противовирусной активностью при малых концентрациях. В 2016 году был проведен ряд исследований, показавший, что противовирусная активность веществ, основанных на азокрасителях, связана с их ингибированием метилтрансферазы [1]. Также в 2021 было обнаружено, что азокраситель хлоразол черный (схема 1) обладает противовирусным действием против вирусов SARS [3].

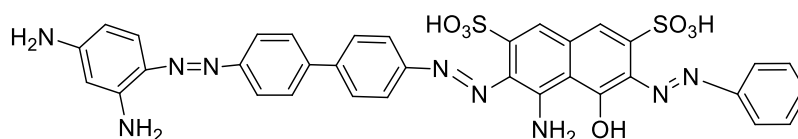


Схема 1 – Хлоразол черный

В состав этого красителя входит бензидин, обладающий канцерогенными свойствами [2]. Таким образом актуальной становится задача поиска заменителей бензидина в структуре азокрасителей-ингибиторов метилтрансферазы при сохранении их биологической активности.

Для решения этой задачи был проведен виртуальный скрининг в «Schrodinger Maestro» аналогов азокрасителей хлоразола черного, в которых бензидин был заменен на не канцерогенные фрагменты. По результатам расчетов были предварительно выбраны наиболее активные вещества – хлоразол черный с замещенными бензидиновыми фрагментами на терфенильную и SO₂-группы – для дальнейшего синтеза.

Список литературы

1. Wangikar P, Martis EAF, Ambre PK, Nandan S, Coutinho EC (2016) Update on Methyltransferase Inhibitors of the Dengue Virus and Further Scope in the Field. J Emerg Infect Dis 1: 108.
2. Gong, G. , Gao, X., Wang, J. , Zhao, D., Freeman, H. (2001) Trisazo Direct Black dyes based on nonmutagenic 3,3'-disubstituted benzidines. Dyes and Pigments 53 (2002) 109–117.
3. Bojadzic, D., Alcazar, O., Chen, J., Chuang S., Capcha, J., Shehadeh, L., Buchwald, P. (2021) Small-Molecule Inhibitors of the Coronavirus Spike: ACE2 Protein–Protein Interaction as Blockers of Viral Attachment and Entry for SARS-CoV-2. ACS Infect. Dis. 2021, 7, 6, 1519–1534.

УДК 54-114

ФЕРМЕНТОКАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ЭЛЕКТРОПРОВОДЯЩЕГО ПОЛИПИРРОЛА

Седых Н.М., Конькова Т.В., Сухов Б.Г.

*Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3; email: boris_sukhov@mail.ru*

Аннотация. Ферментативной окислительной полимеризацией пиррола в присутствии допантов получены электропроводящие полипирролы с иммобилизованными ферментами.

Ключевые слова: пиррол, допант, ферментокаталитическая полимеризация, электропроводящий полипиррол.

Разработана [1] и развивается методология ферментокаталитической окислительной полимеризации пиррола в присутствии допантов с получением электропроводящих полипирролов. Получающиеся электропроводящие полимеры иммобилизуют в свою структуру ферменты, и в таком виде представляют собой многоцелевые электрокатализаторы, например, высокоспецифические электрохимические сенсоры, а также являются бесплатиновой альтернативой платиновым электропроводящим окислительно-восстановительным катализаторам электрохимических топливных элементов.

Список литературы

1. Y.N. Kupriyanovich, B.G. Sukhov, S.A. Medvedeva et al. // Mendeleev Commun. 2008. V. 18. No 1. P. 56.

УДК 54.057, 544.164, 544.174.2

ГИДРОТЕРМАЛЬНЫЙ СИНТЕЗ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК НИТРИДА БОРА ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

Сидоров Е.А., Грибова Е.Д., Гладышев П.П.

*Государственный университет «Дубна», 141982, г. Дубна, ул. Университетская, 19;
email: siea.18@uni-dubna.ru*

Аннотация. Высокое содержание бора и возможность настройки оптических свойств делает квантовые точки нитрида бора (КТНБ) перспективным агентом для бор-нейтронозахватной терапии. В данной работе было исследовано влияние азотсодержащего прекурсора на свойства КТНБ.

Ключевые слова: квантовые точки, нитрид бора, флуоресценция, бор-нейтронозахватная терапия, гидротермальный синтез.

На сегодняшний день основным способом лечения рака остается комбинация химиотерапии и лучевой терапии. Однако, данные методы лечения приводят к побочным эффектам, поскольку разрушению подвергаются не только раковые, но и соседние здоровые клетки. Этот недостаток позволяет преодолеть бор-нейтронозахватная терапия. Основные сложности, возникающие при проведении терапии, связаны с неадресной доставкой препарата. Кроме того, зачастую, количество накопленного в клетках атомов бора недостаточно для проведения эффективной терапии. Данная проблема может быть решена путем использования борсодержащих наночастиц, которые могут содержать тысячи атомов бора на одну частицу [1].

КТНБ представляют собой нульмерную форму наночастиц гексагонального нитрида бора и являются относительно новым видом квантовых точек, не содержащих в своем составе металлов. Возможность настройки оптических свойств, а также химическая стабильность и биосовместимость обуславливает возможность использования КТНБ в различных приложениях медицины [2]. Ввиду высокого содержания бора, КТНБ являются перспективным агентом для создания нового поколения препаратов для бор-нейтронозахватной терапии [3]. Возможность создания различных наноразмерных систем на их основе, делает борсодержащие квантовые точки многообещающим инструментом для терапии и визуализации раковых опухолей.

Несмотря на перспективность использования КТНБ в различных приложениях, влияние выбора прекурсоров на их свойства не изучены полностью. В данной работе были исследованы оптические свойства КТНБ, полученных «снизу-вверх» гидротермальным методом с использованием различных азотсодержащих прекурсоров. При выборе мочевины и тиомочевины в качестве азотсодержащего прекурсора, максимум полосы флуоресценции КТНБ находится при длине волны 400 нм. Использование L-Цистеина позволяет сдвинуть длину волны флуоресценции до 450 нм. Несмотря на то, что, флуоресцентные свойства полученных КТНБ, на данный момент не позволяют использовать их для визуализации раковых клеток *in vivo*, возможным является создание наносистем с добавкой биосовместимых флуорофоров, полосы эмиссии и поглощения которых находятся в ИК-диапазоне.

Список литературы

1. A. Zaboronok, P. Khaptakhanova, S. Uspenskii et. al // *Pharmaceutics*. 2022. V. 14, № 4. P. 761
2. J. Rawat, D. Sajwan, S.V. Garimella, H. Sharma, C. Dwivedi // *Nano Trends*. 2023. V. 2. P. 100008.
3. X. Zhang, Y. Lin, N.S. Hosmane, Y. Zhu // *Medical Review*. 2023. V. 3. №. 5. P. 425-443.

УДК 615.453.43

ПОЛИМЕРНЫЕ МИКРОКАПСУЛЫ В ТАРГЕТНОЙ ДОСТАВКЕ ЛЕКАРСТВ**Сиротенко С.С.^{1,2}, Федотова Е.В.^{1,2}, Криворотов Д.В.²**¹Университет ИТМО

197101, г. Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49, лит. А; email: od@itmo.ru

²Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека
(ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России)188663, Ленинградская область, Всеволожский м.р-н, Кузьмолдовское г.п., гп
Кузьмолдовский, ул. Заводская, зд. 6/2, корп. 93; email: grech@fmbamail.ru

Аннотация. Микрокапсулы обеспечивают пролонгированное действие лекарственных веществ (ЛВ), что снижает токсичность и повышает эффективность. Различные модификации позволяют контролировать высвобождение ЛВ и применять капсулы в таргетной терапии.

Ключевые слова: микрокапсулы, Layer-by-Layer, таргетная доставка, полимеры.

Микрокапсулы – частицы размером до 2000 мкм, с ядром из ЛВ, окруженным полимерной оболочкой [1]. Они создаются методом полиэлектролитной сборки (Layer-by-Layer или LbL) – технология получения тонких полимерных покрытий путем послойного нанесения различных полимеров на подложку. В основе технологии лежат макромолекулярные взаимодействия между полимерами, наиболее часто применяемые из них: электростатическое, гидрофобное взаимодействие, водородные и ковалентные связи [2].

