

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

Санкт-Петербург, Российская Федерация

24-27 апреля 2023 года

УДК 54+615

ББК 24+52.8я43

С23

Сборник тезисов докладов Восьмой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – М. : «Перо», 2023. – 288 с.

ISBN 978-5-00218-187-2

В современных условиях взаимодействие и сотрудничество отечественных организаций приобретает особое значение. В настоящее время профильными министерствами дорабатывается Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года, которая определит основные направления государственной политики в сфере развития отечественной фармацевтической промышленности. Реализация указанной Стратегии в том числе призвана ускорить научно-технологическое развитие и увеличить количество 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-ХимФарма2023 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-ХимФарма2023.

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

ISBN 978-5-00218-187-2

© МОБИ-ХимФарма, 2021

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФИТОПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ САФЛОРЫ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Ж.Б. Абуова, К.Д. Рахимов

НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова»,
Толе би 94, 050000, Республика Казахстан; e-mail: zhanar90kz@mail.ru

В настоящее время во всем мире возник очень высокий спрос потребителей на лекарственные и профилактические средства, полученные из природных растительных источников. Это объясняется комплексным воздействием биологически активных веществ, витаминов, антиоксидантов, микроэлементов и др. растительного происхождения на организм человека и минимальным у них побочных эффектов. Анализ развития фитотерапии показывает, что наиболее перспективным направлением в области разработки фитопрепаратов является научно обоснованное использование опыта народной и традиционной медицины.

Развитие фармацевтической промышленности в Республике Казахстан целесообразно и экономически выгодно осуществлять путем развития тех отраслей, в которых в последние годы достигнуты значительные успехи и сформирована основа для внедрения наукоемких разработок конкурентоспособной продукции. Один из перспективных видов сырья – лекарственное растение сафлор (*Carthamus tinctorius* L.). Оно содержит витамины А, Е, ненасыщенные жирные кислоты и другие биологически активные вещества в значительных количествах, которые обуславливают противовоспалительные, антимикробные, антиоксидантные свойства.

Впервые были разработаны инновационные лекарственные формы и проведены доклинические фармакологические исследования фитопрепаратов на основе сафлоры. Содержание животных и проведение эксперимента осуществлено в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Research Council, 2011), а также с этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 2006).

Для извлечения биологически активных веществ из цветков сафлоры (*Carthamus tinctorius* L.) нами была выбрана технология докритической углекислотной экстракции. Объектом исследования были цветки сафлоры (*Carthamus tinctorius* L.), собранные в Южно-Казахстанской области в фазу цветения в августе 2021 года. Получение экстрактов проводилось в докритических условиях, в различных величинах давления: 48-54 БАР. При этом: масса – 1000 г, температура – 22⁰С и время – 11 часов - оставались неизменными. В качестве экстрагента использован жидкий диоксид углерода.

В условиях *in vitro* и *in vivo* были изучены цитотоксичность на мононуклеарах периферической крови человека и антимикробная активность глазных лекарственных форм.

По окончании времени инкубации цитотоксическую активность оценивали по выживаемости мононуклеарных клеток в присутствии исследуемых концентраций препаратов. Для всех данных считали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение от среднего. Результаты жизнеспособности мононуклеаров получены после 48-часового воздействия исследуемыми препаратами.

Таким образом, получены положительные результаты доклинического изучения цитотоксичности, антибактериальной и фунгицидной активности, доказано наличие большого количества линолевой кислоты испытуемой глазной эмульсии, что в совокупности свидетельствуют о перспективности её дальнейшего изучения на предмет использования в качестве противовоспалительного средства в офтальмологии при синдроме сухого глаза.

НОВЫЙ ПОДХОД К ЗАМЫКАНИЮ S-S СВЯЗИ В БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПЕПТИДАХ

Д.В. Авдеев,¹ М.В. Овчинников,¹ М.Г. Медведев,² А.С. Молокоедов,¹ М.В. Сидорова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, 3-я Черепковская 15А, г. Москва, 121552, Российская Федерация; ² «ФГБУН институт органической химии имени Н. Д. Зелинского РАН» Ленинский проспект 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: mityaavdeev93@mail.ru

Пептиды, будучи эндогенными лигандами для ряда молекулярных мишеней, являются естественной отправной точкой для создания лекарств, о чем свидетельствует количество пептидных препаратов, обычно используемых в медицинской практике. В настоящее время более 100 пептидных препаратов зарегистрированы в мире. Рынок пептидных лекарств довольно многообразен. Постоянно ведутся исследования по поиску новых пептидных лигандов, действующих на различные мишени, более 150 пептидов сегодня находятся в стадии клинических испытаний. Среди пептидных лекарств велика доля соединений с дисульфидными связями. Большинство из этих пептидов широко применяются в клинической практике. Так, антагонист окситоциновых рецепторов атозибан является единственным препаратом для предотвращения преждевременных родов и не имеет до сих пор клинических аналогов. В области онкологии на базе циклических аналогов соматостатина разработано большинство радиофармацевтических препаратов (РФП), а за последние 4 года FDA одобрило более пяти РФП с S-S мостиком. Кроме того, в 2021-2022 годах было зарегистрировано несколько препаратов для неудовлетворённых медицинских потребностей на основе пептидов с дисульфидной связью. Восоритид – для лечения ахондроплазии и пегцетакоплан – для лечения пароксизмальной ночной гемоглобинурии.

При химическом синтезе циклических дисульфидов именно стадия замыкания S-S связи является основополагающей. Мы разработали твёрдофазный, высокоэффективный подход к синтезу пептидов с дисульфидными связями, отличающийся простотой обработки, удобным методом выделения и очистки. Разработанная методология, сочетающая преимущества твёрдофазного синтеза с замыканием дисульфидной связи прямой конверсией защищённых тиолов в цикл, может быть применима для синтеза любых циклических дисульфидов, включая пептиды, содержащие триптофан и различную структуру N-конца, как в лабораторных, так и промышленных масштабах. Мы синтезировали ряд циклических пептидов с различным размером дисульфидного цикла: аналоги нейрогипофизарных гормонов [1, 2] и гормона соматостатина. Все соединения были получены с высокими выходами и чистотой технических продуктов более 95 %, что упростило их дальнейшую очистку до фармакопейного качества. С помощью молекулярного моделирования мы показали влияние конформации дисульфидных пептидов с защищённой и свободной N-концевой NH₂- группой на энергию пре-активации, необходимую для сближения атомов серы.

Литература

- [1] D. V. Avdeev, M. V. Ovchinnikov, Y. S. Dudkina, A. S. Molokoedov, A. A. Azmuko, M. E. Palkeeva, M. V. Sidorova // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. - **2021**. - Vol.47. - P. - 1241–1248.
- [2] D. V. Avdeev, M. V. Ovchinnikov, A. S. Molokoedov, M. V. Sidorova // Pharmaceutical Chemistry Journal. - **2022**. - Vol. 56. - P. 1285-1289.

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ФОСФОНИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АКРИДИНА И ОЦЕНКА ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

М.А. Аверков¹, А.В. Щепочкин¹, Г.Ф. Махаева²

¹УрО РАН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, 620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22; ²Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН, 142432, г. Черноголовка, Россия, Северный проезд, 1; e-mail: maks_mc74@mail.ru

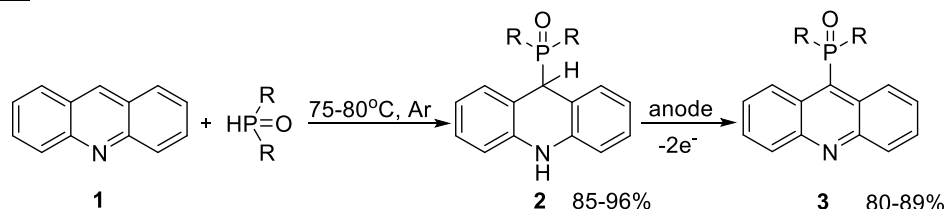
Фосфорорганические соединения представляют важный класс соединений, которые широко применяются в фармацевтике, медицине, агрохимии, а также в органическом синтезе [1-3]. Настоящая работа посвящена изучению реакции прямого окислительного C–H сочетания акридина с рядом фосфинхалькогенидов и оценке их биологической активности в отношении терапии Болезни Альцгеймера.

Нами была предложена стратегия C–H функционализации, основанная на получении промежуточных интермедиатов (σ^H -аддуктов) с последующей стадией анодного окисления. Используемый метод электрохимического окисления выгодно отличается от «классических» методов синтеза, привлекая своей экономичностью, простотой применения, экологичностью и селективностью [4].

С целью изучения особенностей электрохимического поведения таких интермедиатов нами был синтезирован и изучен циклической вольтамперометрией (ЦВА) ряд дигидроакридинов **2**, где в качестве нуклеофильного заместителя использовались фосфинхалькогенидные фрагменты.

Полученные данные ЦВА позволили успешно провести электрохимическую ароматизацию соединений **2** (схема 1).

Схема 1.



R = OMe, OEt, OPh, OBn, Ph(CH₂)₂, 4-Cl-Ph(CH₂)₂

Проведенная *in vitro* оценка ингибирования холинэстераз, самоагрегации A β (1-42) и антиоксидантных свойств позволила выявить ряд соединений, перспективных для дальнейших исследований, с целью создания на их основе производных, обладающих когнитивно-стимулирующим эффектом и антиоксидантными свойствами.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 19-29-08037.

Литература

- [1] D.R. Camidge, H.R. Kim, M.J. Ahn et al. // The new England journal of medicine. 2018. Vol. 379, P. 2027-2039.
- [2] Kumar, S., Kaushik, G., Dar, M., Nimesh S., Lopez-Chuken U., Villarreal-Chiu J. // Pedosphere. 2018. Vol. 28, P. 190–208.
- [3] Gigant, N.; Bäckvall, J.-E. // Org. Lett. 2014. Vol. 20, P. 7388-7391.
- [4] 5. O. N. Chupakhin, A. V. Shchepochkin, V. N. Charushin // Adv. Heterocycl. Chem. 2019. P. 1-47.

ПЕПТИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ ГАУЗЕМИЦИНЫ КАК ВИДОСПЕЦИФИЧНЫЕ КАЛЬЦИЙ-ЗАВИСИМЫЕ МЕМБРАННЫЕ АНТИБИОТИКИ

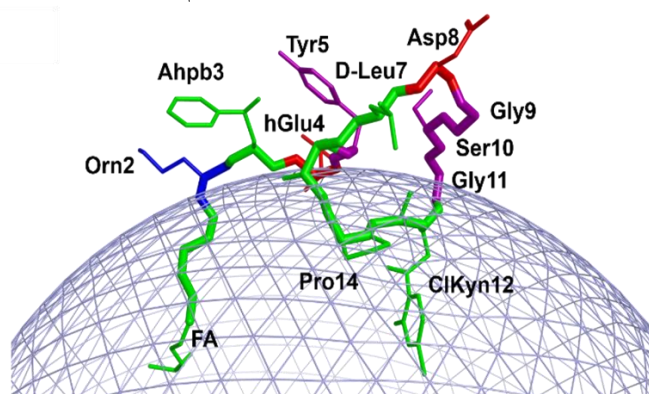
Т.В. Кравченко,¹ А.С. Парамонов,¹ А.М. Куджаев,¹ С.С. Ефимова,² А.С. Хорев,¹
Г.Х. Кудрякова,³ А.А. Баранова,^{1,3} О.А. Лапчинская,³ А.П. Тюрин,¹ О.С. Остроумова,²
С.С. Терехов,¹ З.О. Шенкарев,¹ В.А. Коршун,^{1,3} В.А. Алферова^{1,3}

¹ Институт биоорганической химии им М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова; ² Институт цитологии РАН; ³ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе;
e-mail: alferovava@gmail.com

Ранее при изучении штамма стрептомицета *Streptomyces* sp. INA Ac 5812 было обнаружено семейство новых липогликопептидных антибиотиков, с характерной флуоресценцией [1] названных гауземидинами [2]. В рамках дальнейшей работы были выделены и охарактеризованы минорные компоненты антибиотического комплекса – гауземидины С, D, Е и F, изучена их антибактериальная активность на широкой панели микроорганизмов. Было обнаружено, что гауземидины проявляют выраженную кальций-зависимость антимикробного действия с очень высокой концентрацией насыщения по кальцию, а также действуют видо-специфично на различные грамположительные бактерии.



Особенности взаимодействия гауземидина с модельными мембранами в присутствии ионов кальция были изучены с помощью ЯМР:



Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проект № 075–15-2021-1049).

Литература

- [1] Alferova V.A., Shuvalov M.V., Suchkova T.A. et al. // *Amino Acids*. – 2018. – Vol. 50 – P.1697–1705.
[2] A.P. Tyurin, V.A. Alferova, A.S. Paramonov // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2021. – Vol. 60. – P. 18694–18703.

АКТИВАЦИЯ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NRF2 В КЛЕТКАХ ГЛИОБЛАСТОМЫ ПРИ ДЕЙСТВИИ НИТРОЗИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА С N-ЭТИЛТИОМОЧЕВИНОЙ

В.И. Амозова, Н.А. Санина, А.А. Балакина

Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН, пр-т Академика Семёнова 1, г. Черноголовка, Московская область, 142432, Российская Федерация, e-mail: amozovavi@gmail.com

Одной из основных причин резистентности опухолей головного мозга к химиотерапевтическим препаратам является их устойчивость к изменению внутриклеточного редокс-статуса. Транскрипционный фактор Nrf2 – ключевой белок антиоксидантной системы, регулирующий окислительно-восстановительные процессы в клетках. Известно, что увеличение экспрессии Nrf2 в ответ на окислительный стресс, вызванный терапией, может приводить к активации антиоксидантной системы и гибели опухолевых клеток. Поэтому Nrf2 является перспективной терапевтической мишенью. Синтезированный нами нитрозильный комплекса железа с N-этилтиомочевинной (ЕТМ) обладает потенциальной окислительно-восстановительной активностью и является спонтанным донором оксида азота (NO), что позволяет ему влиять на регуляцию антиоксидантной системы (АОС) клеток глиобластомы.

Исследование проводилось на двух клеточных линиях глиобластомы человека: A-172 и U-251 MG. Цитотоксичность комплекса оценивалась с помощью МТТ-теста. Уровень внутриклеточного NO и активных форм кислорода (АФК) определялся методом окрашивания клеток флуоресцентными красителями. Визуализация увеличения экспрессии белков и их ядерной транслокации проводилась с помощью методов иммунофлуоресцентной микроскопии и иммуноблоттинга. Изменение экспрессии генов изучалось с помощью Real-time PCR.

Исследуемый нами комплекс показал избирательную цитотоксичность в отношении глиобластом, при этом клетки линии A-172 были более чувствительны к действию соединения. В результате воздействия ЕТМ в клетках обеих культур значительно увеличивался уровень NO и АФК. Наиболее выражено уровень свободнорадикальных молекул повышался в клетках U-251 MG, устойчивых к действию ЕТМ. Показано увеличение количества Nrf2, его фосфорилирование по Ser40 и ядерная транслокация при действии ЕТМ в клетках всех исследованных культур. Определено существенное увеличение экспрессии гена *HMOX1* и соответствующего белка гемоксигеназы-1 в клетках обеих культур. При этом также происходило увеличение экспрессии других генов (*NQO1*, *GPX1* и *TXN*) и, как следствие, белков антиоксидантной системы. Активация Nrf2 сопровождалась снижением внутриклеточного накопления провосполительного белка p65 и подавлением экспрессии белков семейства IAPs, ингибирующих апоптоз, в клетках наиболее восприимчивой к ЕТМ линии A-172.

Таким образом, действие исследуемого комплекса приводит к активации транскрипционного фактора Nrf2 и повышению экспрессии белков АОС как в чувствительных (A-172), так и в резистентных (U-251 MG) клетках глиобластомы, что является следствием значительного увеличения внутриклеточного уровня свободнорадикальных молекул. Можно предположить, что в клетках обеих линий, независимо от чувствительности к действию ЕТМ, происходит активация Nrf2-НО-1 пути антиоксидантного ответа, что может объяснять снижение экспрессии белка p65.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ, № АААА-А19-119071890015-5, № АААА-А19-119071890015-6.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО (*CICHORIUM INTYBUS* L.) В МЕДИЦИНЕ И ВЕТЕРИНАРИИ

А.Н. Бабенко, Л.В. Крпкова

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

Многолетний опыт применения лекарственных препаратов растительного происхождения в медицине и ветеринарии подтверждает их эффективность в лечении и профилактике различных заболеваний. Биологически активные вещества, содержащиеся в лекарственных растениях, относятся к разным классам соединений и определяют биологическую активность субстанций на их основе.

В сложившихся экономических условиях импортозамещения возрастает потребность поиска нового растительного сырья для создания лекарственных средств, позволяющих проводить терапию патологий человека и животных.

В то же время лекарственное растительное сырье может служить источником не только лекарственных средств для фармации и ветеринарии, но и продуктом для пищевой промышленности, кормов и кормовых добавок для животных. Создание нескольких продуктов из одного и того же сырья поддерживает концепцию рационального использования растительных ресурсов и повышает экономические характеристики производства.

Цикорий обыкновенный (*Cichorium intibus* L.) – травянистое растение семейства Астровые (*Asteraceae*), перспективное и широко применяемое в пищевой и фармацевтической промышленности, которое повсеместно произрастает в Европейской части Российской Федерации, на Кавказе, Западной и Восточной Сибири, а также цикорий успешно введен в культуру и выращивается в промышленных масштабах в нашей стране и за рубежом. Наиболее изученным и используемым в различных отраслях является корень данного растения. Надземная часть цикория обыкновенного остается малоизученной.

Цикорий обыкновенный содержит множество биологически активных веществ: инулин, сесквитерпеновые лактоны, флавоноиды, алкалоиды, производные кофейной кислоты (например, цикориевая кислота, хлорогеновая кислота), витамины Е, β-каротин и минералы (кальций, фосфор, магний и калий). Отдельные части растения имеют различный качественный и количественный состав биологически активных компонентов. Так, корни растения обогащены инулином ~70% и используются в качестве пребиотика и источника пищевых волокон.

Листья, трава и семена цикория содержат высокие уровни фенольных соединений и флавоноидов и низкий уровень инулина. В ФГБНУ ВИЛАР разработаны сухие экстракты из травы дикорастущего и листьев культивируемого цикория обыкновенного и доказана их высокая иммуномодулирующая и гепатопротекторная активность и безопасность. В институте продолжается работа по созданию лекарственного препарата отечественного производства на основе полученного экстракта.

Данные о перспективе применения кормовых добавок из травы и листьев цикория обыкновенного в разных отраслях животноводства подтверждены в ВИЛАР. При получении сухих экстрактов на стадии экстракции в Центре химии и фармацевтической технологии получен шрот, который является отходом производства и подлежит утилизации. В результате проведенных исследований, установлено, что шрот содержит вещества белковой природы, включающий комплекс незаменимых аминокислот, являющихся неотъемлемыми компонентами полноценного пищевого рациона сельскохозяйственных животных, и может использоваться для его обогащения.

Таким образом, трава и листья цикория обыкновенного являются перспективным растительным сырьем для создания на их основе лекарственных средств, биологически активных добавок для медицины и ветеринарии и для обогащения рационов сельскохозяйственных животных и птицы.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА SARS-COV-2

Д.С. Баев, А.С. Филимонов, О.А. Лузина, О.И. Яровая, Н.Ф. Салахутдинов

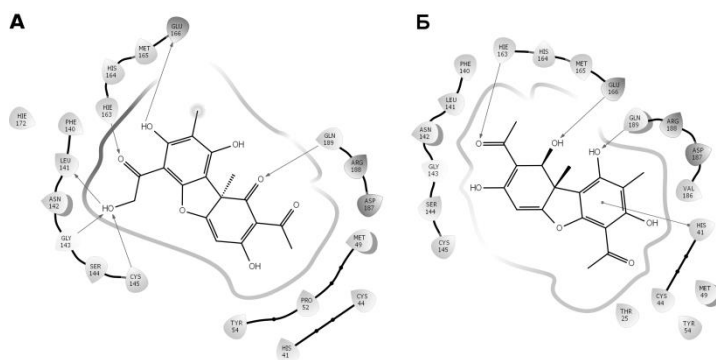
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, пр. Академика Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; e-mail: baev@nioch.nsc.ru

В связи с продолжающейся пандемией COVID-19, поиск новых противовирусных препаратов, способных эффективно подавлять развитие мультисистемных заболеваний, вызываемых коронавирусами, остается актуальной задачей медицинской химии. Одной из возможных мишеней для ингибиторов является основная протеаза SARS-CoV-2, являющаяся жизненно важной для репликации вируса [1].

Нами был выполнен нековалентный молекулярный докинг новых производных усниновой кислоты, проявивших противовирусное действие на нескольких штаммах живого вируса, в активный центр основной протеазы SARS-CoV-2. Ингибирующая активность известного ингибитора ML-188 связана со стабилизацией гибких петлевых структур основного активного центра протеазы на участке цепи 141–145, формирующих оксианионную дыру фермента, и образованием нековалентных взаимодействий с аминокислотными остатками Cys145 и His41, выполняющими каталитическую функцию [2]. Обилие полярных групп, присоединенных к полициклическому ядру усниновой кислоты, позволяет новым производным успешно образовывать водородные связи в центральной части активного центра основной протеазы SARS-CoV-2, в том числе на участке цепи 141 – 145 (Рисунок 1). Антипротеазная активность новых производных была подтверждена в исследованиях *in vitro* [3].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-23-00618).

Рисунок 1. Схемы нековалентных взаимодействий новых производных усниновой кислоты (А, Б) с аминокислотами активного сайта основной протеазы вируса SARS-CoV-2. Водородные связи показаны стрелками, стэкинг-взаимодействие – линией с двумя точками на концах.



Литература

- [1] Lv Z. et al. Targeting SARS-CoV-2 Proteases for COVID-19 Antiviral Development // *Frontiers in Chemistry*. Frontiers Media S.A., 2022. Vol. 9. P. 1221.
- [2] Lockbaum G.J. et al. Crystal Structure of SARS-CoV-2 Main Protease in Complex with the Non-Covalent Inhibitor ML188 // *Viruses*. NLM (Medline), 2021. Vol. 13, № 2. P. 174.
- [3] Filimonov A.S. et al. (+)-Usnic Acid and Its Derivatives as Inhibitors of a Wide Spectrum of SARS-CoV-2 Viruses // *Viruses*. MDPI, 2022. Vol. 14, № 10. P. 2154.

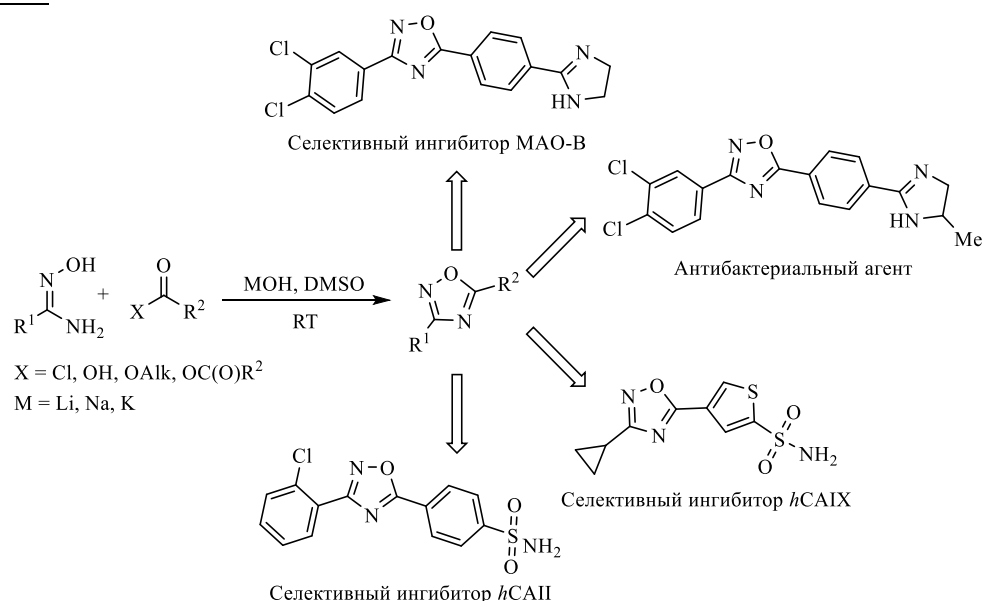
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМЫ МОН/ДМСО ДЛЯ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

С.В. Байков,¹ А.А. Шетнев²

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7/9, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация; ²Ярославский государственный педагогический университет имени К. Д. Ушинского, ул. Республиканская 108, 150000, Ярославль, Российская Федерация; e-mail: s.baykov@spbu.ru

1,2,4-Оксадиазолы являются очень востребованным в медицинской химии классом гетероциклических соединений. Они входят в состав многих инновационных лекарственных средств (аталурен, опикапон, озанимод, налдемедин) [1]. Одна из главных причин широкой востребованности 1,2,4-оксадиазолов в дизайне биологически активных соединений состоит в их биоизостеризме по отношению карбоксамидной и алкоксикарбонильной группам [2]. Благодаря этому 1,2,4-оксадиазолы часто используют в качестве релевантных линкеров для связи фармакофорных фрагментов в единую молекулу. Поскольку классические методы формирования 1,2,4-оксадиазольного цикла предполагали сильное нагревание, и тем самым ограничивали возможности применения данных гетероциклов в качестве амидо-подобных линкеров, начался поиск реакций протекающих при комнатной температуре. Было обнаружено, что гидроксиды щелочных металлов (МОН) в апротонных биполярных растворителях (в первую очередь в ДМСО) существенно ускоряют взаимодействие амидоксимов с производными карбоновых кислот, позволяя получать 1,2,4-оксадиазолы без дополнительной термической активации [3]. Данный метод был успешно использован для синтеза ряда ингибиторов терапевтически значимых ферментов и антибактериальных агентов (Схема 1).

Схема 1.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-10031).

Литература

- [1] K. Biernacki, M. Daško, O. Ciupak, K. Kubiński, J. Rachon, S. Demkowicz // *Pharmaceuticals*. – **2020**. – Vol. 13. – 111.
- [2] S. Kumari, A.V. Carmona, A.K. Tiwari, P.C. Trippier // *J. Med. Chem.* – **2020**. – Vol 63. – P. 12290-12358.
- [3] S. Baykov, A. Semenov, M. Tarasenko, V.P. Boyarskiy // *Tetrahedron Lett.* – **2020**. – Vol. 61. – 152403.

ВЛИЯНИЕ АМИНАЛОНА, ФЕНИБУТА И ПИКАМИЛОНА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Д.А. Бакулин, И.Н. Тюренков

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Российская Федерация; e-mail:
mbfdoc@gmail.com*

В России около 60% населения имеют избыточный вес. Ожирение является важнейшим фактором риска развития сахарного диабета (СД) и по мере прогрессирования заболевания гиперинсулинемия, инсулинорезистентность и хроническая гипергликемия приводят к снижению числа инсулинпродуцирующих клеток и развитию СД 2 типа [1,2]. Перечень средств для лечения ожирения в России ограничен несколькими препаратами (лираглутид, сибутрамин и орлистат), которые ввиду своих особенностей подходят не всем пациентам [3]. В последнее время было установлено, что вещества с ГАМК-ергическим действием могут быть перспективными для профилактики и лечения ожирения, а также СД 2 типа. Эти данные основаны на экспериментах на животных, показавших улучшение функции бета-клеток при длительном пероральном введении ГАМК. Кроме того, было доказано, что ГАМК усиливает анорексигенный эффект ГПП-1, благодаря влиянию на структуры головного мозга, регулирующие потребление пищи и контролирующие энергетический баланс. Это делает целесообразным продолжить исследование противодиабетического потенциала у производных ГАМК, в частности аминалона, фенибута и пикамилона, что и стало целью данной работы.

Влияние производных ГАМК на выраженность нарушений углеводного обмена исследовали у мышей-самцов с развившимся ожирением, которое вызывали содержанием на высокожировой и высококалорийной диете в течение 6 месяцев [2]. Животных с метаболическими нарушениями распределяли на 5 групп, которым соответственно в течение 30 дней вводили воду (плацебо), метформин 300 мг/кг или ГАМК-миметики: аминалон 100 мг/кг, фенибут 50 мг/кг и пикамилон 50 мг/кг. Выраженность метаболических нарушений и эффективность терапии оценивали следующих тестах: пероральный тест на толерантность глюкозе (ПТТГ), инсулиновый тест толерантности (ИТТ), а также каждые 7 дней оценивали массу тела. Концентрацию глюкозы измеряли портативным глюкометром (Contour TS, Bayer, Германия), а образцы крови получали путем пункции хвостовой вены.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что фармакологическая активация ГАМК-А и ГАМК-В рецепторов может стать стратегическим направлением поиска и разработки лекарственных средств для борьбы с ожирением, глюкозо- и инсулинорезистентностью. Требуется дальнейшее изучение роли центральных и периферических ГАМК-ергических механизмов формирования гипогликемического действия. Можно предполагать, что полученные эффекты 3-х исследуемых соединений обусловлены взаимодействием с различными подтипами ГАМК рецепторов, а также с различными аллостерическими сайтами связывания. Целенаправленный поиск лигандов для этих сайтов ГАМК-рецепторов может привести к лучшему пониманию патофизиологических процессов, лежащих в основе углеводного и липидного обмена, что может положить путь разработки новых терапевтических средств.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 21-15-00192).

Литература

- [1] I.N. Tyurenkov, D.V. Kurkin, D.A. Bakulin, E.V. Volotova, E.I. Morkovin, M.A. Chafeev, R.N. Karapetian // *Frontiers in Endocrinology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 543. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00543>
- [2] И.Н. Тюренков, Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Е.В. Волотова, М.А. Шафеев // *Проблемы эндокринологии*. – 2016. – Т. 62. № 1. – P. 44-49. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201662144-49>
- [3] Е.А. Трошина, Е.В. Ершова // *Проблемы эндокринологии*. – 2018. – Т. 64. № 4. – С. 270-276.

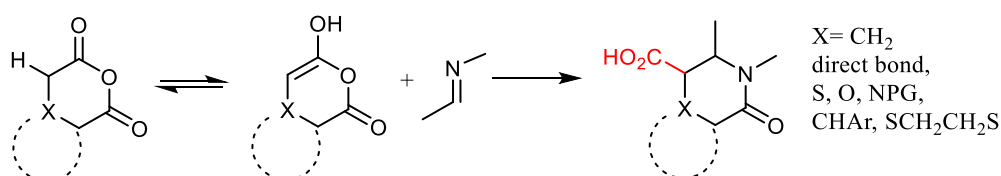
НЕ АНГИДРИДОМ ЕДИНЫМ: ПРИНЦИПАЛЬНОЕ РАСШИРЕНИЕ КРУГА СУБСТРАТОВ ДЛЯ РЕАКЦИИ КАСТАНЬОЛИ-КУШМАНА

О.Ю. Бакулина, Д.В. Дарьин, Н.И. Гуранова

¹Санкт-Петербургский Государственный Университет, Университетский пр.26, г. Санкт-Петербург, 198504, Российская Федерация; e-mail: bakulina-o.y@yandex.ru

Сложно переоценить практическое значение такого актуального для медицинской химии класса гетероциклических соединений как лактамы (циклические амиды). Одним из современных общих методов синтеза полифункционализированных четырех-семичленных лактамов является многокомпонентная реакция Кастаньоли-Кушмана (РКК) (Схема 1). До недавнего времени само понятие РКК было неразрывно связано с использованием классических субстратов - циклических ангидридов дикарбоновых кислот и иминов. Это накладывает значительные ограничения на структуру получаемых продуктов, т.к. использование ангидридов обязательно приводит к тому, что определенное положение в молекуле лактама может быть занято только карбоксильной группой. Еще одна существенная проблема РКК кроется в том, что далеко не все ангидриды (как и их прекурсоры-дикислоты) синтетически доступны и достаточно устойчивы (к гидролизу/декарбоксилированию), что сужает круг получаемых скаффолдов продуктов.

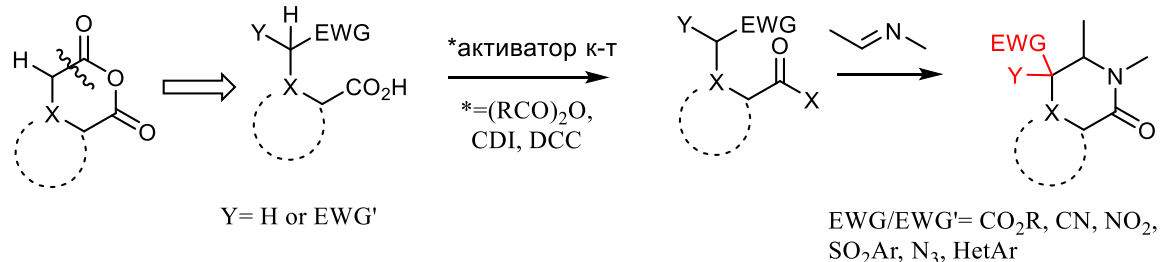
Схема 1. Схема классической реакции Кастаньоли-Кушмана



Обе эти проблемы были успешно решены в данной работе. Нами впервые было выполнено принципиальное (на уровне новых классов соединений, а не отдельных структур) расширение круга субстратов для РКК и, как следствие, значительное усовершенствование природы получаемых лактамов за счет перехода от ангидридов к их более структурно разнообразным синтетическим аналогам – ациклическим бифункциональным молекулам, содержащим на определенном расстоянии друг от друга одну карбоксильную группу и активированную акцептором метиленовую группу (С-нуклеофильный центр, Схема 2). Это позволило нам получать пяти-семичленные лактамы, в которых в качестве функциональной группы выступает не только карбоксильная группа (как в классической РКК), но и любые другие электроноакцепторные группы (циано-, нитро-, сульфонил, карбамоил, алкоксикарбонил и др.).

Таким образом, важнейшим результатом данной работы является пересмотр концепции реакции Кастаньоли-Кушмана относительно требований, применяемым субстратам и, как следствие, переход на новый уровень её общности и применимости для дизайна и получения биологически активных соединений.

Схема 2. Принципиально новый тип субстратов для РКК



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-73-10078). Аналитические данные получены в Научном парке СПбГУ (РЦ МРМИ, МАСВ, РДМИ).

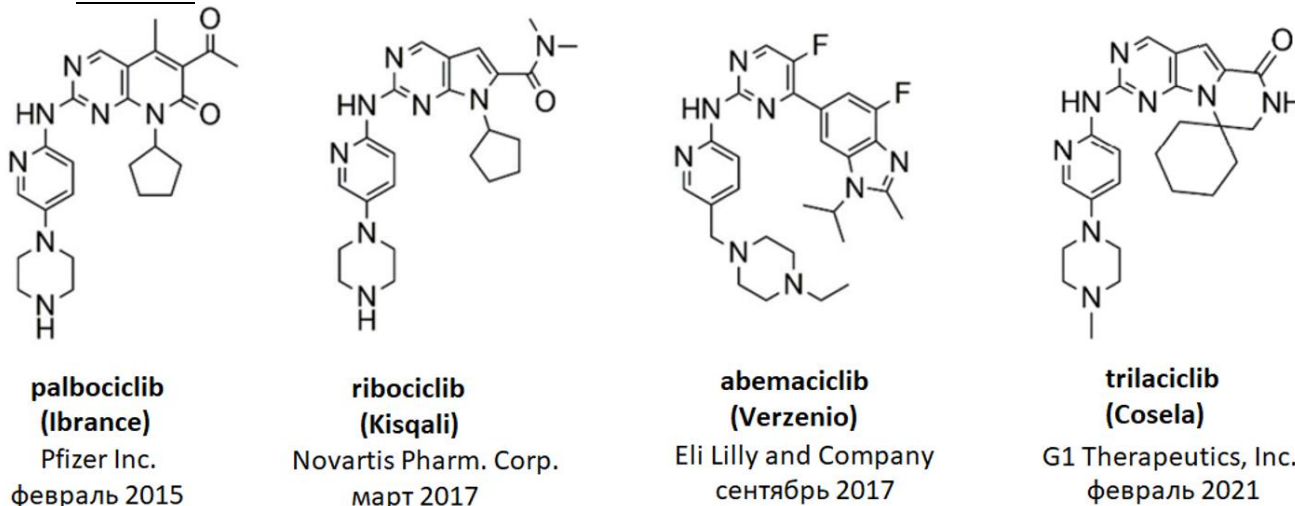
ПЕРЕДОВЫЕ МЕДИЦИНСКО-ХИМИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ, ОДОБРЕННЫЕ FDA США В 2021–23 ГОДАХ, И ПЕРСПЕКТИВЫ ДИЗАЙНА АНАЛОГОВ "СЛЕДУЮЩИЕ В КЛАССЕ"

К.В. Балакин, А.В. Сизюхин

*Московский физико-технический институт, Институтский пер, д. 9, г. Долгопрудный, 141700,
Российская Федерация; e-mail: Balakin.kv@mipt.ru*

Отличительной особенностью лекарственных разработок, ежегодно одобряемых Федеральным регуляторным ведомством США в сфере лекарственного обеспечения (FDA), является существенная доля препаратов категории «первый в классе» (англ. “first-in-class”). Препараты такого рода относятся к высшей степени инновационности, а реализованные при их создании прорывные решения задают долгосрочные глобальные тенденции в своих терапевтических направлениях. Не менее важно, что медицинско-химический анализ таких соединений дает возможности для дизайна модифицированных аналогов категории «следующий в классе» (англ. “next-in-class”). На Схеме 1 показан один из примеров успешной эксплуатации этой поисковой стратегии из практики FDA. Представлены четыре высокоэффективных ингибитора циклин-зависимой киназы CDK 4/6, противоопухолевых лекарственных средства. Для дизайна этих соединений был применен рациональный подход, связанный с модификацией центрального скэффолда. Это позволило создать улучшенные патентоспособные аналоги, не прибегая к дорогостоящим поисковым стратегиям (например, скрининг библиотек соединений), что и составляет основное преимущество подхода «следующий в классе».

Схема 1.



В докладе представлен краткий анализ некоторых наиболее интересных синтетических лекарственных средств категории «первый в классе», одобренных FDA в 2021–23 годах [1, 2], с фокусом на медицинско-химических аспектах. Эта многоплановая информация может быть с успехом использована в интересах создания нового поколения отечественных лекарств. Планы по разработке лекарственных соединений категории «следующий в классе» вошли в число стратегических приоритетов МФТИ в сфере наук о жизни.

Литература

- [1] A. Mullard // Nat. Rev. Drug Discov. – 2022. – Vol. 21. – P. 83-88.
[2] A. Mullard // Nat. Rev. Drug Discov. – 2023. – doi:10.1038/d41573-023-00001-3. Epub ahead of print.

NRF2-ЗАВИСИМАЯ АНТИОКСИДАНТНАЯ СИСТЕМА В ИССЛЕДОВАНИИ СОЕДИНЕНИЙ С NO-ДОНОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.А. Балакина, В.И. Амозова, Т.Р. Приходченко, Т.С. Ступина, Н.А. Санина, Д.В. Мищенко

ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии РАН»; Россия, 142432 Московская область, Черноголовка, пр-т Академика Семёнова, 1; e-mail: balakina@icp.ac.ru

Белок Nrf2 является редокс-чувствительным фактором транскрипции и главным регулятором защитных функций клетки при различных заболеваниях, играет центральную роль в системе антиоксидантного ответа и поддержании клеточного гомеостаза, что делает его перспективной мишенью для новых лекарственных средств, а исследование механизмов его влияния на клеточные процессы имеет большое значение для понимания роли антиоксидантной системы (АОС) в развитии различных патологий. Доноры NO представляют собой перспективный класс соединений с точки зрения создания на их основе новых лекарственных средств. В нашей работе впервые проведено исследование оригинальных соединений с NO-донирующими свойствами в качестве потенциальных противоопухолевых и кардиопротекторных препаратов. Были изучены два типа доноров NO: нитрозильные комплексы железа (НКЖ) с различными лигандами и производные пиридоксина. Как НКЖ, так и производные пиридоксина способны вызывать внутриклеточное накопление и ядерную транслокацию белка Nrf2, а также повышение экспрессии его генов-мишеней. Показано, что действие исследованных NO-донирующих соединений сопровождается значительным увеличением содержания Nrf2 как в цитозоле, так и в ядрах клеток. Мы определили, что это происходит из-за нарушения деградации Nrf2, которое связано с фосфорилированием в домене Neh2 по Ser40. Для НКЖ показана способность вызывать гибель опухолевых клеток путем апоптоза и активировать Nrf2/НО-1-путь, что подавляет NFκB-зависимые реакции, вызывающие прогрессирование и рост опухолей. Выявлено, что производные пиридоксина обладают низкой цитотоксичностью, проявляют антиоксидантные свойства, подавляют индуцированный окислительный стресс за счет снижения накопления АФК, а также способны усиливать цитотоксическое действие доксорубина и цисплатина на опухолевые клетки *in vitro*. Было показано, что действие новых производных пиридоксина активирует накопление белка Nrf2 в тканях сердца, что сопровождается увеличением экспрессии генов и белков АОС. Нами были выявлены новые активаторы Nrf2-зависимых процессов в клетках – НКЖ и производные пиридоксина. Показано, что в зависимости от типа клеток, уровня накопления внутриклеточного NO и инициируемых процессов клеточной гибели, может происходить реализация различных сценариев биологической активности NO-доноров. Полученные данные показывают перспективность использования в разработке новых лекарственных средств не только протекторных свойств соединений-активаторов Nrf2, но и их цитотоксического и противоопухолевого потенциала.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ, № АААА-А19-119071890015-5, № АААА-А19-119071890015-6.