Включение в микрокапсулы биологически активных соединений можно производить внутрь капсулы или между её слоями. Толщина полимерных слоев зависит от концентрации растворов полимеров. Варьирование толщины и количества слоев позволяет контролировать скорость высвобождения лекарственных средств [1, 2].

Микрокапсулы обеспечивают длительное сохранение постоянной дозы лекарственных веществ в организме, имитируя длительную внутривенную инфузию. При использовании пролонгированных лекарственных форм в лечении рака снижается общая токсичность ЛВ и побочные эффекты, ЛВ в большей концентрации накапливается в опухолевой ткани [1, 3].

Также, микрокапсулы можно модифицировать включением различных наночастиц, которые позволяют производить неинвазивное контролируемое высвобождение, что позволяет использовать микрокапсулы в таргетной терапии [2].

В данной работе использовались полимеры PSS (Поли (4-стиролсульфонат натрия)) и PAA (Поли (гидрохлорид аллиламина)). Они биосовместимы, а электростатические взаимодействия образуют прочную структуру. Также применялись наночастицы Fe₂O₃ для неинвазивного высвобождения ЛВ при воздействии магнитным полем.

Список литературы

1. Полимерные микрочастицы для медицины и биологии /Жаворонок Е.С., Кедик С.А., Панов А.В. [и др.] - М.: ЗАО ИФТ, 2014. – 480 с
2. Dmitrii S. Linnik, Yana V. Tarakanchikova, Mikhail V. Zyuzin, Kirill V. Lepik, Joeri L. Aerts, Gleb Sukhorukov & Alexander S. Timin (2021) Layer-by-Layer technique as a versatile tool for gene delivery applications, Expert Opinion on Drug Delivery, 18:8, 1047-1066.
3. Тюляндин С.А. Химиотерапия диссеминированного рака молочной железы // Практическая онкология.- 2000.- № 2.- С.3-11.

УДК 544.476:661.183.123.2

**ПЕКТИНОВЫЕ ПОЛИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО НАЗНАЧЕНИЯ****Слободова Д.А., Горшкова Р.М., Ремнев В.Е.**

ООО «МЕЗОН»

141983, г. Дубна, ул. Программистов, 4; email: dar.slobodova@gmail.com

Аннотация. Разработан метод формирования пектиновых полимолекулярных комплексов из растительного сырья. Изучены условия формирования, физико-химические и сорбционные характеристики.

Ключевые слова: пектиновые полисахариды, олигосахариды, полимолекулярные комплексы, сорбенты, медицина.

В настоящее время особенно актуальна разработка технологий создания отечественных препаратов и медицинских изделий на основе биополимеров для обеспечения конкурентно-способности современных отечественных фармацевтических производств. Пектиновые поли- и олигосахариды представляют собой высоко- и низкомолекулярные продукты реакции поэтапного распада сложнейшего макромолекулярного комплекса протопектина на его компоненты, отличающиеся по составу, структуре и физико-химическим свойствам. Благодаря собственной биологической активности пектиновые поли- и олигосахариды разной молекулярной массы широко востребованы в медицине и фармацевтике в качестве основных и вспомогательных компонентов широкого ряда препаратов. Было установлено, что высокомолекулярные пектиновые полисахариды обладают хорошей сорбционной и комплексообразующей способностью, обуславливающей успешность их применения в качестве энтеросорбентов и компонентов систем доставки лекарственных средств [1]. Доказана эффективность применения пектиновых олигосахаридов в качестве протекторных компонентов растворов для внутривенного введения [2]. При этом повысить эффективность и улучшить физико-химические свойства, расширив функционал конечного продукта, возможно за счет создания полимолекулярных комплексов (ПК) пектиновых поли- и олигосахаридов. С этой целью был разработан метод «зеленого» гидролиза, позволяющий непосредственно из неоднородного растительного сырья получать жидкие полимолекулярные комплексы с заданными физико-химическими характеристиками. С использованием в качестве исходного сырья цитрусовых, яблок, бананов и тыквы, был получен ряд ПК, состоящий из поли- и олигосахаридов, обогащенных звеньями галактуроновой кислоты. Изучены условия формирования структуры и состава комплексов в зависимости от параметров процесса. Оценены физико-химические характеристики полученных комплексов, подобрано оптимальное исходное сырье. Установлено, что, в сравнении с модельными препаратами, полученные ПК обладают повышенной сорбционной активностью по отношению к ионам свинца, меди, цинка, кадмия, ртути, стронция и кобальта, а также к билирубину, холевой кислоте, креатинину и мочеvine. Таким образом, полученные ПК могут являться основой широкого ряда терапевтических препаратов и сорбентов.

Список литературы

1. D.A. Slobodova, R.M. Gorshkova, P.P. Gladyshev // Fibre Chemistry. 2024. V. 55. P. 290–298
2. Патент на изобретение RU 2794489 C2, 19.04.2023

УДК 57.084.1

БИМЕТАЛЛИЧЕСКИЕ НАНОЧАСТИЦЫ КАК КОНТРАСТНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ КТ И МРТ ВИЗУАЛИЗАЦИИ МЕЛКИХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Скрибицкий В.А., Смирнова А.В., Финогенова Ю.А., Шпакова К.Е.

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478 г. Москва, Каширское шоссе, 24; email: info@ronc.ru

Аннотация. Показана возможность применения $Fe_3O_4@Au$ наночастиц в качестве бимодального контрастного средства для КТ и МРТ лабораторной мыши.

Ключевые слова: КТ, МРТ, наночастицы, контрастное средство, мышь.

Для изучения модельного патологического процесса в организме лабораторного животного актуально применение КТ и МРТ с контрастным усилением. В качестве контрастных средств для мелких лабораторных животных применяют наночастицы золота, обеспечивающие гиперденсивный сигнал на КТ, и наночастицы оксида железа, обеспечивающие гипоинтенсивный сигнал на МРТ. В рамках биметаллической наночастицы возможно объединение преимуществ этих модальностей.

Целью данной работы было определение характеристик бимодальных $Fe_3O_4@Au$ наночастиц и изучение их динамического биораспределения в организме лабораторной мыши методами КТ и МРТ в интервале до 24 ч после внутривенной инъекции.

По данным сканирующей электронной микроскопии (SEM, MAIA 3), средний размер Fe_3O_4 ядра наночастиц составлял 60 нм, на поверхности Fe_3O_4 ядра находились наночастицы золота диаметром 5 нм (рисунок 1а). Поверхность наночастиц была функционализирована полиэтиленгликолем SH-PEG 2 кДа. Концентрация наночастиц в растворе по золоту составила 12,8 мг/мл, а по железу 3,4 мг/мл. Релаксивность r_2 была измерена на МРТ томографе (Mediso nanoScan 3T) и составила $110 \pm 16 \frac{1}{\text{мм}^3 \cdot \text{с}}$.

Наночастицы вводили мышам внутривенно в дозировке по золоту 5,1 мг Au на животное. КТ (MiLabs VECTor 6) проводили через 5 мин, 3 ч и 24 ч после инъекции, а МРТ (Mediso nanoScan 3T) – сразу после КТ в те же временные точки. Было выявлено, что через 5 мин наночастицы находились в кровотоке, так как наблюдалось контрастное усиление камер сердца и крупных сосудов. Через 3 ч контрастное усиление сердца и сосудов снижалось, наблюдалось перераспределение наночастиц в пользу печени и селезенки. Далее за 24 ч картина не изменялась. Путем геометрического наложения и анатомического сопоставления КТ- и МРТ-изображений была продемонстрирована возможность бимодальной визуализации с $Fe_3O_4@Au$ наночастицами (рисунки 1б и 1в).

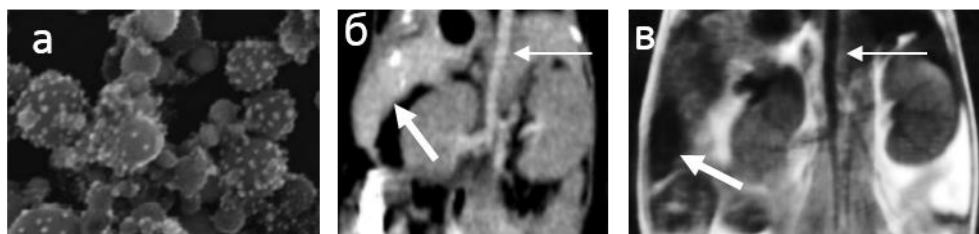


Рисунок 1. Наночастицы $Fe_3O_4@Au$: а – сканирующая электронная микроскопия; б – КТ через 5 мин после инъекции, в – МРТ через 5 мин после инъекции. Толстая белая стрелка указывает на селезенку, тонкая белая стрелка – на брюшную аорту.

УДК 543.436

ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ФТОРХИНОЛОНОВ И ТЕТРАЦИКЛИНОВ В ТОНКОМ СЛОЕ СИЛИКАГЕЛЯ**Смирнова Т.Д., Сярдина А.В., Тимонова Е.Р.**

*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского,
410012 Саратов, ул. Астраханская, 83, e-mail: smirnovatd@mail.ru*

Аннотация. Предложен подход к флуориметрическому определению в тестовом режиме фторхинолонов и тетрациклинов, основанный на измерении возрастающей флуоресценции аналитов при нанесении их на поверхность сорбента.

Ключевые слова: люминесценция, тетрациклины, фторхинолоны, комплексы с переносом энергии, определение.

Одним из способов снижения предела обнаружения люминесцентного определения является сорбция аналита на поверхности сорбента. Интенсивность флуоресценции в этом случае зависит от природы сорбента и аналита, кислотности среды и природы мицелл ПАВ, которые часто используют в качестве модификаторов поверхности. Целью работы явилось изучение влияния вышеперечисленных факторов на интенсивность флуоресценции тетрациклинов, хинолонов и фторхинолонов, а также их комплексов с редкоземельными ионами. Исследованные антибиотики обладают незначительной собственной флуоресценцией, которая редко используется в анализе. Сигнал флуоресценции регистрировали с помощью сканирующей денситометрии. В качестве сорбента использовали фильтровальную бумагу, обработанную и необработанную сахарозой, а также пластины Sorbfil ATSH. При облучении УФ-светом ($\lambda_{\text{возб}}=365$ нм) на черном фоне сорбента зоны антибиотика окрашиваются в зеленый (тетрациклины) и синий цвет (фторхинолоны и хинолоны). Использование мицелл различных типов ПАВ в качестве модификаторов матрицы не привело к увеличению сигнала собственной флуоресценции фторхинолонов. Для тетрациклинов в присутствии гемимицелл Тритон X-100 и Бридж-35 наблюдалось увеличение сигнала более чем в 3 раза.

Рассмотрена возможность использования сенсibilизированной флуоресценции комплексов антибиотиков в качестве аналитического сигнала. Для хелатов Tb^{3+} с фторхинолонами интенсивность сенсibilизированной флуоресценции превышала собственную в 1,4 раза. Дополнительное увеличение эмиссии более чем в два раза наблюдалось при модификации поверхности сорбента мицеллами Тритон X-100 и Бридж-35. Найдены оптимальные условия измерения сигнала флуоресценции при его регистрации на видеоденситометре. Предложен подход к разработке экспресс-сорбционно-люминесцентных методов определения некоторых антибиотиков в тест-варианте.

Предлагаемые подходы к увеличению интенсивности флуоресценции использованы в способах определения доксициклина в лекарственном препарате «Доксициклин». Новизна и оригинальность разработанного способа подтверждена патентом.

УДК 547.022.1:579.66

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ФЛАВУЗИДА В ИЗ МОРСКОГО ГРИБА *PENICILLIUM ISLANDICUM* КММ 5398

Старновская С.С., Чингизова Е.А., Юрченко Е.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук 690022, Владивосток, Проспект 100 лет Владивостока, 159, email: starnovskaya_ss@piboc.dvo.ru

Флавузид В из морского гриба *Penicillium islandicum* восстанавливает нормальный уровень пролиферации у кератиноцитов, инфицированных *Staphylococcus aureus*, и их миграцию в *in vitro* модели инфицированной раны.

Ключевые слова: цереброзиды, морские грибы, антимикробная активность.

В работе было изучено влияние цереброзида флавузида В (рис. 1), выделенного из морского гриба *Penicillium islandicum* КММ 5398, на пролиферацию кератиноцитов линии HaCaT, инфицированных *Staphylococcus aureus*, и миграцию клеток в *in vitro* модели инфицированной раны.

Было установлено, что при инфицировании кератиноцитов линии HaCaT грамположительными бактериями *S. aureus* происходит торможение пролиферации клеток и увеличение доли клеток в G1 фазе клеточного цикла. Это приводит к значительному (до 80%) торможению миграции кератиноцитов в экспериментах с моделированием инфицированной раны (scratch assay). Флавузид В в концентрации 10 мкМ вызывал нормализацию клеточного цикла и пролиферации инфицированных кератиноцитов и, в конечном счете, ускорение их миграции на 30%.

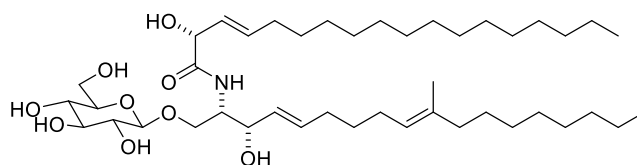


Рисунок 1. Структура флавузида В

Ранее были показаны антиоксидантные [1] и противовоспалительные свойства флавузида В [2], а также его влияние на рост и образование биопленок *S. aureus* [2]. Полученные новые данные подтверждают его потенциал как перспективного антибактериального соединения.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (грант 23-24-00471).

Список литературы

- 1 Yurchenko E. A. et al. Cytoprotective Activity of p-Terphenyl Polyketides and Flavuside B from Marine-Derived Fungi against Oxidative Stress in Neuro-2a Cells // *Molecules*. 2021. Vol. 26, N 12. Art. 3618.
- 2 Chingizova E. A. et al. Marine Fungal Cerebroside Flavuside B Protects HaCaT Keratinocytes against *Staphylococcus aureus* Induced Damage // *Marine Drugs*. 2021. Vol. 19, N 10. P. 553.

УДК 547.72:547.8

СИНТЕЗ 2-ГАЛОГЕНО-3-ИМИНО-ФУРО[2,3-*b*]ПИРИДИН-2-КАРБОКСАМИДОВ И ОСОБЕННОСТИ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С KSCN

Строганова Т.А., Василин В.К., Крапивин Г.Д.

*Кубанский государственный технологический университет
350072, г. Краснодар, ул. Московская, 2; email: tatka_s@mail.ru*

*Аннотация. Взаимодействием 3-аминофуоро[2,3-*b*]пиридин-2-карбоксамидов с NBS и NCS синтезирован ряд соответствующих галогенкетиминов, показаны особенности реакции полученных продуктов с KSCN.*

Ключевые слова: 3-аминофуоропиридины, галогенсукцинимиды, галогенкетимин, нуклеофильное замещение, гетероциклизация.

На протяжении ряда лет мы занимаемся разработкой подходов к синтезу новых гетероциклических систем на основе 3-аминотиено- и фуоро[2,3-*b*]пиридинов.

В настоящем докладе представлены результаты трансформации амидов ряда 3-аминофуоро[2,3-*b*]пиридина **1** под действием *N*-бром- и хлорсукцинимидов. В результате реакции образуются соответствующие галогенкетимины **2**.

Мы установили, что атом галогена в молекулах соединений **2** легко замещается на азидо- и алкоксигруппы.

При попытке проведения реакции с KSCN обнаружено, что на ход реакции и природу образующихся продуктов влияет выбора условий проведения реакции, что будет подробно рассмотрено в докладе.

При проведении реакции в условиях межфазного катализа вместо ожидаемых продуктов нуклеофильного замещения с высокими выходами выделены соединения **3**, представляющие собой продукт вторичной внутримолекулярной гетероциклизации (Схема 1).