NI-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ АЦИЛОКСИЛИРОВАНИЕ ПРОСТЫХ ЭФИРОВ, КЕТОНОВ И АЛКАНОВ ДИАЦИЛПЕРОКСИДАМИ

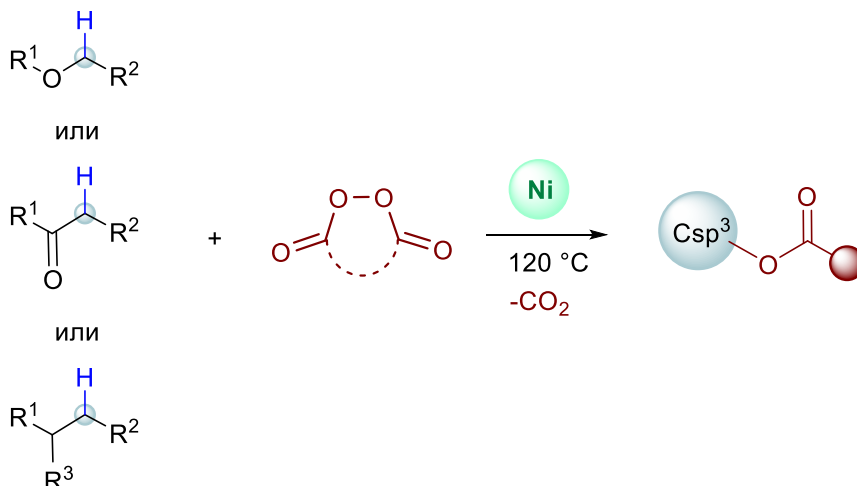
Я.А. Барсегян,¹ В.А. Виль,¹ Л. Кун,² И.В. Алабугин,² А.О. Терентьев¹

¹ *Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ленинский пр-т, д. 47, г. Москва, индекс, Российская Федерация;* ² *Florida State University, USA; e-mail: yana-barsegyan@ioc.ac.ru*

C-H функционализация с помощью Ni-катализа приобретает все большую популярность как мощный подход к образованию новых связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. Благодаря своей небольшой стоимости и возможностям одноэлектронных переходов никель является перспективной альтернативой благородным металлам в катализе реакций C-H функционализации. Кроме того, в ряде недавних исследований показано, что высоковалентные соединения Ni(III) и Ni(IV) открывают доступ к новым процессам кросс-сочетания и нестандартным превращениям. Недавно нами был продемонстрирован подход к получению металлосвязанных карбоксилатных радикалов, которые способны активировать C-H связи, взаимодействием диацилпероксидов с Ni(OAc)₂ [1].

В рамках настоящего исследования созданы подходы к Ni-катализируемому ацилоксилрованию C(sp³)-H субстратов – простых эфиров, кетонов и алканов – диацилпероксидами (Схема 1) [2]. Ключевым открытием является неожиданная роль никеля как катализатора в реакциях окислительного C–O сочетания с участием диацилпероксидов.

Схема 1.



Настоящее исследование расширяет каталитический потенциал никеля в окислительной C-H функционализации пероксидами и раскрывает его новую реакционную способность - окислительное образование сложных эфиров.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-43-04417).

Литература

- [1] L. Kuhn, V.A. Vil', Y.A. Barsegyan, A.O. Terent'ev, I.V. Alabugin // *Org. Lett.* – 2022. – Vol. 24. – P. 3817-3822.
 [2] V.A. Vil', Y.A. Barsegyan, L. Kuhn, A.O. Terent'ev, I.V. Alabugin // *Organometallics.* – 2023. 10.1021/acs.organomet.2c00663.

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ОКСОПРОИЗВОДНЫХ В ОТНОШЕНИИ ДОКСОРУБИЦИН-РЕЗИСТЕНТНЫХ КЛЕТОК

Ю.А. Белоглазова, Д.В. Ерошенко, И.А. Толмачева, М.А. Назаров, В.В. Гришко

Институт технической химии, Пермский федеральный исследовательский центр, Уральское отделение, Российская академия наук, ул. Академика Королёва, д. 3, г. Пермь, 614000, Российская Федерация; e-mail: beloglazova.y@itcras.ru

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) раковых клеток чаще всего обусловлена сверхэкспрессией белка Р-гликопротеина (Р-гр). Учитывая, что большинство противоопухолевых препаратов относятся к Р-гр субстратам, для повышения эффективности химиотерапии актуален поиск агентов, блокирующих транспортные функции Р-гр [1]. Нами на основе тритерпеноида бетулина синтезированы новые производные – олеанановый альдегид- β -енон **1** и лупановый дибромметилкетон **2**, цитотоксичные в отношении раковых клеток человека А549, НСТ116, НЕРG2, RD TE32, MS, MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-453 и HBL-100 (IC₅₀ 0,45-19,00 мкМ), а также лекарственно-резистентного субклона HBL-100/Dox с МЛУ-фенотипом (IC₅₀ 1,24 и 1,70 мкМ) [2]. Цель настоящего исследования – сравнительная оценка проапоптотического и Р-гр ингибирующего потенциала новых тритерпеновых производных.

Установлено, что соединения **1**, **2** в концентрации IC₅₀ индуцировали увеличение популяции клеток в фазе суб-G₀ с фрагментированной ДНК в клетках HBL-100 и HBL-100/Dox после 16 ч воздействия, при этом более заметное увеличение фазы суб-G₀ регистрировалось в Dox-резистентных клетках (**1**: 6,93%; **2**: 6,55%). Цитотоксичность исследуемых соединений через 16 ч воздействия связана с характерными для апоптоза изменениями интегративной целостности клеточной мембраны: общее количество клеток HBL-100/Dox в ранней (An⁺PI⁻) и поздней (An⁺PI⁺) стадиях апоптоза увеличилось до 8,04 и 9,78%, соответственно. Оба соединения активировали каспазу-3 и фермент PARP в клетках HBL-100, однако, активация каспазы-3 в клетках HBL-100/Dox выявлена только в случае соединения **2**. Флуоресцентное окрашивание клеток HBL-100 и HBL-100/Dox показало, что инициация апоптоза коррелирует с накоплением активных форм кислорода (АФК) и падением мембранного потенциала митохондрий $\Delta\Psi_m$. При этом соединение **2** вызывало более выраженное увеличение уровня АФК в клетках HBL-100/Dox по сравнению с альдегидом **1**, а для клеток HBL-100 выявлена обратная зависимость.

Оценка Р-гр ингибирующей активности соединений **1** и **2** в тесте эффлюксного транспорта Rh123 из клеток HBL-100/Dox показала, что данные соединения являются слабыми Р-гр ингибиторами по сравнению с известным препаратом верапамилом: значения фактора активности множественной лекарственной устойчивости (MAF) для соединений **1**, **2** и верапамила составили 0,50, 0,22 и 0,93 соответственно. Исследование эффекта синергии комбинации тритерпеноидов с доксорубицином методом «шахматной доски» выявило, что, в отличие от верапамила, соединение **2** оказывало лишь слабое синергидное действие, при этом значения коэффициента Bliss для линии HBL-100/Dox составили 8,74 и 28,58, соответственно. В случае соединения **1** синергидного эффекта не наблюдалось (коэффициент Bliss: -14,44).

Таким образом, соединения **1** и **2** не относятся к ингибиторам или субстратам Р-гр, а их цитотоксичность в отношении раковых клеток обусловлена способностью индуцировать апоптоз независимо от МЛУ-статуса клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-13-00161).

Литература

- [1] S. Dewanjee, T.K. Dua, N. Bhattacharjee, A. Das, M. Gangopadhyay, R. Khanra, S. Joardar, M. Riaz, V. DeFeo, M. Zia-Ul-Haq // *Molecules*. – 2017. – Vol. 22. – P. 871–964.
[2] N. Moiseeva, D. Eroshenko, L. Laletina, E. Rybalkina, O. Susova, A. Karamysheva, I. Tolmacheva, M. Nazarov, V. Grishko // *Biology*. – 2023. – Vol.12. – P. – 415.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОСТИКОВЫХ АМИНОПЕРОКСИДОВ

Ю.Ю. Белякова, П.С. Радулов, И.А. Ярёмко, А.О. Терентьев

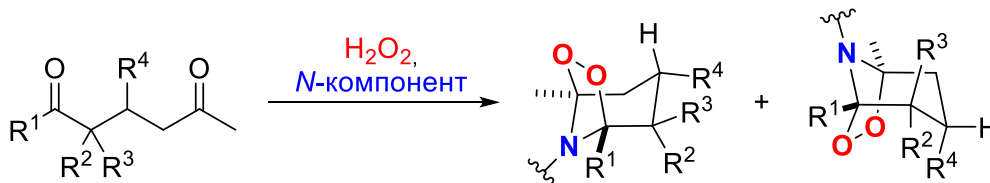
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ленинский просп. 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: beljulka@inbox.ru

В последнее десятилетие активно развивается химия органических пероксидных соединений, являющаяся неотъемлемым разделом органической химии. Открытие Артемизинина – природного циклического пероксида, обладающего высоким противомаларийным действием, послужило мощным импульсом в области разработки биологически активных соединений на основе органических пероксидов.

Успехи в медицинской химии пероксидов послужили стимулом для синтеза различного ряда гетероатом-содержащих систем с пероксидным фрагментом. Несмотря на более чем вековую историю химии органических пероксидов, аминопероксиды остаются одним из наименее изученных классов, зарекомендовавших себя как нестабильные и имеющие склонность к самораспаду соединения.

В настоящей работе нашей группой разработаны подходы к получению стабильных каркасных аминопероксидов – уникальных структур, содержащих в своем составе как окислительный (пероксидная группа), так и восстановительный фрагмент (амино-группа), путем трехкомпонентной конденсации дикарбонильных соединений, пероксида водорода и *N*-компонента [1,2] (Схема 1).

Схема 1.



Установлено, что синтезированные циклические аминопероксиды проявляют противомаларийную активность, а также цитотоксичность и селективность по отношению к раковым клеткам [3].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-43-04417).

Литература

- [1] Yaremenko I.A., Belyakova Yu.Yu., Radulov P.S., Novikov R.A., Medvedev M.G., Krivoshchapov N.V., Korlyukov A.A., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Marriage of peroxides and nitrogen heterocycles: selective three-component assembly, peroxide-preserving rearrangement, and stereoelectronic source of unusual stability of bridged azaozonides / *J. Am. Chem. Soc.* – **2021**. – Vol. 143. – Issue 17. – P. 6634–6648.
- [2] Yaremenko I.A., Belyakova Yu.Yu., P.S. Radulov P.S., Novikov R.A., Medvedev M.G., Krivoshchapov N.V., Alabugin I.V., Terent'ev A.O. Cascade assembly of bridged *N*-substituted azaozonides: The counterintuitive role of nitrogen source nucleophilicity / *Org. Lett.* – **2022**. – Vol. 24. – Issue 36. – P. 6582–6587.
- [3] Coghi P., Yaremenko I.A., Prommana P., Wu J.N., Zhang R.L., Ng J.P.L., Belyakova Yu.Yu., Law B.Y.K., Radulov P.S., Uthaipibull C., Wong V.K.W., Terent'ev A.O. Antimalarial and anticancer activity evaluation of bridged ozonides, aminoperoxides and tetraoxanes / *Chem. Med. Chem.* – **2022**. DOI: 10.1002/cmdc.202200328.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ БОРЬБЫ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ БИОПЛЕНКАМИ В ОРТОПЕДИИ

С.А. Божкова, Е.М. Гордина

ФГБУ «Национальный медицинский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время исследователи уделяют все большее внимание поиску средств, предотвращающих образование бактериальных биопленок на различных поверхностях. Состояние биопленки позволяет патогенам быть устойчивыми к воздействию различных неблагоприятных факторов из-за структурной и метаболической гетерогенности, которая обусловлена одновременным сосуществованием микробных клеток в различных состояниях, сочетающимся с активным синтезом межклеточного матрикса. В свою очередь, *Staphylococcus aureus* является одним из наиболее значимых этиологических агентов при возникновении различных осложнений после операций, связанных с установкой ортопедических конструкций. Существование в биопленке обеспечивает долгосрочное выживание патогенов в макроорганизме, а также наносит значительный ущерб окружающей ткани. В инфицированных тканях патоген-ассоциированные молекулярные паттерны взаимодействуют с врожденными Toll-подобными рецепторами, экспрессируемыми на различных типах клеток, а также стимулируют высвобождение воспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 и ИЛ-6. Это приводит к активации и дифференцировке остеокластов и повышенной продукции остеобластами рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа-В лиганд, который является ключевым звеном гомеостаза костной ткани, непосредственно регулирующим дифференцировку и активацию остеокластов и остеолит. Активация Т-лимфоцитов приводит к индукции экспрессии цитокинов, повышению остеокластогенеза, к потере костной ткани и, как следствие, нестабильности компонентов эндопротеза

Существующие стратегии борьбы с микробными биопленками можно разделить на методы профилактики и лечения. Самый распространенный путь предупреждения инфекции области хирургического вмешательства – это периоперационная антибиотикопрофилактика. Однако предотвращать формирование микробных биопленок на поверхности имплантата можно, модифицируя поверхность имплантата с целью придания ей антиадгезивных и противомикробных свойств, нанесением небiorазлагаемых и бiorазлагаемых покрытий. Активными антимикробными агентами в составе небiorазлагаемых покрытий, как правило, являются частицы металлов (серебро, золото, медь, кобальт) или галогенов (йод). В состав бiorазлагаемых покрытий имплантатов, которые разрабатывают, могут входить не только вещества с антимикробным действием, но и ингибиторы адгезии.

В случае уже развившейся инфекции основным методом является удаление инфицированного имплантата с применением локальной и системной антибактериальной терапии. Однако с учетом отсутствия или крайне низкой активности большинства антибиотиков в отношении бактериальных клеток в составе биопленок и повсеместный рост устойчивости к антибиотикам, продолжается активный научный поиск агентов, обладающих бактерицидными свойствами и способными разрушать внеклеточный матрикс биопленок при местном применении. Одним из перспективных антистафилококковых соединений является лизоафин – фермент, секретируемый *S. simulans* biovar *staphylolyticus*. Это цинк-металло-эндопептидаза, расщепляющая пентаглициновый мостик в пептидогликановом слое клеточной стенки, что приводит к нарушению ее целостности. Имеющиеся данные демонстрируют его высокую активность даже в низких концентрациях в отношении планктонных и sessile форм клинических штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией, что позволяет считать перспективным дальнейшее изучение данного эндопептида.

Несмотря на то, что во всем мире активно ведутся исследования по разработке способов предупреждения формирования и воздействия на сформированные микробные биопленки, до настоящего времени в РФ нет зарегистрированных продуктов, доступных для клинического применения при лечении инфекционных осложнений у пациентов травматолого-ортопедического профиля.

ПОЛУЧЕНИЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ ФОРМ НА ОСНОВЕ КАЗЕИНА, СОДЕРЖАЩИХ ПАКЛИТАКСЕЛ, ДЛЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

С.А. Бойко, Е.Н. Красносельская, Н.С. Осипова, Т.С. Ковшова, С.Э. Гельперина

*ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»,
Миусская пл., д. 9, г. Москва, 125047, Российская Федерация; e-mail: 718bsvetlana@gmail.com*

Инъекционные наноразмерные формы противоопухолевого агента паклитаксела (РТХ), который относится к IV классу БКС, на основе природных и синтетических полимеров в настоящее время являются достойной альтернативой лекарственным формам РТХ, содержащим токсичные со-растворители (Taxol®). Genexol-PM® (мицеллы на основе сополимера ПЭГ и молочной кислоты) и Абрахане® (частицы РТХ, стабилизированного человеческим сывороточным альбумином) в настоящее время одобрены к медицинскому применению в ряде стран [1]. Казеин (фосфопротеин молока млекопитающих) является недорогим, легкодоступным, не токсичным, биосовместимым и высокостабильным белком, способным к образованию самособирающихся устойчивых мицелл в водных растворах и солюбилизации труднорастворимых лекарственных веществ [2]. Цель исследования – оптимизация способов получения наноразмерных систем доставки РТХ на основе натриевой соли казеина (Cas-Na).

Для получения наночастиц (НЧ) РТХ на основе Cas-Na были использованы два разных подхода. В первом случае гомогенизировали под давлением смесь водного раствора Cas-Na и раствора РТХ в органической фазе (хлороформ – 95% этанол 11:1 об./об.), органический растворитель удаляли под вакуумом с последующей тангенциальной фильтрацией. Полученные суспензии фильтровали (фильтр PES 0,45 мкм). Варьировали такие параметры, как соотношение РТХ:Cas-Na (1:9, 1:5 вес./вес.) и ионная сила. Второй способ – ультразвуковая гомогенизация (30 мин, мощность 70 Вт) смеси водного раствора Cas-Na и РТХ в этаноле с последующим удалением растворителя с помощью тангенциальной фильтрации; полученные мицеллы были дополнительно стабилизированы путем диализа против 0,5 мМ CaCl₂. Образцы лиофильно высушивали, в качестве криопротекторов использовали маннит, трегалозу, лактозу, глюкозу или сахарозу (5%). Определяли размер частиц (DLS), индекс полидисперсности (PDI), ζ-потенциал поверхности, содержание РТХ и примесей (ВЭЖХ), содержание Cas-Na (биуретовый метод).

НЧ имели средний размер 160-200 нм, PDI < 0,2 и отрицательный ζ-потенциал поверхности (около -30 мВ). Содержание РТХ в наносуспензии составило около 1-2 мг/мл; средний выход (эффективность загрузки) составил около 50-60%. Лиофилизация с криопротекторами увеличивала количество примесей РТХ. Суспензии НЧ сохраняли коллоидную стабильность в течение как минимум 14 дней (+4°C). Установлено, что использование гомогенизации под давлением (первый способ) и соотношения РТХ:Cas-Na 1:5 приводило к наименьшим потерям РТХ и более узкому распределению по размерам (PDI < 0,1). Нано-формы, полученные вторым способом (УЗ-гомогенизация), не проходили через фильтр 0,45 мкм (PDI > 0,1). Кроме того, мицеллы РТХ-Cas-Na, стабилизированные CaCl₂, до лиофилизации имели средний размер 170 нм, но агрегировали после лиофилизации.

Таким образом, включение РТХ в состав мицелл Cas-Na наиболее эффективно проводить методом гомогенизации под давлением с последующим удалением органического растворителя (РТХ:Cas-Na 1:5). Дальнейшая стабилизация мицелл CaCl₂ или кросс-сшивки глутаровым альдегидом может позволить получить НЧ, более устойчивые в физиологических условиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания (проект FSSM-2022-0003).

Литература

- [1] C. Wang, A. Aguilar, I. Ojima // Expert Opin. Drug. Discov. 17. – 2022. – Vol. 11. – P. 1193-1207.
[2] A.L. Martínez-López, C. Pangua, C. Reboredo, R. Campión, J. Morales-Gracia, J.M. Irache // Int. J. Pharm. 119289. – 2020. – Vol. 581.

ВВЕДЕНИЕ ПИРИДИНОВОГО И ХИНОЛИНОВОГО ФРАГМЕНТА В ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ "СКРЫТЫХ" ГЕТАРИЛИЗОЦИАНАТОВ

В.П. Боярский, С.О. Байкова, С.В. Байков

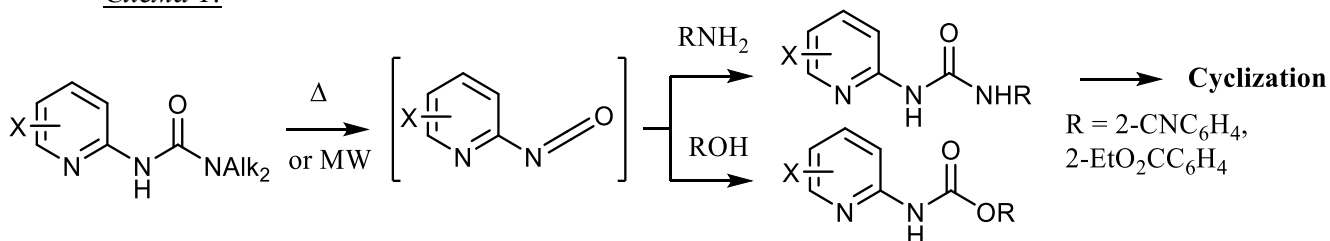
*Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб., 7–9,
г. Санкт-Петербург, 199034,, Российская Федерация; e-mail: v.boiarskii@spbu.ru*

Мочевины и карбаматы, содержащие в своем составе 2-аминопиридиновый фрагмент, играют важную роль в лабораторной и промышленной медицинской химии. Это связано с несколькими областями их применения: (а) в качестве исходных соединений для синтеза одинарной, двойной и тройной спирали для инкапсуляции биомолекул; (б) в качестве производных димеров карбамата для связывания ДНК; (в) для синтеза комплексов лантаноидов, важных для биоимиджинга; (г) в качестве новых терапевтических агентов. Помимо медицинского применения, *N*-пиридилмочевины востребованы в материаловедении.

Наиболее практически значимым путем синтеза карбаматов и несимметричных 1,3-дизамещенных мочевины является нуклеофильное присоединение спиртов или аминов (соответственно) к изоцианатам. Основным недостатком этого подхода в случае 2-аминопиридиновых производных является нестабильность пиридилизоцианатов. Это вызывает необходимость разрабатывать методы, связанные с образованием изоцианатов *in situ*. Наиболее перспективным в этом случае является применение так называемых «скрытых» изоцианатов, то есть стабильных в обычном состоянии веществ, способных превращаться в изоцианаты в условиях реакции.

Недавно мы разработали удобный способ синтеза замещенных *N,N*-диалкил-*N'*-(пиридин-2-ил)мочевин на базе замещенных пиридинов. В данной работе мы продемонстрировали возможность их использования в качестве скрытых изоцианатов. Нагревание *N,N*-диметил-*N'*-гетарилмочевин (гетарил = замещенный пиридин- или хинолин-2-ил) без использования металлов и оснований с широким спектром *N*- и *O*-нуклеофилов позволяет синтезировать несимметричные арил- и алкилмочевины, содержащие замещенный пиридиновый или хинолиновый фрагмент, а также аналогичные карбаматы (Схема 1). Использование в качестве *N*-нуклеофилов эфиров антралиловых кислот приводит к получению *N*-(гетарил)хиназолиндионов, а *o*-цианоариламинов – (гетарилимино)хиназолинонов.

Схема 1.



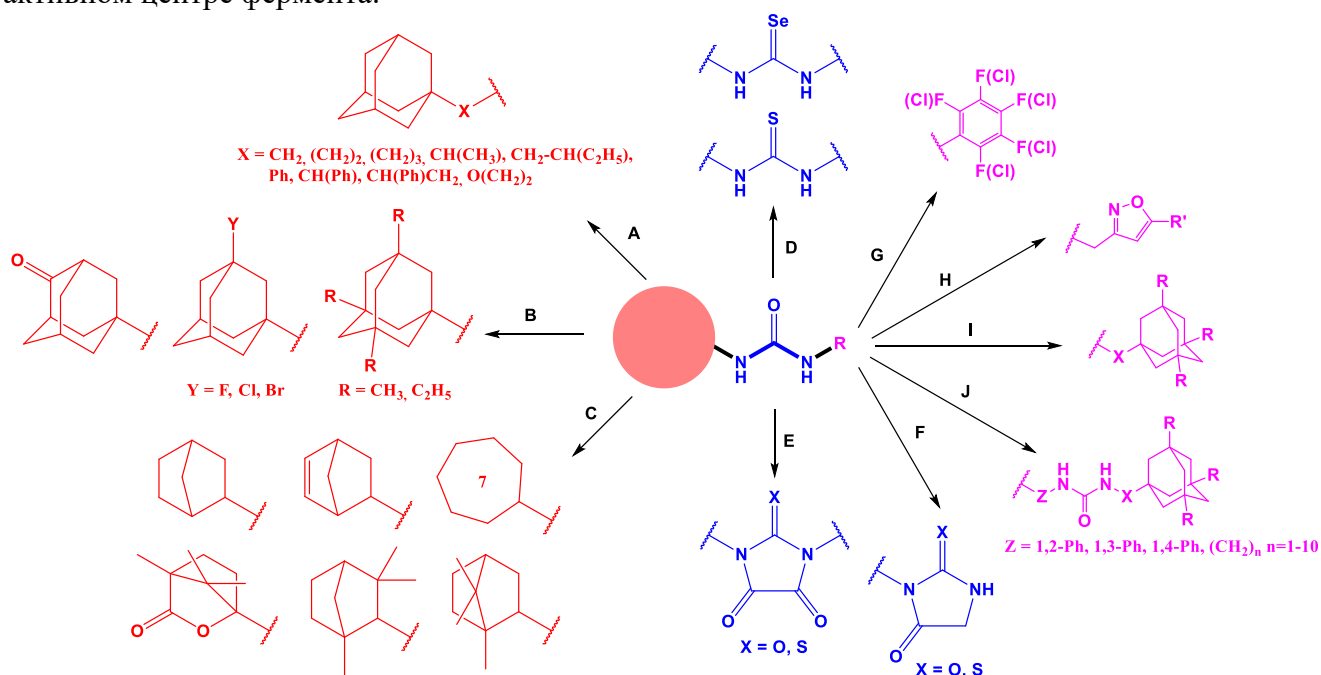
Работа выполнена на средства гранта РФФ № 19-13-00008 с использованием оборудования ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета: «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества», «Рентгенодифракционные методы исследования», «Оптические и лазерные методы исследования вещества», «Термогравиметрические и калориметрические методы исследования».

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ БИОИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ — ИНГИБИТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ (sEH)

В.В. Бурмистров, Г.М. Бутов

*Кафедра Химия, технология и оборудование химических производств ВПИ (филиал)
Волгоградский государственный технический университет, 404131, Россия, г. Волжский, ул.
Энгельса, 42а; e-mail: vburmistrov@vstu.ru*

В работе впервые проведено теоретическое и экспериментальное изучение влияния представительного набора органических соединений, содержащих структурный фрагмент R-(адамantan-1(2)-ил)-X-(O,S,Se)мочевин, на эпексидгидролазный (sEH-N) и фосфатазный (sEH-P) домены растворимой эпексидгидролазы человека и млекопитающих. Определен механизм действия соединений содержащих привилегированную структуру R-(адамantan-1(2)-ил)-X-(O,S,Se)мочевин. С использованием синтетической методологии присоединения алифатических, ароматических и жирноароматических изоцианатов и изотиоцианатов к 1,3-дегидроадамантану разработаны новые методы синтеза адамантилсодержащих изоцианатов и изотиоцианатов. Впервые в качестве ингибиторов растворимой эпексидгидролазы были изучены 1,3-дизамещенные димочевин, обладающие ингибирующей активностью в субнаномолярных концентрациях за счет образования дополнительных водородных связей в активном центре фермента.



Впервые установлена количественная зависимость времени метаболизма 4-[[4-[3-(R-адамantan-1-ил)уреидо]циклогексил]окси]-бензойных кислот в микросомах печени от количества метильных групп R в узловых положениях адамантана.

Достигнута ингибирующая активность до 0.4 нмоль/л (sEH-N) и 61.7 мкмоль/л (sEH-P). Установлено что введение одного заместителя (CH₃, Cl) в адамантильный фрагмент увеличивает ингибирующую активность (sEH-N) в 2-4 раза. Введение метиленового мостика между адамантильным фрагментом и мочевинной группой также приводит к 4-кратному увеличению активности, а также повышает растворимость в воде соответствующих мочевин. Увеличение количества метильных заместителей в адамантильном фрагменте с 1 до 3 приводит к снижению метаболической стабильности соответствующих мочевин в 100 раз при сохранении ингибирующей активности на прежнем уровне.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

ТВОРЧЕСКОЕ НАСЛЕДИЕ АКАДЕМИКА Н.С. ЗЕФИРОВА - СОВРЕМЕННОЕ РАЗВИТИЕ ХИМИИ БИСПИДИНОВ

С.З. Вацадзе

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ленинский пр., д. 47, г. Москва,
119991, Российская Федерация; e-mail: zurabych@gmail.com

Химия 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (биспидина), начавшись в лаборатории Н.С.Зефирова на химическом факультете МГУ в 1970-е годы как часть исследований по конформационным, электронным и стереоэлектронным эффектам в полигетераполициклических системах [1], за последующие десятилетия развилась в отдельную, крайне востребованную и перспективную область органической и супрамолекулярной химии [2]. В настоящее время биспидины изучаются в следующих направлениях: катализ (органокатализ и металлокомплексный катализ), биологически активные молекулы, компоненты органических материалов (Рис. 1).

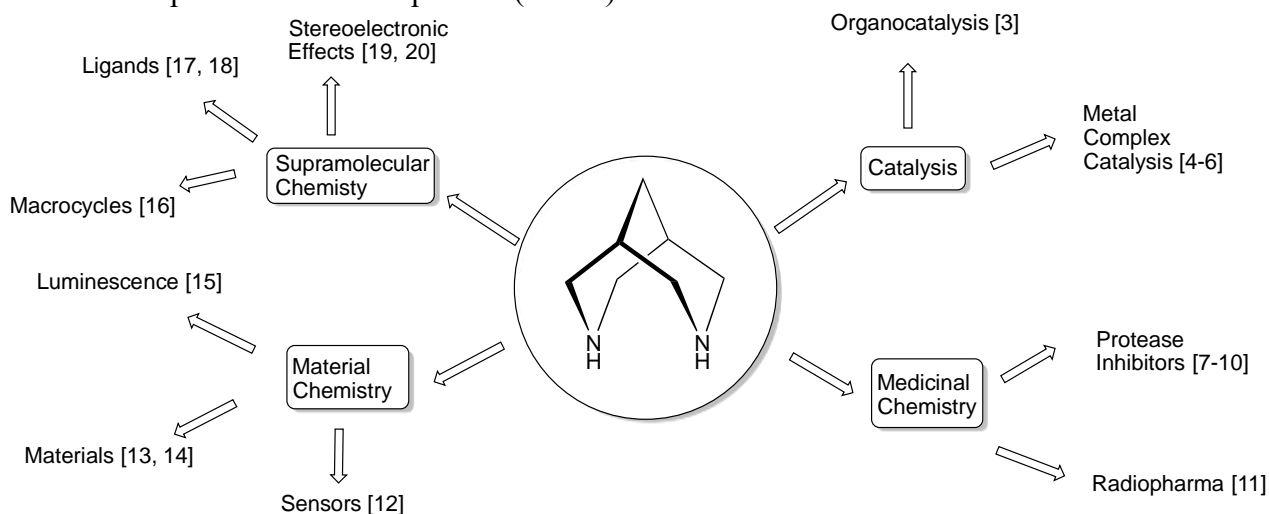


Рисунок 1. Основные направления исследований и применения биспидинов

В докладе будет рассказано о достижениях в химии биспидинов, сделанных в лаборатории автора за период 2014-2023 гг. на химическом факультете МГУ и в Институте органической химии (в списке литературы приведены только выходные данные статей [3-20]).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-73-00122).

Литература

- [1] N.S. Zefirov, V.A. Palyulin // Topics in Stereochemistry. – **1991**. – Т. 20. – С. 171.
 [2] И.С. Антипин, М.В. Алфимов, В.В. Арсланов и др. // Успехи химии. – **2021**. – Т. 90. – С. 895.
 [3] Химия в интересах устойчивого развития. – **2022**. – Т. 30. – С. 615; [4] Molecules. – **2022**. – Vol. 27. – P. 430; [5] Известия Академии наук. Серия химическая. – **2021**. – С. 2247; [6] Журнал органической химии. – **2020**. – Т. 56. – С. 1768; [7] Известия Академии наук. Серия химическая. – **2023**. – С. 239; [8] ACS Medicinal Chemistry Letters. – **2022**. – Vol. 13 – P. 140; [9] Mendeleev Communications. – **2016**. – Vol. 26. – P. 212; [10] Tetrahedron. – **2014**. – Vol. 70. – P. 7854; [11] ACS Omega. – **2016**. – Vol. 1. – P. 854; [12] Biosensors. – **2023**. – Vol. 13. – P. 124; [13] Crystal Engineering Communications. – **2021**. – Vol. 23. – P. 2384; [14] Nanomaterials. – **2019**. – Vol. 9. – P. 89; [15] General Chemistry. – **2020**. – Vol. 6. – P. 200002; [16] Journal of Organometallic Chemistry. – **2021**. – Vol. 949 – P. 121945; [17] Химия гетероциклических соединений. – **2020**. – Т. 56. – С. 180; [18] Известия Академии наук. Серия химическая. – **2014**. – С. 895; [19] Molecules. – **2021**. – Vol. 26 – P. 7539; [20] Mendeleev Communications. – **2021**. – Vol. 30. – P. 344.

НОВЫЕ АНТИСЕПТИКИ НА ОСНОВЕ БИС- И ТРИСЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

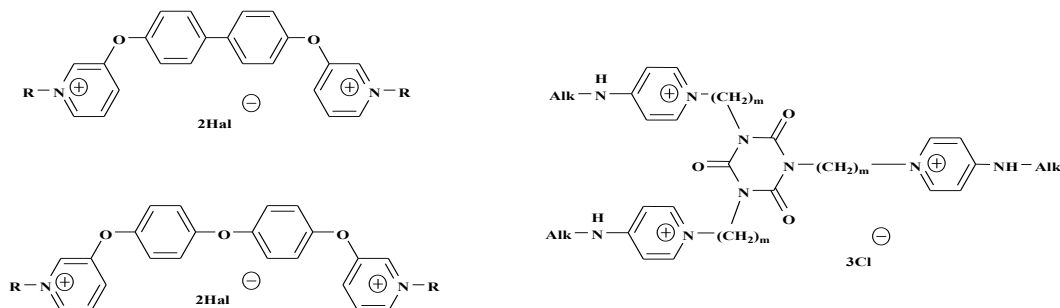
А.Н. Верещагин

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

Постоянное выявление новых случаев устойчивости патогенных микроорганизмов к традиционным методам лечения является одной из самых острых проблем современности и рассматривается как фактор глобальной биологической и экономической угрозы. Антимикробная резистентность приводит к снижению эффективности лечебно-профилактических мероприятий в стационарах и больницах, а также является важным фактором, способствующим распространению инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Обширный анализ глобального бремени, проведенный в 2019 году показал, что уже сейчас смертность от заболеваний, ассоциированных с бактериальной устойчивостью, превышает смертность от ВИЧ/СПИД или малярии.

Сегодня многие коммерчески доступные дезинфицирующие средства изготавливаются на основе четвертичных аммониевых соединений (ЧАС). ЧАС представляют собой катионные поверхностно-активные вещества с широким спектром антимикробной активности. Они характеризуются сильным биоцидным действием даже при очень низких концентрациях, относительно низкой токсичностью и могут применяться при контакте с кожей человека.

В настоящей работе предложен оригинальный подход к синтезу нескольких новых типов ЧАС на основе солей пиридина. Путем варьирования линкера между пиридиновыми ядрами получены бис-ЧАС и трис-ЧАС, обладающие антибактериальной и противогрибковой активностью против широкого спектра высокорезистентных патогенов из группы ESKAPE и грибов, превосходящей активность известных антисептиков.



ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РАКОВЫХ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ СПААС РЕАГЕНТОВ НА ОСНОВЕ ЦИКЛОАЛКИНОВ, КОНЬЮГИРОВАННЫХ С КРАСИТЕЛЕМ

А.А. Видякина, А.И. Говди, В.В. Шаройко, Н.А. Данилкина

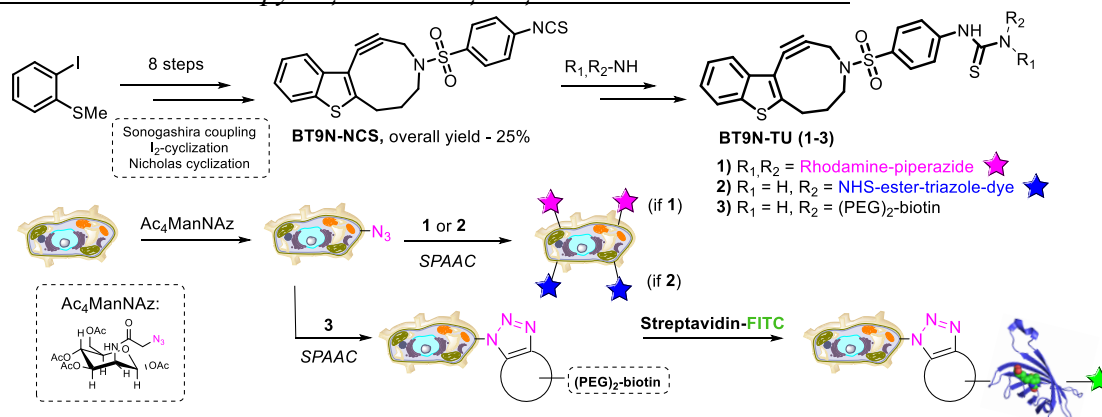
Санкт-Петербургский государственный университет,

Институт химии, Университетский проспект, д. 26, Санкт-Петербург, 198504, Российская Федерация; e-mail: vidyakina.aleksandra@mail.ru

В настоящее время учеными из разных областей наук для исследования биомолекул активно используется флуоресцентный биоимиджинг. Так, востребованным методом биоимиджинга является визуализация с помощью биоортогональных клик-реакций, которые могут протекать в живых организмах без повреждения биомолекул. Одной из наиболее используемых клик-реакций является SPAAC¹ – азид-алкиновое циклоприсоединение, промотируемое напряжением цикла, что было отмечено нобелевской премией по химии 2022 г. SPAAC визуализация предполагает предварительное метаболическое мечение биомолекул азидами, входящих в состав моносахарида Ac₄ManNAz с последующем проведением клик-реакции с циклоалкинами, содержащими флуоресцентные метки. Существует широкий спектр различных SPAAC реагентов на базе циклооктинов, однако многие из них, ввиду низкой стабильности и отсутствия возможности функционализации, неприменимы для биоимиджинга.²

Данная работа посвящена разработке метода синтеза нового SPAAC реагента – циклононина **BT9N-NCS**, содержащего реакционноспособную функциональную группу, а также демонстрации возможности использования, полученного функционализированного циклононина для визуализации раковых HeLa клеток (Схема 1).

Схема 1. Синтез и функционализация циклононина BT9N-NCS.



Для этого был разработан³ и оптимизирован синтез целевого соединения – азациклононина **BT9N-NCS**, содержащего аминокрепкую изотиоцианатную функциональную группу, что позволяет с легкостью модифицировать циклоалкин **BT9N-NCS** производными аминов. Так, нами были использованы различные красители, содержащие амино-группу, а также биотин, модифицированный NH₂-линкером, что позволило получить производные тиомочевин **BT9N-TU 1–3** и использовать их для визуализации мембран и внутриклеточных органелл раковых HeLa клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 21-13-00218, 19-73-10077-П.

Литература

- [1] Scinto, S. L., et al. *Nat. Rev. Methods Prim.* **2021**, 1 (1), 30.
 [2] Stöckmann, H., et al. *Chem. Sci.* **2011**, 2 (5), 932.
 [3] Danilkina, N. A., et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143 (40), 16519–16537.

ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ ПЯТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ ПИПЕРИДИН-2-ОНОВ С ТРЕМЯ СТЕРЕОЦЕНТРАМИ

А.Д. Винокуров, А.Н. Верещагин

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Ленинский пр-т., 47, Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: adv1997@inbox.ru

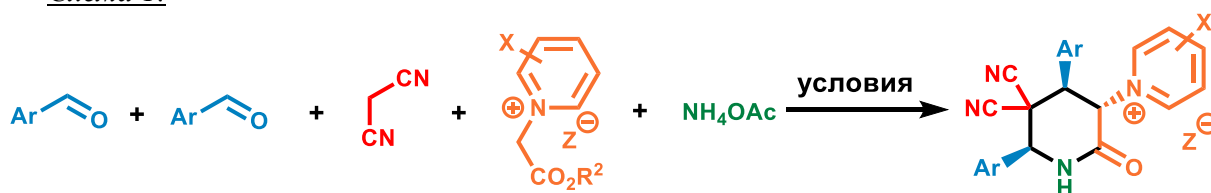
Соли пиридиния представляют собой группу природных и синтетически важных соединений, которые проявляют высокую антибактериальную, и противораковую активность. Их производные могут быть потенциальными фармакофорами для разработки новых противотуберкулезных препаратов. Благодаря модификации молекул некоторые производные солей пиридиния не только обладают выдающейся антибактериальной активностью, но также проявляют низкую токсичность по отношению к нецелевым организмам [1].

Пиперидиновое кольцо также является важным строительным блоком в медицинской химии. Производные пиперидина являются близкими аналогами фармакологически активных соединений, в первую очередь противовирусных и противоопухолевых. Такие соединения нашли свое применение в качестве синтетических препаратов широкого фармакологического действия: анальгетиков, анестетиков, нейролептиков, антидепрессантов, агонистов опиатных рецепторов, противоопухолевых препаратов и многих других [2].

За последние десять лет мультикомпонентные реакции зарекомендовали себя как удобный и экологически чистый метод синтеза сложных молекул, таких как полимеры и полизамещенные N-гетероциклы. Такие процессы имеют ряд существенных преимуществ по сравнению с многостадийным синтезом: простота и доступность реагентов, сокращение количества стадий синтеза, упрощение процесса выделения конечных соединений, снижение расхода растворителя [3].

Нами был разработан псевдопятикомпонентный синтез новых пиридиниевых солей пиперидин-2-онов, которые содержат в своей структуре три стереогенных центра. Реакция с участием ароматических альдегидов (как с электроноакцепторными, так и с электронодонорными заместителями), малонитрилом, галогенида 1-(2-алкокси-2-оксоэтил)пиридин-1-ия и ацетата аммония приводит к образованию целевого соединения (Схема 1).

Схема 1.



Литература

- [1] S. L. Rössler, B. J. Jelier, E. Magnier, G. Dagousset, E. M. Carreira and A. Togni // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2020**. – Vol. 59. – P. 9264-9280.
 [2] L. S. Ardakani, A. Arabmarkadeh, M. Kazemi // *Synthetic Communications.* – **2021**. – Vol. 51. – P. 856-879.
 [3] S. O. Kushch, M. V. Goryaeva, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin // *Russ. Chem. Bull.* – **2023**. – Vol. 72. – P. 103-129.

ДВУХСЛОЙНЫЕ ПОЛИ-2-ЦИАНОАКРИЛАТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ КАК НОСИТЕЛЬ ДЛЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДОСТАВКИ ПОЛИНУКЛЕОТИДОВ

В.А. Вихляева,¹ А.П. Кордюкова,¹ А.А. Блинкова,¹ И.С. Колесникова,¹ В.А. Дятлов,^{1,2}

¹Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Миусская пл. 9, г. Москва, 125047, Российская Федерация; ²Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, Малая Пироговская ул. 1с51, г. Москва, 119435, Российская Федерация; e-mail: vikava69v@gmail.com

В настоящее время одним из важных направлений в фармакологии является внутриядерная доставка ДНК. На данный момент известно три механизма проникновения через мембрану клетки. Мицеллы диаметром 20-50 нм проникают в клетку, избегая механизмов фаго- и пиноцитоза, поэтому есть возможность обмена содержимым частиц между собой и окружающей средой. Если же размер наночастиц составляет 200 нм и больше, то они проникают внутрь клетки по механизмам фаго- и пиноцитоза с образованием фагосом и последующей атакой лизосомальными ферментами и расщеплением капсулы. Многослойные носители размером около 100 нм способны проникать внутрь клетки из-за слияния поверхностной мембраны с плазмолеммой, сопровождающееся инъекцией содержимого носителя внутрь клетки. При этом процессы фаго- и пиноцитоза не происходят.

Для успешной внутриядерной доставки ДНК необходимы наночастицы размером около 100 нм с внешней стенкой, схожей по строению с мембраной клетки, а также они должны иметь внутреннюю твердую стенку, исключающую возможность обмена содержимым наночастиц между собой и окружающей средой.

Инкапсулировать ДНК можно в двухслойные поли-2-цианоакрилатные наночастицы. Такие наночастицы синтезировали в двухфазной несмешиваемой системе, состоящей из дисперсионной и дискретной фаз заряженных и незаряженных растворов полимеров. Материалом твердой стенки послужил этил-2-цианоакрилат, а для получения внешней оболочки, схожей по строению с мембраной клетки, был использован фосфатидилхолин, структурированный холестерином. Размер полученных наночастиц определялся методом динамического светорассеяния, составил от 100 до 400 нм, в зависимости от условий синтеза. Средняя степень инкапсулирования составила 95%. В качестве модельного препарата использовался препарат рыбьего ДНК – «Деринат».

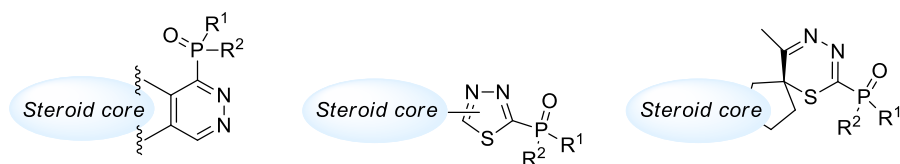
СИНТЕЗ И ОЦЕНКА АКТИВНОСТИ ФОСФОР(V)-ЗАМЕЩЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ СТЕРОИДОВ

Ю.А. Волкова,¹ А.М. Щербаков,² С.Д. Усова,¹ Ю.А. Сидунец,¹ А.М. Комков,¹ И.В. Заварзин¹

¹ ФГБУН Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва, Россия, 119991, Россия, г. Москва, ул. Ленинский проспект, д. 47;² Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24; e-mail: yavolkova@gmail.com

Стероиды – важнейший класс органических соединений природного происхождения. В настоящее время актуальным направлением в химии стероидов является получение их структурноразнообразных гетероциклических производных [1]. Интерес к ним вызван не только тем, что эти соединения применяются в клинической практике, но и возможностью изучения с их помощью влияния пространственной структуры стероидной молекулы на биологические свойства [2]. Несмотря на широкий спектр известных на настоящий момент гетеростероидов, фактически неизученными являются стероидные производные функционализированные фосфорными остатками. В связи с чем, актуальной является разработка эффективных методов синтеза фосфор(V)-замещенных гетероциклических производных стероидов.

В настоящей работе впервые направленным синтезом с использованием предложенных нами ранее методологий [3] были получены стероидные фосфор(V)-замещенные пиридазины, 1,3,4-тиазолы и спиро-1,3,4-тиадиазины. Аннелированные по кольцам А и D пиридазиновые производные эстранового и андростанового рядов были синтезированы гетероциклизацией β-хлорвинилкетонс с тиогидрамидами фосфорилмуравьиной кислоты. Конденсацией последних со стероидами, модифицированными альдегидными остатками, в окислительных условиях были получены 2-фосфор(V)-замещенные 1,3,4-тиазольные производные связанного строения. Кроме того, в ходе изучения реакционной способности окисей прегненолона в отношении тиогидразидов фосфорилмуравьиной кислоты были синтезированы 2-фосфор(V)-замещенные 1,3,4-тиадиазинные производные спиро-строения. Предварительная оценка антипролиферативной активности полученных соединений выявила их цитотоксичность в отношении гормонально-зависимых раковых клеток молочной железы человека.



Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ в рамках научного проекта № 22-13-00161.

Литература

- [1] K. Sharma, H. Kumar, Priyanka. *Steroids* **2023**, 191, 109171. (b) M. A. Tantawy, M. S. Nafie, G. A. Elmegeed, I. A. I. Ali. *Bioorg. Chem.* **2017**, 73, 128.
 [2] A. Iqbal, T. Siddiqui. *Steroids* **2021**, 170, 108827. (b) L. Nahar, S. D. Sarker. *Steroids* **2020**, 164, 108736.
 [3] M. Kozlov, A. Kozlov, A. Komkov, K. Lyssenko, I. Zavarzin, Y. Volkova. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 2904. (b) A. S. Komendantova, A. M. Scherbakov, A. V. Komkov, V. V. Chertkova, A. O. Gudovanniy, E. I. Chernoburova, D. V. Sorokin, Y. U. Dzichenka, V. Z. Shirinian, Y. A. Volkova, I. V. Zavarzin. *Bioorg. Chem.* **2019**, 91, 103142. (c) A. V. Komkov, A. S. Komendantova, L. G. Menchikov, E. I. Chernoburova, Y. A. Volkova, I. V. Zavarzin. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3734.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ И МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ ЛЕЙКОВЕРДАЗИЛОВ

А.С. Волобуева,¹ В.В. Зарубаев¹, Т.Г. Дерябина²

¹ФБУН Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Российская Федерация;²Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Российская Федерация; e-mail: volobueva@pasteurorg.ru

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) – повсеместно распространенное инфекционное заболевание человека, вызываемое неполиомиелитными энтеровирусами семейства *Picornaviridae*. Несмотря на то, что в большинстве случаев инфицирование не влечет за собой заболевание, ежегодно в мире регистрируются сотни тысяч случаев ЭВИ с широким спектром клинических форм. В настоящее время отсутствуют зарегистрированные противовирусные препараты для терапии ЭВИ, в связи с чем перспективен поиск молекул, активных в отношении энтеровирусов.

В предыдущей работе нами были исследованы противовирусные свойства синтезированных ранее [1] лейковердазилов, содержащих бензотиазольный фрагмент, *in vitro* в отношении широкого спектра энтеровирусов группы В. В этом ряду было выявлено соединение-лидер с наиболее выраженными вирусингибирующими свойствами *in vitro* [2]. В настоящей работе приводятся результаты изучения предполагаемого механизма действия соединения-лидера (2-(2,6-дифенил-1,3-дигидро-1,2,4,5-тетразин-4-ил)-1,3-бензотиазола) *in vitro*, а также результаты исследований его активности *in vivo* на животной модели ЭВИ, вызванной вирусом Коксаки В5.

Установлено, что соединение-лидер не относится к группе капсид-связывающих агентов. Для него характерно антагонистическое взаимодействие с ингибитором вирусной репликации (рибавирином) и синергическое взаимодействие с капсид-связывающим агентом (плеконарилом). По результатам изучения вирусного морфогенеза в присутствии исследованного соединения методом просвечивающей электронной микроскопии установлено что это соединение устраняет признаки вирусной репродукции в инфицированных клетках Vero. Из результатов теста на время добавления следует, что мишенью действия соединения-лидера является этап репликации вирусного генома (4 часа после инфицирования). При последовательном пассировании вируса Коксаки в присутствии соединения-лидера возникает снижение чувствительности к нему вируса, что сопровождается ухудшением ростовых характеристик резистентного вируса и появлением мутаций в белке VP1 и 2С, что свидетельствует о влиянии соединения-лидера на процессы, связанные с репликацией вирусного генома. По результатам пилотных экспериментов *in vivo* однократное введение соединения-лидера в дозе 1 г/кг не вызывает смертности и снижения массы тела беспородных белых мышей, однако при внутрибрюшинном введении в дозах от 2,5 до 50 мг/кг 2 р/сутки вещество не проявляет противовирусного действия на модели вирусного панкреатита, вызванного вирусом Коксаки В5. Возможно, это связано с его низкой растворимостью. Таким образом, лейковердазилы являются новой группой соединений – эффективных ингибиторов репликации генома вирусов Коксаки. В дальнейшем необходимо улучшить растворимость соединения-лидера и оценить противовирусную активность этой растворимой формы соединения в экспериментах *in vivo*.

Литература

- [1] Fedorchenko T.G., Lipunova G.N., Shchepochkin A.V., Valova M.S., Tsmokalyuk A.N., Slepukhin P.A., Chupakhin O. N. Synthesis and Spectral, Electrochemical, and Antioxidant Properties of 2-(5-Aryl-6-R-3-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,2,4,5-tetrazin-1-yl)-1,3-benzothiazole. Russian Journal of Organic Chemistry, 2020, vol. 56, no. 1, pp. 38–48
- [2] А.С.Волобуева, Т.Г. Федорченко, В.Н.Тунгусов // Сборник тезисов докладов XXVIII конференции Актуальные проблемы биомедицины. Санкт-Петербург, 2022 год. – С. 319-320.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2-ДИГИДРО-2-ОКСОПИРИМИДИНА С АЛКИЛЬНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ ПРИ ПИРИМИДИНОВОМ КОЛЬЦЕ

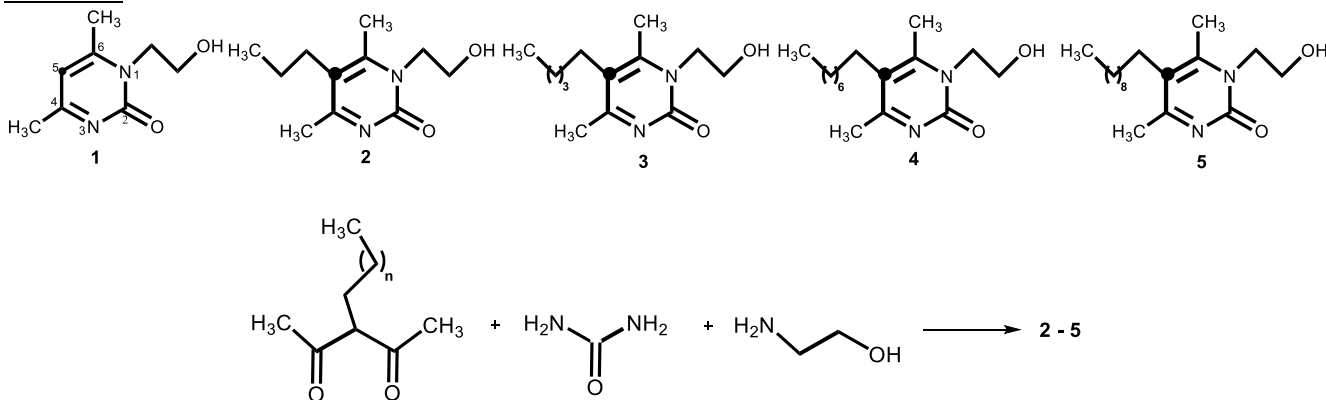
***А.Б. Выштакалюк,^{1,2} Г.П. Беляев,¹ А.А. Парфенов,¹ М.С. Шашин,¹ И.В. Галяметдинова,¹
В.В. Зобов,^{1,2} В.Э. Семенов¹***

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

1-(2-Гидроксиэтил)-2-оксо-4,6-диметилпиримидин (**1**, Схема 1) является действующим началом отечественного лекарственного препарата Ксимедон, препарат обладает выраженным регенеративным и репаративным действием и используется как средство для ускорения заживления ран независимо от генеза и локализации. В последние годы нами было обнаружено гепатопротекторное действие пиримидина **1**: при токсическом поражении четыреххлористым углеродом Ксимедон способствует восстановлению биохимических показателей крови, характеризующих состояние печени.

С целью выявления структурных фрагментов пиримидина **1**, ответственных за его гепатопротекторные свойства, и расширения ряда синтетических гепатопротекторов на основе пиримидиновой платформы нами синтезированы производные пиримидина **1**, содержащие при С5 пиримидинового кольца алкильные радикалы с различным числом метиленовых групп. Пиримидины **2-5** синтезировали трехкомпонентной конденсацией 3-алкил-2,4-дионпентана с мочевиной и аминоэтанолом (Схема 1). Структура пиримидинов **2-5** подтверждена данными ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Схема 1.



В настоящей работе изучены такие показатели биологической активности соединений **2-5** как цитотоксичность и цитопротекторные свойства в зависимости от липофильности радикала при С5 пиримидинового кольца, а также в сравнении с пиримидином **1** в отношении клеточной линии гепатоцитов *Chang Liver*. Это позволяет дать первичную оценку веществ в качестве потенциальных гепатопротекторов.

Обнаружено, что в порядке возрастания цитотоксичности соединения можно выстроить в ряд: пиримидины **1**, **2**, **3**, **5** и **4**. Цитопротекторные свойства в ряду новых производных пиримидина **1** выявлены для соединения **2**.

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

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПЕРСПЕКТИВНОГО АГЕНТА ПРОТИВ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДА ВЭЖХ-МС/МС

Д.С. Горина^{1,2} А.В. Ластовка^{1,2} А.Д. Рогачев^{1,2} А.В. Павлова² А.В. Подтуркина²

¹Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, 2, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; ²Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, проспект Академика Лаврентьева, д.9, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; e-mail: d.gorina@g.nsu.ru

Болезнь Паркинсона (БП) – самое быстро распространяющееся неврологическое заболевание в мире. БП развивается ввиду потери дофаминергических нейронов, однако препаратов, восстанавливающих нейроны или останавливающих их гибель, в настоящее время, нет – в терапии реализуется симптоматическое лечение. В связи с этим существует необходимость в поиске новых соединений, способствующих выживанию нейронов с минимальными токсикологическими рисками для пациентов.

В Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова было получено новое производное монотерпеноида, имеющее рабочее название РА-96, проявившее нейропротекторные свойства и противопаркинсоническую активность в *in vivo* экспериментах [1]. В данной работе представлены результаты фармакокинетических (ФК) исследований для характеристики потенциального агента в рамках доклинических испытаний.

В результате была разработана и валидирована методика определения соединения РА-96 методом ВЭЖХ-МС/МС в цельной крови и тканях мозга мышей. Валидация методик выполнялась в соответствии с международными стандартами (EMA, FDA) по показателям линейности градуировочного графика; правильности и воспроизводимости; переноса; матричного эффекта и степени извлечения; стабильности в биологических матрицах (для крови).

Распределение изучали для лекарственной формы РА-96 в суспензии с твин-80 и водой для перорального введения и с твин-80 и раствором натрия хлорида для внутривенного. Были получены ФК профили РА-96 в крови и мозге мышей (рис.1-А). Полученные данные подтвердили прохождение РА-96 гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), получено значение коэффициента прохождения соединения через ГЭБ, который составил $K_b=0.119\pm 0.010$ ($P=0.95$; $n=4$). Определены основные ФК параметры соединения: биодоступность – $F_{п/о}=8\%$, клиренс – $Cl=6.3$ мл/(мин*г), время достижения максимальной концентрации – $t_{max}=5$ мин, значение максимальной концентрации – $C_{max}=0.6$ мкг/мл (рис.1-В).

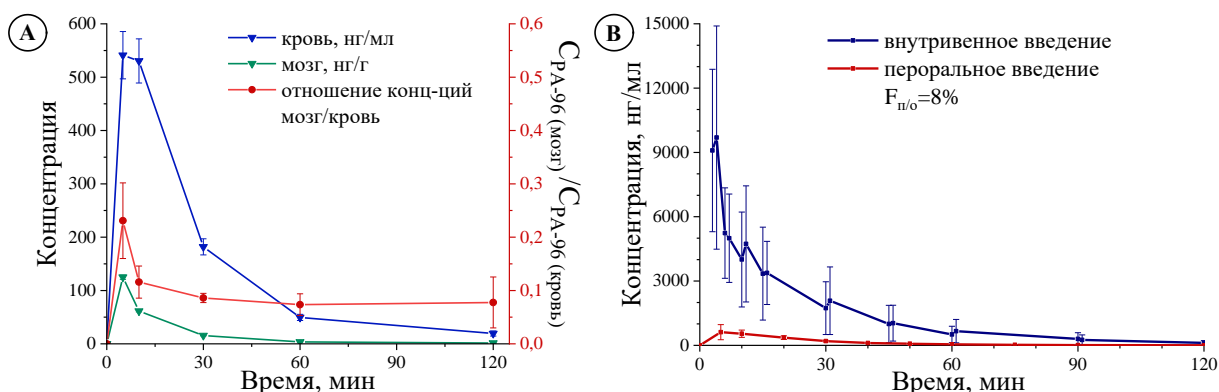


Рис.1. А Профили распределения РА-96 в крови и мозге; В Профили распределения РА-96 в крови для перорального и внутривенного введения.

Литература

[1] A. Kotlyarova, A.V. Podturkina, A.V. Pavlova, D.S. Gorina et al., A Newly Identified Monoterpenoid-Based Small Molecule Able to Support the Survival of Primary Cultured Dopamine Neurons and Alleviate MPTP-Induced Toxicity In Vivo // *Molecules*. **2022**. 27(23), 8286.

ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА ГИБРИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНО – МЕЧЕННЫХ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТОВ И ПОЛИЛАКТИДОВ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛВ и ВИЗУАЛИЗАЦИИ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ

Л.В. Ванчугова¹, М.Ю. Горшкова¹, И.Ф. Волкова¹ Ю.А. Малиновская², Ю. Котова, С.Э. Гельперина²

¹ ИИХС им А.В. Топчиева РАН, ² РХТУ им. Д. И. Менделеева

Создание полимерных систем для направленной доставки физиологически активных веществ - интенсивно развивающаяся область исследований на стыке медицины, фармацевтики и химии полимеров. Актуальной задачей современного этапа является разработка мультифункциональных систем, сочетающих терапевтические и диагностические функции, так называемых тераностиков. Для решения этой задачи необходимо объединение в одной системе блоков, обеспечивающих проявление различных функций. Одним из способов реализации этого подхода является использование полиэлектролитов - макромолекул, несущих на цепях заряженные, или ионизируемые группы. Полиэлектролиты применяются для разработки систем доставки различного типа - водорастворимых форм; наночастиц, гидрогелей и т.п., а также для модификации свойств других носителей. Так, полилактидные наночастицы из биосовместимого и биоразлагаемого сополимера молочной и гликолевой кислот (НЧ PLGA), которые широко применяются в качестве носителя для доставки лекарств различного действия, характеризуются существенным недостатком - низким содержанием функциональных групп. Это обстоятельство затрудняет присоединение к НЧ молекул, позволяющих придавать направленность транспорта, маркеров, обеспечивающих возможность исследования взаимодействия НЧ с клетками и контролировать распределение по органам и тканям спектральными методами. Модификация НЧ PLGA полиэлектролитами создает возможность для включения в них необходимых векторов, красителей, лекарств (ЛВ). Соплимер дивинилового эфира с малеиновым ангидридом (ДИВЭМА), в гидролизованном виде являющийся поликислотой с высокой плотностью заряда на цепях, проявляет различные виды биологической активности (противовирусную, противоопухолевую, иммуностимулирующую), что позволяет рассматривать его в качестве перспективного модификатора НЧ PLGA.

Цель работы заключалась в получении флуоресцентно-меченных гибридных НЧ на основе PLGA и ДИВЭМА, содержащих модельное ЛВ. Для визуализации НЧ в биологических экспериментах в оба полимерных компонента вводили цианиновые красители (Су₃ и Су₅). Был разработан метод синтеза конъюгатов ДИВЭМА с цианиновым красителем Су₃; исследовано влияние молекулярной массы ДИВЭМА, соотношения компонентов на свойства продуктов. Структура конъюгатов подтверждена спектральными методами, данными элементного анализа и ГПХ. На основе меченных компонентов ДИВЭМА-Су₃ и PLGA-Су₅ были получены и охарактеризованы гибридные НЧ различных составов, содержащие модельное ЛВ и определены их свойства: размеры, заряды, стабильность в модельных средах и флуоресцентные характеристики. Изучение гибридных НЧ в эксперименте *in vitro* на модели мышинной глиомы показало, что использованный подход является эффективным для их визуализации, позволяющим отслеживать взаимодействие меченных НЧ с компонентами клетки и, кроме того, оценивать стабильность НЧ.

Работа выполнена по госзаданию ИИХС РАН.

ПАН-ИНГИБИТОРЫ ЭФФЛЮКС-ТРАНСПОРТЕРОВ СЕМЕЙСТВА ABC ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕЙ

А.В. Сагайдак, Т.А. Григорьева

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

ABC-транспортёры являются неотъемлемой составляющей живых клеток, необходимой для поддержания полноценного функционирования как отдельной клетки, так и организма в целом. Эти АТФ-зависимые трансмембранные белки-переносчики защищают клетки от интоксикации метаболитами и ксенобиотиками, осуществляя их выброс. Основную роль при этом играют Р-гликопротеин (Р-gp) и белок устойчивости рака молочной железы (BCRP). ABC-транспортёры аналогично функционируют и в опухолевых клетках, выбрасывая противоопухолевые препараты, что приводит к развитию множественной лекарственной устойчивости. Соответственно, для преодоления устойчивости можно использовать ингибиторы ABC-транспортёров.

На данный момент предложенные ингибиторы характеризуются недостаточной эффективностью, одной из причин которой является выборочное ингибирование конкретного транспортёра, в то время как в опухолевых клетках они зачастую активированы совместно. Поэтому возникает острая необходимость поиска новых эффективных «мультитаргетных» ингибиторов транспортёров.

В данной работе рассматривалась новая мишень для преодоления химиорезистентности – консервативный нуклеотид-связывающий домен белков. Он обеспечивает связывание и гидролиз АТФ, необходимые для осуществления переноса веществ, и является универсальным элементом ABC-транспортёров.

В работе был использован ряд миметиков АТФ различной структуры – АМФ, АICAR, рибавирин, собственные разработки НИЛ «Молекулярная фармакология». В качестве клеточной модели использовали линию клеток аденокарциномы толстой кишки человека (НСТ116), устойчивую к 1 мкМ цитостатика таксола. Данный штамм характеризуется гиперэкспрессией генов Р-gp и BCRP.

Полужесткий докинг подтвердил, что соединения связываются с нуклеотид-связывающим доменом, воспроизводя укладку АТФ. Ряд испытаний на клеточных моделях подтвердил эффективность соединений: они способствовали накоплению химиорезистентными клетками красителя хекста 33342 (субстрат двух транспортёров, при обычных условиях выбрасывается из клеток) и восстановлению их чувствительности к цитостатику таксолу. Результаты люминесцентного анализа с использованием рекомбинантного Р-gp подтвердили способность соединений подавлять АТФазную активность транспортёра.

Таким образом, показано, что использование соединений, взаимодействующих с нуклеотид-связывающим доменом ABC-транспортёров позволяет преодолеть как Р-gp-, так и BCRP-опосредованную множественную лекарственную устойчивость опухолей.

СИНТЕЗ САЙТ-СПЕЦИФИЧЕСКИХ КОНЬЮГАТОВ АНТИТЕЛО-ПРЕПАРАТ С КОНТРОЛЕМ СТЕХИОМЕТРИИ ПО КРАСИТЕЛЮ

Е.Л. Гуляк,¹ К.А. Сапожникова,¹ В.А. Брылёв,¹ В. А. Мисюрин,² В.А. Коришун¹

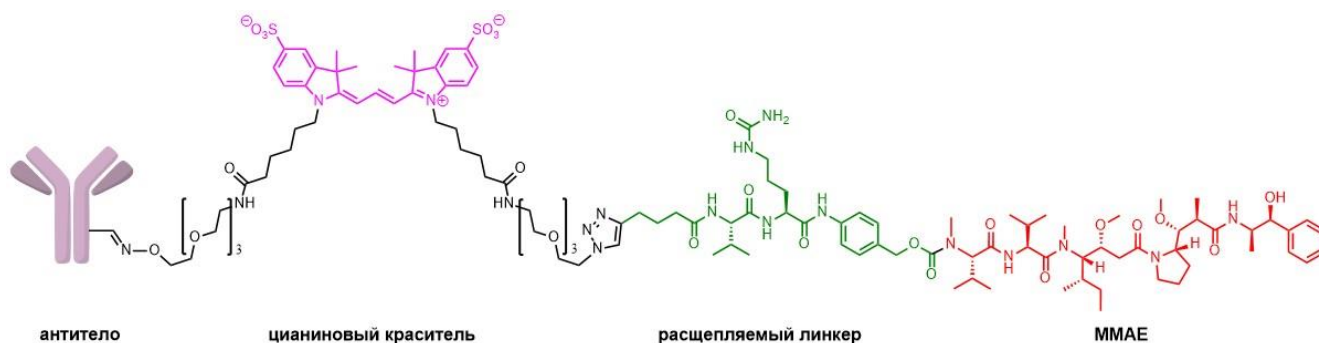
¹Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, г. Москва, 117997, Россия; ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., 23, Москва, 115522, Россия; e-mail: evgeny.gulyak@gmail.com

Конъюгат антитело-препарат (antibody-drug conjugate, ADC) представляет собой моноклональное антитело, ковалентно связанное с низкомолекулярным терапевтическим (практически всегда противоопухолевым) агентом с помощью линкера. Принцип действия конъюгатов состоит в следующем: после избирательного связывания антительной части конструкции с некоторым антигеном на поверхности опухолевой клетки происходит распад конъюгата (в лизосомах после интернализации либо во внеклеточном матриксе) с высвобождением цитотоксического препарата, приводящим к гибели клетки.

Современными тенденциями в конструировании конъюгатов антитело-препарат являются сайт-специфичность конъюгации антитела и линкер-препарата, гомогенность конъюгата, а также высокая токсичность терапевтического агента. При этом классические подходы к модификации антител, а именно модификация по лизинам и цистеинам, не приводят к сайт-специфическим конъюгатам, а известные подходы к сайт-специфической модификации весьма сложны [1]. В качестве простой альтернативы мы использовали периодатное окисление гликанов Fc-фрагмента иммуноглобулинов G с последующим оксимным лигированием [2].

Для определения стехиометрии (drug-antibody ratio, DAR) конъюгатов антитело-препарат обычно используются методы жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии. Для более простого определения DAR по спектру оптического поглощения мы ввели в структуру линкера цианиновые красители с высокими коэффициентами молярного поглощения. В качестве цитотоксической нагрузки были использованы доксорубин и монометилауристин Е (ММАЕ), сконъюгированные с антителом при помощи линкеров на основе цианиновых красителей и расщепляемого дипептидного фрагмента валин-цитруллин-пара-аминобензиловый спирт. Так были получены конъюгаты на основе антитела к опухолевому антигену PRAME. Обнаружено, что конъюгаты на основе доксорубина не обладают цитотоксичностью, в то время как конъюгат с ММАЕ (Рис. 1) оказывает токсический эффект на PRAME-экспрессирующие клеточные линии.

Рисунок 1.



Литература

- [1] S.J. Walsh, J.D. Bargh, F.M. Dannheim et al. // Chem. Soc. Rev. – 2021. – Vol. 50. – P. 1305-1353.
 [2] К.А. Сапожникова, Е.Л. Гуляк, В.А. Брылев et al. // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24. – P. 5134.

МЕТОД СЕЛЕКТИВНОГО ВВЕДЕНИЯ ДЕЙТЕРИЕВОЙ МЕТКИ В БИОАКТИВНЫЕ АЗОЛОПИРИМИДИНЫ

Г.Г. Данагулян

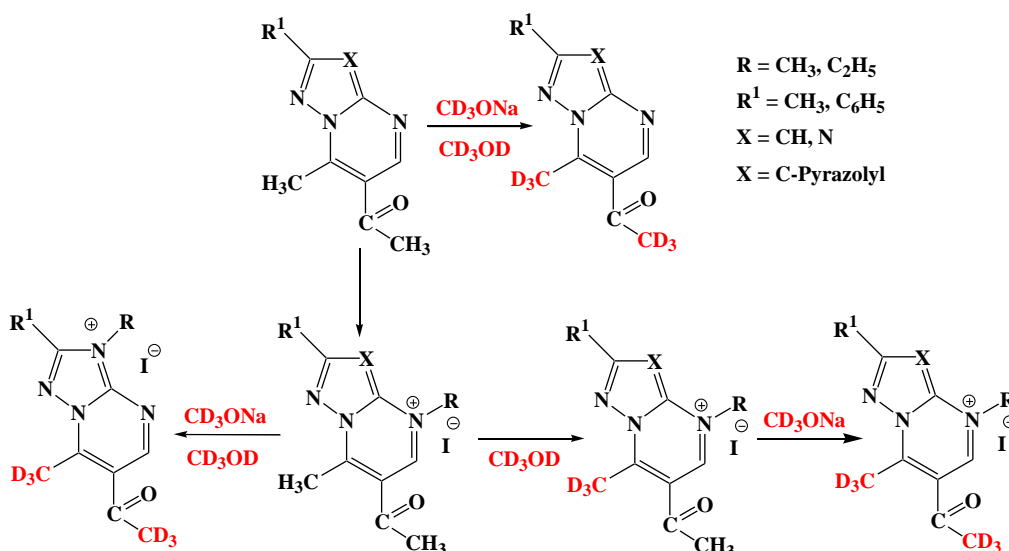
^aРоссийско-Армянский университет, 0051, Ереван, ул. Овсена Эмина, 123, Армения

gevorg.danagulyan@rau.am

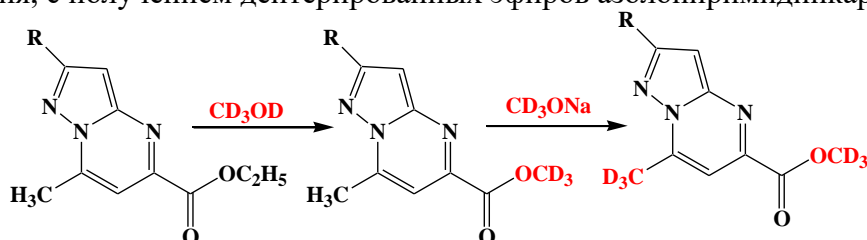
^bНТЦ Органической и фармацевтической химии НАН РА, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26 e-

mail: gdanag@email.com

Разработан эффективный метод введения атомов дейтерия в метильные группы, находящиеся в пиримидиновом фрагменте азоло[1,5-а]пиримидинов, содержащих узловой (мостиковый) атом азота. Реакция проводится в дейтерометаноле и позволяет количественно осуществлять изотопный H/D обмен атомов водорода метильных групп. На ряде примеров спектрально (¹H ЯМР) изучена кинетика дейтерообмена. Изотопный обмен подтвержден также масс-спектрометрически.



Механизмы изотопного обмена в азолопиримидинах и соответствующих N-алкилазоло[1,5-а]пиримидиниевых солях, а также движущие силы отмеченных превращений отличны, что может приводить к различным продуктам реакций. Показано, что наряду с H/D обменом, в зависимости от положения в молекуле сложноэфирной группы, протекает также переэтерификация, с получением дейтерированных эфиров азолопиримидинкарбоновых кислот.



Разработанный метод региоселективного введения атомов дейтерия в биологически активные азоло[1,5-а]пиримидины может найти применение при исследовании механизмов химических реакций, а также в качестве доступной методики изучения метаболизма лекарств.

Работа выполнена в рамках субсидии МОН РФ научной деятельности РАУ.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРИРОДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ХРОМОАЛКАЛОИДОВ: НОВЫЕ БИОМИМЕТИКИ – ЭКО-ФУНГИЦИДЫ, АНТИМИКОТИКИ И ЦИТОСТАТИКИ НА ОСНОВЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ 1,10-ФЕНАНТРОЦИАНИНОВЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ

В.Н. Демидов¹, Е.В. Богомолова², В.В. Шаройко^{3,4}, Т.Б. Пахомова⁵

¹Институт химии силикатов им. И.В. Гребениčkова РАН, наб. Макарова, 2, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация; ²Ботанический институт им. В.Л. Комарова РАН, ул. проф. Попова, 2, г. Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация; ³Санкт-Петербургский государственный университет, Университетский проспект, д. 26, Петергоф, 198504, Российская Федерация; ⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация; ⁵Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет), Московский пр., 24-26/49, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация; e-mail: vndemidov@mail.ru

Природные лекарственные хромоалкалоиды (алкалоиды, в электронных спектрах поглощения которых в видимой области присутствуют сильные полосы поглощения [1]) растительного происхождения нередко проявляют фунги- и цитостатические свойства и интенсивно изучаются в последнее время с целью их возможного применения в качестве эко-фунгицидов, антимикотиков и противоопухолевых агентов, как, это имеет место, например, для бетанидина, хелидонина и берберина (BBR) [2].

Это соединения группы четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) со сложной гетероароматической структурой, обладающие в растворах полуколлоидной природой. Эта группа биологически активных веществ привлекает к себе неизменное внимание, сейчас в особенности бис-ЧАС [3]. Представляет значительный интерес построение и исследование синтетических аналогов и моделей таких природных N-гетероциклов. В качестве таковых нами исследуются биомиметики природных ЧАС, металлсодержащие аналоги бис-ЧАС, координационные соединения нового класса апоцианиновых хромофоров: наноразмерные биядерные комплексы d-элементов с фармакофорными хромофорными 1,10-фенантроцианиновыми (би-1,10-фенантролиленовыми) мостиковыми лигандами (дигидро-би-1,10-фенантролинами) $L_nM^{2+}(\mu\text{-PCH})M^{2+}L_n(\text{OAc})_4$ и $L_nM^{2+}(\mu\text{-PC}^-)M^{2+}L_n(\text{OAc})_3$ ($M^{2+} = \text{Zn}^{2+}, \text{Cd}^{2+}, \text{Mn}^{2+}, \text{Co}^{2+}$, L – дополнительные лиганды). Данные биядерные комплексы в структуре своих мостиковых хромофорных лигандов $\mu\text{-PCH}$ и $\mu\text{-PC}^-$ содержат дигидро-пиридиновые фрагменты – родственные NADH. Полученные данные о минимальных ингибирующих концентрациях (МИК) биядерных комплексов показывают, что новые металлсодержащие биомиметики проявляют высокую биоцидную (фунги- и цитостатическую) активность.

Синтез и исследование физико-химических свойств соединений проведено в ИХС РАН, тема «Физико-химические основы неорганического синтеза микро- и наноструктур неорганических, органических и керамических материалов и покрытий для био-, энерго- и ресурсосберегающих технологий» 1021050501070-0-1.4.3 (№ 0097-2022-0006), изучение их фунгистатических свойств выполнено в БИН РАН, тема «Биоразнообразие, экология и структурно-функциональные особенности грибов и грибообразных протистов» (AAAA-A19-119020890079-б).

Литература

- [1] А.К. Жерносеk, И.Е. Талуть. Аналитическая химия для будущих провизоров. Ч. 1. Витебск, ВГМУ, 2003. – 362 с.
 [2] Chia-Hung Liu, Wan-Chun Tang, Peik Sia, et al. // Int. J. Med. Sci. – 2015. – Vol. 12. – P. 63-71.
 [3] А.Н. Верещагин. // Сб. тез. докл. 7 Междисц. конф. «Молекул. и Биол. аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии». – Перо, Москва, 2021. – С. 11.

МЕТОДЫ И СРЕДСТВА АНАЛИЗА ИНТЕСТИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА ПО ГАЗООБРАЗНЫМ МЕТАБОЛИТАМ

М.А. Дмитриенко

Общество с ограниченной ответственностью «Ассоциация Медицины и Аналитики»

Изучение микроорганизмов, в том числе заселяющих желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека, началось в 17 веке и становится все интенсивнее с каждым столетием. В последние годы наблюдается бум интереса к микробиоте человека, ее составу, особенностям функционирования.

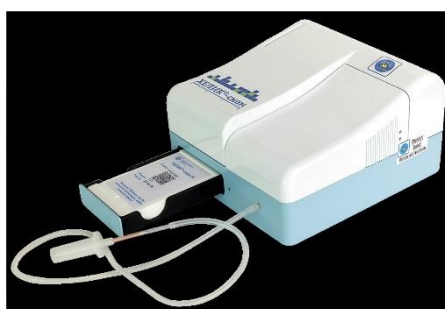
Исследование микробиоты ведется прямыми и косвенными методами. В основном используют четыре подхода: метагеномика — исследование ДНК, метатранскриптомика — изучение РНК, метапротеомика — изучение белков, метаболомика — изучение метаболитов. При исследовании метаболитов, то есть веществ, образующихся в процессе жизнедеятельности микробов, анализируется жидкость или газ из тела человека.

Метаболомика позволяет сделать комплексную оценку состояния микробиоты, но не может идентифицировать виды микроорганизмов, их количество, патогенность. Описано около 40 000 метаболитов, многие образуются различными микробами и не являются специфическими маркерами. Тем не менее, метаболомные методы исследований постепенно занимают свое место в рутинной практике. Наиболее удобны для обследуемого неинвазивные методы анализа, позволяющие определить присутствие некоторых бактерий или же провести функциональный тест состояния бактериального сообщества.