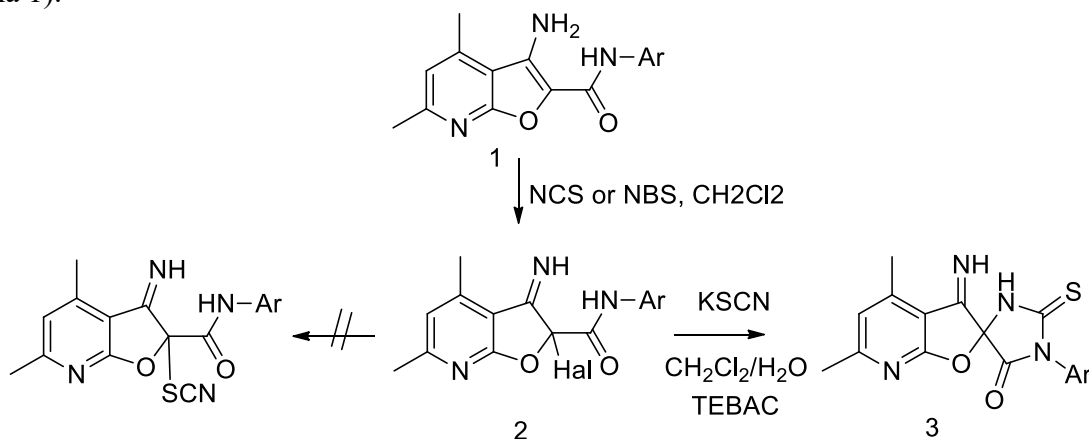


Схема 1

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки (проект FZEZ-2023-0004). Исследования проводились на оборудовании Научно-исследовательского центра пищевых и химических технологий КубГТУ (ЦКП_3111), разработка которого поддерживается Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2021-679).

УДК 544.7

МУЛЬТИЭЛЕМЕНТНЫЕ (B, Gd) НАНОБИОКОМПОЗИТЫ ДЛЯ МНОГОКАНАЛЬНОЙ ТЕРАНОСТИКИ

Сухов Б.Г.¹, Конькова Т.В.¹, Клушина Н.В.¹, Евсеев И.Д.¹, Ромашенко А.В.²

*Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3; email: boris_sukhov@mail.ru*

*²Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, просп. Лаврентьева, 10*

Аннотация. Получен нанобиокомпозит с комплексом магнитных и нейтронозахватных свойств, представляющий собой наночастицы бората гадолия, инкапсулированные в макромолекулы арабиногалактана листовницы сибирской.

Ключевые слова: арабиногалактан, борат гадолия, нанобиокомпозит, тераностика.

Разработана [1] и развивается методология синтеза биосовместимых гибридных неорганно-органических нанобиокомпозитов, представляющих собой различные многоэлементные неорганические наночастицы (с комплексом нейтронозахватных, магнитных, фотоактивных и других свойств), инкапсулированные в макромолекулы бионацеливающих полимеров [2–23]. Синтезирован биосовместимый воднодиспергируемый нанобиокомпозит с комплексом магнитных и нейтронозахватных свойств. Этот композит представляет собой наночастицы бората гадолия, инкапсулированные в макромолекулы арабиногалактана листовницы сибирской, которые могут проходить через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, полученный нанокомпозит является перспективным средством многоканальной тераностики (магниторезонансной томографии с контрастным усилением, нейтроностимулированной гамма-томографии, магнитной гипертермии, двухканальной бор-, гадолиниевой нейтронозахватной терапии), в том числе, опухолей головного мозга.

Список литературы

1. Г.П. Александрова, Л.А. Грищенко, С.А. Медведева и др. // Физ. Мезомех. 2004. Т. 7. № S1-2. С. 139.
2. Я.А. Костыро, Т.В. Ганенко, С.А. Медведева и др. // Патент РФ № 2319707. 2008.
3. Г.Ф. Мячина, С.А. Коржова, Т.Г. Ермакова и др. // ДАН. 2009. Т. 427. № 6. С. 790.
4. Г.Ф. Мячина, Т.В. Конькова, С.А. Коржова и др. // ДАН. 2010. Т. 431. № 1. С. 50.
5. Г.Ф. Прозорова, С.А. Коржова, Т.В. Конькова и др. // ДАН. 2011. Т. 437. № 1. С. 50.
6. Г.П. Александрова, Л.А. Грищенко, А.С. Богомяков и др. // Изв. АН. Сер. Хим. 2010. № 12. С. 2261.
7. M.V. Petrova, A.S. Kiryutin, A.A. Savelov et al. // Appl. Magn. Res. 2011. V. 41. No 2-4. P. 525.
8. Т.В. Ганенко, Я.А. Костыро, Б.Г. Сухов и др. // Патент РФ № 2462254. 2012.
9. E.R. Gasilova, G.N. Matveeva, G.P. Aleksandrova et al. // J. Phys. Chem. B. 2013. V. 117. No 7. P. 2134.
10. М.В. Лесничая, Г.П. Александрова, Г. Долмаа и др. // ДАН. 2014. Т. 456. № 1. С. 56.
11. А.В. Папкина, А.И. Перфильева, М.А. Живетьев и др. // ДАН. 2015. Т. 461. № 2. С. 239.
12. Г.П. Александрова, А.С. Боймирзаев, М.В. Лесничая и др. // Журн. Общ. Хим. 2015. Т. 85. № 2. С. 317.
13. Л.И. Колесникова, Е.А. Карпова, Б.Я. Власов и др. // Бюл. Эксп. Биол. Мед. 2015. Т. 159. № 2. С. 183.
14. Л.В. Родионова, И.А. Шурыгина, Б.Г. Сухов и др. // Журн. Общ. Хим. 2015. Т. 85. № 2. С. 314.
15. Б.Г. Сухов, Т.В. Ганенко, Н.Н. Погодаева и др. // Патент РФ № 2614363. 2017.
16. M.V. Lesnichaya, B.G. Sukhov, G.P. Aleksandrova et al. // Carbohydr. Polym. 2017. V. 175. P. 18.
17. M.V. Lesnichaya, R.Y. Shendrik, B.G. Sukhov // J. Luminescence. 2019. V. 211. P. 305.
18. M.V. Lesnichaya, B.G. Sukhov, E.A. Karpova // Coll. Surf. B: Biointerface. 2021. V. 197. Paper 111381.
19. A.I. Perfileva, O.A. Nozhkina, T.V. Ganenko et al. // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. No 9. Paper 4576.
20. A.I. Perfileva, O.M. Tsivileva, O.A. Nozhkina et al. // Nanomaterials. 2021. V. 11. No 9. Paper 2274.
21. K.A. Abzaeva, B.G. Sukhov, S.S. Khutsishvili et al. // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. No 18. Paper 10963.
22. A.I. Perfileva, I.A. Graskova, B.G. Sukhov et al. // Agronomy. 2022. V. 12. No 6. Paper 1281.
23. S.S. Khutsishvili, A.I. Perfileva, T.V. Kon'kova et al. // Polymers. 2024. V. 16. No 5. Paper 716.

**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НАНОМАТЕРИАЛОВ В
ИММУНОХИМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ****Ю.В. Туманов,¹ П.П. Гладышев,² Е.Д. Грибова²**

¹Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор, Роспотребнадзора, 630559, р.п. Кольцово, Новосибирская область

²Государственный университет "Дубна", 1451980, Московская область, г. Дубна, 19

Аннотация. В аналитическом обзоре представлены новые перспективные возможности наноматериалов на основе нанозимов (имитаторов ферментов), для медицинских целей. *Ключевые слова:* квантовые точки (КТ), нанозимы, иммуноферментный анализ, антиген, антитела, металлоорганические каркасы (МОК), ИХ-анализ.

Нанозимы приобрели большую популярность в последние годы благодаря превосходным внутренним ферментативными свойствам наночастиц, физико-химические и оптоэлектронные свойства которых, зависят от размера частиц, формы и состава [1,2]. Магнитные наночастицы Fe₃O₄ были первыми нанозимами с пероксидазоподобной активностью, и их легкий синтез можно было осуществить с использованием доступных реагентов. Так за счет более высокой собственной пероксидазоподобной активности нанозимов Fe₃O₄ по отношению к их субстрату 3,3'-диаминобензидину (ДАБ) усиление сигнала усиливалось в 100 раз по сравнению с обычным ИФА. Некоторые элементы биораспознавания, такие как антитела, аптамеры, антигены, химические линкеры, были конъюгированы с нанозимами с использованием простой химии конъюгации при разработке недорогих биосенсоров [1]. Наноматериалы на основе углерода, такие как, одностенные углеродные нанотрубки и оксиды графена, обладают активностью, подобной пероксидазе. Механизм пероксидазоподобной активности отмечен среди наноматериалов на основе МОК и КТ на основе перовскита (КТ-CsPbBr₃) для проведения иммуноанализа с двойным считыванием, что открывает новые возможности в диагностике и разработку следующих поколений ИФА [1,3]. Конъюгаты нанозимов способны катализировать ряд различных субстратов, генерируя различные сигналы (колориметрические, флуоресцентные, хемилюминесцентные или электрические), что позволяет разработать простые устройства для ИХ-анализа. Аптамеры, используемые в биосенсорах на основе нанозимов, позволили разработать колориметрические аптасенсоры, связанные с наночастицами Fe₃O₄, имитирующие пероксидазу, при обнаружении тромбина с низким LOD 1 нМ. ИХ-анализ с латеральным потоком на основе нанозимов позволил провести обнаружение E. coli O157: H7 с высокой чувствительностью $9,0 \times 10^2$ КОЕ/мл в образце молока. Специфичность нанозимного зонда показана в отношении гликопротеина (GP) Эбола вируса [1].