Наша цель – разработать устройства, позволяющие оценивать состояние микробиоты ЖКТ человека по составу выдыхаемого воздуха, причем такие, чтобы их можно было использовать в практике рядовых медицинских учреждений. Целевые аналиты: NH_3 , H_2 , CH_4 , CO_2 , O_2 , H_2S .

Были исследованы различные типы датчиков для оценки уровня целевых газообразных метаболитов, определены условия и методики проведения дыхательных тестов. Изучены существующие устройства для определения уровня ферментации персонального применения (Aire и Aire2), медицинские приборы для проведения водородного и водородно-метанового теста LactoFAN, GastroCheck Gastrolyzer, QuinTron BreathTracker SC Analyzer.

Разработаны и серийно производятся устройства для определения инфекции *Helicobacter pylori* по воздуху ротовой полости (Хелик-аппарат и Хелик-Скан), импортозамещающее устройство для проведения водородного теста ЛактоФАН₂



Изготовлены и будут продемонстрированы прототипы устройств для проведения различных дыхательных тестов: кислородного, водородного, метанового, сероводородного, а также тренажер дыхания и генератор водорода.

Таким образом, анализ выдыхаемого воздуха и определение в нем газообразных низкомолекулярных метаболитов позволяет провести оценку функционирования кишечной микробиоты в нормальном или патологическом состоянии, а также при терапевтическом воздействии. Для этого разработан целый парк газоаналитических устройств.

ПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ПОЛИМИКСИНОВ

Н.В. Дубашинская, А.Н. Бокатый, Ю.А. Скорик

Институт высокомолекулярных соединений РАН, Большой проспект В.О., д. 31, г. Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация; e-mail: dubashinskaya@gmail.com

Полимиксины представляют собой циклические пептидные антибиотики эффективные в отношении грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Однако полимиксины обладают высокой нефро- и нейротоксичностью и имеют низкую пероральную абсорбцию, что ограничивает их клиническое использование. Привлекательной стратегией улучшения биофармацевтических свойств антимикробных агентов (увеличение биодоступности, снижение дозы и системной токсичности) является разработка полимерных систем с модифицированной доставкой активных фармацевтических субстанций (адресная доставка в очаг инфекционного поражения, программируемое и контролируемое высвобождение) [1].

Мы разработали различные полимерные системы с улучшенной доставкой полимиксина Е на основе природных полисахаридов (включая хитозан и его производные, а также гиалуроновую кислоту и каррагинан):

(i) полиэлектролитные комплексы на основе диэтиламиноэтил-хитозана и гиалуроновой кислоты с модифицированным высвобождением полимиксина Е (30-45% и 85-90% высвобождалось через 15 и 60 мин соответственно) и высокой антимикробной активностью (МИК против *Pseudomonas aeruginosa* составила 1 мкг/мл) [2, 3].

(ii) конъюгаты полимиксина Е с сукцинил-хитозаном [4] и гиалуроновой кислотой [5] с высокой антимикробной активностью на уровне свободного полимиксина Е и сниженной нефро-и нейротоксичностью (на 20–50 %).

(iii) модифицированные цианокобаламином пероральные системы доставки полимиксина Е в виде конъюгатов с гиалуроновой кислотой и полиэлектролитных комплексов на основе цианокобаламин-хитозана и гиалуроновой кислоты или каррагинана. Полученные системы характеризовались пролонгированным профилем высвобождения, высокой антимикробной активностью и сниженной токсичностью, а также улучшенной кишечной проницаемостью (Papp составил от 4.5×10^{-6} до 1.6×10^{-5} см/с).

Таким образом, полисахаридные системы доставки являются многообещающими наноплатформами для улучшения биофармацевтических свойств полимиксинов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-20157).

Литература

- [1] Dubashynskaya N. V., Skorik Y. A. // *Pharmaceuticals*. – 2020. – Vol. 13. – P. 83.
- [2] Dubashynskaya N. V. et al. // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2021. – Vol 187. – P. 157-165.
- [3] Dubashynskaya N. V. et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 8381.
- [4] Dubashynskaya N. V. et al. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – P. 166.
- [5] Dubashynskaya N. V. et al. // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2022. – Vol. 215. – P. 243-252.

СПОСОБ МОЛЕКУЛЯРНОГО КЛОНИРОВАНИЯ, ОСНОВАННЫЙ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ МУТАНТНОЙ ФОРМЫ ЭКЗОНУКЛЕАЗЫ RNASE H БАКТЕРИОФАГА T4

К.С. Еременов^{1,2}, Н.А. Пустогаров¹, Д.Ю. Пантелеев³, Е.З. Алкалаева^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта Российской академии наук

²Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН

В повседневной работе молекулярного биолога регулярно появляется необходимость в создании новых рекомбинантных генетических конструкций. Процесс получения таких конструкций зачастую занимает много времени и имеет высокую стоимость. По этой причине, несмотря на большое разнообразие доступных методов клонирования, до сих пор имеется спрос на методы, отличающиеся минимальными затратами времени и средств.

В настоящее время наибольшее распространение получил способ сборки генетических конструкций, основанный на использовании эндонуклеаз рестрикции, ПЦР и лигаз. Такой подход занимает у исследователя минимум 2-3 часа рабочего времени и требует непосредственного участия исследователя в каждом из этапов. Существуют также унифицированные протоколы, например, Golden gate и Gibson assembly, позволяющие за более короткие сроки осуществить клонирование целевых генов в вектор. Но, как правило, сложность реализации таких методов и высокая стоимость реагентов препятствует их повсеместному использованию.

Нами был разработан и апробирован новый способ молекулярного клонирования, основанный на использовании мутантной формы DAS13 фермента RNase H бактериофага T4. Полученные результаты *in vitro* активности этого фермента позволили использовать его как основного участника при высокоэффективном молекулярном клонировании. С помощью этого фермента были получены генетические конструкции, содержащие вставку в вектор целевого ПЦР-продукта без нарушений его нуклеотидной последовательности. Время клонирования готового ПЦР-продукта не превышало 3 минут. Более того, оптимальные концентрации используемого фермента находятся в наномолярном диапазоне, что, в совокупности с высоким уровнем его экспрессии в системе *E. coli*, позволяет говорить о минимальной финальной стоимости разработанного метода клонирования.

Работа выполнена при поддержке гранта 075-15-2019-1660 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ О-ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ФОСФОНАТОВ

Егорова А.В.¹, Сонин Н.О.¹, Пилип А.Г.², Бикбаева Г.И.³, Панькин Д.В.³, Колесников И.Е.³
Маньшина А.А.³

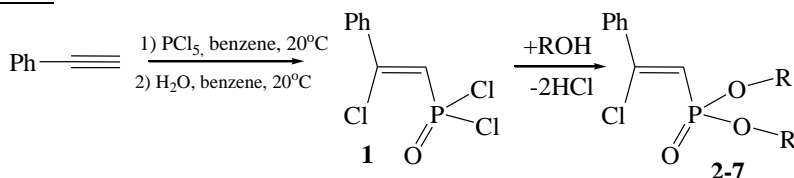
¹ Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технологический университет), Московский проспект 26, г. Санкт-Петербург 190013, Российская Федерация; ² Санкт-Петербургский федеральный исследовательский центр (ФИЦ РАН), ул. Корпусная 18, г. Санкт-Петербург, 197110, Российская Федерация; ³ Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская набережная 7/9, г. Санкт-Петербург, 198504, Российская Федерация; e-mail: diekerze54@gmail.com

Ранее мы уже сообщали о синтезе ряда фосфорилированных ариламинолонатов с сильным ингибированием бутирилхолинэстеразы (БХЭ).

Настоящее исследование продолжает начатые ранее работы и посвящено синтезу, и исследованию биологической активности новой серии - диалкил (Z)-(2-хлор-2-фенилвинил)фосфонатов **2-7**. Подобные структуры, за счет наличия двойной связи перспективны для исследования фотоизомеризации и, как следствие, фотопереключаемой биологической активностью.

В данной работе нами реализован синтез дихлорангидрида 2-фенил-2-хлорэтилфосфоновой кислоты с последующим синтезом на его основе фосфонатов **2-7** по модифицированной методике (Схема 1). Выход конечных продуктов **2-7** составил 95-97%. Химический сдвиг фосфора для соединений **2-7** +10 ÷ 13 м.д. Строение полученных соединений охарактеризовано данными физико-химических методов, включающих ЯМР, ИК-Фурье спектроскопию, масс-спектрометрию.

Схема 1.



R= Me (2), Et (3), *i*-Pr (4), *n*-Bu (5), *i*-Bu (6), *n*-Hex (7)

Измерение биологической активности новых функционализированных фосфонатов – ингибиторов холинэстеразы проводилось с помощью биоаналитической платформы для мониторинга нейротоксичных соединений EasyCheck. Данный метод основан на определении активности БХЭ по начальной скорости биокаталитического гидролиза бутирилтиохолина, которую измеряют по накоплению тиохолина с использованием тиол-чувствительного сенсора.

Анализ полученных данных позволил определить значения IC50, лежащие в пределах микромолярной концентрации. IC50 = 16 мкМ для соединения **4** (самый сильный ингибитор в ряду **3-7**), 52 мкМ для соединения **3**, 60 мкМ для соединений **5** и **6**, и наименьший показатель (в минимоларной области - самый слабый ингибитор) для соединения **7** – 7000 мкМ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-13-00082).

ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОТКРЫТЫХ ВОДОЕМАХ

С.А. Еремин

*Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
Москва, Россия
e-mail: eremin_sergeri@hotmail.com*

Для мониторинга уровня лекарственных соединений в водных образцах и в биожидкостях необходимы быстрые методы количественного определения. В настоящее время используемые хроматографические методы не всегда могут обеспечить мониторинг и массовый скрининг лекарственных соединений. Вероятно, для детекции органических веществ могут быть применены высокопроизводительные иммунохимические методы анализа. Будут рассмотрены основы и особенности иммунохимических методов, прежде всего наиболее используемых: иммуноферментного анализа (ИФА = ELISA), поляризационного флуоресцентного иммуноанализа (ПФИА = FPIA) и иммунохроматографического анализа (ИХА = Immunochromatographic strip-test = lateral flow immunoassays).

Метод ИФА с использованием в качестве маркера фермента пероксидазы из корней хрена наиболее широко используемый иммунохимический метод, который позволяет определять аналиты с высокой чувствительностью и специфичностью. Но метод ИФА проводится порядка 2 часов и требует нескольких стадий добавления реагентов и промывок.

Метод ПФИА основан на конкуренции определяемого аналита и аналита меченого флуорофором (трейсера) за связывание со специфическими антителами и последующим измерением поляризации флуоресценции. Общее время анализа составляет несколько минут, но измерения необходимо проводить на специальном приборе для поляризации флуоресценции. Такие приборы портативные, недорогие и становятся все более доступны.

Метод ИХА для определения лекарственных веществ самый простой и быстрый, для проведения которого не требуется никаких дополнительных реагентов. Определение проводится с использованием мультимембранных композитов (тест-полосок) с предварительно нанесенными иммунореагентами. Общее время анализа не более 20 минут, причем для полуколичественного определения лекарственных соединений детектирование проводится визуально.

Будут рассмотрены особенности разработки и проведения этих иммунохимических методов для определения лекарственного соединения Диклофенак. Найдено, что в речной воде может быть до 1-10 нг/мл диклофенака и других лекарственных соединений.

Исследование выполнено в рамках Госбюджетной темы 122040600057-3 "Развитие методологии химии и анализа сложных природных систем, направленный дизайн природоподобных структур, материалов и процессов, экологическая химия и экоадаптивные технологии для охраны здоровья окружающей среды и человека"

ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАЗНОЛИГАНДНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ С ПРОИЗВОДНЫМИ ТЕТРАЗОЛА И ПИРИДИНА

Е.А. Ермакова^{1,2} Ю.А. Голубева^{1,2}

¹Институт неорганической химии СО РАН, проспект Академика Лаврентьева, д. 3, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; ²Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (НИИМББ ФИЦ ФТМ), ул. Тимакова, д. 2/12, г. Новосибирск, 630060, Российская Федерация; e-mail: ermakova2299@gmail.com

Применение комплексных соединений как терапевтических агентов остается до сих пор малоизученной областью медицинской химии. На данный момент существует небольшое количество примеров комплексов, используемых в клинической практике. Наиболее известным среди них является цисплатин, который применяется для лечения некоторых раковых заболеваний. Однако его применение приводит к появлению резистентности к терапии с течением времени и возникновению серьезных побочных эффектов, что делает поиск аналогов актуальной задачей. Комплексы на основе эссенциальных металлов (жизненно необходимых микроэлементов) являются перспективными в качестве противоопухолевых агентов, поскольку предполагается, что данные соединения будут иметь меньшие негативные последствия для организма, при этом наличие в составе комплексов биологически активных лигандов обеспечит сохранение эффективности потенциальных препаратов.

Получена серия разнолигандных комплексов эссенциальных металлов (марганца(II), никеля(II), меди(II) и цинка(II)) с 1Н-тетразол-5-уксусной кислотой и производными 2,2'-бипиридина, 1,10-фенантролина, которая охарактеризована с помощью элементного, рентгенофазового и термогравиметрического анализа, ИК- и ЭПР-спектроскопии. Молекулярные и кристаллические структуры некоторых комплексов установлены с помощью рентгеноструктурного анализа. В большинстве случаев комплексы представляют собой полимерные цепочки за счет мостиковой функции тетразолатного цикла. Кроме того, изучена стабильность полученных комплексов в растворе методами кондуктометрии, оптической и ЯМР-спектроскопии.

Влияние лигандов и комплексов на жизнеспособность клеток оценивали на клеточных линиях MCF-7 (клетки аденокарциномы молочной железы) и HepG2 (клетки гепатокарциномы). Изучение цитотоксичности проводили с помощью метода двойного окрашивания красителями Hoechst 33342 и пропидий йодидом с последующей дифференцировкой клеток на живые, мертвые и апоптотические. Большинство комплексов марганца(II), никеля(II) и цинка(II) не вызывают гибель клеток в диапазоне концентраций 1-50 мкМ ($IC_{50} > 50$ мкМ), за исключением комплексов, содержащих высокотоксичные лиганды – 1,10-фенантролин-5,6-дион и 4,7-диметил-1,10-фенантролин. Тем не менее для полученных соединений наблюдается цитостатический эффект – рост и деление клеток ингибируется под действием комплексов. Все комплексы меди(II) проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении обеих клеточных линий. Наибольшую активность проявляет комплекс меди(II) с 4,7-диметил-1,10-фенантролином ($IC_{50} = 0,90 \pm 0,15$ мкМ) на клеточной линии HepG-2. Кроме того, в виду высокой цитотоксичности некоторых комплексов по отношению к опухолевым клеткам, их активность была изучена на нераковой клеточной линии (фибробласты человека MRC-5), а также рассчитан индекс селективности. Для комплексов меди(II) с 1,10-фенантролином, 2,2'-бипиридином и 4,4'-диметил-2,2'-бипиридином выявлена селективность действия по отношению к изученным опухолевым клеточным линиям.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-73-10207).

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛИЕНОВЫХ МАКРОЛИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ С ЛИПИДАМИ — КЛЮЧ К СОЗДАНИЮ ИННОВАЦИОННЫХ ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

С.С. Ефимова, О.С. Остроумова

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт цитологии
Российской академии наук, Тихорецкий пр., д. 4, г. Санкт-Петербург, 194064, Российская
Федерация; e-mail: efimova@incras.ru*

Одним из глобальных вызовов XXI века является рост смертности от инфекционных заболеваний на фоне распространения устойчивых к антибиотикам патогенных микроорганизмов. Пандемия COVID-19, по мнению многих специалистов, в недалеком будущем еще больше обострит проблему резистентности, как к антибактериальным, так и к противогрибковым агентам, поскольку антимикробная терапия, призванная предотвратить развитие инфекционных осложнений на фоне коронавирусной инфекции, назначается более чем в 50% случаев заболевания, требующих лекарственной терапии. В клинической практике наибольший интерес представляют полиеновые антибиотики, взаимодействующие со стеринами грибковых мембран. Полиеновые антибиотики, в частности, амфотерицин Б, до сих пор остаются золотым стандартом лечения тяжелых системных микозов. Дело в том, что основным механизмом его действия является образование трансмембранных пор в мембранах клеток-мишеней, в результате чего нарушается водно-солевой баланс, и грибковая клетка гибнет. Мембраноассоциированный механизм действия определяет чрезвычайно низкую вероятность развития устойчивости у патогенных грибов. Однако применимость полиеновых макролидов существенно ограничена достаточно выраженной токсичностью. Для снижения еще в 80-е годы прошлого столетия были созданы липосомальные формы амфотерицина Б. Тем не менее, такие конструкции также характеризуются рядом побочных эффектов со стороны пищеварительной, нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Поэтому такие препараты используются сейчас только для иммуносупрессивных больных. Выявление роли липидного матрикса в порообразующей активности полиеновых антибиотиков может иметь принципиальное значение для разработки инновационных липосомальных форм.

С целью снижения токсичности и увеличения эффективности действия полиенобогатых липосом проводится работа в трех направлениях: модификация липидного состава липосомальных форм, включение в состав малых молекул растительного происхождения, потенцирующих порообразующую активность амфотерицина Б и создание комбинированных препаратов, включающих два антибиотика с различным механизмом действия. Установлено, что наибольший интерес в плане снижения токсичности представляют липосомальные формы, включающие предшественник холестерина в биосинтетическом пути, 7-дигидрохолестерин, и растительный стерин, десмостерин. Показано, что флоретин-модифицированные амфотерицин-содержащие липосомы характеризуются большей эффективностью, выражающейся в величине утечки флуоресцентного маркера из везикул, имитирующих мембраны грибковых клеток, по сравнению с комплексами, не включающими флоретин или включающими биоханин А, генистеин и кверцетин. Одиночные полиеновые ион-проницаемые поры в бислоях, имитирующих состав мембран грибковых клеток, имеют симметричную вольт-амперную характеристику, что свидетельствует о функционировании симметричных амфотерициновых каналов, а, следовательно, о возможностях снижения пороговой концентрации антибиотика по сравнению с концентрациями, необходимыми для образования асимметричных полиеновых каналов. В результате определен оптимальный состав липосомальных форм амфотерицина Б, обеспечивающий их повышенное сродство к мембранам патогенных микроорганизмов и пониженное – к мембранам клеток млекопитающих.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-74-10023).

СИНТЕЗ ТРИФТОРМЕТИЛКАРБИНОЛОВ 4,5- α - ЭПОКСИМОРФИНАНОВОГО РЯДА

М.В. Зеленцова, И.В. Сандуленко, А.А. Амбарцумян, С.К. Мусеев

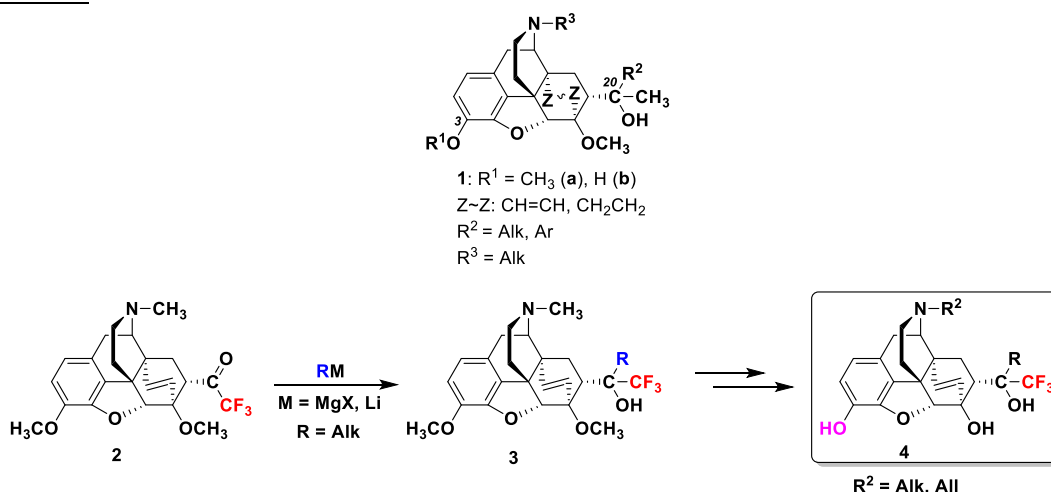
*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, ул. Вавилова, д. 28,
стр. 1, г. Москва, 119334, Российская Федерация; e-mail: zelentsova.maria@gmail.com*

Тевинолы **1a** и орвинолы **1b**, называемые часто соединениями Бентли по имени исследователя, внесшего основополагающий вклад в развитие химии алкалоидов этого типа [1], относятся к важнейшим типам лигандов опиоидных рецепторов и являются основой ряда лекарственных средств. На профиль физиологической активности тевинолов и орвинолов оказывают влияние заместители при атоме азота и в положении С(20), а также абсолютная конфигурация этого хирального центра. Кроме того, важным является наличие гидроксильной группы в положении С(3), так как орвинолы **1b** обычно проявляют более высокую активность, чем их метиловые эфиры **1a**.

Известно, что введение атомов фтора в физиологически активные соединения может изменять профиль их активности и выраженность эффекта [2]. Поэтому большой интерес представляет получение фторсодержащих орвинолов и их предшественников – фторсодержащих тевинолов – для последующего изучения влияния атомов фтора на взаимосвязь структура-активность в этих классах соединений.

Ранее в нашей лаборатории был получен трифтортевинон **2** – первый представитель фторсодержащих соединений Бентли [3]. В данной работе показано, что кетон **2** является удобным предшественником для получения серий фторсодержащих тевинолов **3** реакциями с металлоорганическими соединениями [4, 5]. Изучена диастереоселективность присоединения магний- и литийорганических соединений по карбонильной группе трифтортевинона, выделены индивидуальные С(20)-эпимеры спиртов **3**, а также продемонстрирована возможность функционализации этих соединений путем замены заместителей при атоме азота и проведением *O*-деметилирования с получением фторсодержащих орвинолов **4**.

Схема 1.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-23-01140).

Литература

- [1] K.W. Bentley, et al. // J. Am. Chem. Soc. – **1967**. – Vol. 89. – P. 3273-3280.
- [2] S. Purser, et al. // Chem. Soc. Rev. – **2008**. – Vol. 37. – P. 320-330.
- [3] Sandulenko I.V. et al. // ChemistrySelect. – **2016**. – Vol. 5. – P. 1004-1005.
- [4] Zelentsova M.V. et al. // Mendeleev Commun. – **2022**. – Vol. 32. – P. 97-99.
- [5] Sandulenko I.V. et al. // Org. Biomol. Chem. – **2023**. – Vol. 21. – P. 1440-1449.

КЛЕТОЧНАЯ ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ ГИСТОНДЕАЦЕТИЛАЗ НА ОСНОВЕ ФЛУОРОГЕННЫХ СУБСТРАТОВ

А.С. Земская, П.Н. Сольев, С.Н. Кочетков, М.В. Козлов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, ул. Вавилова, д. 32, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: a.zemskaja@mail.ru

В большом семействе цинк-зависимых гистондеацетилаз (HDAC) по субстратным и функциональным особенностям выделяют три важнейших класса: I, IIА, IIВ и IV. Белки этих классов являются мишенями для терапии раковых и вирусных заболеваний, а также метаболических нарушений, таких как стеатоз и диабет. Сила и селективность ингибиторов HDAC (HDACi) определяет механизмы их действия, и, следовательно, актуальной задачей является первоначальное определение этих двух важнейших характеристик. Существующие на данный момент методы либо не отражают реальный клеточный ответ на тестируемые соединения (*in vitro*, на рекомбинантных ферментах), либо являются дорогостоящими и трудоёмкими (*in cell*, вестерн-блот анализ).

В большинстве описанных методик определение селективности HDACi проводят в клеточных лизатах с добавлением лизин-содержащих флуорогенных субстратов [1]. Самыми популярными субстратами являются ацетильное и трифторацетильное Вос-защищенные производные лизина, конъюгированные с флуоресцентным аминокумарином (AMC): Вос-Lys(Ас)-АМС и Вос-Lys(Tfa)-АМС – субстраты HDAC класс I/IIВ и HDAC класс IIА, соответственно. Кроме того, опубликован пропионильный вариант субстрата - Вос-Lys(Pro)-АМС, который проявляет повышенное сродство к HDAC класса I. Последовательное использование этих трех субстратов позволяет определить селективность HDACi с точностью до класса. Мы разработали методику анализа с клетками гепатомы человека линии Huh7, таким образом, чтобы продукты деацетилирования каждого из исходных субстратов надежно детектировались в кондиционированной клеточной среде. Таким образом, создана тест-система для первичной оценки селективности ингибиторов функционально важных HDAC с точностью до класса. Было показано, что корректность определения селективности HDACi зависит от строения цинк-связывающей группы и размеров кэп-группы ингибиторов. Из литературных данных известно, что некоторые HDACi оказывают влияние на клеточный транспорт флуорогенных субстратов [2] и это затрудняет определение их селективности. В работе на примере известного HDACi Tubastatin А были изучены несколько возможных причин этой проблемы и предложен способ её решения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №23-24-00542 и №20-74-10121).

Литература

- [1] Potluri, V., Shandil, R.K., Gavara, R. et al. Discovery of FNDR-20123, a histone deacetylase inhibitor for the treatment of Plasmodium falciparum malaria. *Malar J*, 2020, 19, 365.
- [2] You, D., Richardson, J.R., Aleksunes, L.M. (2020). Epigenetic Regulation of MDR1 and BCRP Transporters by HDAC Inhibition. *Drug Metabolism and Disposition*, (), dmd.119.089953–. doi:10.1124/dmd.119.089953

МОНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО САЛЬПИНГООФОРИТА

В.А. Земскова

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ.

Особенностью сегодняшнего дня является установление сочетанных иммуно-метаболических расстройств при инфекциях, что обосновывает дополнительное назначение больным комбинации метаболитов с иммуномодуляторами.

Целью исследования было изучение клиничко-лабораторной эффективности комбинации базового лечения (Бл) хронического сальпингоофорита (ХСО) с комплексами метаболита микседола (Мк) с региональными иммуномодуляторами: суперлимфом (Бл+Мк+Сл), вифероном (Бл+Мк+Вф), кипфероном (Бл+Мк+Кф).

Под наблюдением находилось 109 больных ХСО, в среднем 39 лет и 30 здоровых лиц. Из них 25 чел. получали Бл, 22 - Бл+Мк, 20 - Бл+Мк+Сл, 20 - Бл+Мк+Вф, 22 - Бл+Мк+Кф.

Все пациенты до и после лечения обследовались с определением процента наличия 8 патологических клинических симптомов, бактериальной инфицированности генитальных выделений, 14 лабораторных маркеров воспаления (гематологических, цитокиновых, рутинных биохимических); 16 - иммунологических тестов (Т-В-зависимых, фагоцитарных), 13 метаболических - (продуктов свободнорадикального окисления субстратов и механизмов антиоксидантной защиты. Всего 51 показатель.

Установлено, что под влиянием Бл у пациентов снизилась частота клинических симптомов с 96 до 14%, при $P < 0,05$. Понятно, что на этом высоком фоне добиться достоверного повышения эффективности другими вариантами лечения не удалось: Бл+Мк - 14%, Бл+Мк+Сл - 2%, Бл+Мк+Вф - 2%, Бл+Мк+Кф - 1%.

Близкие результаты были получены при анализе вариаций параметров воспалительного синдрома. До лечения - 53%, после Бл - 14, Бл+Мк - 6%, Бл+Мк+Сл - 3%, Бл+Мк+Вф - 1%, Бл+Мк+Кф - 0%. При оценке иммунологических показателей больных с ХСО Бл и Бл+Мк не обусловили устранения иммунопатологии. В исходном периоде средний % измененных показателей составил - 63%, после использования двух вариантов терапии - 50 и 50%. Дополнительное назначение комплекса Бл+Мк+Сл, Бл+Мк+Вф, Бл+Мк+Кф обусловило успешную коррекцию расстройств от фонового и Бл, соответственно - на 32, 26, 32%, $P < 0,05$. Анализ метаболического статуса выявил неудовлетворительную коррекцию от исходного уровня (62%), от Бл, Бл+Мк (на 7-16%) и успешную - Бл+Мк+Сл, Бл+Мк+Вф, Бл+Мк+Кф - (на 31-24-39%).

Таким образом, Бл ХСО обеспечило высокий клиничко-противовоспалительный и неудовлетворительный иммуно-метаболический эффекты. Комбинация Бл с Мк оказалась неактивной, а с 3 вариантами региональной иммуномодуляции - высоко-эффективной.

СЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ ХИРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ Cu(II), Ni(II), Zn(II) И Co(III) ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ

Р.А. Зильберг, А.А. Селуянова, А.В. Шабля, Л.Ф. Масалимова

Уфимский университет науки и технологий, г. Уфа, e-mail: ZilbergRA@yandex.ru

Энантоселективные вольтамперометрические сенсоры (ЭВС) значительно расширяют возможности электрохимического анализа и открывают путь к анализу оптически активных веществ [1-2], что весьма актуально для фармацевтики и медицины. Так разработка ЭВС позволяет создавать недорогие и доступные портативные системы для контроля качества современных фармацевтических препаратов и биологически активных добавок без предварительной пробоподготовки; проводить анализ содержания активных компонентов фармацевтических препаратов в биологических жидкостях. Модифицирование поверхности электрода хиральным селектором является наиболее универсальным и простым способом в сравнении с прочими стратегиями формирования ЭВС. К сожалению, лишь небольшая часть хиральных селекторов обеспечивает требуемое сочетание характеристик – надежность распознавания энантиомеров, высокая чувствительность, воспроизводимость, доступность, стабильность и самое важное простота изготовления ЭВС. Поэтому создание новых хиральных селекторов и их апробирование в составе ЭВС представляется важной и актуальной задачей.

В силу своей доступности, низкой себестоимости и возможности регулирования свойств в широчайших пределах за счет модификации лигандного окружения крайне перспективными представляются комплексы переходных металлов на основе Cu(II), Ni(II), Zn(II) и Co(III) с органическими хиральными лигандами. Несомненно, что энантоселективность и прочие характеристики ЭВС определяются как структурой хирального лиганда, так и структурой самого комплекса, которая может меняться в зависимости от КЧ и природы металла комплексообразователя. Благодаря успехам синтетической органической химии и химии координационных соединений открываются широкие возможности регулирования свойств образующихся комплексов за счет формирования лигандов заданной структуры, что позволяет целенаправленно проектировать высокоселективные, устойчивые и стабильные во времени ЭВС. Мы разработали два типа сенсоров: композитные на основе стеклоуглеродных электродов [3-5] и пастовые электроды на основе Carbolblack C, модифицированные комплексными соединениями переходных металлов. Сенсоры успешно апробированы для распознавания и определения энантиомеров ряда биологически активных аналитов: пропранолола, атенолола, триптофана, тирозина, напроксена. Разработанные сенсоры обладают хорошими аналитическими характеристиками и позволяют определять энантиомеры в биологических жидкостях, в таблетированных формах, в рацемической смеси. Установлено, что комплексы переходных металлов, используемые в качестве хиральных селекторов стабильны в условиях эксперимента, и обеспечивают большую энантоселективность по сравнению с аминокислотами и диаминами при определении хиральных аналитов, например, напроксена, триптофана и пропранолола.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-23-00340 <https://rscf.ru/project/23-73-00340/>)

Литература

- [1]. Maistrenko, V. N. Enantioselective Voltammetric Sensors on the Basis of Chiral Materials / V. N. Maistrenko, R. A. Zil'berg // J. Anal. Chem. – 2020. – Vol. 75, No. 12. – P. 1514-1526. – DOI 10.1134/S1061934820120102. – EDN SRLPLA.
- [2]. Rational design of highly enantioselective composite voltammetric sensors using a computationally predicted chiral modifier / R. A. Zilberg, I. V. Vakulin, Yu. B. Teres [et al.] // Chirality. – 2022. – Vol. 34, No. 11. – P. 1472-1488. – DOI 10.1002/chir.23502. – EDN JWSNCA.
- [3]. Chiral selectors in voltammetric sensors based on mixed phenylalanine/alanine Cu(II) and Zn(II) complexes / R. A. Zilberg, T. V. Berestova, R. R. Gizatov [et al.] // Inorganics. – 2022. – Vol. 10, No. 8. – P. 117. – <https://doi.org/10.3390/inorganics10080117>. – EDN CLFIKF.
- [4]. Enantioselective Voltammetric Sensors Based on Amino Acid Complexes of Cu(II), Co(III), and Zn(II) / R. A. Zil'berg, L. R. Zagitova, I. V. Vakulin [et al.] // J. Anal. Chem. – 2021. – Vol. 76, No. 12. – P. 1438-1448. – DOI 10.1134/S1061934821120145. – EDN FJIVJ.
- [5]. Вольтамперометрический сенсор на основе аминокислотного комплекса меди (II) для определения энантиомеров триптофана / Р. А. Зильберг, Ю. Б. Терес, Л. Р. Загитова [и др.] // Аналитика и контроль. – 2021. – Т. 25, № 3. – С. 193-204. – DOI 10.15826/analitika.2021.25.3.006. – EDN YRSOSI.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПОИСК ГЕНОВ ЧЕЛОВЕКА, СВЯЗАННЫХ С ТЯЖЕСТЬЮ COVID-19, ПРИ ПОМОЩИ АНАЛИЗА ГЕНОМНЫХ И ТРАНСКРИПТОМНЫХ ДАННЫХ

С.М. Иванов,^{1,2} О.А. Тарасова,¹ А.А. Лагунин,^{1,2} В.В. Поройков¹

¹ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Погодинская ул., 10с8, г. Москва, 119121, Российская Федерация; ²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова 1с1, г. Москва, 117997, Российская Федерация; e-mail: smivanov7@gmail.com

Тяжесть клинических проявлений COVID-19 в основном определяется индивидуальными особенностями пациентов, включая генетические полиморфизмы [1]. Целью данной работы являлась идентификация ключевых генов человека, изменение функции которых влияет на тяжесть клинических проявлений коронавирусной инфекции. Для этого был выполнен сочетанный анализ геномных и транскриптомных данных с использованием различных методов биоинформатики.

На основе анализа общедоступных данных из COVID-19 host genetics initiative (<https://www.covid19hg.org/>) было идентифицировано 3625 однонуклеотидных полиморфизмов, коррелирующих со степенью тяжести COVID-19.

С использованием инструмента Variant Effect Predictor (<https://www.ensembl.org/Tools/VEP>) и данных по локусам количественных признаков (<https://genetics.opentargets.org/>) были идентифицированы полиморфизмы, ассоциированные как с аминокислотными заменами, так и с изменением транскрипции генов. Идентифицированные 3625 полиморфизмов были таким образом ассоциированы с 221 геном. Большая часть полиморфизмов предположительно влияет на связывание транскрипционных факторов в энхансерах и промотерах генов и связана с изменением уровня их транскрипции в разных органах и тканях. Мы выполнили анализ профилей транскрипции в различных клетках крови, легких и головного мозга, полученных от пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 и доступных в базе данных GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>). В результате было обнаружено, что транскрипция 221 гена меняется по-разному в зависимости от степени тяжести COVID-19.

При помощи платформы Genome Enhancer [2] (<https://ge.genexplain.com/>) нами были идентифицированы транскрипционные факторы и их комплексы, связывание которых с регуляторными участками предположительно вызывает изменение транскрипции 221 гена при COVID-19. На основе полученной информации были также идентифицированы мастер-регуляторы – белки на вершине сигнальной сети, ответственные за изменение активности транскрипционных факторов и наблюдаемое изменение транскрипции генов. Мы обнаружили, что многие из 221 генов являются мастер-регуляторами и влияют на свою собственную транскрипцию. Эти гены предположительно кодируют наиболее важные, ключевые белки, изменение функций которых определяет развитие более тяжелых форм COVID-19. Это белки, регулирующие врожденный и адаптивный иммунные ответы, включая интерфероны, интерлейкины, хемокины и их рецепторы, а также белки сигнальных путей, белки, связанные с клеточным транспортом, функционированием митохондрий, транскрипцией, сплайсингом и трансляцией. Идентифицированные в рамках данной работы гены и белки могут служить основой для разработки подходов к терапии тяжелых форм COVID-19, и, возможно, других вирусных инфекций.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021 - 2030 годы) (№ 121102900156-6).

Литература

- [1] A. Ishak, M. Mehendale, M.M AlRawashdeh et al. // Gene, **2022**. – Vol. 836. – 146674.
[2] A. Kel, U. Boyarskikh, P. Stegmaier et al. // BMC Bioinformatics, **2019**. – Vol. 20. – 119.

ВЛИЯНИЕ КОЭНЗИМА Q10 НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ И ТАКСОНОМИЧЕСКИЙ СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ У КРЫС

**А.Ю. Иванова^{1,2}, И.В. Широков³, С.В. Тоцаков⁴, О.Н. Оболенская¹, С.С. Марьясина¹,
О.С. Медведев^{1,2}**

¹Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова, г. Москва;

²Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, г. Москва; ³Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана, Москва; ⁴Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва;
e-mail: glf-inastya@yandex.ru

Коэнзим Q10 (CoQ10) хорошо известное биологически активное соединение бензохиноновой структуры. Основная роль CoQ10, как кофактора для комплексов I, II и III в электронно-транспортной цепи в митохондриях, заключается в его способности синтезировать аденозинтрифосфат (АТФ), а также связывать свободные радикалы, предотвращая образование и распространение перекисного окисления липидов (ПОЛ) в клеточных мембранах.

Биодоступность при приеме CoQ10 *per os* составляет около 2-3%. Повышенные концентрации CoQ10 в просвете кишечника могут создавать условия для изменения состава микробиоты кишечника, влияя на уровень биомаркеров ее функциональной активности. Показано, что физиологическая роль убихинона у бактерий состоит в регуляции энергетического обмена, экспрессии генов, предотвращении окислительного стресса (Biochim. Biophys. Acta - Bioenerg.2020,1861, doi:10.1016/j.bbabi.2020.148259). Влияние CoQ10 на микробиоту кишечника, как дополнительный компонент в реализации его антиоксидантных свойств, изучено недостаточно.

В настоящем исследовании изучались эффекты перорального приема CoQ10 в дозе 30 мг/кг в течение трех недель на таксономический состав микробиоты кишечника у крыс, на уровень водорода (H₂), метана (CH₄), короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и триметиламина (ТМА).

Исследование было проведено на 22 аутбредных самцах-крысах линии Wistar (210-230 г). Животные были рандомизированы на три группы. Группа 1 «Контроль» - введение очищенной воды; группа 2 «Носитель» - введение растворителя «Кудесан форте» (ООО «Русфик», Recordati S.p.A., Италия); группа 3 «Коэнзим Q10»: введение коэнзима Q10 30 мг/кг/день в составе препарата «Кудесан Форте» (ООО «Русфик», Recordati S.p.A., Италия). Продолжительность введения исследуемых веществ составила 21 день. До начала эксперимента и после 21 дня воздействия исследуемых веществ у всех животных проводили лактулозный дыхательный тест для оценки уровня газообразных метаболитов (H₂ и CH₄) в воздушной пробе, в образцах фекалий и плазме крови определяли концентрации CoQ10, КЦЖК; в образцах фекалий определяли состав микробных сообществ методом высокопроизводительного 16S секвенирования, уровень ТМА.

Прием CoQ10 в течение 21 дня приводил к увеличению концентрации водорода в выдыхаемом воздухе в 1,83 раза (p=0,02), увеличению суммарной концентрации КЦЖК (ацетат, пропионат, бутират) в кале на 63% (p=0,02), увеличению бутирата в кале на 126% (p=0,04), снижению уровня ТМА в кале в 6,56 раз (0,03), повышению относительной представленности *Ruminococcus* в 2,4 раза (p=0,0003) и *Lachnospiraceae AC 2044 group* в 7,6 раз (p=0,005), уменьшению относительной представленности *Helicobacter* в 2,8 (p=0,02).

Исследование подтверждает наличие положительной обратной связи с участием микробиоты кишечника при приеме CoQ10, которая включает повышение образования водорода в кишечнике – всасывание в кровь – оказания усиливающего, стимулирующего действия CoQ10 на уровне митохондрий.