Список литературы

1. B. Das, J. L. Franco, N. Logan et al. Nano-Micro Lett. 2021. V. 13. P. 193.
2. P.P. Gladyshev, Y.V. Tumanov, S.A. Ibragimova, V.V. Kouznetsov, E.D. Gribova. Russian Chemical Bulletin. 2018. V. 67(4). P. 600.
3. M. Li, Y. Wang, H. Hu, Y. Feng, S. Zhu, C. Li, N. Feng. Biosens. Bioelectron. 2022. V. 203. 113979.

УДК 547.789.13

**НОВЫЕ АЗОСОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ТИАЗОЛИДИН-4-ОНА
IN SILICO СКРИНИНГ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ****И.У. Турсунов, А.А. Мамаджонов, О.В. Ковальчукова**

*Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии.
Дизайн. Искусство), Москва, Россия;
email: islomzhon2505@mail.ru*

Аннотация. Нами в данной работе обсуждаются вопросы ионных и таутомерных равновесий, биологическая активность и токсичность синтезированных азосоединений на основе тиазолидиндиона.

Ключевые слова: тиазолы, тиазолидиноны, роданин, азосоединения, биологическая активность, токсичность.

Гетероциклические соединения являются неотъемлемой частью химической и биологической науки и составляют значительный раздел современного исследования, которые в настоящее время проводятся во всем мире [1]. Среди широкого круга соединений, содержащих один или несколько гетероатомов в цикле, производные тиазолидин-4-она привлекают большое внимание из-за разнообразия их биологических активностей. Производные тиазолидин-4-она обладают антидиабетической, противовоспалительной, противовирусной, противосудорожной, противоопухолевой, антимикробной и другими видами активности [2-5]. Нами синтезирован ряд соединений, которые представляют интерес с точки зрения медицинской химии. Строение соединений подтверждены совокупностью спектральных методов (MS, ¹H ЯМР, ИК, электронная спектроскопия) [6].

Список литературы

1. R.Jeyaraman, S.Avila //Chemical Reviews. – 1981. – V. 81. – №. 2. – P. 149-174.
2. Day C. // Diabetic Medicine. -1999. V. 16, № 3. –P. 179-192
3. G.Каpoor, D.P.Pathak, R.Bhutani, R. Kant // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2016, № 8(4). p. 151-168.
4. A.C. Tripathi, S.J. Gupta, G.N. Fatima, P.K. Sonar A.Verma, S. K. Saraf //European Journal of Medicinal Chemistry. 2014, №72. p. 52-77.
5. R.Мaccari, R.Ottana, C.Curinga, M.G. Vigorita // Bioorganic & Medicinal Chemistry. -2005. V. 13, № 8. – P. 2809-2823
6. Н.А. Полянская, И.У. Турсунов, М.А. Рябов, А.Н. Утенышев, И.Н. Бычкова, О.В. Ковальчукова. Бутлеровские сообщения, 2022, 69(3), 50-57.

УДК 615.456.1

ЛИПОСОМЫ ИЗ СОЕВОГО ЛЕЦИТИНА ДЛЯ ДОСТАВКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**Федотова Е.В.^{1,2}, Скворцов Н.В.¹, Бельтюков П.П.¹, Бабаков В.Н.¹,
Криворотов Д.В.¹, Радилов А.С.¹**

¹Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека" Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России)

188663, Ленинградская область, Всеволожский м.р-н, Кузьмолдовское г.п., гп Кузьмолдовский, ул. Заводская, зд. 6/2, корп. 93; email: niigrech@rihophe.site

²Университет ИТМО

197101, г. Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д.49, литер А.

Аннотация. Инкапсулирование биологически активных веществ в липосомы является перспективным направлением в фармакологии на протяжении многих лет. Липосомы – микроскопические везикулы, в состав оболочки которых входят фосфолипиды. Ввиду универсальности строения данный носитель позволяет включать в себя как гидрофильные, так и гидрофобные биологически активные вещества.

Ключевые слова: система доставки, липосома, наноноситель, полимерный носитель.

Известно, что липосомы являются универсальными, биосовместимыми, химически инертными и нетоксичными носителями для биологически активных веществ. В настоящее время данная система доставки уже получила большую популярность в фармакологии и косметологии ввиду их важнейших преимуществ: возможностью включения гидрофильных и гидрофобных соединений, возможностью управления составом липидов и зарядом для достижения максимального включения, возможностью контроля высвобождением включенного вещества из системы, возможностью проникновения через биологические мембраны и направленности вещества к органу мишени. В настоящее время актуальной задачей остается разработка методик получения химически стабильных липосом, с высокой долей включения биологически активных веществ.

Целью данного исследования являлась отработка методики получения липосомальной системы доставки из соевого лецитина, исследование кинетики включения в нее различных биологически активных веществ и оценка их высвобождения в условиях *in-vitro* и *in-vivo*.

В ходе работы авторами был выбран метод гидратации/регидратации тонкой пленки. Соевый лецитин растворяли в гексане и на роторном испарителе выпаривали растворитель до образования тонкой пленки на стенках круглодонной колбы. Затем в колбу вливали модельные биологически активные вещества (родамин Б и зеленый флуоресцентный белок GFP), растворенные в натриевом фосфатном буфере (рН 7.4). В ходе перемешивания смеси и ее последующего центрифугирования были получены липосомы размером порядка 1-3 мкм. Размеры полученных липосом оценивали методом конфокальной микроскопии. Исследование эффективности включения модельных объектов оценивали спектрофотометрическим методом, тестом растворения и методом Лоури. Полученные образцы вводили внутрижелудочно мышам и через 20, 60, 180 минут методом геля документирования оценивали распределение модельного вещества в печени, мозге и почках.

УДК 615.017

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ГЕРОПРОТЕКТОРА НА СТАРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Хафизова А.З.¹, Семина И.И.¹, Никитин Д.О.¹

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49, Российская Федерация; e-mail: aygul_khafizova_1997@mail.ru

Аннотация. Изучено, что многократное внутрижелудочное введение метформина в субтерапевтических дозах 35 и 70 мг/кг оказывает нейротропное действие на старых лабораторных животных.

Ключевые слова: метформин, старые мыши, старые крысы, когнитивные функции, тревожность, геропротектор, половой диморфизм.

Актуальность. Снижение когнитивных функций, состояние повышенной тревожности является следствием старения организма. Это обуславливает поиск лекарственных средств способных уменьшить проявления данных патологий. Перспективным кандидатом-геропротектором выступает противодиабетическое средство метформин. Таким образом, **целью** исследования явилось экспериментальное изучение нейротропных свойств метформина на старых лабораторных животных.

Материалы и методы исследования. Объект исследований: метформин («ОзонФарм», Россия) вводимого внутрижелудочно (в/ж) в дозах 35 (1/100 от LD₅₀) и 70 (1/50 от LD₅₀) мг/кг. На первом этапе было изучено влияние многократного в/ж (14-дневного) введения метформина старым мышам-самцам, с 15 дня исследования было начато поведенческое тестирование на установках «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и «Т-лабиринт» (НПК «Открытая наука», Россия). На втором этапе работы было исследовано влияние многократного в/ж (30-дневного) введения метформина старым крысам обоих полов, с 31 дня исследования было начато поведенческое тестирование на установках «ПКЛ» и «Водный лабиринт Морриса» (НПК «Открытая наука», Россия). Контрольным животным вводился физиологический раствор в эквивалентном объеме. Результаты анализировали при помощи автоматической системы видеотрекинга «EthoVision XT, Noldus» (Нидерланды), для статистической обработки применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты. Многократное в/ж введение метформина в дозах 35 и 70 мг/кг продемонстрировало наличие анксиолитического эффекта, выявленного на модели «Приподнятый крестообразный лабиринт» у старых мышей и крыс-самцов. Установлено, что введение метформина в дозах 35 и 70 мг/кг улучшало пространственную память старых крыс-самцов на модели «Водный лабиринт Морриса». Так же, выявлена тенденция в улучшение когнитивных функций на модели «Т-лабиринт» у старых мышей при введении метформина в дозе 35 мг/кг.

Выводы. Таким образом, многократное применение метформина в субтерапевтических дозах оказывает нейротропное действие на старых лабораторных грызунах. Кроме того, показано наличие полового диморфизма в поведении животных.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 23–25–00333).

УДК 542.97

СИНТЕЗ АРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ДИДЕЙТЕРОМЕТИЛЬНОЙ ГРУППОЙ В НЕПРЕРЫВНОМ ПОТОКЕ

М.И. Хромова, Д.Н. Кузнецов, И.Ю. Бабкин, Р.Н. Хромов

Российский государственный университет им. А. Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство), Москва, 119991, Россия, Kichigina03@rambler.ru

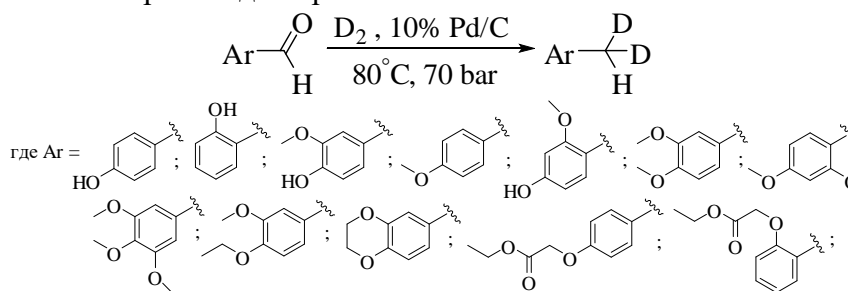
Аннотация. Предложен одностадийный способ получения ароматических соединений с дидейтерометильной группой в непрерывном потоке каталитическим дейтерированием ароматических альдегидов.

Ключевые слова: дейтерирование, проточный реактор, каталитический картридж.

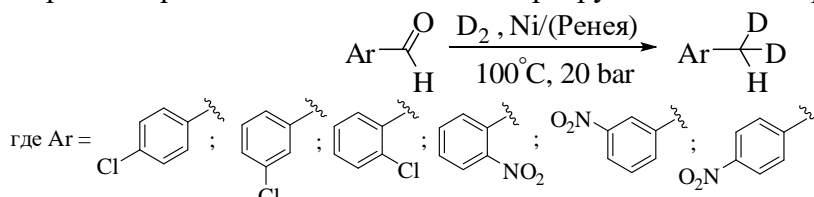
Современный уровень развития технологий гидрирования позволяет получать дейтерированные соединения в непрерывном потоке с использованием катализатора. Применение подобных веществ актуально при исследовании механизмов реакций, изучении фармакокинетики, разработке внутренних стандартов в масс-спектрометрии, определении путей метаболизма лекарств и в исследованиях методами ЯМР-спектроскопии.

В качестве исходных соединений в реакции с дейтерием был исследован ряд ароматических альдегидов с различными функциональными заместителями. Дейтерирование осуществлялось при варьировании скорости потока (3 - 20 мл/мин), температуры (10 - 100 °С), давления (10 - 90 бар) и типа катализатора. Найдены оптимальные условия, позволяющие селективно получать ароматические соединения с дидейтерометильной группой.

Выявлено, что селективное восстановление альдегидной группы до дидейтерометильной происходит при использовании в качестве катализатора 10% Pd/C.



При исследовании хлорароматических и нитроароматических соединений с использованием в качестве катализатора картриджа с никелем Ренея/D₂O, помимо восстановления альдегидной группы до дидейтерометильной наблюдается замещение атома хлора дейтерием и восстановление нитрогруппы до аминогруппы.



Таким образом, использование каталитических картриджей на основе 10% Pd/C и никеля Ренея, активированного над дейтероксидом, позволяет осуществлять синтез соединений с дидейтерометильной группой в непрерывном потоке проточного реактора.

УДК 616-009:378:613.31

СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ У СТУДЕНТОВ. ВЛИЯНИЕ ВОДЫ, ОБОГАЩЕННОЙ МОЛЕКУЛЯРНЫМ ВОДОРОДОМ**Чечельницкая А.И.¹, Бережнова Т.А.¹, Дядина К.С.¹, Лунёва Е.А.¹**

¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10; email: anastasiakiseleva2804@yandex.ru

Аннотация. Частые стрессы, ежедневные умственные нагрузки у студентов приводят к хронической усталости. Вода, обогащенная молекулярным водородом, обладает антиоксидантным эффектом, уменьшает симптомы хронической усталости.

Ключевые слова: молекулярный водород, водородная вода, антиоксидантный эффект водорода, хроническое утомление.

Синдром хронической усталости – является одной из самых распространенных на сегодняшний день патологий, что объясняется частыми стрессами, быстрым темпом жизни, нарушением биоритмов, частыми переутомлениями. С СХУ чаще сталкиваются женщины, чем мужчины, по различным данным около 14% молодых людей в возрасте от 14 до 25 лет подвержены развитию данного синдрома. Студенты медицинских ВУЗов часто предъявляют жалобы на постоянную усталость, снижение концентрации, нарушение памяти и внимания, что влияет на качество жизни. Ежедневные стрессы и переутомления, как умственные, так и физические, приводят к накоплению продуктов окисления, в том числе образованию и накоплению активных форм кислорода. [1] Молекулярный водород обладает антиоксидантным действием, благодаря его способности избирательно удалять сильные окислители, такие как гидроксильный радикал. [3] Целью данной работы является изучение влияния воды, обогащенной молекулярным водородом, на хроническую усталость у студентов.

В исследование приняли участие 45 студентов добровольцев 3 курса лечебного факультета. Исследование продолжалось 21 день. Все участники были разделены на 3 группы по 15 человек. Первая исследуемая группа получала 3 раза в день 200 мл простой воды. Вторая исследуемая группа получала 3 раза в день 200 мл воды, обогащенной молекулярным водородом. Третья испытуемая группа была контрольной, не получала какой-либо терапии.

В результате плацебо контролируемого исследования было выявлено, что во 2 испытуемой группе улучшились показатели состояния студентов: отмечалось улучшение настроения, улучшение работоспособности, уменьшение симптомов усталости, повышение внимания. В то время, как в 1 и 3 группах были единичные данные об улучшении состояния.

Список литературы

1. Dobashi S, Takeuchi K, Koyama K. Hydrogen-rich water suppresses the reduction in blood total antioxidant capacity induced by 3 consecutive days of severe exercise in physically active males. Med Gas Res. 2020 Jan-Mar;10(1):21-26.
2. Гусев, Е. И. Неврология : национальное руководство / Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой, А. Б. Гехт. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 1040 с. (Серия "Национальные руководства") - ISBN 978-5-9704-3620-2
3. Рахманин Ю.А., Егорова Н.А., Михайлова Р.И., Рыжова И.Н., Каменеца Д.Б., Кочеткова М.Г. Молекулярный водород: биологическое действие, возможности применения в здравоохранении (обзор). Гигиена и санитария . 2019;98(4):359-365.

УДК 615.213

ВЛИЯНИЕ ЛИГАНДА SIGMA1R BD-1047 НА ПРОТИВОСУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ ФАБОМОТИЗОЛА ПРИ СУДОРОГАХ, ВЫЗВАННЫХ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИЕЙ ПЕНТИЛЕНТЕТРАЗОЛА**Шангин С.В.¹, Вахитова Ю.В.¹, Середенин С.Б.¹**

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8, Российская Федерация
E-mail: shangin_sv@academpharm.ru*

При регистрации показателей судорог обнаружено статистически значимое снижение противосудорожного эффекта фабомотизола при введении его совместно с BD-1047 в сравнении с его самостоятельным эффектом.

Ключевые слова: BD-1047, пентилентетразол, фабомотизол, Sigma 1R, ГАМК_A.