ОЦЕНКА МЕХАНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ КРЫС С ВАЛЬПРОАТНОЙ МОДЕЛЬЮ АУТИЗМА

Д.В. Иванова, А.У. Зиганшин

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

Репродуктивная система людей, страдающих аутизмом, остаётся мало изученной. Это связано с тем, что большинство исследований расстройства аутистического спектра (РАС) были сосредоточены на диагностике и лечении детско-подростковой группы, и лишь немногие работы посвящены взрослым людям с РАС.

Для исследования РАС в экспериментальных условиях используют животных с моделью аутизма, и наиболее популярной является вальпроатная модель. Ранее нами было показано, что у потомства самок крыс, которым во время беременности вводили вальпроевую кислоту, в возрасте 3 и 9 месяцев значительно изменялась механическая активность двенадцатиперстной, подвздошной кишки, мочевого пузыря и семявыносящего протока.

Целью данной работы являлось изучение сократительной активности изолированной матки крыс с вальпроатной моделью аутизма (ВМА) в возрасте 3 и 9 месяцев.

Использовался фармакологический метод оценки механической активности изолированных тканей. Эксперименты проводились с использованием изометрического датчика механической активности FSG-01 (Linton, Великобритания). Запись проводили на компьютере с помощью программы MP100 WSW Data Acquisition System. Интерфейс программы разработан компанией Biopack (Великобритания). Математическую и статистическую обработку полученных результатов выполняли с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics 26.0. Сравнение групп проводили с использованием непараметрического U критерия Манна—Уитни. Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверными считали различия при $p < 0.05$.

Результаты. Неселективный агонист P2X-рецепторов α, β -метилена АТФ в концентрациях 10^{-7} - 10^{-5} М вызывал сокращения препаратов матки крыс. У опытных животных с ВМА в возрасте 9 месяцев сокращения, вызванные этим агонистом, были в среднем в два раза меньше по сравнению с контрольными, тогда как у крыс в возрасте 3 месяцев статистически значимые различия были найдены только в одной концентрации α, β -метилена АТФ (10^{-6} М). Сходные изменения были обнаружены при применении другого агониста P2X-рецепторов β, γ -метилена АТФ. Достоверные изменения сократительной матки 3-месячных крыс с ВМА нами обнаружены при использовании этого агониста в концентрации 10^{-5} М, а у 9-месячных крыс - в концентрациях 10^{-7} и 10^{-5} М. Холиномиметик карбахолин в концентрациях 10^{-7} - 10^{-5} М вызывал концентрационно-зависимые сокращения изолированных мышц матки крыс обоих возрастов. У крыс с ВМА в возрасте 3 месяца сокращения матки не имели достоверных различий с контролем. У опытных крыс 9-ти месяцев происходило значительное снижение ответа (в среднем в 2 раза) препаратов матки на воздействие карбахолина, по сравнению с контрольной группой животных. Низкочастотная стимуляция электрическим полем (СЭП, 1-10 Гц) приводит к частото-зависимым сократительным ответам изолированных препаратов матки крыс. Мы не обнаружили достоверных различий в сокращениях матки крыс обоих возрастов, вызванных СЭП, в двух группах животных.

Выводы. В нашем исследовании обнаружены нарушения сокращения матки крыс с ВМА в возрасте 9 месяцев, и некоторые изменения сократимости матки у крыс 3 месяцев. Это может указывать на то, что пациенты с аутизмом в более взрослом возрасте могут иметь проблемы с репродуктивной системой, которые могут сказаться на фертильности таких пациентов. В виду того, что большинство исследований этого заболевания сосредоточены на анализе проблем у детей, наша работа подчеркивает важность работы с этими пациентами и в более старшем возрасте.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 22-25-00030.

ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГИДРОЛИЗУЕМЫХ ТАННИНОВ ИЗ ЛИСТЬЕВ *HIPPORHAE RHAMNOIDES* НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ HeLa

Д.С. Кабанов,¹ Т.А. Рубцова²

¹ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, ул. Грина, д. 7, стр. 1, г. Москва, 117216 Российская Федерация;

²Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова в составе ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российского технологического университета», просп. Вернадского, д. 78, г. Москва, 119454 Российская Федерация; e-mail: kabanovd1@rambler.ru

Природный комплекс фенольных соединений, изолированный 50% водным ацетоном из листьев облепихи крушиновидной (*Hipporhae rhamnoides* L.) состоит, в основном, из гидролизуемых таннинов (ГТ), таких как гипофаенины, казуаринин, стахиурин, казуариктин и эллаговой кислоты [1]. Показано выраженное противовоспалительное действие ГТ из *H. rhamnoides* при воспалении, вызванном у человека наиболее вирулентными штаммами вируса гриппа [1, 2]. ГТ из растительного сырья оказывают терапевтическое действие при различных заболеваниях у человека [3, 4]. Цель: определить цитотоксическое действие ГТ из листьев *H. rhamnoides* на опухолевые клетки аденокарциномы шейки матки человека – HeLa (коллекции ФГБНУ ВИЛАР РАН и ИБР РАН) через 24 ч, 48 ч и 72 ч инкубации, с помощью желтой соли тетразолия (метод МГТ) [5]. Концентрации ГТ: 0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 и 5.0 мг/мл. Дополнительные контрольные образцы: клетки HeLa, инкубированные с экстрагентом (высушенный 50% водный ацетон в 0.9% NaCl) или с растворителем (диметилсульфоксид, ДМСО 0.05% в 0.9% NaCl). Позитивный контроль – противоопухолевый препарат доксорубин (1.5 мкг/мл). Показано, что через 24 ч в ответ на ГТ (0.5 мг/мл) погибает 50% клеток HeLa ($IC_{50}=0.5$ мг/мл; $p<0.01$), тогда как увеличение концентрации ГТ (5.0 мг/мл) вызывает снижение цитотоксического действия (30%; $p<0.001$). В ответ на применение 50% раствора ацетона погибало 40% клеток (24 ч; $p<0.001$) и в ответ на ДМСО – 40% ($p<0.01$). Через 48 ч и 72 ч инкубации величина IC_{50} для ГТ и клеток HeLa не изменялась (0.5 мг/мл; $p<0.01$). Практически полная гибель опухолевых клеток происходила в ответ на ГТ в концентрациях 2.0 мг/мл (48 ч), а также и при более высоких концентрациях 3.0–5.0 мг/мл (72 ч). Не наблюдалось гибели клеток в ответ на применение 50% водного ацетона (48 ч и 72 ч), тогда как гибель клеток в ответ на ДМСО была, по-прежнему, существенной – 40% (48 ч и 72 ч). Значение IC_{50} для доксорубина определено как 1.5 мкг/мл ($p<0.01$; 48 ч). Эта концентрация доксорубина приводила к гибели 90% клеток через 72 ч инкубации. Показано, что ГТ из листьев *H. rhamnoides* проявляет выраженное цитотоксическое действие на опухолевые клетки HeLa с $IC_{50}=0.5$ мг/мл ($p<0.01$). Противоопухолевый препарат доксорубин оказывает более сильное цитотоксическое действие на клетки HeLa с $IC_{50}=1.5$ мкг/мл ($p<0.01$). Растворитель ДМСО в концентрации 0.05% вызывает существенную гибель клеток (40%; $p<0.01$), что указывает на необходимость в снижении его концентрации. Таким образом, ГТ из листьев *H. rhamnoides* могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения механизмов их биологической активности с целью создания нового противоопухолевого лекарственного средства.

Работа выполнена согласно НИР по темам FGUU-2022-0013 и FGUU-2022-0014.

Литература

- [1] J. Suvanto, P.T. Tahtinen, S. Valkamaa et al. // J. Agric. Food Chem. – 2018. – V. 66. P. 613–620.
- [2] Л.Д. Шипулина, С.А. Вичканова, О.П. Шейченко, О.Н. Толкачев // Патент RU2118163C1. – 1994.
- [3] J. Moilanen, M. Karonen, P. Tahtinen et al. // Phytochem. – 2016. – Vol. 125. – P. 65–72.
- [4] H.-F. He // Front. Nutr. – 2022. – Vol. 9. – P. 888892.
- [5] P.R. Twentyman, M. Luscombe // Br. J. Cancer. – 1987. – V. 56. – P. 279–285.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФИТОПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ ФАРМРАЗРАБОТКИ АФС И ГЛФ НА ОСНОВЕ АВРАНА ЛЕКАРСТВЕННОГО

Т.Ю. Калюта, А.С. Федонников

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ул. Большая Казачья, 112, г. Саратов, 410012, Российская Федерация

В ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России проводится фармацевтическая разработка, перспективная для коммерциализации: создан экстракт лекарственного растения *Gratiola officinalis*, который в исследованиях *in vivo* на животных показал себя потенциальным препаратом для сферы онкологии. Проведена лабораторная разработка активных фармацевтических субстанций (АФС) «Аврана лекарственного экстракт сухой» и «Аврана лекарственного экстракт густой», подготовлен и утвержден лабораторный регламент получения этих АФС, завершен трансфер технологии производства двух АФС в промышленные условия (GMP), подготовлен и утвержден опытно-промышленный регламент (ОПР) производства двух АФС и на площадке фармацевтического предприятия АО «Фармцентр ВИЛАР». Проведена разработка состава нескольких ГЛФ в лабораторных условиях, — капсулы из АФС «Аврана лекарственного экстракт густой» и таблетки по 125 мг, 250 мг из АФС «Аврана лекарственного экстракт сухой», обоснован выбор готовой лекарственной формы (ГЛФ) таблетки 125 мг, для клинического исследования, завершен трансфер технологии производства ГЛФ в промышленные условия (GMP) АО «Фармцентр ВИЛАР», подготовлен и утвержден опытно-промышленный регламент (ОПР) производства ГЛФ и на площадке фармацевтического предприятия АО «Фармцентр ВИЛАР» наработаны серии ГЛФ в количествах, достаточных для проведения клинического исследования I фазы. Подготовлен и утвержден лабораторный регламент (ЛР) производства ГЛФ (капсулы 330 мг) в условиях опытной лаборатории, наработаны три серии ГЛФ, в количествах, достаточных для проведения дальнейших фармацевтических разработок, запланированных на 2023 год, проведена оценка ресурсов сырья Аврана лекарственного в Саратовской области, организованы процессы сбора, заготовки и хранения сырья по фармакопейным требованиям, разработан ОПР заготовки сырья и ТУ. Разработаны и валидированы методики количественного определения активных веществ в сырье, АФС и ГЛФ. Полученные результаты легли в основу нормативных документов качества на траву Аврана лекарственного, АФС и АФС, а также ГЛФ и ГЛФ, которые в будущем станут составной частью регистрационного досье, и необходимы для продолжения разработки лекарственного препарата.

АНАЛИЗ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ БЕЛКОВ ОСНОВНОЙ ПОМПЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ AcrAB-TolC ИЗ *ESCHERICHIA COLI*

М.В. Каракозова^{1,3}, В.Н. Ралдугина², П.А. Назаров¹

¹ НИИ Физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; ² Факультет биоинженерии и биоинформатики, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; ³ Центр наук о жизни, Сколковский институт науки и технологий, Москва

Транспортеры (помпы) множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) являются краеугольным камнем защиты бактерий от антибиотиков. Помпы МЛУ составляют основу неспецифической защиты бактерий, в то время как модификация мишени лекарственного средства, инактивация лекарственного средства, переключение мишени или секвестрация мишени - специфическая линия их защиты. Сформированная помпами МЛУ неспецифическая защита формирует барьер, препятствующий попаданию антибактериальных веществ внутрь клетки, что является основным фактором, определяющим устойчивость бактерий.

В настоящее время известно шесть семейств помп МЛУ: MFS (major facilitator superfamily), MATE (multidrug and toxin extrusion), SMR (small multidrug resistance), RND (resistance-nodulation-cell division), PACE (proteobacterial antimicrobial compound efflux) и семейство ABC-транспортеров (ATP-binding cassette). ABC-транспортеры напрямую используют энергию АТФ для осуществления транспорта, тогда как остальные пять семейств являются вторичными активными транспортерами, использующими электрохимическую энергию трансмембранного потенциала.

TolC-содержащие транспортеры грамотрицательных бактерий являются обособленной группой из 8 транспортеров семейств RND, ABC и MSF, которые объединены одной особенностью - в составе каждого из них содержится порин наружной мембраны TolC. Одной из наиболее изученных помп МЛУ является помпа AcrAB-TolC (или AcrABZ-TolC) бактерии *E. coli*. Помпа AcrAB-TolC имеет довольно большую субстратную специфичность, откачивает субстраты из внутренней мембраны бактерии и периплазматического пространства и является основной помпой МЛУ для *E. coli* и близкородственных видов.

Исследование последовательностей помп представляет важную задачу понимания процессов образования новых клинических изолятов-супербактерий, так как резистентность за счёт оттока занимает важное место в общем числе резистентных бактерий, возникающих в следствии антибиотикотерапии. Считается, что гены, кодирующие помпы МЛУ, вариабельны и относятся к так называемым генам «роскоши», т. е. предназначены для адаптации бактерий к изменению окружающих условий. Однако анализ последовательностей AcrA, AcrB и TolC у основных лабораторных штаммов показал, что штаммы из разных стран, культивируемые в лабораториях уже долгое время, имеют удивительную консервативность последовательностей белков помпы AcrAB-TolC.

В настоящей работе мы продолжили исследования последовательности белков AcrA, AcrB и TolC среди всех известных штаммов *E. coli*, выявили несколько консенсусных последовательностей, нашли все мутации и определили их частоты, рассчитали частоты замен аминокислот и получили исчерпывающую информацию о мутациях, влияющих на структуру помпы AcrAB-TolC.

Данная работа поддержана грантами РФФИ № 20-015-00537 и РНФ № 22-15-00099.

С–Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ВОЗОБНОВЛЯЕМЫХ ФУРАНОВЫХ ПЛАТФОРМ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Б.Я. Карлинский,^{1,2} С.В. Евсеев,¹ А.М. Черницкий,¹ А.В. Вавина,² В.П. Анаников²

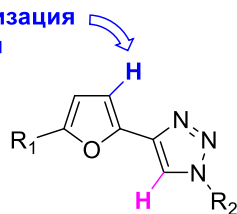
¹Тулский государственный университет, пр. Ленина, д. 92, г. Тула, 300012, Российская Федерация; ²Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Ленинский пр., д. 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: karbo@ioc.ac.ru

Фурановые «соединения-платформы», получаемые в ходе каталитической деполимеризации и дегидратации природных углеводов, являются перспективными возобновляемыми предшественниками для получения аналогов широкого ряда биологически активных гетероциклов, таких как фуросемид, нифурател, фурацилин и другие нитрофураны [1]. Помимо возможности модификации боковых цепей фурановых платформ, также представляет интерес и разработка новых каталитических методов для введения дополнительных фармакофорных фрагментов путём функционализации самого фуранового гетероцикла, как с использованием направляющих групп, так и без их участия [2].

Ранее нами был разработан доступный метод для каталитической С–Н функционализации 2,5-диформилфурана, позволяющий арилировать фурановый фрагмент с использованием широкого ряда электроноакцепторных и электронодонорных арилгалогенидов [3]. В настоящий момент ведется работа по «клик»-установке триазола в качестве направляющей группы для последующей направленной функционализации фуранового ядра. Поскольку сам триазол также может выступать интересным объектом для С–Н функционализации, была разработана каталитическая система для введения арильных заместителей в этот фармакофорный и биомиметичный фрагмент (Схема 1) [4].

Схема 1.

Направленная функционализация неактивной С–Н связи



Ненаправленная функционализация реакционноспособной С–Н связи

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-00074).

Литература

- [1] C. Espro, E. Paone, F. Mauriello, R. Gotti, E. Uliassi, M.L. Bolognesi, D. Rodríguez-Padrón, R. Luque // *Chem. Soc. Rev.* – **2021**. – Vol. 50. – P. 11191-11207.
 [2] B.Y. Karlinskii, V.P. Ananikov // *ChemSusChem.* – **2021**. – Vol. 14. – P. 558-568.
 [3] B.Y. Karlinskii, A.Y. Kostyukovich, F.A. Kucherov, K.I. Galkin, K.S. Kozlov, V.P. Ananikov // *ACS Catal.* – **2020**. – Vol. 10. – P. 11466-11480.
 [4] B.Y. Karlinskii, S.V. Yevseyev, A.M. Chernitsky, A.V. Vavina, V.P. Ananikov // Unpublished results.

УНИВЕРСАЛЬНАЯ КОНЦЕПЦИЯ СИНТЕЗА ПОЛИАЗАПОЛИЦИКЛОВ ТЕТРАЦЕНОВОГО, ФУАЗАНОВОГО И ФЛУОРЕНОВОГО РЯДА

В.Ю. Кирсанов, Е.Б. Рахимова

*Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение ФГБНУ
«Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук», пр.
Октября, д. 141, г. Уфа, 450075, Российская Федерация; e-mail: zorge31-3@mail.ru*

Химия гетероциклических соединений занимает значительное место в органической химии и является для исследователей неисчерпаемой областью новых знаний и практических решений. В развитии исследований по направленному синтезу новых представителей гетероциклов пергидротетраценового и фуразанового ряда нами была изучена однореакторная циклоконденсация функционально-замещенных циклоалкиламинов и (гет)ариламинов с формальдегида и тетраазапергидротетрацена (схема 1), а также с тетраазадифуразанодекалином (схема 2). Серия новых полиазаполициклов фуразанового ряда была изучена на противоопухолевую активность *in vitro*.

Схема 1.

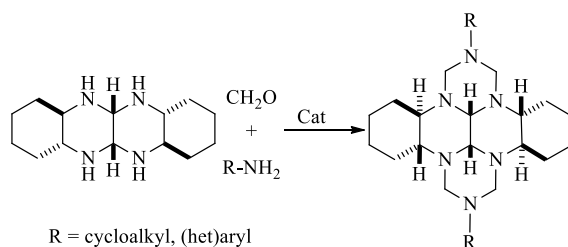
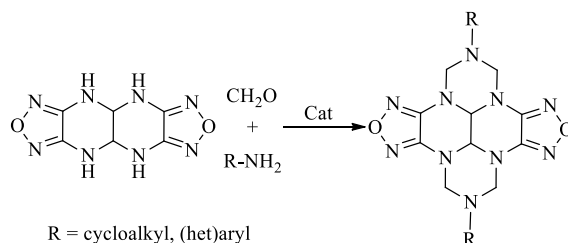
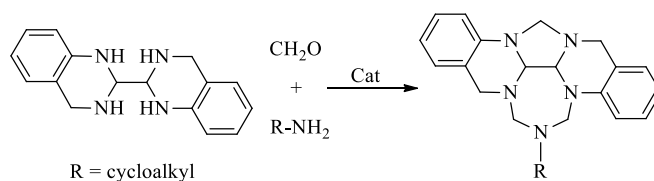


Схема 2.



В синтезе пергидротетраценовых и фуразановых полигетероатомных систем, в роли исходных «строительных блоков», использовались конденсированные тетрациклы, содержащие в геминальном положении вторичные аминогруппы, открытые для электрофильной атаки со стороны различных циклоаминометилирующих реагентов. С целью выяснения возможности применения в качестве «стартовой молекулы» гетероциклических систем с изолированной структурой, нами было изучено взаимодействие циклоалкиламинов с формальдегидом и гидробихиназолином (схема 3).

Схема 3.



Таким образом, нами представлена эффективная и универсальная концепция построения ранее неизвестных конденсированных полигетероатомных циклических систем.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 25-73-00151).

МОДУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ КОМПЛЕКСОВ ЭНДОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИПИРИДИНОВЫХ ЛИГАНДОВ И ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАЗОЛА НА Р-ГЛИКОПРОТЕИН

Л.С. Ключова¹, Ю.А. Голубева², Е.А. Ермакова², Е.В. Лидер²

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (НИИМББ ФИЦ ФТМ), Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2/12

²Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (ИНХ СО РАН), Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 3

Р-гликопротеин (Р-гр, ABCB1, MDR1) является представителем ABC-транспортеров, который играет огромную роль в фармакокинетическом профиле лекарств, взаимодействии лекарств, а также в развитии множественной лекарственной устойчивости. Р-гр ограничивает внутриклеточное накопление субстратов, препятствуя притоку и способствуя оттоку широкого спектра соединений. Активность и экспрессия Р-гликопротеина может меняться под воздействием различных химических веществ, поэтому анализ опосредованного Р-гр оттока субстратов является неотъемлемой частью скрининга кандидатов в лекарственные препараты.

В данном исследовании был получен и охарактеризован ряд комплексов эндогенных металлов, таких как Cu(II), Mn(II) и Co(II) на основе полипиридиновых лигандов и производных тетразола, которые потенциально могут являться перспективными противоопухолевыми агентами. Для всех соединений методом фенотипического скрининга была проведена оценка цитотоксических и цитостатических эффектов в отношении опухолевых клеток человека (Нер-2, НерG2 и MCF-7) и неопухолевых фибробластов MRC-5 как в 2D-, так и в 3D-моделях *in vitro*. Соединения с ярко-выраженной цитотоксической активностью и высоким индексом селективности были протестированы на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам Р-гликопротеина для оценки потенциала преодоления возможной лекарственной устойчивости. Влияние исследуемых соединений на Р-гликопротеин оценивали на клетках карциномы гортани человека Нер-2, а также на клетках Нер-2С, устойчивых к воздействию цисплатина. Клетки Нер-2С получали путем культивирования и селекции клеток Нер-2 в условиях возрастающего градиента концентрации цисплатина. Экспрессию Р-гр оценивали с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени и вестерн-блоттинга. Для определения транспортной способности Р-гликопротеина использовали анализ внутриклеточного накопления флуоресцентного красителя кальцеина-АМ – субстрата Р-гр.

По данным многопараметрического скрининга отобраны соединения-лидеры для дальнейшей оптимизации их структур с целью достижения оптимальной эффективности, необходимых фармакокинетических и фармакодинамических параметров.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-73-10207).

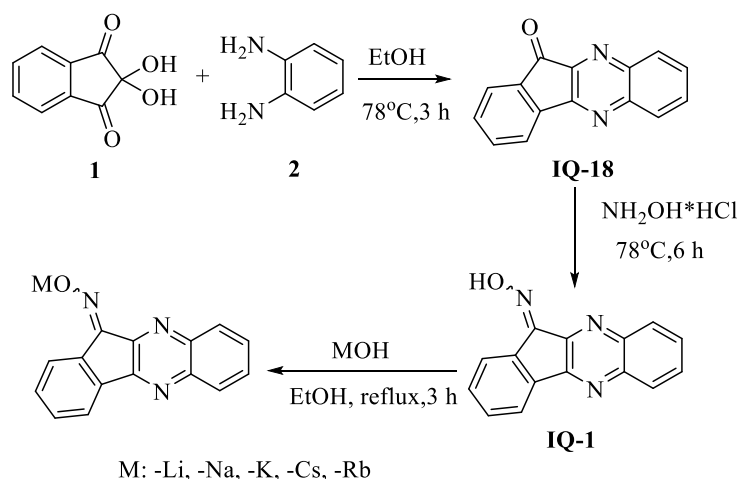
СОЛИ ЩЕЛОЧНЫХ МЕТАЛЛОВ НА КАРКАСЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

А.Р. Коврижина,¹ П.И. Кокорина¹, А.И. Хлебников¹, Н.В. Даниленко¹, Е. В. Плотников¹

¹*Томский политехнический университет, Томск, 634050, Российская Федерация; e-mail: anaskowry@gmail.com*

Щелочные металлы образуют множество различных солей со всеми распространенными анионами. Соединения щелочных металлов находят широкое применение в фармакологии, химической промышленности, в тонком органическом синтезе и координационной химии, а соли рубидия и цезия используются в ядерной медицине [1]. Соединения, содержащие связь C=N, присоединенную к гетероциклическому остову, проявляют разнообразные химические свойства и фармакологическую активность. Ярким примером таких соединений является 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксим (**IQ-1**). Поскольку оксимы могут образовывать комплексы с ионами различных металлов, а ион-хелатирующие свойства лигандов могут влиять на их биологическую активность, мы решили получить ряд солей щелочных металлов (оксиматов) на каркасе **IQ-1** (Схема 1), изучить их растворимость и цитотоксичность.

Схема 1.



В спектрах ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) конечных продуктов отсутствует синглет оксимного протона. Химические сдвиги сигналов для солей отличаются примерно на 0,1 и 0,2 м.д. от соответствующих сдвигов для кетона **IQ-1** и **IQ-18**, соответственно. Кроме того, соли характеризуются высокими температурами плавления (>300 °C), которая отличается от температур плавления исходных реагентов (195-200 °C для **IQ-18**, 274-276 °C для **IQ-1**). По результатам изучения растворимости можно сделать вывод, что соли **IQ-1** имеют более высокую растворимость в воде, чем исходный оксим (**IQ-1**), что, в свою очередь, свидетельствует о большей биодоступности. Предварительно установлено, что в концентрациях 25 мкМ, 12,5 мкМ и 6,25 мкМ исследуемые образцы оказывают дозозависимое цитостатическое действие на клетки рака предстательной железы линии РС-3 так как наблюдается торможение клеточного роста без гибели клеток. Морфологически клетки сохраняли свою форму, а количество погибших клеток соответствовало контрольной группе.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственной программы «Приоритет-2030» (проект ТПУ Приоритет-2030-НИП/ИЗ-009-0000-2023). Исследование растворимости солей поддержано Российским научным фондом (проект № 232300460).

Литература

[1] Greenwood N. N., Earnshaw A. Chemistry of the Elements. – Elsevier, 2012.

ПОЛИПЕПТИДНЫЕ ТОКСИНЫ ДЛЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНЕ

М.Н. Терешин¹, Д.М. Павленко¹, В.В. Бритиков², Е.В. Лейченко^{3,4}, С.А. Козлов¹

¹*ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН*

²*Государственное научное учреждение Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси*

³*ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН*

⁴*Институт биотехнологии, биоинженерии и пищевых систем, Дальневосточный федеральный государственный университет
электронная почта: serg@ibch.ru*

Сегодня стоит актуальная задача по внедрению новых медицинских препаратов в практику, которая может быть решена только путем последовательного изучения молекул кандидатов в фундаментальных медицинских исследованиях, доклинических испытаниях и, наконец, в испытаниях в клинике. Важно всегда не упускать из виду то, что качество препарата по мере прохождения этой последовательности внедрения должно повышаться, а себестоимость получения активной фармакологической субстанции при этом может превысить рациональную границу. Успехи развития биотехнологии в последнее время позволяют получать препараты полипептидной природы нужного качества и достаточно выгодно. При получении терапевтических полипептидов биотехнологическим методом можно сохранить природную аминокислотную последовательность, исключить использование опасных химических веществ в производственном процессе, применять направленную модификацию отдельных аминокислотных остатков, и, самое важное, сделать синтез масштабируемым. Биотехнология рассматривается, в том числе, как платформа для производства активных компонентов природных ядов, также называемым токсинами. Цитотоксины и антимикробные полипептиды природных ядов позиционируются сегодня в медицинских исследованиях как средства для терапии онкологических заболеваний и средства борьбы с острыми инфекционными заболеваниями. Однако токсины могут быть эффективными анальгетиками для борьбы с патологическими болевыми синдромами. Специальные подходы для их получения в прокариотических системах экспрессии разрабатываются для защиты клеток хозяина и для обеспечения правильной укладки конечного полипептида, но не всегда выбранное решение может быть пригодным для масштабирования в промышленное производство. Преодоление узких производственных моментов для получения токсинов позволит активнее продвигать такие молекулы в область практической медицины и ветеринарии.

Работа поддержана грантом РФФИ 20-54-81015 ЕАПИ_т и Программой Приоритет 2030: Науки о жизни.

"МЯГКИЕ" НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ И МАЛЫХ МОЛЕКУЛ

**В.А. Коржиков-Влах^{1,2}, А.Р. Аликпарова¹, М.А. Казак¹, Т.Б. Тенникова¹,
Е.Г. Коржигова-Влах²**

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии, Петергоф, Университетский пр. 26; ² Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Большой пр., 31, В.О.; e-mail: v_korzhiakov@mail.ru

Современные методы молекулярной биотехнологии предоставляют уникальные возможности для регулирования экспрессии белков за счёт использования различных генетических конструкций. При моногенных заболеваниях, обусловленных мутацией одного гена, происходит нарушение транскрипционных и трансляционных процессов, что, в свою очередь, обуславливает прекращение или уменьшение синтеза необходимого белка или же изменение его структуры и функциональности. Для восстановления нормального функционирования организма в данном случае необходимо использовать плазмидные ДНК (пДНК), содержащие необходимые гены для синтеза правильно работающего белка. Для создания вакцин или временного увеличения экспрессии нужного белка в организме можно использовать матричные РНК (мРНК). Помимо возмещения недостатка функциональной формы недостающего или дефектного белка при многих заболеваниях (рак, сосудистые патологии, воспаления и др.) патологическое состояние, напротив, обусловлено гиперпродукцией того или иного белка. Например, в случае некоторых онкологических заболеваний и при глаукоме происходит перепроизводство фактора роста эпителия сосудов (VEGF). В подобных случаях перспективно использовать терапевтические системы на основе малых интерферирующих РНК, способных индуцировать уничтожение мРНК гиперэкспрессирующегося гена, снижая тем самым уровень его трансляции и, соответственно, количество белка, вызывающего патологию.

Методы получения и тестирования указанных выше молекулярно-биологических конструкций на основе нуклеиновых кислот достаточно хорошо изучены. Основной и до конца нерешенной проблемой является доставка данных конструкций внутрь клетки. Доставка может осуществляться с помощью вирусных систем (аденовирусы, лентивирусы и др.) и невирусных носителей липидной или полимерной природы. При этом полимерные носители обладают более высокой стабильностью при хранении и обеспечивают широкие возможности для химической модификации с целью варьирования биологических свойств.

Весьма интересными вариантами полимерных носителей являются полиплексы, а именно интеполиэлектролитные комплексы нуклеиновых кислот, позволяющие интенсифицировать проникновение комплексов внутрь клеток. При этом, данный вид наночастиц можно отнести к «мягким» наночастицам (наногелям), в противовес полимерным наносферам на основе поли(молочной кислоты). Особенностью «мягких» наночастиц является способность к инкапсулированию биологических макромолекул. Тем не менее, развитие научной области, занимающейся системами доставки лекарств, в последнее время идёт в сторону создания систем комбинированной доставки генетических конструкций и малых молекул. Проблемой «мягких» частиц является быстрое высвобождение инкапсулированных малых молекул.

В данном докладе представлены результаты использования систем доставки лекарств на основе катионных полиаминокислот и анионных гликозаминогликанов, позволяющих инкапсулировать и контролируемо высвобождать как пДНК, мРНК и миРНК, так и малые лекарственные молекулы (преднизолон, ингибиторы карбоангидразы). Для этого использованы различные подходы, основные на коинкапсулировании белков или контролируемом сшивании наночастиц.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект №21-73-20104) и с использованием оборудования Научного парка СПбГУ (ОИ).

ПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

*А.Ю. Джужа^{1,2}, Э.Р. Гандалипов³, В.А. Коржиков-Влах^{1,2}, Н.Н. Зашихина²,
Е.Г. Коржикова-Влах²*

¹ *Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетский пр., 26, г. Санкт-Петербург, 198504, РФ*

² *Институт высокомолекулярных соединений Российской Академии наук,
Большой пр. В.О. 31, г. Санкт-Петербург, 199004, РФ*

³ *Международный научный центр растворной химии передовых материалов и технологий,
Университет ИТМО, ул. Ломоносова, 9, г. Санкт-Петербург, 191002, РФ
E-mail: vlakh@hq.macro.ru*

Несмотря на сосредоточение огромных усилий ученых в области лечения рака, имеющийся на сегодняшний день прогресс все еще остается недостаточным. Большинство разрабатываемых препаратов не демонстрируют ожидаемой терапевтической эффективности, что во многом связано с химиорезистентностью опухолей. Лекарственная устойчивость может включать различные механизмы, такие как изменение сигнальных путей и мишеней лекарств, наличие молекулярных эффлюксных насосов, усиление процессов репарации ДНК и ингибирование клеточной смерти. В настоящее время, для преодоления этого недостатка предлагаются различные стратегии, наиболее перспективными из которых являются применение систем доставки и синергетических комбинаций различных терапевтических средств. В свою очередь, системы доставки могут повысить эффективность препарата за счет направленного транспорта в пораженные клетки, преодолевая различные биологические барьеры доставки, сохранения активности молекулы препарата, снижения побочных эффектов, изменения биораспределения и повышения эффективности по сравнению с обычными препаратами. Таким образом, объединение этих двух стратегий в одну систему должно стать еще одним шагом в развитии противоопухолевой терапии.

Для повышения эффективности лечения онкологических заболеваний помимо совместной доставки двух химиотерапевтических субстанций в настоящее время особое внимание уделяется разработке генно-терапевтических лекарств. В частности, значительный интерес представляют малые интерферирующие РНК (миРНК) и микроРНК, которые могут подавлять посттрансляционную стадию экспрессии генов. В ряде исследований было показано, что одновременная доставка противораковых препаратов и миРНК в одной системе доставки оказалась более эффективной, чем последовательное введение двух отдельных препаратов. В последние годы системы доставки, позволяющие одновременно доставлять химиотерапевтический препарат и миРНК в опухоль, считаются одним из наиболее перспективных инструментов в лечении рака.

В рамках данного доклада будут представлены результаты в области создания систем доставки двух различных цитостатиков, а также цитостатика и миРНК, полученных на основе синтетических амфифильных полипептидов. Особенностью обсуждаемых систем являются их способность к биодegradации, а также способность одновременно включать лекарственные субстанции, такие как гидрофобные и амфифильные цитостатики, или гидрофобные цитостатики и миРНК. В представляемой работе разработаны методы инкапсулирования и получены данные о скорости и механизмах высвобождения лекарственных веществ различной природы из наночастиц в модельных средах. На культурах здоровых и раковых клеток проведено исследование цитотоксичности незагруженных полимерных наночастиц, а также соответствующих биологических эффектов для инкапсулированных лекарственных форм, а именно, ингибирования в случае цитостатиков или подавления целевого гена в случае миРНК.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №21-73-20104) и с использованием Научного парка СПбГУ.

РАЗРАБОТКА ПРОТОТИПОВ «ЛОВУШЕК» ВИРУСА SARS-COV-2 НА ОСНОВЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ СОРБЕНТОВ И/ИЛИ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ

***Д.В. Королев¹, Г.А. Шульмейстер¹, Ю.Д. Чекменева², Е.В. Едемская², В.Н. Постнов³,
Ю.В. Чебуркин¹***

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России; ²Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина); ³Санкт-Петербургский государственный университет

Причиной развития инфекции COVID-19 является вирус SARS-CoV-2 из рода бетакоронавирусов. Для проникновения в клетку-мишень, вирус SARS-CoV-2 связывается с экстрацеллюлярными доменами клеточных рецепторов, например, ACE2 и DPP4 [1]. Изученные литературные данные определили наш выбор в качестве основных ловушек для перехвата вируса SARS-CoV-2 рецепторных доменов белков ACE2 и DPP4, которые взаимодействуют с N-концевыми доменами S-гликопротеина «шипа», что в первую очередь и обеспечивает перенос коронавируса внутрь клетки-мишени.

В результате проведенного австрийскими исследователями в 2021 г. по правилам FDA международного мультицентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы по изучению эффективности и безопасности человеческого рекомбинантного растворимого ACE2 для лечения больных с COVID19, было обнаружено повышение показателей системного воздействия препарата на организм, что проявлялось стойким снижением уровня ангиотензина-II и повышением ангиотензина(1-7) и ангиотензина(1-5), а также высоким уровнем побочных явлений. Смертность в группе исследуемого препарата и вовсе оказалась выше, чем в группе плацебо [2].

Учитывая изложенные выше сложности, с которыми столкнулись исследователи влияния рекомбинантного ACE2 на организм больного, нами было принято решение уйти от разработки рекомбинантной «ловушки» для внутривенного введения и использовать схему перехвата SARS-CoV-2 непосредственно в месте внедрения вируса, а именно в просвете кишечника, либо в дыхательных путях.

В качестве материалов для ингаляционных сорбентов нами были предложены наночастицы PLGA, для энтеросорбентов – наночастицы аэросила, торговой марки «Полисорб». Каждый из этих материалов является биосовместимым в своей области.

Амино-спейсер потенциально может связывать моноаминодикарбоновые аминокислоты аспарат, глутамат (частота в белках 5.49 и 6.42, соответственно [3]), имеющие дополнительную карбоксильную группу и проявляющую функциональность в боковой цепи белков (рис. 4). Меркапто-спейсер может связывать цистеин (частота в белках 1.38), содержащий сульфгидридную функциональную группу. Тозильный спейсер может связывать диаминомонокарбоновые: лизин, аргинин (частота в белках 5.19 и 5.78, соответственно), имеющие дополнительную аминогруппу. Указанные аминокислоты легче всего иммобилизуются, если имеют терминальное положение. Для иммобилизации белков на поверхности наночастиц был отработан синтез всех трех спейсеров, изучены физико-химические характеристики модифицированных наночастиц и проведена иммобилизация белков.

Литература

1. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y. & Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // Nat. Rev. Cardiol. – 2020. – Vol. 17. - P. 259–260.
2. Clinical Trial NCT04335136. Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients with COVID-19 (APN01-COVID-19). [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04335136>.
3. Lukasz P. Kozlowski. Proteome-pI: proteome isoelectric point database // Nucleic Acids Research. — 2017-01-04. — Т. 45, N D1. — С. D1112—D1116. — ISSN 1362-4962. — doi:10.1093/nar/gkw978.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭЛЕКТРОКАТАЛИЗА ЦИТОХРОМОВ P450

П.И. Королёва, В.В. Шумянцева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»

Цитохромы P450 – семейство ферментов, содержащих в своём составе в качестве простетической группы гем типа b. Эти гемопротеины были обнаружены во всех классах живых организмов, отвечают за биотрансформацию как эндогенных, так и экзогенных соединений. Число типов реакций, катализируемых цитохромами P450 крайне разнообразно, что делает эти ферменты крайне привлекательными для использования в качестве биокатализаторов. Электрохимические методы показали себя как эффективные инструменты при исследовании каталитических и кинетических параметров цитохромов P450. Основным преимуществом электрохимических систем по сравнению с реконструированными системами для исследования цитохромов P450 является отсутствие необходимости использования белков редокс-партнеров и кофакторов, таких как НАД(P)H, для сложного каталитического цикла цитохрома P450, поскольку источником электронов является непосредственно электрод. Ранее нами было разработано несколько подходов к повышению эффективности электрокатализа, основанных на механизме многостадийного каталитического цикла цитохрома P450, таких как образование продуктивного фермент-субстратного комплекса до стадии присоединения электронов, а также использование флавиновых нуклеотидов как кофакторов редуказ [1]. Однако, наиболее перспективным на данный момент подходом является включение фермента в упорядоченные поры, образованные как неорганическими веществами (анодный оксид алюминия), так и белковыми структурами (стрептолизин O). Переход от 2Д поверхности планарного электрода к 3Д объемной структуре нанопор и наноканалов, способствует увеличению стабильности фермента, и снижает его денатурацию [2, 3].

Разработан метод модификации печатного графитового электрода (SPE) позволяющий создать мембраноподобное окружение для фермента, сходное по свойствам с окружением цитохрома P450 в клетке. Для этого было использовано липидоподобное вещество дидодецилдиметиламмоний бромид (DDAB), образующее на поверхности электрода пленку схожую по структуре с биологическими мембранами, а также мембранный белок стрептолизин O (SLO). Для исследования эффективности повышения электрокатализа была исследована система с цитохромом P450 3A4 и его субстратом, макролидным антибиотиком эритромицином, подвергающемуся реакции цитохром P450 3A4-зависимого N-деметилирования. Регистрация велась по накоплению одного из продуктов реакции - формальдегида, спектрофотометрически.

Использование данного подхода позволило повысить эффективность электрокатализа цитохрома P450 3A4 в реакции N-деметилирования эритромицина со $100 \pm 22\%$ для системы SPE/DDAB/CYP3A4 и $297 \pm 7\%$ для SPE/DDAB/SLO/CYP3A4, а также увеличить скорость ферментативной реакции ($I_{cat\ max} = 8.69 \pm 0.94 \times 10^{-8}$ и $I_{cat\ max} = 15.8 \pm 1.7 \times 10^{-8}$), соответственно.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00064, <https://rscf.ru/project/23-25-00064>

Литература

- [1] Shumyantseva V.V., Koroleva P.I., Bulko T.V., Shkel T.V., Gilep A.A., Veselovsky A.V.// Bioelectrochemistry. - **2023**. - №149. - 108277.
- [2] Shumyantseva V.V., Kuzikov A.V., Masamrekh R.A., Filippova T.A., Koroleva P.I., Agafonova L.E., Bulko T.V., Archakov A.I.// BioNanoScience. - **2022**. - №12. – P.1341-1355.
- [3] Шумянцева В.В., Королева П.И., Гилеп А.А., Напольский К.С., Иванов Ю.Д., Канащенко С.Л., Арчаков А.И.// Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. – **2022**. - №506. – стр. 62-67.

ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ КАК ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА

В.А. Коршун,¹ И.Э. Михновец,^{1,2} С.П. Чумаков,¹ А.А. Чистов,¹ М.С. Красильников,^{1,2} К.А. Мариевская,¹ В.И. Уварова,³ Д.И. Осолодкин,^{3,4} Л.И. Козловская,^{3,4} В.А. Алферова,¹ А.В. Устинов¹

¹Институт биоорганической химии им М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва, 117997;

²Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, 119991; ³Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова, поселение Московский, 108819; ⁴Институт трансляционной медицины и биотехнологий Первого Московского государственного медицинского университета им И.М. Сеченова, Москва, 119991; e-mail: v-korshun@yandex.ru

Вспышки вирусных заболеваний, вызываемых новыми штаммами, могут разрастаться до пандемии и представлять серьезную угрозу цивилизации. Разработка противовирусных препаратов – длительный и ресурсозатратный процесс, поэтому почти нет шансов быстро отреагировать *новым* лекарством на новый вирус. В последние годы была сформулирована концепция перепрофилирования препаратов: если уже одобренные противовирусные препараты окажутся активны в отношении нового штамма, то они могут быстро сертифицироваться для применения в клинической практике. Лучшие шансы оказаться активными в отношении нового штамма имеют препараты широкого спектра, которых, к сожалению, среди одобренных лекарств немного. Поэтому поиск потенциальных препаратов широкого спектра весьма актуален.

Липидная мембрана оболочечных вирусов является очевидной мишенью потенциальных препаратов широкого спектра. Одним из наиболее мощных способов повреждения липидной оболочки вирионов является действие синглетного кислорода. Окисление непредельных липидов в результате еновой реакции нарушает способность вирусной мембраны к слиянию с клеточной, что предотвращает проникновение генетического материала вируса в клетку. Таким образом, амфифильные, способные встраиваться в липидную мембрану фотогенераторы синглетного кислорода часто обладают высокой активностью в отношении оболочечных вирусов [1–3].

Производные пентациклического ароматического углеводорода перилена проявляют высокую активность в отношении многих оболочечных вирусов. Недавно мы подтвердили гипотезу о фотосенсибилизации как основном механизме противовирусного действия периленилэтинилурацильных соединений [4]. Сопряженная система периленовых соединений является фармакофором, отвечающим за фотогенерацию синглетного кислорода. Алифатическая часть молекулы, содержащая полярные группы, по-видимому, отвечает за глубину погружения хромофора в липидный бислой, являясь модулятором активности. Кроме перилена, создание противовирусных молекул возможно на основе целого ряда других красителей.

Потенциально возможно применение всех типов противовирусных фотосенсибилизаторов как средств профилактики заражения вирусами через респираторный тракт. Очевидно, что для воздействия на вирус, реплицирующийся в глубине тканей живого организма, пригодны лишь фотосенсибилизаторы ИК-диапазона [3].

Литература

- [1] Mariewskaya K.A. et al. *Molecules* **2021** 26 3971 [10.3390/molecules26133971]
 [2] Alferova V.A. et al. *Annu Rep Med Chem* **2022** 58 93–156 [10.1016/bs.armc.2022.08.001]
 [3] Mariewskaya K.A. et al. *Int J Mol Sci* **2023** 24 188 [10.3390/ijms24010188]
 [4] Chistov A.A. et al. *Antivir Res* **2023** 209 105508 [10.1016/j.antiviral.2022.105508]

ГОМО- И ГЕТЕРОМЕТАЛЛИЧЕСКИЕ КАРБОКСИЛАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МЕДИ(II) С ФЕНАНТРОЛИНОВЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АГЕНТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ВЫСОКОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

К.К. Кошенкова,¹ И.А. Луценко,¹ М.А. Кискин,¹ О.Б. Беккер,² И.Л. Еременко¹

¹Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Ленинский просп., д. 31, г. Москва, 119991, Российская Федерация; ²Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, ул. Губкина, д. 3, г. Москва, 119334, Российская Федерация; e-mail: ksenia-18.11.99@mail.ru

Возможность формирования различных по своей структуре координационных соединений путем варьирования входящих в состав получаемого комплекса N,O,P,S-донорных лигандов позволяет ученым создавать вещества, применяемые в разнообразных областях – в качестве красителей и пигментов, катализаторов, молекулярных магнитов, аналитических агентов, фунгицидов. В последние десятилетия возрос интерес исследования комплексов металлов в качестве перспективных биологических агентов с широким спектром действия. Среди соединений, отличных от платины и ее аналогов, потенциально привлекательными являются комплексы жизненно необходимых металлов, таких как Cu, Zn, Co, Fe, Mn и др.

Как эссенциальный металл – медь является незаменимым элементом для всех живых организмов, Cu участвует во всех аспектах метаболизма, включая дыхание и синтез ДНК, удаление супероксидных радикалов из клетки, выполняет роль каталитического кофактора в окислительно-восстановительной химии митохондрий, всасывании железа и т.д.

В качестве фармакофорных фрагментов были выбраны фурановые (Hfur) и лимонная (H₃cit^r) кислоты как биологически активные: фуранкарбоновая кислота является основной ряда антибактериальных препаратов, лимонная кислота входит в состав цикла Кребса, а также ответственна за кислотно-щелочной баланс в организме. Для усиления биологической активности в качестве N-донорных лигандов использовались фенантролин (phen) и его производные – неокупроин (2,9-диметил-1,10-фенантролин; неос), 5-нитро-1,10-фенантролин (n₅fur) [1].

Цель данного исследования заключалась в разработке способов получения гомо- и гетерометаллических карбоксилатных комплексов меди(II) с N-донорными лигандами, определение строения, физико-химических и биологических свойств.

Был получен ряд комплексов состава [Cu₁₋₂(fur)₂₋₄(L)₁₋₂], где L=1,10-phen; 1,7-phen; неос; nphen. На основе биядерного цитраткарбоксилатного комплекса меди(II) [Cu₂(Hcit^r)₂(1,10-phen)₂] был синтезирован новый гептаядерный гетерометаллический комплекс [Cu₄Eu₃(cit^r)₄(phen)₈]. Все соединения выделены в виде монокристаллов, их структура определена методом РСА, чистота подтверждена элементным анализом и методом РФА.

Для всех соединений была определена противомикробная активность в отношении непатогенного штамма *Mycolicibacterium smegmatis*, а для наиболее активных также измерена цитотоксическая активность в отношении клеточного штамма рака яичников SKOV3 и нормальных клеток фибробластов человека линии HDF, рассчитан коэффициент селективности.

Комплекс [Cu(3fur)₂неос] показал высокую антипролиферативную активность - значение его минимальной ингибирующей концентрации в 2 раза выше, чем у рифампицина – основного противотуберкулезного препарата, а цитотоксическое действие оказалось в разы эффективнее, чем у цисплатина – в 2,5 раза (рака яичников SKOV3), в 12 раз (рак легкого MCF7) и практически в 25 раз (опухоль ЦНС A172).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-13-00175).

Литература

[1] I.A. Lutsenko, D.E. Baravikov, K.A. Koshenskova et al. // RSC Advances. – 2022. – Vol. 12. – P. 5173-5183.

ДИЗАЙН ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ АМИНОКИСЛОТ

В.П. Краснов, Г.Л. Левит, А.Ю. Вигоров, Д.А. Груздев

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

Природные аминокислоты разнообразны по строению, коммерчески доступны, обладают высокой оптической чистотой и представляют собой уникальное сырье для синтеза на их основе обширных библиотек, предназначенных для создания лекарственных средств. Весьма важным является наличие в структуре этих соединений альфа-аминокислотного остатка, обеспечивающего биодоступность и избирательный транспорт таких соединений. Особый интерес представляют аминокислоты, содержащие дополнительные функциональные группы, что облегчает их целенаправленную функционализацию.

В ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН разработаны методы синтеза большой группы нитрозоуреидопроизводных диаминокарбоновых кислот и исследована их противоопухолевая активность. Результатом исследований явилось создание, совместно с НМИЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, оригинального противоопухолевого препарата Лизомустин, клинически используемого в настоящее время для лечения меланомы и рака легкого.

Разработаны методы синтеза энантимерно чистых производных пироглутаминовой кислоты, обладающих церебропротекторной, антиагрегантной и антитромботической активностью, представляющие интерес для разработки на их основе средств коррекции последствий нарушений мозгового кровообращения. (Исследования проведены в Волгоградском государственном медицинском университете Минздрава России под руководством члена-корреспондента РАН И.Н. Тюренкова) [1].

Синтезирован широкий ряд карборансодержащих аминокислот и пептидоподобных соединений, представляющих интерес для использования в бор-нейтронозахватной терапии опухолей [2].

На основе *омега*-аминокислот синтезирована библиотека конъюгатов пурина, обладающих разнообразными видами активности, в первую очередь противовирусной. (что-то из последнего [3, 4].

Проведенные исследования показали перспективность использования аминокислот для выявления связи структура-активность и целенаправленного поиска лекарственных средств.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-13-00231-П).

Литература

- [1] А.Ю. Вигоров, И.А. Низова, Г.Л. Левит, Т.В. Матвеева, Л.Ш. Садретдинова, О.И. Назаров, Н.С. Ковалев, Д.А. Бакулин, Д.В. Куркин, И.Н. Тюренков, В.П. Краснов // Известия АН. Сер. хим. – **2022**. – С. 2636-2644.
- [2] D.A. Gruzdev, A.A. Telegina, G.L. Levit, O.I. Solovieva, T.Ya. Gusel'nikova, I.A. Razumov, V.P. Krasnov, V.N. Charushin // Int. J. Mol. Sci. – **2022**. – Vol. 23 (22). - 13726.
- [3] V.P. Krasnov, V.V. Musiyak, O.A. Vozdvizhenskaya, G.A. Galegov, V.L. Andronova, D.A. Gruzdev, E.N. Chulakov, A.Yu. Vigorov, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, G.L. Levit, V.N. Charushin // Eur. J. Org. Chem. – **2019**. – Vol. 2019 (30). - P. 4811-4821.
- [4] V.P. Krasnov, O.A. Vozdvizhenskaya, M.A. Baryshnikova, A.G. Pershina, V.V. Musiyak, T.V. Matveeva, K.V. Nevskaya, O.Y. Brikunova, D.A. Gruzdev, G.L. Levit // Molecules. – **2023**. – Vol. 28 (4). - 1853.

ДИАЗОМЕТАНСУЛЬФОАМИДЫ КАК НОВЫЕ СТРОИТЕЛЬНЫЕ БЛОКИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПЕРВИЧНЫХ СУЛЬФОАМИДНЫХ АЗОЛОВ – ИЗОФОРМНО-СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТА КАРБОАНГИДРАЗЫ ЧЕЛОВЕКА

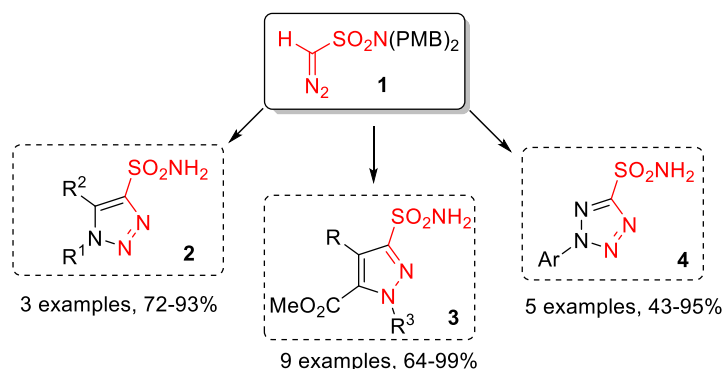
В.С. Кривовичева, А.И. Бубырев, С.А. Калинин, Д.В. Дарьин

Санкт-Петербургский Государственный Университет, Институт Химии, Университетский проспект, 26, 198504, Российская Федерация; e-mail: vkrivovicheva@mail.ru

Металлофермент карбоангидраза человека (КАЧ) катализирует ключевую во многих физиологических процессах трансформацию углекислого газа в гидрокарбонат анион. Этот фермент примечателен существованием в организме в виде 15 изоформ, ингибирование которых имеет различную терапевтическую значимость (лечение глаукомы, ожирения, солидных опухолей). Среди использующихся в клинической практике ингибиторов КАЧ широко применяются тиadiaзолы, содержащие первичную сульфонамидную группу, в то время как сульфонамиды на основе других азолов практически не представлены.

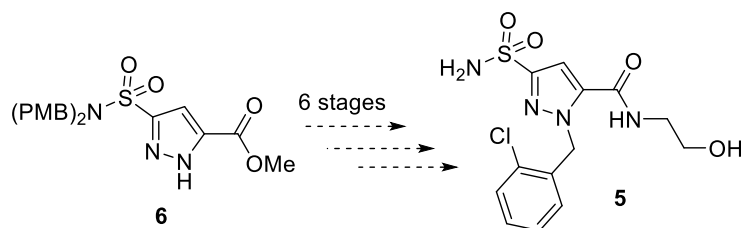
В данной работе была разработана универсальная методология, позволяющая создавать разнообразные сульфонамид-замещённые азолы (Схема 1) [1]. В качестве высоко реакционноспособного строительного блока был выбран *N,N*-бис(*para*-метоксибензил)- α -дiazометансульфонамид **1**. В рамках данной работы был разработан подход к его синтезу, а также осуществлён синтез серии первичных гетероциклических сульфонамидов **2-4** с его применением.

Схема 1.



При помощи методов компьютерного моделирования были выявлены перспективные синтетически доступные производные для разработки изоформно-селективных ингибиторов КАЧ. Выбранная молекула **5** была успешно синтезирована (Схема 2). Все полученные вещества были протестированы на предмет ингибирования I, II, IX и XII изоформ КАЧ. Было обнаружено, что молекула-хит обладает избирательным действием в отношении терапевтически значимых IX и XII изоформ фермента, ингибиторы которых известны как противоопухолевые агенты.

Схема 2.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-20264).

Литература

[1] V. Krivovicheva, A. Bubyrev, S. Kalinin, D. Dar'in, M. Gureev, V. Burianova, D. Vullo, M. Krasavin, C. T. Supuran // *ChemMedChem* – **2023**. – accepted – DOI: 10.1002/cmdc.202200607

ГЕТЕРОГЕННЫЕ ГЛИКОКОНЬЮГАТЫ ДЛЯ СЕЛЕКТИВНОГО РАСПОЗНАВАНИЯ И ВИЗУАЛИЗАЦИИ РАКОВЫХ КЛЕТОК

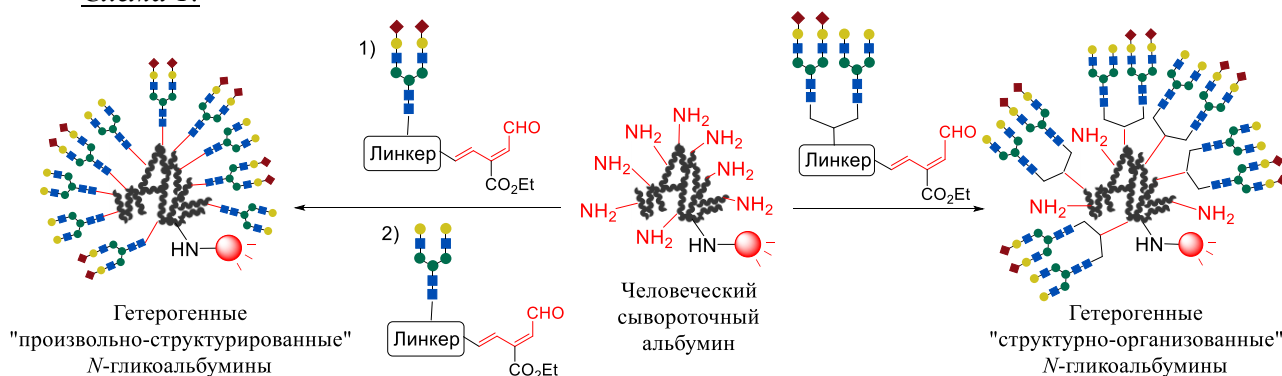
А.Р. Курбангалиева,¹ К. Танака²

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Российская Федерация; ²Кластер новаторских исследований RIKEN, 2-1 Хиросава, г. Вако, Сайтама, 351-0198, Япония;; e-mail: akurbang@kpfu.ru

Химия углеводов вызывает большой интерес ученых из самых различных областей науки в связи с той ролью, которую этот класс органических соединений играет в жизнедеятельности клетки, и благодаря их огромному практическому значению. Особое место занимают полисахариды и другие биополимеры, содержащие углеводный остаток. Для изучения, контроля, изменения или блокировки лектин-углеводных взаимодействий можно использовать синтетические мультивалентные системы гликокластеров, например, имитирующих гликогенную среду белка и / или клеточной поверхности.

Нами разработан метод синтеза гетерогенных «произвольно-структурированных» и «структурно-организованных» *N*-гликоальбуминов, основанный на стратегии двух последовательных клик-реакций – клик-реакции, промотируемой напряжением в цикле дибензоциклооктина, и последующей реакции б π -азаэлектроциклизации ненасыщенных иминов (Схема 1). Методом флуоресцентной микроскопии проведен анализ биораспределения *N*-гликоальбуминов в организмах модельных мышей, исследована эффективность распознавания гликокластерами раковых клеток *in vitro* и *in vivo* [1, 2].

Схема 1.



Благодаря быстрому и селективному накоплению *N*-гликоконъюгатов в конкретных тканях и органах *in vivo* данный класс соединений является крайне перспективным в качестве компонентов систем адресной доставки для синтеза биологически активных соединений непосредственно в живом организме [3].

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № FZSM-2023-0018).

Литература

- [1] I. Smirnov, R. Sibgatullina, S. Urano, T. Tahara, P. Ahmadi, Y. Watanabe, A.R. Pradipta, A. Kurbangaliev, K. Tanaka // *Small*. – **2020**. – Vol. 16. – Art. № 2004831.
- [2] A. Kurbangaliev, R. Zamaliev, I. Nasibullin, K. Yamada, K. Tanaka // *Molecules*. – **2022**. – Vol. 27. – Art. № 1285.
- [3] I. Nasibullin, I. Smirnov, P. Ahmadi, K. Vong, A. Kurbangaliev, K. Tanaka // *Nat. Commun.* – **2022**. – Vol. 13. – Art. № 39.

ИНГАЛЯЦИЯ СМЕСЬЮ ВОЗДУХА С 4% МОЛЕКУЛЯРНЫМ ВОДОРОДОМ СНИЖАЕТ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ И ПОЧЕЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА КРЫСАХ

Т.А. Куропаткина¹, Ф.Ю. Сычев,¹ М.М. Артемьева¹, Х.Ф. Гуфранов¹, Т.В. Самойленко², О.А. Герасимова², В.В. Шишкина², Н.А. Медведева¹, О.С. Медведев^{1,3}

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, ул. Ленинские горы, д.1, Москва, 119234, Российская Федерация; e-mail: Osylphide0@gmail.com; ²Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины, ул. Московский проспект, д. 185а, Воронеж, 394066, Российская Федерация; ³Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е. И. Чазова, ул. Академика Чазова, д.15а, Москва, 121552, Российская Федерация

Артериальная гипертензия (АГ) – обширная группа заболеваний, которая характеризуется увеличением артериального давления и является одной из ведущих причин смертности в мире. Оксидативный стресс и воспаление вносят весомый вклад в развитие АГ и опосредуют патологические изменения структуры миокарда и сосудов [Griendling и др., 2021]. Молекулярный водород – селективный антиоксидант, способный подавлять синтез провоспалительных цитокинов [Fu, Zhang, 2022].

Целью данного исследования было изучение влияния содержания 4% водорода во вдыхаемом воздухе на основные симптомы развития монокроталин-индуцированной легочной и реноваскулярной гипертензии (МКТ-ЛГ и РВГ) в экспериментах на крысах. Для этого было проведено 2 серии экспериментов. На модели легочной гипертензии использовали 24 самца крыс Wistar массой 180-220г. В первый день 16 животным подкожно вводили раствор монокроталина в дозе 60 мг/кг (МКТ). 8 условно-здоровым животным, выступающим в качестве негипертензивного контроля (К), вводили только растворитель для МКТ (60% этиловый спирт). Далее МКТ животных разделяли на 2 группы: гипертензивный (МКТ) контроль помещали в боксы, перфузируемые комнатным воздухом, группу (МКТ-Н2) в бокс, перфузируемом воздухом с добавлением 4% молекулярного водорода (Pioneer, vodorodpomogaet). Через 21 день у всех животных под уретановым наркозом измеряли гемодинамические параметры. Левое легкое изымали и проводили фиксацию в формалине для последующего выявления количества тучных клеток в т.ч. содержащих триптазу. В эксперименте на модели реноваскулярной гипертензии участвовали 24 самца линии Wistar массой 250-300г. В начале эксперимента проводили операцию по удалению правой почки и наложению клипсы (0,25-0,28 см) на левую почечную артерию, ближе к месту отхождения от брюшной аорты (модель 1П1К). Через неделю животных разделяли на 2 группы – контрольную группу, животные которой дышали атмосферным воздухом и опытную, животные которой дышали смесью атмосферного воздуха и 4% молекулярного водорода. Через 23 дня животные входили в острый эксперимент, где измеряли аналогичные предыдущему эксперименту параметры сердечно-сосудистой системы. Наблюдали значительное снижение среднего артериального давления (82±7 мм рт.ст.) в группе МКТ-Н2 по сравнению с контрольной (93±9 мм рт.ст.) и МКТ (95±7 мм рт.ст.) группами (p<0,05). Гистологический анализ легкого показал, что количество тучных клеток (включая содержащие триптазы) в группе МКТ-Н2 (37±17) было в среднем почти вдвое ниже, чем в группе МКТ-контроль (56±23) (p<0,05). В эксперименте с реноваскулярной гипертензией значение среднего и систолического артериального давления было значительно выше в контрольной группе по сравнению с опытной: 96,9±9 против 85,3±8 мм рт. ст. и 116,9±5 против 102,7±11 мм рт. ст. соответственно (p<0,05).

Выводы. Содержание 4% молекулярного водорода во вдыхаемом воздухе как при МКТ-ЛГ, так и при реноваскулярной гипертензии способствует снижению среднего артериального давления за счет уменьшения величины систолического давления. На модели МКТ-ЛГ показано снижение воспаления в ткани легких в группе МКТ-Н2, что может быть одним из механизмов наблюдаемого гипотензивного эффекта.

CLC-PRED 2.0: ВЕБ СЕРВИС ДЛЯ ПРОГНОЗА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННО-ПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ И НОРМАЛЬНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ ЧЕЛОВЕКА

А. А. Лагунин^{1,2}, А. В. Рудик¹, П. В. Погодин¹, П. И. Савосина¹, О. А. Тарасова¹,
А. В. Дмитриев¹, С. М. Иванов^{1,2}, Н. Ю. Бизюкова¹, Д. С. Дружиловский¹, Д. А. Филимонов¹,
В. В. Поройков¹

¹Институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, ул. Погодинская, д. 10 стр. 8, г. Москва, 119121, Российская Федерация; ²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова 1, с. 1, г. Москва, 117997, Российская Федерация; e-mail: alexey.lagunin@ibmc.msk.ru

Определение цитотоксичности веществ по отношению к клеточным линиям *in vitro* широко используется в экспериментальных исследованиях потенциальных противоопухолевых соединений и тестировании безопасности при разработке лекарств. Компьютерная оценка цитотоксичности в отношении сотен линий опухолевых клеток и десятков нормальных клеточных линий значительно сокращает затраты времени и ресурсов на разработку лекарств. В 2018 году мы создали первое свободно доступное веб-приложение (CLC-Pred, <https://way2drug.com/cell-line>) для классификационного прогноза цитотоксичности лекарственно подобных органических соединений в отношении 278 опухолевых и 27 нормальных клеточных линий [1]. В докладе мы представляем новую версию этого веб-приложения: CLC-Pred 2.0 (<https://way2drug.com/CLC-Pred>) [2]. Веб-приложение позволяет использовать в качестве входных данных ввод или импорт структуры соединения в апплете Marvin JS или в виде линейного кода структуры химического соединения SMILES, и выбор одобренных к применению препаратов по их названию. CLC-Pred 2.0 использует подход, реализованный в компьютерной программе PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), основанный на дескрипторах многоуровневых атомных окрестностей MNA (Multilevel Neighborhoods of Atoms) и наивном Байесовском алгоритме [3]. CLC-Pred 2.0 предоставляет три типа классификационного прогноза: (1) цитотоксичность в отношении 391 линии опухолевых клеток и 47 линий нормальных клеток человека на основе данных ChEMBL v. 29 и PubChem (всего 128 545 соединений) со средней инвариантной точностью прогноза (IAP) при скользящем контроле с исключением по одному (LOO CV) и при 20-кратной кросс-валидации (20F CV) 0,925 и 0,923, соответственно; (2) цитотоксичность в отношении панели опухолевых клеток NCI60 на основе данных проекта the Developmental Therapeutics Program's NCI60 (22 726 структур) с различными порогами активных соединений IG₅₀ (100, 10 и 1 нМ) и средней величине IAP от 0,870 до 0,945 (LOO CV) и от 0,869 до 0,942 (20F CV), соответственно; (3) 2 170 молекулярных механизмов действия на основе данных ChEMBL и PubChem (всего 656 011 соединений) со средней величиной IAP 0,979 (LOO CV) и 0,978 (20F CV). Использование данного приложения дает возможность медицинским химикам и фармакологам исследовать потенциал цитотоксичности новых или известных соединений в отношении опухолевых и нормальных клеток человека, а также их возможные молекулярные механизмы действия, в том числе связанные с цитотоксичностью. Это позволяет рационально спланировать экспериментальные исследования в области поиска новых противоопухолевых соединений или репозиционирования известных лекарств.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-15-00396).

Литература

- [1] A.A. Lagunin et al. // PLoS One. – 2018. – 13(1), e0191838
- [2] A.A. Lagunin et al. // Int J Mol Sci. – 2023. – 24(2), 1689.
- [3] В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, Т.А. Глориозова, А.А. Лагунин, Д.С. Дружиловский, А.В. Рудик, Л.А. Столбов, А.В. Дмитриев, О.А. Тарасова, С.М. Иванов, П.В. Погодин // Известия Академии наук. Серия химическая, – 2019. – 12, 2143-2154.

ЭКСПРЕСС-МЕТОД ПЦР НА БИОЛОГИЧЕСКОМ МИКРОЧИПЕ ДЛЯ ТИПИРОВАНИЯ ШТАММОВ ВОЗБУДИТЕЛЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

С.А. Лапа¹, А.В. Кузьмин², С.А. Суржиков¹, Л.Н. Черноусова², В.М. Михайлович¹.

¹Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия; ²Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза Российской академии наук, Москва, Россия; e-mail: lapa@biochip.ru

Туберкулез остается одним из наиболее опасных инфекционных заболеваний, уносящих миллионы жизней в год. Из-за быстрого распространения возбудителя число новых случаев неуклонно растет. Эпидемиологический анализ, основанный на молекулярном генотипировании, является мощным инструментом для идентификации источников инфекции и путей передачи возбудителя. Один из таких методов, сполиготипирование (от «спейсерное олигонуклеотидное типирование»), получил широкое распространение. Метод основан на анализе области прямых повторов (DR) генома микобактерий. Было обнаружено, что последовательности DR встречаются только у видов микобактерий туберкулезного комплекса [1]. Локус DR характеризуется множеством копий идентичных повторов длиной 36 нт, перемежающихся уникальными спейсерами длиной от 21 до 41 нт. Различные штаммы характеризуются разным количеством спейсеров, что позволяет определять филогенетические связи между штаммами и на их основе выполнять эпидемиологические исследования.

Разработан метод сполиготипирования микобактерий в формате ПЦР на биочипе и проведено его сравнение с широко распространенным методом сполиготипирования гибридизацией [2]. Схема анализа показана на рис. 1а. Результаты типирования 51 образца, полученного разработанным методом, полностью совпали с методом гибридизации. Пример получаемого профиля для различных штаммов микобактерий показан на рис. 1б-в.

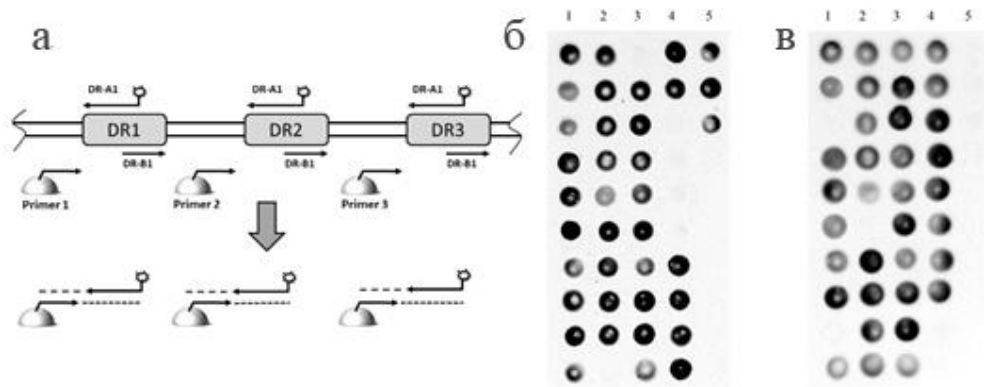


Рис. 1. а. Схема ПЦР-анализа на биочипе. б-в – примеры типирования различных микобактерий.

Анализ проводится на клинических образцах без дополнительной обработки. Аналитическая чувствительность метода - 10^3 копий ДНК. Время анализа сокращено с 24 часов до 1,5-2 часов по сравнению со стандартным методом гибридизации, получаемые данные полностью совместимы с международными базами данных.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (№ 22-14-00257).

Литература

1. Hermans, P.W.M., van Soolingen, D., Bik, E.M., de Haas, P.E.W., Dale, J.W., van Embden, J.D.A. (1991) *Infect Immun*, 59, 2695-2705.
2. Kamerbeek, J., Schouls, L., Kolk, A., Van Agterveld, M., Van Soolingen, D., Kuijper, S., Bunschoten, A., Molhuizen, H., Shaw, R., Goyal, M., Van Embden, J. (1997) *J Clin Microbiol*, 35, 907-914.

РАЗРАБОТКА ПОДХОДА К ИССЛЕДОВАНИЮ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КОМПЛЕКСОМ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

А.В. Ластовка^{1,2}, *Д.С. Горина*^{1,2}, *А.М. Шабельникова*^{1,2}, *А.Д. Rogachev*¹, *В. Д. Тихова*¹,
*К.П. Волчо*¹, *Н.Ф. Салахутдинов*¹

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

² Новосибирский государственный университет

Поиск и разработка фармакологически активных соединений нового структурного типа является длительным междисциплинарным исследованием, которое включает синтез библиотеки родственных соединений, выбор соединения-лидера согласно параметрам эффективности и токсичности, определение его физико-химических свойств, доказательство чистоты, фармакокинетические и фармакодинамические исследования, а также установление важнейших показателей ADME-процессов (Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion перевод с англ. – всасывание, распределение, метаболизм и выведение).

В представленной работе на примере новых перспективных фармакологически активных соединений рассмотрено аналитическое сопровождение поиска и разработки соединений-лидеров для внедрения их в медицинскую практику:

- 1) состав и строение исследуемых соединений доказаны методами элементного анализа, ЯМР- и ИК-спектроскопии, а также на основании данных рентгеноструктурного анализа;
- 2) для определения содержания различных примесей разработан и валидирован комплекс аналитических методик: массовые концентрации остаточных органических растворителей установлены методом газовой хроматографии, содержание элементных примесей с применением метода атомно-эмиссионной спектрометрии с микроволновой плазмой [1], а также содержания возможных технологических примесей методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектором;
- 3) разработаны и валидированы биоаналитические методики определения исследуемых соединений в биологических жидкостях и органах мышей методом ВЭЖХ в сочетании с тандемной масс-спектрометрией для определения важнейших фармакокинетических параметров [2,3].

Полученные данные помогут установить физико-химические свойства, чистоту, пути трансформации и, как следствие, механизма действия новых перспективных соединений, обладающих высокой фармакологической активностью и низкой токсичностью.

Литература

- [1] Zubricheva D.V., Lastovka A.V., Il'ina I.V., Volcho K.P., Tikhova V.D., Fadeeva V.P., Salakhutdinov N.F. Determination of elemental impurities Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Pd, Ru, Ag, Pt, Mo, Al, and Fe in highly potent analgesic activity agent by microwave-induced plasma optical emission spectrometry (MIP OES) // *Chemical Papers*. – 2020. – V. 76. – N. 9. P. 5677-5689.
- [2] Lastovka A.V., Rogachev A.D., Il'ina I.V., Kabir A., Volcho K.P., Fadeeva V.P., Pokrovsky A.G., Furton K.G., Salakhutdinov N.F., Comparison of dried matrix spots and fabric phase sorptive extraction methods for quantitation of highly potent analgesic activity agent (2*R*,4*aR*,7*R*,8*aR*)-4,7-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)octahydro-2*H*-chromen-4-ol in rat whole blood and plasma using LC-MS/MS // *J. Chromatogr. B* – 2019. – V. 1132. – 121813.
- [3] Kotliarova A., Podturkina A.V., Pavlova A.V., Gorina D.S., Lastovka A.V., Ardashov O.V., Rogachev A.D., Izyurov A.E., Arefieva A.B., Kulikov A.V., Tolstikova T.G., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Sidorova Y. A Newly Identified Monoterpenoid-Based Small Molecule Able to Support the Survival of Primary Cultured Dopamine Neurons and Alleviate MPTP-Induced Toxicity *In Vivo* // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – N. 23. P. 8286.

НАНОЧАСТИЦЫ-БИОМИМЕТИКИ НА ОСНОВЕ ХОЛЕСТЕРИНСОДЕРЖАЩИХ СОПОЛИМЕРОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

М.Л. Левит¹, А.И. Гостев², Е.В. Сивцов^{1,2}, Н.Н. Зашихина¹, Е.Г. Коржикова-Влах¹

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

² *Санкт-Петербургский технологический университет, Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013, Россия.*

musia_1@yahoo.com

Системы доставки лекарств являются чрезвычайно перспективным инструментом для повышения эффективности терапии за счет увеличения транспорта веществ через биологические барьеры, адресной доставки лекарств к конкретным органам, повышения стабильности и биодоступности лекарственной субстанции, а также обеспечения пролонгированного высвобождения лекарства. Направленный поиск и создание новых полимерных носителей для доставки лекарственных веществ является одной из ключевых задач в области разработки новых эффективных лекарственных форм с заданными свойствами.

Актуальность синтеза макромолекул, основанного на биомиметическом подходе, связана с ожиданием того, что полимеры, имеющие в своем составе сложные функциональные группы аналогичные имеющимся в природных системах, будут способны имитировать (или даже превышать) их эффективность в конкретных областях применения. К биоподобным полимерным системам можно отнести полимеры, содержащие холестерин в боковых цепях. Известно, что холестерин является незаменимым компонентом клеточных мембран, обеспечивая их жесткость, и участвует во многих жизненно важных процессах (регуляции свойств мембран, стероидогенезе, синтезе желчных кислот, и др.).

В настоящей работе для получения биоподобных носителей был разработан синтез новых амфифильных блок- и сополимеров на основе *N*-виниламидоантарной кислоты и *O*-холестерил(мет)акрилата. Для этого, на первой стадии, методом RAFT-полимеризации была синтезирована серия статистических сополимеров *N*-винилсукцинимиды и *O*-холестерил(мет)акрилата (П(ВСИ-*co*-Х(М)АК)) с варьируемым содержанием звеньев холестерина в полимерной цепи (от 0.5 до 60 мол%). Помимо статистических, методом RAFT-полимеризации были получены блок-сополимеры ПВСИ-*б*-ПХ(М)АК различного состава на основе исходных гомополимеров ВСИ, использованных в качестве макро-RAFT агентов. Далее, для получения амфифильных блок- и сополимеров был проведен щелочной гидролиз звеньев ВСИ сополимеров П(ВСИ-*co*-Х(М)АК) и ПВСИ-*б*-ПХ(М)АК в мягких условиях. В результате были получены сополимеры, несущие гидрофильные звенья *N*-виниламидоантарной кислоты (ВАЯК) и гидрофобные остатки холестерина. Все синтезированные сополимеры были охарактеризованы методами эксклюзионной хроматографии, статического и динамического рассеяния света (ДРС), ИК- и ЯМР-спектроскопии.

Получение наночастиц из П(ВАЯК-*co*-Х(М)АК) и ПВСИ-*б*-ПХ(М)АК осуществляли методом инверсии фаз из органического растворителя в воду с последующей лиофилизацией и окончательным диспергированием с помощью ультразвукового зонда в выбранном буферном растворе. Размер, дзета-потенциал и морфология полученных на основе синтезированных блок- и сополимеров наночастиц были исследованы методами ДРС и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). Проведена оценка цитотоксичности, скорости проникновения наночастиц в клетку и скорости их захвата макрофагами. Получены инкапсулированные формы цитостатических субстанций паклитаксела и иринотекана и изучена скорость их высвобождения в модельной среде.

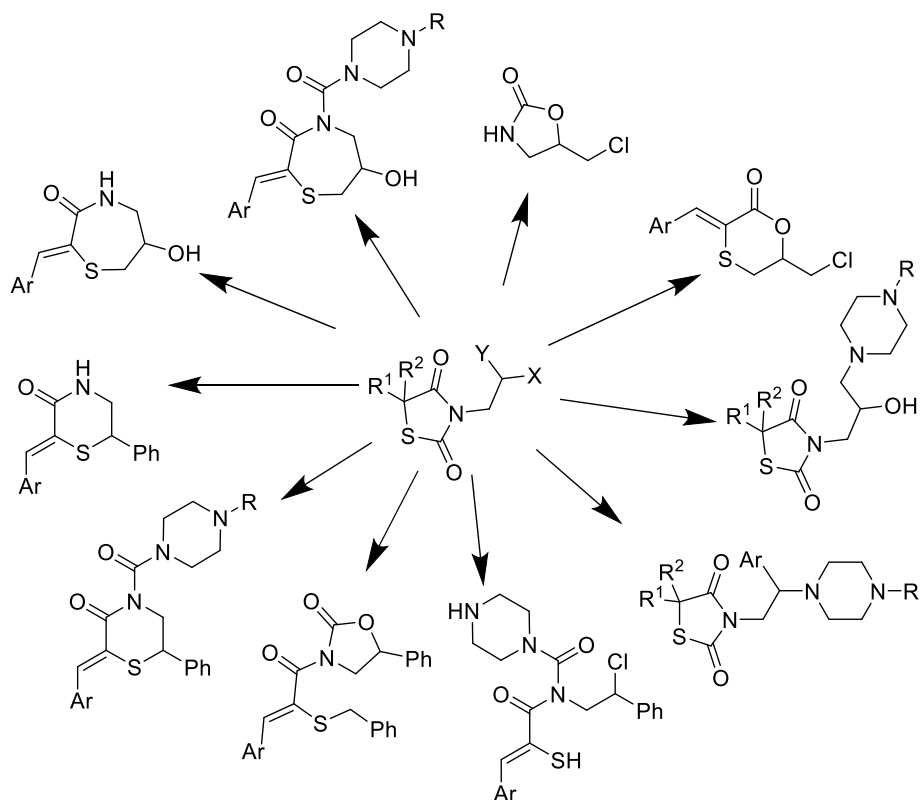
Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект №21-73-20104) и с использованием Научного парка СПбГУ (ОИ).

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ, ТРАНСФОРМАЦИИ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 3,5-ЗАМЕЩЕННЫХ ТИАЗОЛИДИН- 2,4-ДИОНОВ

И.Б. Левшин, А.Ю. Симонов, А.А. Панов

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

Изучение химии и биологической активности производных тиазолидина находится в фокусе внимания многих исследователей во всем мире. Интерес к этому классу соединений связан с их высокой практической значимостью как в медицине, так и в технике: известна их антикоррозийная активность, а гипогликемические препараты глитазаны нашли применение в качестве средств для лечения диабета 2 типа. Получены десятки тысяч производных тиазолидина с самыми разнообразными фармакологическими свойствами. Помимо медицинской направленности большой интерес вызывают химические процессы, связанные с трансформацией пятичленного цикла. Наше внимание привлекли процессы перегруппировки 3,5-дизамещенных тиазолидин-2,4-дионов и влияние различных факторов: оснований, растворителей, температуры. Полученные новые представители 5-, 6- и 7-членных гетероциклов были всесторонне охарактеризованы, их строение доказано с применением двумерной ЯМР спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.