Sigma1R - внутриклеточный шаперон, который играет важную роль в модуляции кальциевого гомеостаза, регуляции активности ионных каналов и ионотропных мембранных рецепторов. Соединения с различной активностью обладают средством к Sigma1R, в частности, антидепрессанты, психостимуляторы, нейролептики, противосудорожные средства [1]. В предыдущих исследованиях было установлено, что небензодиазепиновый анксиолитик фабомотизол является агонистом шаперона Sigma1R, и антагонисты Sigma1R блокирует его анксиолитический эффект [2]. В связи с этим, было высказано предположение, что воздействие антагониста Sigma1R BD-1047 может блокировать и противосудорожный эффект фабомотизола.

Для подтверждения данного предположения был проведен эксперимент на модели судорог, вызванных внутривенной (в/в) инфузией пентилентетразола (PTZ), по описанной ранее методике [3]. В эксперименте регистрировались клонические подергивания (КП), генерализованные клонические судороги (ГКС) и генерализованные тонические судороги (ГТС). Вещества вводили внутривенно, BD-1047 в дозе 20 мг/кг за 90 минут до PTZ, фабомотизол в дозе 20 мг/кг за 60 минут до PTZ. При введении фабомотизола был обнаружен самостоятельный противосудорожный эффект по сравнению с контролем, что оценивалось по снижению порога КП на 20,75% (**p=0,0003), ГКС на 15,22% (**p=0,0075), ГТС на 31,41% (****p<0,0001). Введение животным BD-1047 совместно с фабомотизолом статистически значимо снижало противосудорожный эффект фабомотизола в сравнении с его самостоятельным эффектом, что оценивалось по снижению порога КП на 8,59% (*p=0,0230), ГКС на 8,02% (*p=0,0324), ГТС на 26,19% (**p=0,0004). Введение животным комбинации BD-1047 и фабомотизола для всех регистрируемых эффектов статистически достоверно не отличались от значений активного контроля (PTZ).

Полученные данные указывают на то, что лиганд Sigma1R фабомотизол в высоких дозах оказывает самостоятельное противосудорожное действие, а введение антагониста Sigma1R за 30 минут до введения фабомотизола снимает обнаруженный противосудорожный эффект. *Выполнено в рамках гос. задания № FGFG-2022-0001.*

Список литературы

1. Martin P., Reeder T., Sourbron J., et al. // International Journal of Molecular Sciences. 2021. Vol. 22. № 16. p. 8416.
2. Voronin M. V. et al. // International journal of molecular sciences. 2021. Vol. 22. №. 11. p. 5455.
3. Voronin M.V. Shangin S.V., Litvinova S.A. et al.//International Journal of Molecular Sciences. 2023. Vol. 24. №. 11. p. 9580.

УДК 616-092+616.61

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И АССОЦИИРОВАННЫХ С НИМ НЕФРОПАТИЙ

Шевандова А.А.¹, Аметова Л.О.¹, Фомочкина И.И.¹, Кубышкин А.В.¹

¹ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»
295007, г. Симферополь, пр-кт Академика Вернадского, д. 4.

Аннотация. Изучение изменений на фоне метаболического синдрома и возможных методов их коррекции экспериментальными полифенольными образцами и сартаном нового поколения – Азилсартаном.

Ключевые слова: метаболический синдром, ассоциированное воспаление, хроническая болезнь почек, полифенолы, сартаны.

Метаболический синдром (МС) – это синдромокомплекс, одним из осложнений которого является развитие хронической болезни почек (ХБП) [1]. Это ухудшает прогноз основного заболевания и качество жизни пациентов.

Целью данного исследования было изучение механизмов развития МС и связанных с ним нефропатий, а также эффективность полифенольных веществ и антагонистов рецепторов ангиотензина II 1 типа (БРА-1) для их корректировки в эксперименте.

В этом исследовании были использованы 50 крыс линии Wistar (возраст 2,5 мес.). Животные были разделены на 5 групп: 1)МС без коррекции; 2)МС с коррекцией концентратом семян винограда безалкогольным пищевым (КСВ); 3)МС с коррекцией концентратом полифенолов лозы винограда безалкогольным пищевым (БКЛВ); 4)МС с коррекцией Азилсартаном («Эдарби», Такеда, Япония); 5)Группа контроля. Экспериментальные образцы производства ФГБУН «ВНИИВиВ «Магарач» РАН. Первые 4 группы в течение 24 недель получали стандартный твердый корм, с 60% содержанием фруктозы. Для подтверждения развития МС были использованы критерии Международной диабетической федерации (FDA, 2005).

Формирование МС сопровождалось развитием основных классических симптомов: абдоминальным ожирением, гипергликемией, дислипидемией и гиперурикемией.

Применение Азилсартана оказало достоверно подтвержденный положительный эффект на углеводно-липидный обмен, а также протективный эффект в отношении почечной ткани. Экспериментальные образцы полифенолов оказали различное влияние на течение МС, в особенности на показатели липидограммы. Морфологическое исследование выявило, что полифенольные концентраты оказали более выраженный эффект на восстановление канальцевого аппарата почки, нежели гломерулярного.

Можно делать вывод, что экспериментальные полифенольные образцы оказывают благоприятное влияние на проявления МС. Дальнейший интерес представляет изучение влияния исследуемых образцов на уровень специфических маркеров почечного повреждения, таких как цистатин С и ренальный тропонин.

Благодарность. Научное исследование поддержано грантом РФФ №24-25-20132.

Список литературы

1. Kidneys. 2017;6:80-90.
2. Park J. H., et al. Blackcurrant Suppresses Metabolic Syndrome Induced by High-Fructose Diet in Rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2015;2015:385976.

УДК 542.06: 546.96

СИНТЕЗ ПРЕКУРСОРОВ И НАНОЧАСТИЦ РУТЕНИЯ**Шумило М.В.^{1,2}, Королев Д.В.¹**¹ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, 194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, лит. Б, e-mail: shumilo.mischa@gmail.com²Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, дом 5 лит. Ф

Аннотация. Была разработана схема синтеза прекурсоров рутения и наночастиц рутения на основе литературы и был проведен их успешный синтез.

Ключевые слова: прекурсоры, наночастицы, рутений, поликристалл, синтез.

В последнее время стали появляться работы, указывающие на антибактериальное воздействие рутения и наночастиц рутения на уровне ДНК и микроорганизмов [1]. Соединения рутения в настоящее время позиционируются как хорошая замена соединениям платины при лечении рака.

Получение рутената калия состояло из нескольких этапов [2,3]:

1) Готовили в ступке растертую смесь металлического Ru и KNO₃; 2) В тигле плавляли KOH; 3) К расплавленному KOH добавляли растертую смесь Ru и KNO₃; 4) Тигель с содержимым нагревали, постоянно помешивая в течение 1-2 часов в трубчатой печи при температуре 450-500 °С; 5) Остывший до комнатной температуры сплав рутената калия растворяли при охлаждении в минимальном количестве воды; 6) Фильтровали раствор через стеклянный фильтр под вакуумом.

Этапы синтеза четырехоксида рутения и гидроксотрихлорида рутения были объединены в один этап. Для этого была разработана следующая схема:

1) При помощи капельной воронки вносили раствор KMnO₄ в разбавленной серной кислоте (1:2) в колбу с растворенным рутенатом калия, расположенную на водяной бане, температурой 50 °С. 2) Образующийся газообразный RuO₄ поступал через холодильник, охлаждаемый проточной водопроводной водой, в две последовательно соединенные приемные колбы, расположенные на ледяной бане. 3) Приемные колбы были заполнены H₂O:C₂H₅OH:HCl в соотношении 1:1:1. При реагировании газообразного RuO₄ с хлороводородом в среде этилового спирта получался гидроксотрихлорид рутения с выходом 95%. Вся система протягивалась вакуумом, создаваемым перистальтическим насосом.

Синтез трихлорида рутения проводили по следующей схеме:

1) RuONCl₃ кипятили с раствором C₂H₅OH:HCl с обратным холодильником в течение 1 часа. 2) Ждали охлаждения.

Наночастицы рутения были получены таким методом:

1) RuCl₃ разбавили водой в 10 раз. 2) Добавили гидразин гидрат, который составил 0,2 доли от объема ранее полученного раствора. 3) Дожидались кипения и кипятили 15 мин.

В результате были получены наночастицы рутения, которые сформировали поликристалл диаметром 500 нм.

Список литературы

1. Dogra V, Kaur G, Kumar R, Kumar S. Toxicity profiling of metallosurfactant based ruthenium and ruthenium oxide nanoparticles towards the eukaryotic model organism *Saccharomyces cerevisiae*. *Chemosphere*. 2021 May;270:128650.
2. F. Krauss. *Z. anorg. Chem.*, 1924, 132, 301.
3. P. Pascal. *Nouveau traité de chimie minérale*, t. XIX. Paris, 1958, p.76.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬУстные доклады

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2024	Страница
Аксенова Надежда Анатольевна	4
Алилова Губидат Абдулкадировна	5
Антина Любовь Анатольевна	6
Бабенко Александра Николаевна	7
Байгунов Иван Андреевич	8
Бойко Е. Р.	9
Васечкин Константин Вячеславович	10
Вацадзе Сергей Зурабович	11
Верещагин Анатолий Николаевич	12
Гамалей Светлана Георгиевна	13
Григорьева Татьяна Алексеевна	14
Денисов Михаил Сергеевич	15
Дмитриев Александр Викторович	16
Еремин Сергей Александрович	17
Зорина-Тихонова Екатерина Николаевна	18
Калинкина Валерия Анатольевна	19
Калистратова Антонида Владимировна	20
Калюта Татьяна Юрьевна	21
Каракозова Марина Викторовна	22
Козлов Сергей Александрович	23
Колесникова Алёна Игоревна	24
Королев Дмитрий Владимирович	25
Кравченко Елена Михайловна	26
Крепкова Любовь Вениаминовна	27
Кудрявцев Константин Викторович	28
Лапа Сергей Анатольевич	29
Лейченко Елена Владимировна	30
Мирошин Павел Александрович	31
Назаров Павел Александрович	32
Новикова Дарья Сергеевна	33
Падерин Никита Михайлович	34

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2024	Страница
Смирнова Анна Вячеславна	35
Соловьева Анна Борисовна	36
Старновская Софья Сергеевна	37
Сухов Борис Геннадьевич	38
Трибулович Вячеслав Генрихович	39
Туманов Юрий Васильевич	40
Тумасов Владимир Николаевич	41
Федотова Юлия Олеговна	42
Фомина Юлия Андреевна	43
Ханды Мария Терентьевна	44
Хохлова Ольга Анатольевна	45
Цивилева Ольга Михайловна	46
Ширеторова Валентина Германовна	47
Юрченко Антон Николаевич	48

Постерные доклады

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2024	Страница
Авдеев Дмитрий Викторович	50
Андреева Валерия Вячеславовна	51
Андреева Дарья Владимировна	52
Бабенко Александра Николаевна	53
Барчуков Владимир Валерьевич	54
Барчукова Елена Игоревна	55
Бейлинсон Регина Марковна	56
Беляев Григорий Павлович	57
Бурмистрова Дарья Александровна	58
Васильев Виталий Олегович	59
Васина Янина Александровна	60
Выштакалюк Александра Борисовна	61
Гамалей Светлана Георгиевна	62
Гершкович Карина Бенъяминовна	63
Горшкова Раиса Михайловна	64

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2024	Страница
Грехнёва Елена Владимировна	65
Демидов Виктор Николаевич	66
Ершов Иван Станиславович	67
Заварзин Игорь Викторович	68
Замалетдинова Анастасия Ильясовна	69
Земскова Вероника Андреевна	70
Зимин Юрий Степанович	71
Илюшина Елена Андреевна	72
Карманова Наталья Владимировна	73
Касимцева Ксения Станиславовна	74
Князева Ольга Александровна	75
Койгерова Алена Алексеевна	76
Колумбет Анастасия Дмитриевна	77
Коробкина Мария Павловна	78
Королев Дмитрий Владимирович	79
Крепкова Любовь Вениаминовна	80
Кудрявцева Татьяна Николаевна	81
Лахтин Владимир Михайлович	82
Липанова Софья Андреевна	83
Лифинцева Анастасия Александровна	84
Лобан Юлия Игоревна	85
Логвинов Илья Олегович	86
Лупанова Ирина Александровна	87
Мальшева Анна Олеговна	88
Мариевский Валентин Евгеньевич	89
Маргун Е.Н.	90
Мензорова Ярослава Андреевна	91
Миндубаев Антон Зуфарович	92
Митрофанов Юрий Алексеевич	93
Морозов Алексей Сергеевич	94
Мосевичкий Марк Исаакович	95

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2024	Страница
Надеждина Наталья Анатольевна	96
Новикова Марина Павловна	97
Оленников Даниил Николаевич	98
Осипов Александр Леонидович	99
Остроглядов Евгений Сергеевич	100
Ощепкова Ю. И.	101
Пак Полина Анатольевна	102
Панков Станислав Андреевич	103
Пономаренко Е. А.	104
Попова Юлия Сергеевна	105
Прантенко Ольга Вадимовна	106
Проскурнина Елена Васильевна	107, 108
Раскильдина Гульнара Зинуровна	109
Румянцева Валерия Константиновна	110
Русинова Мария Владимировна	111
Савченко Римма Гафуровна	112
Садовский Максим Сергеевич	113
Сапенко Анастасия Сергеевна	114
Седых Надежда Михайловна	115
Сидоров Евгений Александрович	116
Сиротенко Софья Сергеевна	117
Слободова Дара Александровна	118
Смирнова Анна Вячеславна	119
Смирнова Татьяна Дмитриевна	120
Старновская Софья Сергеевна	121
Строганова Татьяна Арнольдовна	122
Сухов Борис Геннадьевич	123
Туманов Юрий Васильевич	124
Турсунов Исломжон Уктамжонович	125
Федотова Елена Викторовна	126
Хафизова Айгуль Зульфаровна	127

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2024	Страница
Хромова Марина Игоревна	128
Цорин Иосиф Борисович	54
Чечельницкая Анастасия Игоревна	129
Шангин Станислав Владимирович	130
Шевандова Алина Алексеевна	131
Шумило Михаил Викторович	132

**Программный комитет Девятой Междисциплинарной конференции
«Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и
Фармакологии»
(МОБИ-ХимФарма2024)**

Божкова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор,
Национальный медицинский
исследовательский центр травматологии и
ортопедии им. Р.Р. Вредена

Вацадзе Сергей Зурабович, доктор химических наук, профессор РАН,
Институт органической химии им. Н.Д.
Зелинского

Еремин Сергей Александрович, доктор химических наук, профессор, МГУ
имени М.В.Ломоносова

Рубцова Светлана Альбертовна, доктор химических наук, Институт
химии Коми НЦ УрО РАН

Тишков Владимир Иванович, доктор химических наук, профессор, МГУ
имени М.В.Ломоносова

Усачев Константин Сергеевич, доктор физико-математических наук,
Казанский научный центр Российской
академии наук

Девятая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» – МОБИ-ХимФарма2024 проводится в период 28.05.2024–01.06.2024 в рамках кластера конференций КомиХим2024. КомиХим2024 – кластер, объединяющий МОБИ-ХимФарма2024 и XIII Всероссийскую научную конференцию с международным участием «Химия и технология растительных веществ». Совместное проведение двух конференций отражает возрастающую роль междисциплинарных исследований наук о человеке и окружающем мире для достижения целей процветания и устойчивого развития. МОБИ-ХимФарма2024 организована *Национальным медицинским исследовательским центром травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена*. Соорганизатором МОБИ-ХимФарма2024 выступает *Бюро медицинской и фармацевтической информации "РИХТ"*.

Основные задачи Конференции состоят в интеграции исследователей из различных областей науки, занимающихся проблемами разработки современных лекарств и медицинских изделий; в обсуждении актуальных вопросов современной медицинской, органической и биологической химии, фармацевтики и фармакологии.

Председатель Организационного комитета МОБИ-ХимФарма2024: д.х.н. Кудрявцев Константин Викторович (Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, kudryavtsev@mobi-chem.org)

Адрес сайта конференции в сети Интернет www.mobi-chem.org .

Подписано в печать 24.04.2024. Формат 60×84 1/8.
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 18. Тираж 80 экз. Заказ 1283.

ISBN 978-5-498-01075-5



Отпечатано
в полном соответствии с качеством предоставленного оригинал-макета
в ООО «Кировская областная типография».
610004, г. Киров, ул. Ленина, д. 2. Тел./факс: (8332) 38-34-34
Email: print@printkirov.ru, www.printkirov.ru