R₁, R₂ = H, ArCH; X = CH₂Cl, Ar; Y = OH, OMs, Cl

Микробиологический скрининг на штаммах патогенных грибов *Candida spp.* и дерматофитах *Microsporium canis* и *Trichopyton rubrum* выявил ряд перспективных молекул.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-23-00160).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОЛИПЕПТИДНЫХ ТОКСИНОВ МОРСКИХ АНЕМОН

Е.В. Лейченко¹, И.Н. Гладких¹, О.В. Синцова², А.Н. Кветкина¹, Р.С. Калина¹, Д.В. Попкова¹,
А.С. Меньшов¹, Е.А. Пислягин¹, Н.А. Бороздина³, И.А. Дьяченко³

¹ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Россия

²Центр им. Микаэля Сарса, Бергенский университет, Норвегия

³ФГБУН Филиал института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Россия

Пептидные токсины морских анемон являются эволюционно отобранными соединениями, которые необходимы этим животным для защиты и нападения. Как правило, они обладают селективностью и высокой аффинностью по отношению к своим биологическим мишеням, а в совокупности со стабильностью структуры, биодоступностью и возможностью получения биотехнологическим способом, являются весьма перспективными соединениями для создания на их основе лекарственных препаратов.

Проведенный нами протеомный анализ яда тропической морской анемоны *Heteractis magnifica* выявил более 300-х пептидов, принадлежащих к различным структурным классам, главным образом, β -дефензинам и пептидам Кунитц-типа.

Среди пептидов Кунитц-типа (56-58 а.о.) впервые обнаружены соединения с нейропротекторными свойствами, которые можно использовать в терапии нейродегенеративных заболеваний. Показано, что пептиды повышают жизнеспособность клеток нейробластомы Neuro2a в присутствии β -амилоида, а также в моделях 6-гидроксидофамин- и АТФ-индуцированной нейротоксичности, что является следствием эффективного снижения уровня активных форм кислорода в клетках. Кроме того, пептиды Кунитц-типа обладают выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью *in vivo*, связанной как с ингибированием протеаз, участвующих в воспалительных реакциях, так и с влиянием на ионные каналы и рецепторы, такие как Kv, TRPV1, TRPA1 и P2X7.

Обнаруженные в мукусе *H. magnifica* β -дефензиндобные пептиды, ингибиторы α -амилазы, магнификамиды (44 а.о.), препятствуют перевариванию крахмала и поступлению глюкозы в кровь и представляют интерес как потенциальные препараты для лечения и/или предотвращения развития метаболического синдрома и сахарного диабета. Магнификамиды ингибируют α -амилазы поджелудочной железы и слюны млекопитающих со значениями K_i в субнаномолярном диапазоне, что в 10000 раз эффективнее, чем низкомолекулярный препарат акарбоза, который используется в стандартной терапии. Исследования на животных показали, что эти пептиды в дозах до 5 мг/кг не обладают острой токсичностью и способны снижать уровень постпрандиальной глюкозы в крови животных с диабетом 1 и 2 типа в дозах 5-10 мкг/кг до уровня контрольных значений при пероральном введении. Пептиды могут быть использованы для лечения и/или профилактики постпрандиальной гипергликемии, коррекции лишнего веса и ожирения.

APETx-подобные пептиды *H. magnifica* (41 а.о.), также принадлежащие к β -дефензиндобным пептидам, являются неселективными лигандами nACh и P2X7 рецепторов, модуляторами ASICs и ряда потенциал-зависимых катионных каналов. Они оказывают противовоспалительное и анальгетическое действие в дозах 0,1-1 мг/кг при внутривенном введении мышам, а также снижают уровень тревожности у грызунов, стимулируя их двигательную и исследовательскую активность.

Работа поддержана грантами РФФ № 21-74-20147, № 22-14-00326, № 22-24-00912 и 21-74-00082 и РФФИ № 20-54-05006.

СМЕШАННОЛИГАНДНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЭНДОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ С ОЛИГОПИРИДИНАМИ И ПРОИЗВОДНЫМИ ТЕТРАЗОЛА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Е.В. Лидер,¹ Ю.А. Голубева,^{1,2} Е.А. Ермакова,^{1,2} Л.С. Ключова²

¹Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН,
проспект Академика Лаврентьева, д. 3, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация;

²Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики ФГБНУ
«Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
(НИИМББ ФИЦ ФТМ), ул. Тимакова, д. 2/12, г. Новосибирск, 630060, Российская Федерация;
e-mail: lisalider@ngs.ru

Поиск перспективных агентов для противоопухолевой терапии является актуальной задачей современной медицинской химии. На протяжении многих лет для лечения некоторых агрессивных типов рака, а также когда другие виды медикаментов не дали результатов, для терапии применяются препараты платины, которые обладают широким спектром побочных эффектов, связанных с низкой специфичностью этих лекарств. Семейство координационных соединений на основе меди(II) *Casiopéinas*[®] демонстрирует антипролиферативную активность в отношении многих клеточных линий опухолей за счет окислительного повреждения клеток и митохондриальной дисфункции, которые приводят к гибели клеток путем апоптоза. При этом многие соединения этой серии в ряде случаев показывают более высокую антипролиферативную активность, чем цисплатин.

В рамках данной работы синтезирован и охарактеризован ряд разнолигандных комплексов эссенциальных металлов (марганца(II), кобальта(II), никеля(II), меди(II) и цинка(II)) с производными тетразола (5-бензил-1*H*-тетразол, 5-метил-1*H*-тетразол, 5-фенил-1*H*-тетразол, 5-(4-хлор-фенил)тетразол и другими) и олигопиридинами (1,10-фенантролин, 2,2'-бипиридин, 2,2'-би-4-пиколин, 4,7-диметил-фенантролин, фенантролин-5,6-дион). Полученные соединения охарактеризованы с помощью элементного и рентгенофазового анализа, ИК- и ЭПР-спектроскопии, термогравиметрии. Молекулярные и кристаллические структуры некоторых соединений установлены с помощью рентгеноструктурного анализа. Поведение комплексов в растворах исследовано с помощью масс-спектрометрии и оптической спектроскопии.

Цитотоксические свойства комплексов проводили *in vitro* с помощью прибора IN Cell Analyzer 2200 (GE Healthcare, UK) методом двойного окрашивания клеток флуоресцентными красителями с оценкой процента живых, апоптотических и мертвых клеток. В работе использовали несколько опухолевых клеточных линий человека: Нер-2 (карцинома гортани), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), НерG2 (гепатокарцинома), а также неопухолевых НЕК293-А (эмбриональные клетки почек) и MRC-5 (фибробласты) для оценки селективности исследуемых комплексов.

Полученные данные согласуются с закономерностями цитотоксических свойств в ряду комплексов серии *Casiopéinas*[®]. Так разнолигандные комплексы меди(II) на основе 1,10-фенантролина проявляют более высокую цитотоксическую активность в сравнении с аналогичными комплексами на основе 2,2'-бипиридина. При этом значения рассчитанных индексов селективности указывают на то, что соединения на основе 2,2'-бипиридина, будучи в целом менее токсичными для раковых клеток, обладают большей селективностью, что делает их перспективными для дальнейших исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-73-10207).

ХИМИЧЕСКОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ КОМПЛЕКСОВ D-МЕТАЛЛОВ

И.А. Луценко¹, К.А. Кошенкова,¹ Д.Б. Баравиков,^{1,2} О.Б. Беккер,³ М.А. Кискин,¹
И.Л. Еременко¹

¹Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, г. Москва

²Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, г. Москва

³Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, г. Москва

*e-mail: irinalu05@rambler.ru

Создание препаратов для химиотерапии туберкулеза, рака, противомикробной направленности является одной из фундаментальных составляющих медицины. Современные вызовы в медицине направлены на поиск новых лекарственных препаратов с новыми мишенями, и, как следствие, с новыми или альтернативными механизмами действия. В представляемой работе приведены результаты синтеза новых координационных соединений как с эссенциальными металлами (Cu(II), Zn(II), Co(II), Fe(III) и др.), так и комплексообразователями, обладающими потенциальной биологической активностью (Au(III), Ag(I), Pt(II)) с различными лигандами (фуранкарбоновые кислоты, производными дитиокарбаминовой кислоты, пиридинами и др.). Для всех полученных комплексов структуры разрешены рентгеноструктурным анализом (РСА), фазовая чистота подтверждена данными элементного и рентгенофазового анализов, термостабильность установлена методом синхронного термического анализа (СТА), стабильность соединений в растворах ДМСО, декстрозы и NaCl оценивали по результатам спектроскопии протонной ЯМР-спектроскопии, электронных спектров поглощения и квантово-химических расчетов констант устойчивости комплексов. По строению все полученные координационные соединения можно разделить на группы *моно-* [M(fur)₂L] (M = Cu, Zn, Co, Ni; fur = 2- и 3-Hfur, nHfur; L = phen, neoc, bpy), (H₂phen)[AuCl₄]Cl (рис.1), [Ag(fur)₂], [Ag(benz)(py)₂]; *би-* [M₂(fur)₄L₂] (M = Cu, Zn; fur = 2- и 3-Hfur, 5NO₂-2Hfur; L = phpy, py, CH₃CN) и *полиядерные* [Co₃(fur)₆L₂] (fur = 2-Hfur, L = phen, neoc); [M₃O(fur)₆L₃] (M = Co, Fe; fur = 2-Hfur, L = H₂O, ТГФ).

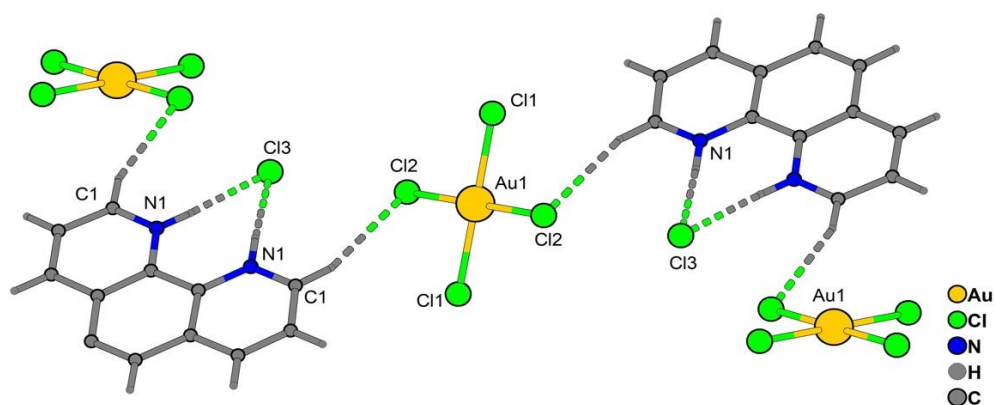


Рисунок 1 – Фрагмент молекулярной структуры комплекса (H₂phen)[AuCl₄]Cl

Биологическая активность комплексов определена *in vitro* в отношении микобактерий *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, тестовых раковых линий аденокарциномы яичника (SKOV3), гормонозависимый рак молочной железы (MCF7) и глиобластома (A172), а также целого ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-13-00175).

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 5-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-МЕТИЛУРИДИНА

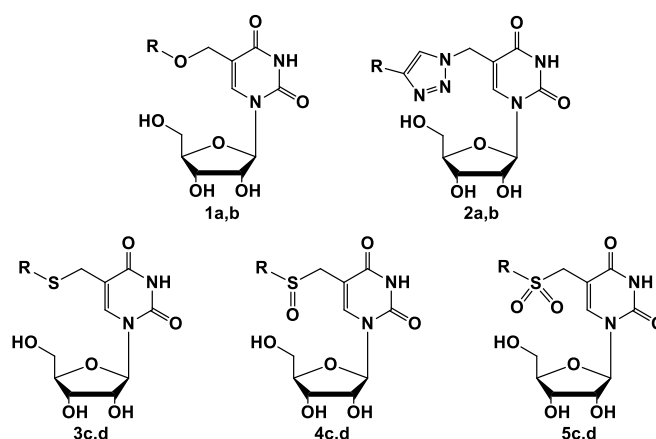
Д.А. Макаров¹, С.Д. Негря¹, И.Л. Карпенко¹, П.Н. Сольев¹, О.В. Ефременкова²,
Л.А. Александрова¹, С.Н. Кочетков¹

¹ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия;

²ФГБНУ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва, Россия

Появление лекарственно-устойчивых штаммов патогенных микроорганизмов вызывает необходимость создания новых препаратов. Одним из перспективных классов соединений, проявляющих биологическую активность, являются производные нуклеозидов.

С целью разработки нового поколения антибактериальных нуклеозидов получена серия производных 5-метилуридина, содержащих протяжённый заместитель по С-5 положению азотистого основания. Данные соединения являются аналогами ранее полученных производных 2'-дезоксинуридина, обладающих противобактериальной (в том числе противотуберкулёзной) активностями [1,2]. Показано, что новые соединения обладают на порядок лучшей растворимостью в воде по сравнению с 2'-дезоксиналогами, эффективно ингибируют рост ряда грамположительных бактерий, включая резистентные штаммы *Mycobacterium smegmatis* (МИК = 15-100 мкг/мл) и *Staphylococcus aureus* (МИК = 25-90 мкг/мл). Большинство из них не проявило цитотоксического действия на линии клеток Hela ($CD_{50} > 100$ мкг/мл).



Литература

- [1]. Shmalenyuk, E. R. et al. (2013). Bioorganic & medicinal chemistry, 21(17), 4874-4884.
[2]. Negrya, S. D., et al. (2020). Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 46(2), 133-138.

ФОРМИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ПОДХОДОВ ИЗМЕНЕНИЯ СВОЙСТВ ГИАЛУРОНИДАЗЫ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ СТРУКТУРЫ ФЕРМЕНТА

А.В. Максименко

Институт экспериментальной кардиологии, ФГБУ НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения России, Москва

Методы вычислительной биохимии (молекулярный докинг и молекулярная динамика) стали современным и своевременным подходом для теоретического изучения взаимодействия гиалуронидазы с гликозаминогликанами (ГАГ). Было продемонстрировано стабилизирующее влияние на термоинактивацию фермента лигандов хондроитина. Оно вызывало укрепление молекулярной структуры биокатализатора, повышая температуру его термоденатурации и препятствуя блокированию входа в активный центр фермента. Применение молекулярного докинга с последующим уточнением его данных методом молекулярной динамики зарекомендовало себя продуктивным подходом изучения белок-ГАГ взаимодействий. Конкурентное воздействие на структуру гиалуронидазы тримеров хондроитинсульфата и тетрамеров гепарина способствовало регуляции эндогликозидазной активности фермента, изменяя его ингибируемость гепарином. Определенная в работе последовательность предпочтительного связывания ГАГ лигандов обосновывала рекомендации по практической регуляции активности гиалуронидазы методами её экспериментального химического модифицирования. Выполнение последней с тримерами хондроитинсульфата по центрам cs7 или cs7, cs1 и cs5 на молекулярной поверхности биокатализатора теоретически полностью защищает его от гепаринового ингибирования. Электростатическое присоединение к молекулярной поверхности гиалуронидазы тримеров хондроитина по центрам sn6, sn3, sn1 повышало её стабильность, а связывание по центрам cs2, cs4, cs7, cs8 или cs1, cs2, cs4, cs7 и cs8 тримеров хондроитинсульфата способствовало снижению ингибирования фермента тетрамером гепарина. К молекуле свободной гиалуронидазы (без лигандов) присоединяются по центрам связывания гликозаминогликановые лиганды с наибольшей энергией связывания. Важность их связывания определяется регуляцией функционирования фермента, как и наличием многообразного и многокомпонентного микроокружения биокатализатора (Рис.). Планомерное проведение теоретического изучения определяющих активность фермента взаимодействий ассоциируется с компонентами микроокружения биокатализатора для обоснования методов изменения структуры гиалуронидазы для их последующей экспериментальной верификации.

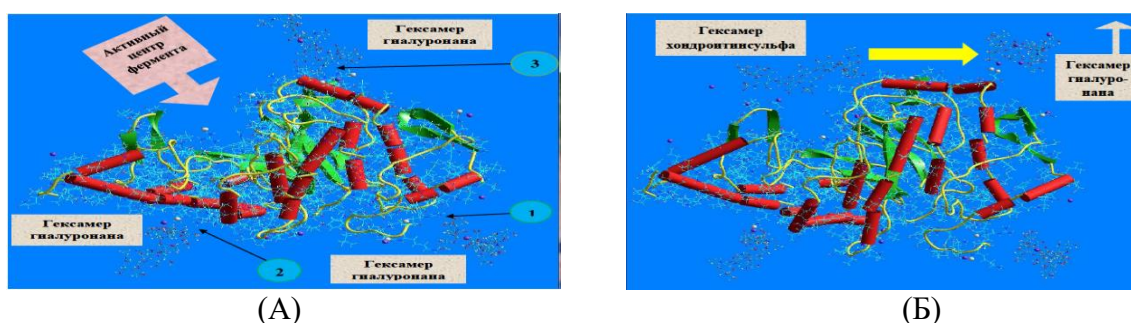


Рис. В начальном состоянии расчетного наблюдения (А) три гексамера гиалуронана (ГН) занимают свои позиции по центрам связывания (1-3) на глобуле гиалуронидазы при 310 К; (Б) - вытеснение гексамера ГН с третьего центра его связывания на молекулярной поверхности фермента гексамером хондроитинсульфата (ХС, 2.0 нс).

БИЭЛЕКТРОДНЫЕ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ *IN VITRO* И СКРИНИНГА ИНГИБИТОРОВ ЦИТОХРОМОВ P450

Р.А. Масамрех^{1,2}, Т.А. Филиппова^{1,2}, В.В. Шумянцева^{1,2}, А.В. Кузиков^{1,2}

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, дом 1, г. Москва, 117997, Российская Федерация; ²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ), ул. Погодина, д. 10, стр.8, г. Москва, 119121, Российская Федерация; e-mail: rami.masamreh.yandex.ru

Разработка лекарственных препаратов сопряжена с исследованиями их фармакокинетики и оценкой межлекарственных взаимодействий, обусловленных ингибированием гем-тиолатных ферментов суперсемейства цитохрома P450 (CYP), участвующих в I фазе метаболизма ксенобиотиков. Использование электрохимических систем для определения активности цитохромов P450, в которых фермент иммобилизован на электроде, служащем для восстановления иона железа гема и инициирования каталитических реакций по отношению к субстратам, позволяет избежать необходимости использования дополнительных белков и восстанавливающих коферментов. Для точного определения кинетических параметров реакций, катализируемых цитохромами P450, требуется проведение многоэтапного процесса анализа метаболитов ферментативных реакций. Мы предположили, что способность метаболитов цитохром P450-зависимых реакций окисляться при потенциалах, отличных от потенциалов окисления соответствующих субстратов (лекарственных соединений), может использоваться для их определения без дополнительных стадий разделения [1]. Нами были сконструированы биэлектродные системы на основе печатных графитовых электродов, в которых цитохром P450 был иммобилизован на модифицированном дидодецилдиметиламмония бромидом электроде, служащем источником электронов для электрохимического восстановления; образующиеся в процессе ферментативных реакций метаболиты определялись на втором электроде путем их электрохимического окисления. Таким образом были получены электрохимические системы для определения активности CYP2C9 по отношению к (S)-варфарину [2] и диклофенаку [3]. Нами также была сконструирована электрохимическая система для определения активности CYP2C19 по отношению к фенитоину [4]. Кинетические параметры в электрохимической системе, а также атипичный кинетический профиль биотрансформации фенитоина под действием CYP2C19 были сопоставимы с аналогичными характеристиками каталитического процесса, показанными ранее с помощью альтернативной ферментной системы. Мы показали, что разработанные системы могут эффективно использоваться в фармакологических исследованиях, в том числе при выявлении ингибиторов клинически значимых изоформ цитохрома P450.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №21-75-00048, <https://rscf.ru/project/21-75-00048/>.

Литература

- [1] А.В. Кузиков, Р.А. Масамрех, Т.А. Филиппова, В.В. Шумянцева // Biomedical Chemistry: Research and Methods. – 2022. – Vol. 5. – № 4. – e00176.
- [2] A.V. Kuzikov, T.A. Filippova, R.A. Masamreh, V.V. Shumyantseva // Journal of Electroanalytical Chemistry. – 2022. – Vol. 904. – 115937.
- [3] A.V. Kuzikov, T.A. Filippova, R.A. Masamreh, V.V. Shumyantseva // Electrocatalysis. – 2022. – Vol. 13. – № 3. – P. 630-640.
- [4] A.V. Kuzikov, T.A. Filippova, R.A. Masamreh, V.V. Shumyantseva // Biophysical Chemistry. – 2022. – Vol. 291. – 106894.

НОВЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

О.С. Медведев, Ф.И. Романихин

Кафедра фармакологии, Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова

Несбалансированное, нездоровое питание является одним из ведущих факторов риска развития неинфекционных заболеваний, в основе которых лежит нарушение внутриклеточного метаболизма, определяемое в медицине как метаболический синдром (МС). В течение длительного времени, начиная с 50-х годов особое внимание уделялось изучению роли насыщенных жиров и транс-жиров в развитии ожирения и МС. В последние годы акцент сместился на установление роли повышенного потребления углеводов, из которых наибольшее значение в патогенезе МС отводят фруктозе. Потребление фруктозы резко возросло в последние годы, особенно среди детей и подростков, происходит «фруктоизация Америки и всего мира» [1]. Фруктоза в 2 раза слаще, чем глюкоза, но в отличие от нее не вызывает выброс инсулина или лептина, угнетающего аппетит, не тормозит выброс грелина, повышающего аппетит, 80% фруктозы метаболизирует в печени (20% глюкозы), вызывая неогликогенез, неалкогольную жировую болезнь печени и другие проявления МС- гипертонию, ожирение, инсулино-резистентность, дислипидемию, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. Повышенное потребление фруктозы с едой или с водой является основным методом моделирования МС у грызунов. Нельзя полностью согласиться с авторитетным мнением проф. Lustig, что профилактика и лечение МС «Non-druggable but foodable». Избирательное фармакологическое снижение всасывания и метаболизма фруктозы могут вызывать уже известные группы препаратов, такие как ингибиторы глюкозидазы (акарбоза и др.), способные не только тормозить расщепление сахарозы на глюкозу и фруктозу, но и уменьшать всасывание свободной фруктозы в тонкой кишке за счет снижения концентрации свободной глюкозы и стимуляции экспрессии избирательного переносчика фруктозы GLUT5 [2]. Мало изучена возможность использования с этой же целью ингибиторов транспортера глюкозы SGLT1.

Весьма перспективным представляется создание избирательных блокаторов транспортера GLUT5, способных избирательно подавлять всасывание фруктозы в тонкой кишке. Однако структурные особенности транспортера (глубокое расположение активных зон связывания фруктозы в глубине канала) делает эту задачу пока трудно реализуемой.

Одним из направлений модуляции эффектов фруктозы является создание ингибиторов фермента кетогексокиназы, необходимой для метаболизма фруктозы при первом же проходе через печень. Недавно появились первые сообщения о создании подобных ингибиторов [3] Исследование механизмов действия гиполипидемического препарата - бемпедоевой кислоты, также указывает на ее способность ингибировать кетогексокиназу [4]. Повышение уровня водорода в выдыхаемом воздухе после нагрузки фруктозой отражает долю фруктозы не всосавшейся в тонкой кишке и достигшей микробиоты толстой кишки. При ферментации фруктозы, как и других углеводов, попавших в толстую кишку, образуется молекулярный водород, который обладает антиоксидантным действием и способностью препятствовать развитию МС. Для уменьшения ложно-негативных результатов по определению степени всасывания фруктозы в тонкой кишке необходимо дополнительно определять и уровень метана, который образуется микробиотой из водорода и углекислого газа. Новым направлением в профилактике и лечении МС может быть подавление активности метаногенных Архей микробиоты, что будет сопровождаться повышением уровня водорода [5]. Таким образом, в докладе будут рассмотрены основные мишени для фармакологической профилактики развития МС и методология их изучения в эксперименте и клинике.

[1] Lustig RH, et al., *Biochem Pharmacol.* 2022 May;199:115012. [2] Koepsell H. *Pflugers Arch.* 2020 Sep;472(9):1207-1248. [3] Shepherd EL, et al., *JHEP Rep.* 2020 Nov 20;3(2):100217. [4] Velázquez, A.M.; et al., *Biomedicines* 2022, 10, 1517. [5] Медведев О.С. *Успехи современной биологии*, 2022, том 142, № 4, с. 349–364.

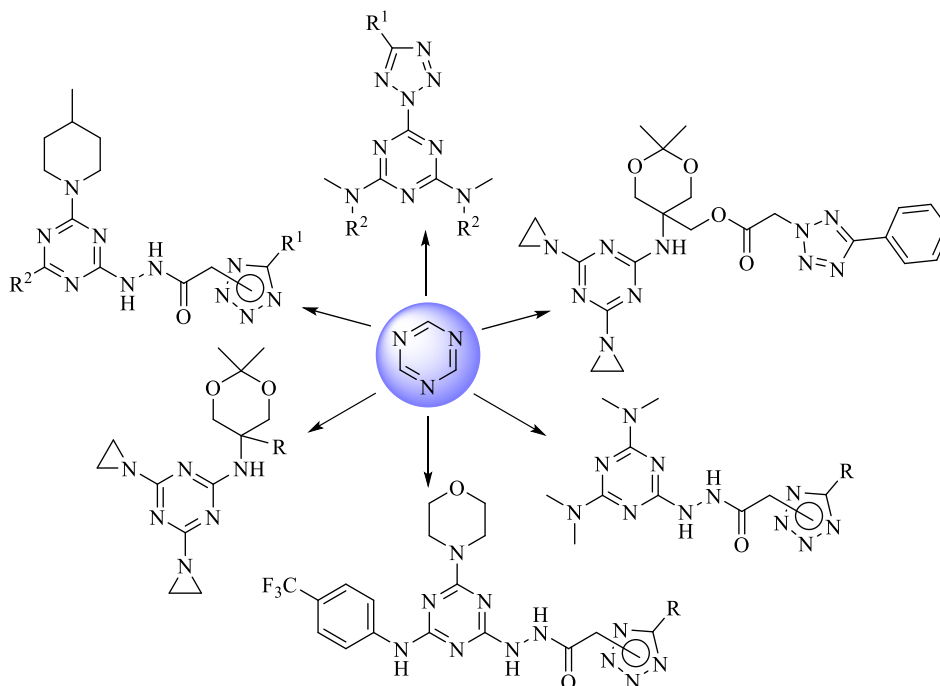
СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЦИТОСТАТИКОВ

О.В. Миколайчук^{1,2} А.В. Протас,^{1,2} Е.А. Попова,^{1,2} О.Е. Молчанов,² Д.Н. Майстренко,² М.Д. Луцев,¹ В.В. Шаройко,^{1,2} К.Н. Семенов^{1,2}

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, ул. Льва Толстого 6–8, Санкт-Петербург, 197022 Россия; ²Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, ул. Ленинградская, д. 70, пос. Песочный, Санкт-Петербург, 197758 Россия

Гибридные гетероциклические молекулы, содержащие в структуре *s*-триазиновый цикл и другие азотсодержащие гетероциклы, являются перспективными соединениями, обладающими широким спектром биологического действия (antineoplastic, противовирусным, фунгицидным, бактерицидным, противомикробным, противомаларийным и т.д. [1]). В данной работе синтезированы и охарактеризованы производные 1,3,5-триазины, содержащие в качестве заместителей азиридиновые и тетразольные циклы (Схема 1). Для полученных соединений проведено исследование антирадикальной активности, гемосовместимости, взаимодействия с ДНК и альбумином, а также изучено цитотоксическое действие в отношении опухолевых клеточных линий SK-HEP-1, A-549, T98G и клеточной линии почки эмбриона человека HEK293. Показано, что из представленных соединений наибольшим цитотоксическим действием обладает [5-(4,6-ди(азиридин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино]-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метил-2-(5-фенил-2*H*-тетразол-2-ил)]ацетат. Стоит отметить низкую цитотоксическую активность всех полученных соединений в отношении клеточной линии почки эмбриона человека HEK293.

Схема 1.



Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Здравоохранения Российской Федерации (государственное задание по теме «Создание и оценка противоопухолевой активности конъюгатов неанелированных 1,3,5-триазирил-тетразолов с молекулами адресной доставки к мишеням клеток опухоли микроокружения»).

[1] Singla, P.; Luxami, V.; Paul, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 39–57.

ЛИГАНДЫ TSPO С ПИРРОЛО[1,2-*a*]ПИРАЗИНОВЫМ ЯДРОМ - ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Г.В. Мокров, М.А. Яркова, А.С. Пантилеев, Т.А. Гудашева, Ю.В. Вахитова, С.Б. Середенин

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Балтийская ул., д. 8, г. Москва, 125315, Российская Федерация; e-mail: g.mokrov@gmail.com

Современная стратегия фармакологической регуляции транслокаторного белка 18 кДа (TSPO) рассматривается как научная основа для создания безопасных и быстродействующих нейропсихотропных средств, прежде всего, анксиолитиков, свободных от побочных эффектов бензодиазепинов.

В ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» осуществляется программа по синтезу и исследованию новых лигандов TSPO с целью создания препаратов с нейропсихотропной активностью. Дизайн молекул был проведен на базе пирроло[1,2-*a*]пирразинового ядра с использованием комплексного подхода, сочетающего метод фармакофорного моделирования на основании библиотеки известных лигандов TSPO, метод молекулярного докинга с белком TSPO мыши (PDB ID: 2MGY) и ADMET-оптимизации. С использованием этого подхода была сконструирована группа 1-арилпирроло[1,2-*a*]пиразин-3-карбоксамидов, и был синтезирован широкий ряд соединений этой группы (рис. 1).

Все полученные вещества анализировались прежде всего на наличие анксиолитической активности *in vivo* в условиях эмоционально-стрессового воздействия. Для этого использовались тесты «открытое поле» (мыши линии Valb/c, в/б введение) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (мыши ICR, в/б введение). По результатам скрининга выявлены активные молекулы, не уступавшие по эффективности в дозах 0,001-5,0 мг/кг препарату сравнения диазепаму (1 мг/кг). Отобраны соединения, обладающие антидепрессивными, ноотропными и нейропротекторными свойствами в различных экспериментальных моделях.

На основании скрининговых исследований в качестве лидерных соединений для дальнейшего развития были отобраны ГМЛ-1 (в качестве потенциального анксиолитика) и ГМЛ-3 (в качестве потенциального антидепрессанта). Методом радиолигандных исследований установлено, что ГМЛ-1 и ГМЛ-3 обладают высоким сродством к TSPO ($K_i = 52$ и 530 нМ, соответственно). Ингибиторным анализом с блокатором TSPO, соединением PK11195, и с ингибиторами нейростероидогенеза, было доказано, что анксиолитические и антидепрессивные свойства соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 обусловлены их взаимодействием с TSPO.

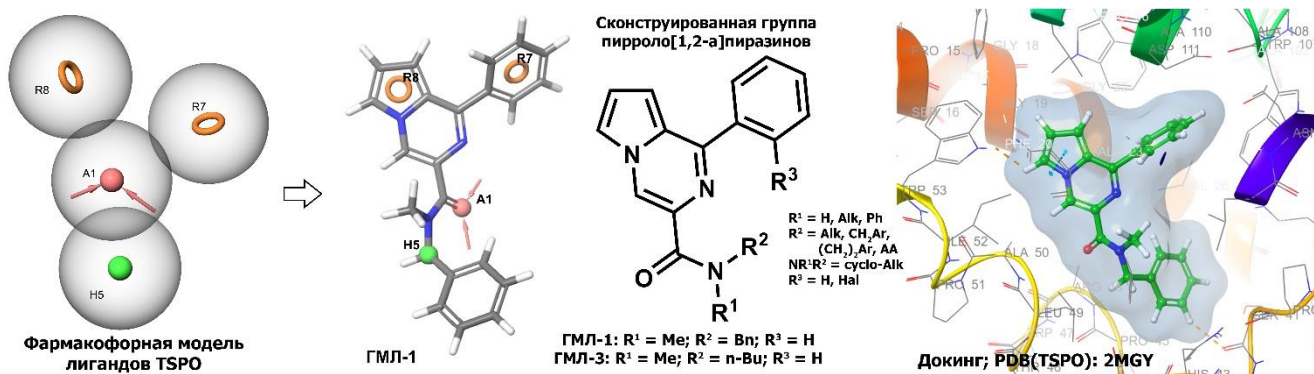


Рисунок 1. Дизайн новых лигандов TSPO на базе пирроло[1,2-*a*]пирразинового ядра

В рамках Госпрограммы Фарма 2020 (ГК № 14.N08.12.0087, 2016–2018 гг) был успешно проведен полный цикл доклинических исследований (ДКИ) соединения ГМЛ-1 в качестве анксиолитика. Установлена его безопасность и удовлетворительный фармакокинетический профиль. Для ГМЛ-1 разработана таблетированная лекарственная форма. В настоящее время завершается цикл ДКИ для ГМЛ-3 в качестве антидепрессанта.

СОЗДАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНЫХ В СРЕДЕ МОЗГА МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФОРМ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО НЕЙРОПЕПТИДА ЭНКЕФАЛИНА

М.И. Мосевичкий¹, Е.С. Кропотова¹, И.С. Ивлева², М.Н. Карпенко²

¹ *Институт Высокмолекулярных Соединений РАН, Санкт-Петербург, 199034, Россия*

² *Институт Экспериментальной Медицины, Санкт-Петербург, 197376, Россия*

В мозге млекопитающих функционируют обезболивающие нейропептиды энкефалины, эндоморфины, динорфины, являющиеся агонистами (лигандами) опиоидных рецепторов. Их назначение – подавление болевых сигналов, поступающих в норму по нервам из суставов и органов. Для здорового организма в нормальных условиях их активности достаточно для полного снятия болевых ощущений. Однако известно много ситуаций, когда необходимо дополнительное обезболивающее воздействие. Внесение указанных выше пептидов в головной мозг извне оказалось малоэффективным из-за их быстрой инактивации в среде мозга. Предпринимаемые с 70-х годов прошлого века попытки создать стабильные модификации эндогенных опиоидных обезболивающих пептидов пока к успеху не привели.

Ранее [1] мы обнаружили в мозге млекопитающих на наружной стенке аксонных окончаний нейронов, которые были выделены в качестве отдельных органелл “синаптосом”, группу низкоспецифичных пептидаз, названную Neuron bound Extracellular MetalloPeptidases (NEMP). Предположительно эти пептидазы осуществляют катаболизм широкого круга нейропептидов, находясь вблизи места их секреции. Они же могут разрушать вносимые в мозг извне лекарственные пептиды.

Мы установили, что присутствующие в этой группе экзопептидазы оказались не способны нарушить пептидную связь, в которой присутствует “необычная” аминокислота бета-аланин (β Ala).

В настоящей работе, учитывая это обстоятельство, сконструирован ряд модификаций эндогенного обезболивающего пептида энкефалина (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met; Enk). Модифицированный пептид, названный МодЭнк2 (ModEnk2: β A-Gly-Gly-Phe-NH₂) в опытах на животных (крысах) показал существенно пролонгированное обезболивание. Энкефалин переставал оказывать обезболивающее действие уже через 30 минут после интраназального введения, а МодЭнк2 сохранял обезболивание после 150 минут [2].

Проведенные стандартные тесты на острую токсичность, на нарушения памяти и появление зависимости не обнаружили у МодЭнк2 отклонения от нормы. С применением антагонистов опиоидных рецепторов налоксона и налтрексона показано, что МодЭнк2 действует через опиоидные рецепторы, как и морфин, но, в отличие от последнего, не вызывает вредных для организма побочных эффектов.

Работа поддержана грантом РФФИ 14-04-00587-а.

Литература

- [1]. Kropotova ES, Mosevitsky MI. (2016) A Group of Weakly Bound to Neurons Extracellular Metallopeptidases (NEMPs). *Neurochem Res.* 41, 2666-2674.
- [2]. Kropotova ES, Ivleva IS, Karpenko MN, Mosevitsky MI Design of enkephalin modifications protected from brain extracellular peptidases providing long-term analgesia. *Bioorg Med Chem.* 2020 Jan 1;28(1):115184. PMID: 31740204 DOI:10.1016/j.bmc.2019.115184.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

А.А. Мосина, Ю.А. Сорокина

Приволжский Исследовательский Медицинский Университет, площадь Минина и Пожарского, 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Российская Федерация; e-mail: anna.mosina.99@bk.ru

Введение. Сахарный диабет (СД) является одним из факторов риска тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции и постковидного периода. Ранее было показано, что в условиях инфицирования у больных СД активность маркеров воспалительных реакций (С-реактивный белок, фибриногена, интерлейкинов, D- димера) значимо выше, чем у пациентов без СД. Уровень различных белков может служить как маркером уже перенесенной инфекции, а также предиктором и маркером эффективности лечения. Таким маркерным белком потенциально может стать белок Клото. На данный момент существует мало доступной информации об изменениях уровня белка Клото у пациентов после перенесённой новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. В эксперименте приняли участие 52 пациента, которые находились на лечении в эндокринологическом отделении областной клинической больницы им. Н.А.Семашко с сентября по ноябрь 2021г. Производился иммуно-ферментный анализ с помощью набора для определения Клото (Cloud-Clone Corp, USA) (96 тестов). Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA10.1. данные обладали распределением, отличным от нормального, использовались непараметрические критерии.

Результаты и обсуждение. В I группу вошли 26 пациентов с СД2, которые перенесли новую коронавирусную инфекцию (от 3 месяцев после выздоровления). В группе по тяжести заболевания было выделено 3 подгруппы: лёгкое течение - 11 человек, средняя степень тяжести - 9 человек, тяжёлое течение – 6 человек. II группу составили 18 пациентов с СД 2 типа и без Covid-19 в анамнезе. III группу (группу контроля) составили относительно здоровых 8 человек, без СД, не переболевших Covid-19. По полу и возрасту, пациенты всех групп статистически значимо не различались.

Результаты исследования. Уровень белка Клото [пг/дл] у здоровых пациентов – 984; у больных СД – 548,5; у больных СД и не перенесших covid-19 – 653; у больных СД и перенесших covid-19 в легкой форме – 477,5; у больных СД и перенесших covid-19 в средней степени тяжести – 356; у больных СД и перенесших covid-19 в тяжелой форме – 22,5.

Из результатов видно, что самый высокий уровень белка Клото наблюдается у здоровых пациентов, а самый низкий уровень – у пациентов с СД и перенесенным коронавирусом в тяжелой степени в анамнезе.

Прослеживается отрицательная связь между уровнем гликированного гемоглобина и уровнем белка Клото у больных сахарным диабетом 2 типа: R Спирмена = -0,811, p< 0,05

Выводы:

1. Уровень белка Клото может быть маркером тяжести осложнений перенесённой новой коронавирусной инфекции.
2. Особенно выражены нарушения и осложнения коронавирусной инфекции у пациентов с СД 2.
3. Динамика уровня белка Клото в процессе лечения интегрально отражает эффективность проводимой терапии.
4. Уровень белка Клото – потенциальный маркер – предиктор эффективности проводимой терапии.

ПРИМЕНЕНИЕ ОДНОДОМЕННЫХ МИНИ-АНТИТЕЛ ДЛЯ ПОЛЯРИЗАЦИОННОГО ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО ИММУНОАНАЛИЗА БЕЛКОВ ЛАКТОФЕРРИНА И ТРАНСФЕРРИНА

Мухаметова Л.И.¹, Еремин С.А.¹, Арутюнян Д.А., Горяйнова О.С.², Сачко А. М.², Иванова Т.И.², Тиллиб С.В.²

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, 119234 Москва, Россия; ²Институт биологии гена РАН, 119334 Москва, Россия

Установлено, что уровни ряда богато представленных в биологических жидкостях человека белков, таких, как трансферрин (hTf) и лактоферрин (hLf), могут являться прогностическими маркерами воспаления и развития онкологических заболеваний, поэтому имеется потребность в разработке надежных и быстрых методов их определения. Поляризационно флуоресцентный иммуноанализ (FPIA) обладает преимуществами по сравнению с ELISA: не требует разделения связанных и свободных форм белков, длительной пробоподготовки образцов и занимает всего несколько минут. Однако в настоящее время мало известно методик FPIA для определения белков. Применение в качестве распознающих реагентов флуоресцентно меченых миниатюрных однодоменных антител верблюда («нанотел»), которые почти в 10 раз меньше классических антител, позволяет быстро и точно определять данные белки в различных физиологических жидкостях. Цель данной работы: продемонстрировать возможность определения белков hTf и hLf методом FPIA в физиологических жидкостях. Мы использовали ранее полученные (Тиллибом и соавт.) однодоменные нанотела ahLf5 и ahLf16 к разным эпитопам hLF и высокоспецифические нанотела ahTf1, узнающие железо-ненасыщенную (apo-hTf) форму трансферрина. Синтезированы и охарактеризованы конъюгаты нанотел с флуоресцеин изотиоцианнатом (FITC). Изучена кинетика взаимодействия FITC-меченных нанотел с hLF и apo-hTf. Проведено изучение аффинности антител FITC-ahLf5 и FITC-ahLf16 в отношении hLF и FITC-ahTf1 с apo-hTf методом FPIA. Определены константы диссоциации (K_D) для антител FITC-ahLf5 и FITC-ahLf16 с hLF, которые составили 3.2 ± 0.3 и 4.9 ± 0.4 нМ, соответственно. Для пары иммунореагентов FITC-ahTf1 /apo-hTf K_D составила 6.0 ± 0.3 нМ, что свидетельствует о высоко аффинном специфичном связывании нанотел с целевыми белками. Разработан протокол FPIA, подобраны концентрации FITC-нанотел, которые дают оптимальный флуоресцентный сигнал и стабильное значение FP. Получена зависимость FP от концентрации hLF для неконкурентного FPIA с антителами FITC-ahLf5 и определены аналитические характеристики метода: предел обнаружения 2.1 ± 0.2 мкг/мл и линейный диапазон для определения концентраций 3-10 мкг/мл. Для определения трансферрина предел обнаружения составил 3 ± 0.2 мкг/мл и линейный диапазон для определения концентраций 10-60 мкг/мл. Разработанные методики были апробированы методом введено/найдено, проверена специфичность анализа hLf в реальных образцах женского молока и подтверждена иммуноферментным методом. Методом FPIA определены концентрации hLf и apo-Tf в моче пациентов с раком мочевого пузыря и показана корреляция их содержания с распространением болезни.

Таким образом, в данной работе продемонстрирована принципиальная возможность применения однодоменных антител в качестве распознающих реагентов для определения в биологических жидкостях hLf и apo-hTf методом неконкурентного FPIA. Показана высокая чувствительность и специфичность определения лактоферрина человека в реальных образцах женского молока, и показана хорошая корреляция с ELISA. Флуоресцентно меченные однодоменные нанотела являются перспективными реагентами для создания тест-систем определения hLf и apo-hTf в физиологических жидкостях методом FPIA.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-14-00305).

ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ФИТОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЭКСТРАКТОВ ПЯТИ ВИДОВ *Artemisia* L. И ОЦЕНКА ИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ

Е.Н. Никитин¹, И.М. Фицев², Д.А. Теренжеев¹, Л.А. Логвиненко³, Л.М. Давыдова¹,
Ф.А. Бекмуратова², Р.М. Потехина², О.М. Шевчук³

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ Казанский научный центр РАН, ул. Ак. Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Российская Федерация;

²Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, ул. Научный городок-2, г. Казань, 420075, Российская Федерация;

³Никитский ботанический сад — Национальный научный центр РАН, ул. Никитский спуск, 52, пгт. Никита, г. Ялта, 298648, Российская Федерация;

e-mail: e.nikitin@knc.ru

В настоящее время поиск и разработка способов профилактики и предупреждения заболеваний растений с применением природных консорциумов биологически активных веществ (БАВ) является перспективным направлением в развитии экологически чистого органического земледелия.

Среди растений, обладающих широким спектром фармакологической активности, особое внимания заслуживает род *Artemisia* L. (полынь), включающий более 500 видов растений, принадлежащий к крупнейшему в мире семейству сложноцветных *Asteraceae* [1, 2].

В настоящем сообщении представлены результаты комплексного исследования фитохимического состава экстрактов пяти видов полыни: *A. annua* L. (полынь однолетняя), *A. dracuncululus* L. (полынь эстрагонная), *A. santonicum* L. (полынь сантолинолистная), *A. abrotanum* L. (полынь лечебная), *A. scoparia* Waldst. & Kit (полынь метельчатая) методами газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ–МС), высокоэффективной жидкостной хроматографии – квадрупольной времяпролетной масс-спектрометрии (ВЭЖХ–МС/МС) и их антимикробной активности против фитопатогенных бактерий и грибов, вызывающих заболевания сельскохозяйственных культур.

Результаты исследований фитохимического состава этанольных экстрактов *Artemisia* L. свидетельствуют о наличии в них различных БАВ, среди которых монотерпены, сесквитерпены, флавоноиды, гликозиды флавоноидов, кумарины, фенольные кислоты.

Антибактериальная активность экстрактов проявлялась при их концентрации 150 мкг/см³. Наибольший эффект ингибирования роста фитопатогенной бактерии *Xanthomonas arboricola*, вызывающей бактериальный ожог листьев подсолнечника и базидиомицета *Rhizoctonia solani* – возбудителя ризоктониозной корневой гнили пшеницы, проявлял этанольный экстракт *A. scoparia* L. Из всех исследованных экстрактов наименьшую активность на рост микроорганизмов оказывал экстракт *A. santonicum* L.

Исследования фитохимического состава и антимикробной активности экстрактов пяти видов *Artemisia* L. показали, что они проявляют высокую антибактериальную и антигрибковую активности благодаря наличию в них БАВ широкого спектра действия и могут быть рекомендованы для создания новых препаратов против заболеваний сельскохозяйственных культур.

Литература

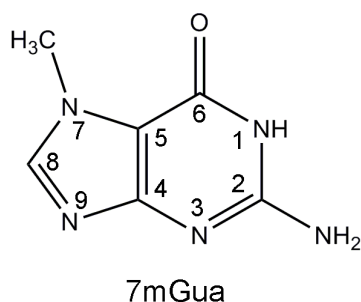
- [1] Tan, R.X. Biologically active substances from the genus *Artemisia* / R.X. Tan, W.F. Zheng, H.Q. Tang // *Planta Med.* – **1998.** – Vol. 64. – No 4. – P. 295–302.
- [2] Watson, L.E. Molecular phylogeny of subtribe *Artemisiinae* (*Asteraceae*), including *Artemisia* and its allied and segregate genera / L.E. Watson, P.L. Bates, T.M. Evans, M.M. Unwin, J.R. Estes // *BMC Evol. Biol.* – **2002.** – Vol. 2. – No 17. – P. 1–12.

РАЗРАБОТКА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИНА

Д.К. Нилов

НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы 1с40, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: nilovdm@gmail.com

Производные гуанина, в частности 7-метилгуанин (7mGua) и его метаболит 8-гидрокси-7-метилгуанин (8h7mGua), воздействуют на фермент репарации ДНК поли(АДФ-рибозо)полимеразу (ПАРП), а также некоторые другие противоопухолевые мишени [1–3]. В результате комплексного экспериментального исследования получены новые данные. (1) 7mGua и 8h7mGua быстро проникают в клетку и эффективно подавляют активность ПАРП. (2) В ряде доклинических тестов продемонстрировано отсутствие канцерогенного действия 7mGua. (3) Подобрана безопасная доза 7mGua для перорального введения мышам. (4) На аллогraftных моделях опухолей различного происхождения продемонстрирована биологическая активность 7mGua в случае монотерапии и в комбинации с известными химиопрепаратами. На данный момент проводится фармакокинетическое исследование 7mGua, которое позволит оценить его перспективу в качестве нового потенциального противоопухолевого препарата.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-74-10072).

Литература

- [1] D. Nilov, N. Maluchenko, T. Kurgina, S. Pushkarev, A. Lys, M. Kutuzov, N. Gerasimova, A. Feofanov, V. Švedas, O. Lavrik, V.M. Studitsky // *Int. J. Mol. Sci.* – **2020**. – Vol. 21. – P. 2159.
- [2] С.В. Пушкарев, В.А. Винник, И.В. Шаповалова, В.К. Швядас, Д.К. Нилов // *Биохимия.* – **2022**. – Т. 87. – С. 550-557.
- [3] Т.А. Кургина, С.И. Шрам, М.М. Кутузов, Т.В. Абрамова, Т.А. Щербакова, Е.А. Мальцева, В.В. Поройков, О.И. Лаврик, В.К. Швядас, Д.К. Нилов // *Биохимия.* – **2022**. – Т. 87. – С. 749-803.

МЕТОДЫ АНАЛИЗА И СТРОЕНИЕ РОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ СУБСТАНЦИИ ДИОКСИДИНА

Н.А. Образцова, А.А. Самсонов, В.С. Бережной, В.Н. Шмелева, Н.А. Голубева

АО «Валента Фарм» Россия, 141108, г. Щелково, Московская область, ул. Фабричная, д. 2;
e-mail: obrazcova-nadezh@mail.ru

Лекарственный препарат (ЛП) «Диоксидин» характеризуется широким спектром бактерицидного действия и активно применяется в современной клинической практике [1]. Однако родственные примеси активной фармацевтической субстанции (АФС) диоксидина до сих пор остаются плохо изученными. В соответствии с требованием государственной фармакопеи РФ XIV издания для оценки чистоты диоксидина, как и других АФС зарегистрированных до введения современных требований к безопасности ЛП, применяется тонкослойная хроматография (ТСХ), которая не обеспечивает необходимую специфичность, точность и воспроизводимость. В тоже время контроль содержания родственных примесей с учетом их токсичности имеет принципиальное значение для безопасности ЛП. В связи с чем актуальной задачей является подбор подходящего метода анализа для обнаружения примесей диоксидина, исследование их строения и установление возможных причин образования.

При помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) нами было установлено, что кроме уже известного хиноксидина (примесь А) диоксидин имеет три характерные родственные примеси (В, С, D). Стоит отметить, что хиноксидин, является неустойчивым и легко гидролизуется до диоксидина. В результате примесь А часто отсутствует или имеется в небольшом количестве в субстанции. Примесь С представляет собой промежуточный продукт при синтезе диоксидина, который образуется при неполном гидролизе хиноксидина. Диоксидин характеризуется высокой реакционной способностью. Примеси В и D являются равновероятными продуктами деградации диоксидина. В результате реакции диоксидина с восстановителями образуется примесь D. При влиянии таких внешних факторов как облучение и повышение температуры диоксидин легко деградирует с образованием примеси В. Стоит отметить, что примесь В является наиболее устойчивой. В то время как примесь D в соответствующих условиях переходит в примесь В. Были подобраны условия для синтеза родственных примесей диоксидина. Методом ИК-спектроскопии, ЯМР и хромато-масс-спектрометрии определена структура новых родственных примесей диоксидина.

Одной из наших задач был подбор условий для определения содержания родственных примесей в субстанции диоксидина методом ТСХ. Мы проанализировали более 10 подвижных фаз и растворителей для приготовления растворов образцов. Нам удалось увеличить селективность метода и разделить исследуемые примеси диоксидина, подобрав подходящую для всех примесей смесь растворителей – метанол/ацетонитрил (75/25). При этом в качестве подвижной фазы использовали смесь дихлорметан/ацетонитрил (50/50). Однако предел обнаружения примесей при этом составлял 0.2%, что выходит за рамки современных требований по содержанию родственных примесей в зависимости от максимальной суточной дозы препарата (от 0.05 до 0.15%). Такая невысокая чувствительность связана с ограничениями метода ТСХ. Нами была разработана методика, основанная на ВЭЖХ в градиентном режиме, которая позволяет разделить все 4 родственные примеси с пределом обнаружения от 0.05%.

В результате проведенных исследований были выделены и идентифицированы родственные примеси субстанции диоксидина. Установлено, что даже в оптимизированных условиях метод ТСХ не соответствует современным требованиям по обнаружению примесей. Показано, что метод ВЭЖХ является наиболее подходящим для контроля чистоты диоксидина.

Литература

[1] Д.А. Попов, Н.М. Анучина, А.А. Терентьев, Г.В. Костюк, Л.А. Блатун, Е.В. Русанова, Л.П. Терехова // Антибиотики и химиотерапия – 2013. – 58 (3-4). – С. 37-42.

НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПИРРОЛИЗИДИНОНОВ НА ОСНОВЕ КАТАЛИТИЧЕСКИХ ДОМИНО-РЕАКЦИЙ ЦИКЛИЧЕСКИХ НИТРОНАТОВ

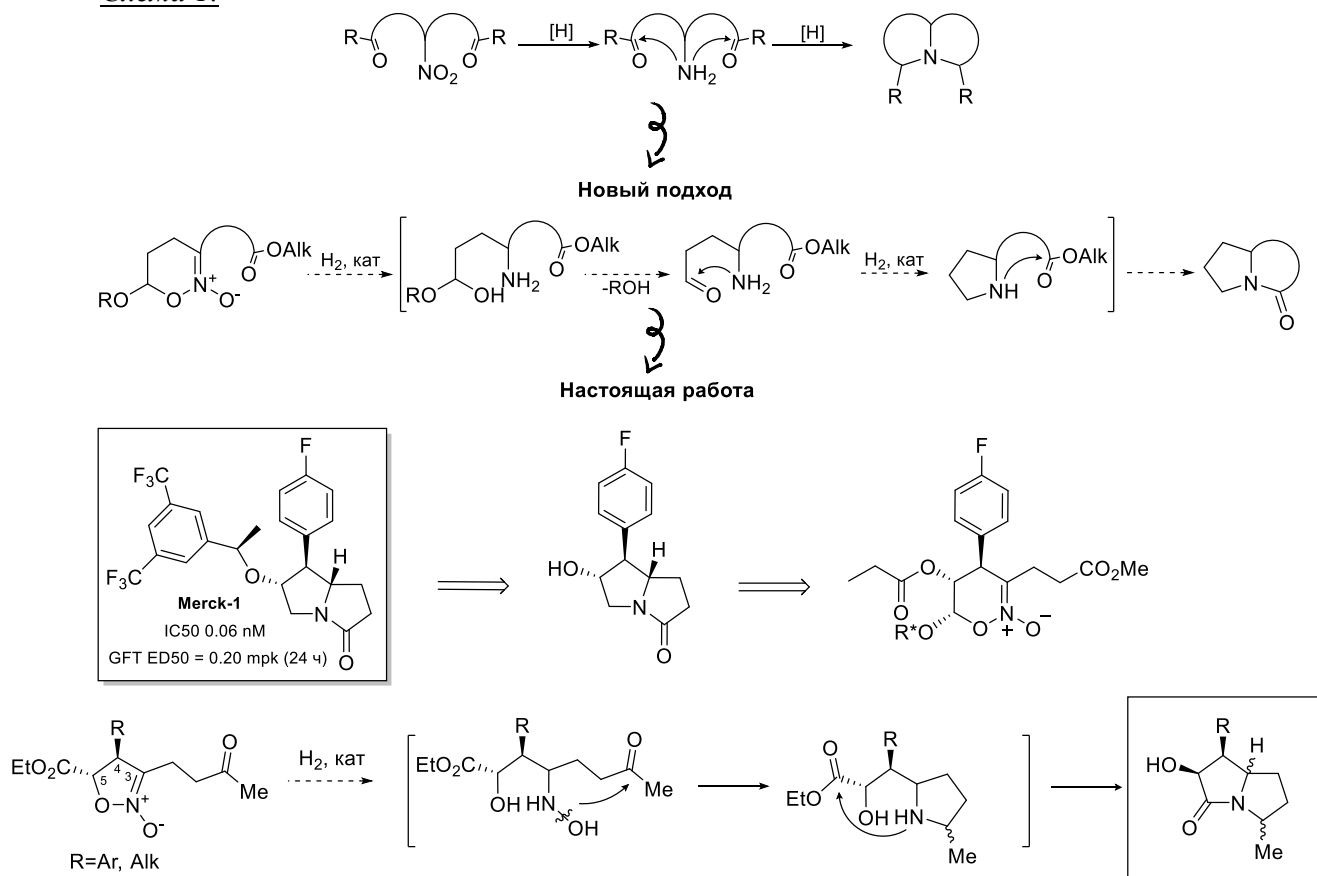
И.В. Окладников,^{1,2} А.Ю. Сухоруков^{1,2}

¹Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Ленинский просп, д. 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; ²Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская площадь, 9, стр. 33, г. Москва, Российская Федерация; e-mail: ivo-03@yandex.ru

Концепция домино-реакций в настоящее время рассматривается как один из основных способов упрощения синтеза сложных органических молекул. Перспективными являются домино-превращения, в основе которых лежит внутримолекулярная реакция восстановительного аминирования.

В нашей лаборатории был предложен новый подход к стереоселективному синтезу пирролизидинонового фрагмента, в основе которого лежит получение соответствующего шестичленного циклического нитроната и его последующая восстановительная домино-рециклизация в атмосфере водорода. На основе предложенной домино-стратегии был разработан регио- и стереоселективный асимметрический синтез высокоактивного hNK1 антагониста **Merck-1** [1]. Кроме того, похожая домино-рециклизация была разработана и реализована в ряду изоксазолин-*N*-оксидов (Схема 1).

Схема 1.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ МД-3478.2022.1.3.

Литература

[1] I. V. Okladnikov, Y. D. Boyko, S. L. Ioffe, A. Y. Sukhorukov // Eur. J. Org. Chem., **2022**, e20220079.

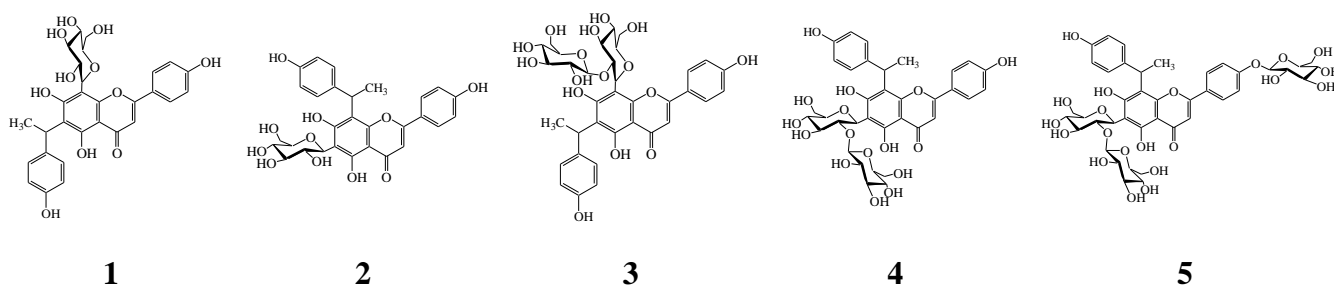
КУКУМЕРИНЫ И ИХ *O*-ГЛИКОЗИДЫ ИЗ *CUCUMIS SATIVUS* КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ ЛИПАЗЫ

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

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

В России в последние пять лет было введено в эксплуатацию 1,5 тыс. гектаров тепличных комплексов, в связи с чем растущее число подобных предприятий стремительно увеличивает массу растительных отходов, неиспользуемых в коммерческих целях. Основным путем утилизации является компостирование, хотя биомасса растений может быть источником для получения хозяйственно-ценных продуктов. Массовой культурой тепличного севооборота является огурец посевной (*Cucumis sativus*), объем получаемых отходов которого составляет до 1 млн. т в год. Метаболиты вегетативной зелени *C. sativus* малоизучены и могут иметь практическое значение как биологически активные агенты для лечения и профилактики социально-значимых заболеваний.

Особый интерес представляют кукумерины, являющиеся производными витексина (кукумерин А, **1**) и изовитексина (кукумерин В, **2**), содержащие *C*-связанную 4-гидрокси-1-этилбензольную группировку у *C*-8 и *C*-6, соответственно, выделенные ранее из гидролизата листьев *C. sativus*, пораженных *Podosphaera xanthii* (грибной патоген растений семейства Тыквенные, вызывающий мучнистую росу) [1]. Присутствие кукумеринов наравне с *C*- и *C,O*-гликозилфлавонами было позже показано в здоровых листьях *C. sativus*, культивируемых в Восточной Сибири [2]. Продолжая исследования фенольных соединений листьев *C. sativus*, в применении флеш-хроматографии на SiO₂ и ОФ-SiO₂, Сефадексе LH-20, полиамиде и препаративной ВЭЖХ были выделены новые природные гликозиды кукумеринов, в том числе кукумерин А-2''-*O*-β-D-глюкопиранозид (кукумерин С, **3**), кукумерин В-2''-*O*-β-D-глюкопиранозид (кукумерин D, **4**) и кукумерин В-4',2''-ди-*O*-β-D-глюкопиранозид (кукумерин E, **5**), строение которых определено по данным УФ, ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.



Изучение биологической активности кукумеринов показало, что они обладают ингибиторным влиянием на панкреатическую липазу человека. Данный фермент участвует в процессе усвоения липидов, повышая адсорбцию жиров в желудочно-кишечном тракте человека, повышенный уровень которых в крови может приводить к развитию атеросклероза и ожирения. Эффективность кукумеринов как ингибиторов панкреатической липазы свидетельствует о перспективности использования данной группы соединений для профилактики метаболических нарушений.

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

Литература

- McNally D.J., Wurms K.V., Labbé C., Quideau S., Bélanger R.R., *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1280–1283.
- Olennikov D.N., Kashchenko N.I., *Chem. Nat. Comp.* **2023**, 59, 234–239.

ПРОИЗВОДСТВО ПРЕКУРСОРОВ ДЛЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

В.Н. Осипов, В.Е. Фёдоров, О.В. Фёдоров, А.Н. Балаев

АО «Фарм-Синтез», 121357, Москва, ул. Вере́йская, 29, стр. 134,

e-mail: ovn65@yandex.ru

В большинстве случаев для использования радионуклида в медицинских целях требуется конъюгация его с биологическим вектором для направленной доставки в исследуемую область или пораженную ткань. Связывание радионуклидов с органическими соединениями, прекурсорами, осуществляется ковалентно или с образованием комплексов непосредственно перед применением. Прекурсоры, представляющие собой хелаторы, образующие устойчивые комплексы с катионом радионуклида и одновременно ковалентно связанные с молекулой-вектором, отвечающей за направленную доставку препарата. В России известны около 15 производителей медицинских радионуклидов и более 30 циклотронов, однако, для производства конечных радиофармпрепаратов используются практически только импортные прекурсоры. Производство прекурсоров для радифармпрепаратов в России можно сказать отсутствует.

В компании АО «Фарм-синтез» были разработаны технологии получения ряда прекурсоров как для диагностики, так и для терапии рака. Производится ассортимент прекурсоров для получения радиофармпрепаратов, которые могут использоваться в научных исследованиях, доклинических и клинических испытаниях и в лечебной практике.

В докладе рассматриваются ряд аспектов применения радиофармпрепаратов и различные направления в производстве прекурсоров в компании АО «Фарм-синтез».

ПРОТЕКТОРНАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АМИДОВ (2-ГИДРОКСИФЕНИЛТИО)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ В ПРОЦЕССЕ СОХРАНЕНИЯ СПЕРМЫ РУССКОГО ОСЕТРА

В.П. Осипова¹, М.А. Половинкина¹, А.Д. Колумбет², Ю.Т. Пименов², К.В. Кудрявцев³

¹Федеральный исследовательский центр ЮНЦ РАН, просп. Чехова, д.41, г. Ростов-на-Дону 344006, Российская Федерация; ²Астраханский государственный технический университет, 414056, ул. Татищева д.16, г. Астрахань, Российская Федерация; ³Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д.1, г. Москва, 117997, Россия; e-mail: osipova_vp@mail.ru

Одним из основных повреждающих факторов в процессе криоконсервации репродуктивных клеток исчезающих и хозяйственно-ценных пород рыб является избыточное образование активных форм кислорода, способствующих развитию окислительного стресса, что в итоге приводит к потере подвижности, жизнеспособности и фертильности спермиев. В связи с этим, в качестве криопротекторов рассматривается возможность применения антиоксидантов природного и/или синтетического происхождения. В настоящее время активно ведутся работы по функционализации известных антирадикальных агентов фенольного типа путем введения остатков протеиногенных аминокислот, что должно способствовать повышению эффективности действия и снижению побочных эффектов. В работе проведена оценка восстановительной способности новых амидов (2-гидроксифенилтио)уксусной кислоты, содержащих фрагмент L-метионина (**L-Met**) и L-лейцина (**L-Leu**), в сравнении с водорастворимым аналогом витамина E – тролоксом, в реакциях со стабильными 2,2-дифенл-1-пикрилгидразильным радикалом (ДФПГ), 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфокислота) (ABTS) и нитроксильным радикалом (NO[•]).

	NO [•] , % инг.	ДФПГ, % инг.	ABTS, % инг.	TEAC _{CUPRAC}	TEAC _{FRAP}
L-Met	11.19 ± 2.15	50.27 ± 1.38	89.22 ± 1.53	1.26 ± 0.18	1.36 ± 0.12
L-Leu	16.39 ± 1.88	38.28 ± 0.76	89.69 ± 1.61	0.82 ± 0.11	0.20 ± 0.01
тролокс	26.63 ± 0.33	46.99 ± 1.06	72.75 ± 1.29	1	1

Несмотря на наличие систем переноса электронов и атомов водорода соединения проявляют умеренную активность в ДФПГ-тесте, большая характерна для **L-Met** (50% ингибирования). В реакции с ABTS-радикалом **L-Met** and **L-Leu** показывают схожую высокую антирадикальную активность (89%), превышающую действие тролокса (72%). В отношении радикала оксида азота (NO[•]) установлена незначительная активность соединений, в 2-3 раза ниже активности эталона. Изучена способность соединений восстанавливать Cu²⁺ в комплексе с 2,9-диметил-1,10-фенантролином (CUPRAC-тест) и Fe³⁺ (FRAP-тест), показана высокая активность **L-Met** в обоих тестах. Далее исследовано влияние соединений (0.1 мМ) на показатели активности спермы русского осетра (процент поступательных движений и продолжительность). Показано, что после активации спермиев в контроле подвижность составляет 60% в течение 233 секунд. В присутствии **L-Met** и **L-Leu** количество сперматозоидов с поступательной активностью увеличилось на 8 и 5%, общий период движения также увеличился на 571 и 258 секунд, соответственно, по сравнению с контролем. Добавление тролокса приводит к небольшому снижению процента подвижности, при этом отмечено увеличение времени подвижности на 38 сек. Оценка фертильности нативной спермы русского осетра в присутствии исследуемых соединений также указывает на большую эффективность **L-Met**. Таким образом, большая протекторная активность фенольного производного L-метионина согласуется с его более высокой антиоксидантной активностью, что свидетельствует о необходимости проведения дальнейшего исследования его криопротекторного потенциала.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-16-00095.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИТОКИНИНОВ

В.Е. Ословский¹, А.А. Зенченко¹, А.А. Козлова¹, Ю.Д. Семенова¹, М.С. Дреничев¹

¹ *Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук, ул. Вавилова 32, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: vladimiroslovsky@gmail.com*

Цитокинины (ЦК) – важный класс природных соединений, являются фитогормонами, отвечающими за ключевые процессы роста и развития растений, такие как стимуляция пролиферации клеток, формирование хлоропластов, задержка старения и др. По структуре ЦК представляют собой N⁶-замещенные производные аденина, содержащие в 6-положении гетероциклического основания ароматический или алифатический (терпеновый) гидрофобный заместитель [1].

Синтетические аналоги ЦК и ЦК нуклеозидов обладают широким спектром биологической активности. В ряду этих соединений были найдены производные, проявляющие противоопухолевую, противовирусную активности, активность в отношении патогенных простейших организмов и др. [2].

В нашей работе синтезирована большая серия новых модифицированных производных ЦК и ЦК нуклеозидов, содержащих как различные гидрофобные заместители в N⁶-положении, так и различные заместители в C2, C8, N9 положениях пуринового гетероцикла (рисунок 1).

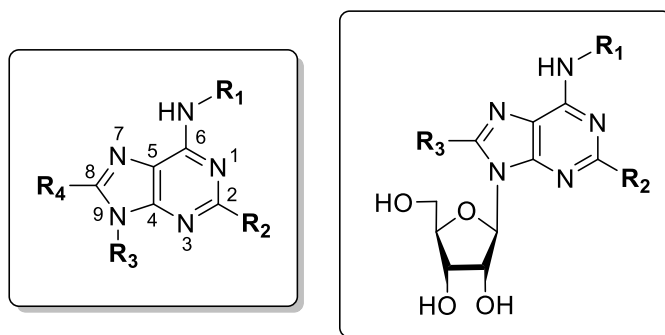


Рисунок 1. Пути химической модификации производных ЦК и ЦК нуклеозидов.

Мы провели скрининг противовирусной активности полученных соединений на широкой панели РНК-содержащих вирусов человека, включающей энтеровирус человека EVA71, вирусы Коксаки CVA16 и CVA21, эховирусы E13 и E30, полиовирусы PV1, PV2, PV3. В результате были обнаружены соединения, эффективно подавляющие репродукцию ряда вирусов в микромолярных и субмикромолярных концентрациях (0.1–1.0 μM) с высоким индексом селективности за счет низкой цитотоксичности.

Кроме того, для ряда полученных соединений определена цитокининовая (фитогормональная) активность *in planta* на модельной растительной тест-системе на основе проростков *Arabidopsis thaliana*, представляющей собой двойные инсерционные мутанты по рецепторам цитокининов, у которых в каждом мутантном клоне активен только один из трёх рецепторов (АНК2, АНК3 или CRE1/АНК4/WOL). В результате выявлены соединения, не только проявляющие высокую цитокининовую активность, но и специфичные к определенным цитокининовым рецепторам. Установлена зависимость цитокининовой активности от структуры соединений для выявления характера специфичности лиганд-рецепторных взаимодействий и степени сродства к индивидуальным цитокининовым рецепторам.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект № 23-24-00527).

Литература

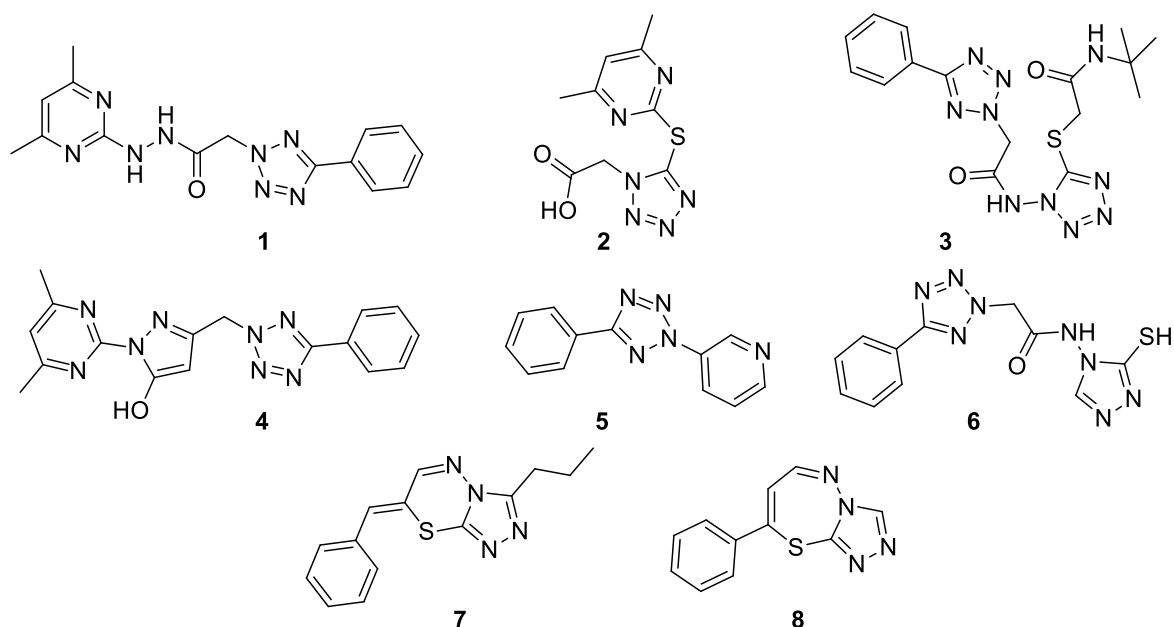
- [1] H. Sakakibara // *Annu. Rev. Plant Biol.* – **2006**, 57, 431-449;
 [2] M.S. Drenichev, V.E. Oslovsky, S.N. Mikhailov // *Curr. Top. Med. Chem.* – **2016**, 16, 2562–2576.

ГИБРИДНЫЕ ТЕТРАЗОЛ- И 1,2,4-ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИЕ СИСТЕМЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АКТИВНЫЕ ИНГРЕДИЕНТЫ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.А. Островский, А.В. Храмчихин, М.А. Скрыльникова

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., 24-26/49, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация;
e-mail: va_ostrovskii@mail.ru*

Разработка высокоэффективных мультитаргетных лекарственных средств – актуальная задача современной медицинской химии и химико-фармацевтической промышленности [1]. В этом плане производные 1,2,4-триазола и тетразола находятся в фокусе внимания исследователей [2,3]. С учетом компьютерного прогноза биологической активности нами определен ряд гибридных гетероциклических соединений аннелированного и неаннелированного строения на основе производных тетразола **1-5** и 1,2,4-триазола **6-8**, а также разработаны и реализованы рациональные методы их синтеза.



В настоящее время синтезированные соединения переданы на исследование *in vitro*, *in vivo* мультитаргетной активности в профильные научные центры. В ряде случаев подтверждена высокая активность, соответствующая данным компьютерного прогноза.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Комитета по науке республики Армения в рамках научного проекта № 20-53-05010 Arm_a/20RF-138.

Литература

[1] Ramsay, R. R.; Popovic-Nikolic, M. R.; Nikolic, K.; Uliassi, E.; Bolognesi, M. L. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases, *Clinical and Translational Medicine*, 2018; Volume 7(1):3. Doi:10.1186/s40169-017-0181-2.

[2] Opsomer, T.; Dehaen, W. 1,2,4-Triazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 4th ed.; Black, D., Cossy, J.; Stevens, C., Eds.; Elsevier: Oxford, UK, 2022; Volume 5, pp. 78–121. Doi: 10.1016/B978-0-12-409547-2.14854-1.

[3] Ostrovskii, V.A.; Popova, E.A.; Trifonov, R.E. Tetrazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 4th ed.; Black, D., Cossy, J.; Stevens, C., Eds.; Elsevier: Oxford, UK, 2022; Volume 6, pp. 182–232. Doi: 10.1016/B978-0-12-818655-8.00131-1.

3-МЕТОКСИКАРБОНИЛ-4-(ГЕТ)АРИЛ-2-ПИРРОЛИДОНЫ КАК ОРИГИНАЛЬНЫЕ СН- И NH-КИСЛОТЫ В РЕАКЦИЯХ С ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫМИ ЭТИЛЕНОВЫМИ СИСТЕМАМИ

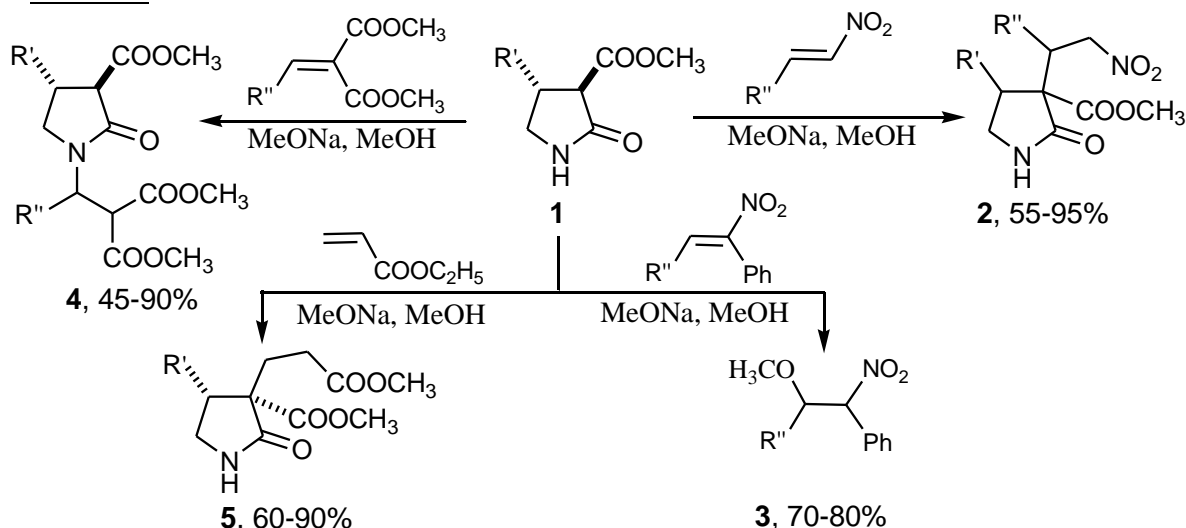
Е.С. Остроглядов, О.С. Васильева, Р.И. Байчури, С.В. Макаренко

*Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
наб. р. Мойки, д. 48, г. Санкт-Петербург, 191186, Российская Федерация;
e-mail: kohrgpu@yandex.ru*

Изучение химического поведения 2-пирролидон-3-карбоксилатов – оригинальных СН- или NH-кислот во взаимодействии с сопряжёнными карбонил- и нитроэтенами представляет несомненный интерес, так как эти превращения позволяют получать эффективные прекурсоры в синтезе новых потенциально биологически активных представителей 2-пирролидона.

Нами изучено взаимодействие 3-метоксикарбонил-4-(гет)арил-2-пирролидонов (**1**) с 2-(гет)арил-1-нитроэтенами и их *гем*-фенилзамещёнными, 2-(гет)арил-1,1-диметоксикарбонилэтенами и этилакрилатом (схема 1). Показано, что вещества (**1**) с монозамещёнными нитроэтенами образуют продукты присоединения (**2**) по С(3) атому лактама в виде одного или смеси двух диастереомеров, легко разделяемых дробной кристаллизацией. А реакции соединений (**1**) со стерически более загруженными *гем*-фенилзамещёнными нитроэтенами сопровождаются конкурирующей реакцией присоединения метилат аниона к нитроэтену и завершались выделением побочных метоксинитроэтанов (**3**). В отличие от взаимодействий с нитроэтенами, пирролидонкарбоксилаты (**1**) с 1,1-диалкоксикарбонилэтенами реагировали как NH-кислоты с образованием продуктов присоединения по атому азота лактамного цикла (**4**). Однако с менее стерически загруженным этилакрилатом соединения (**1**) образуют С(3)-аддукты (**5**). Отметим также, что в изученном ряду карбонил- и нитроэтенев наблюдается чёткая зависимость эффективности протекания реакций с 3-метоксикарбонил-4-(гет)арил-2-пирролидонами (**1**) от природы заместителя в бензольном кольце электрофильного реагента.

Схема 1.



Строение синтезированных соединений (**2-5**) охарактеризовано методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии с использованием HMQC, HMBC и NOESY экспериментов. Пространственное строение соединений (**4,5**) изучено методом рентгеноструктурного анализа.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства просвещения РФ (проект № VRFY-2023-0003).

ИНГИБИТОРЫ ВИРУСНОГО СЛИЯНИЯ С ЛИПИДОПОСРЕДОВАННЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ КАК НОВАЯ ПАРАДИГМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТОВ С ПРЯМЫМ ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ ДЛЯ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ БЕТА-КОРОНАВИРУСАМИ, В ТОМ ЧИСЛЕ SARS-COV-2

О.С. Остроумова

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии
Российской академии наук, Тихорецкий просп., д. 4, г. Санкт-Петербург, 194064, Российская
Федерация; e-mail: osostroumova@mail.ru*

Вирусные заболевания являются одной из наиболее острых проблем, стоящих перед современным обществом, и пандемия COVID-19 это наглядно продемонстрировала. На данный момент наблюдается очевидная нехватка противовирусных препаратов прямого действия. Это связано с целым набором факторов, одним из которых является нацеленность имеющихся фармпрепаратов на белковые мишени, гены которых быстро мутируют, формируя устойчивые формы вирусных патогенов. В связи с этим для разработки инновационных противовирусных препаратов необходимо найти альтернативные мишени. В случае оболочечных вирусов, к которым относятся β -коронавирусы, ассоциированные с тяжелыми респираторными патологиями человека, такие как, MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2, уникальные характеристики слияния оболочки вириона с мембраной таргетной клетки могут обеспечить альтернативные мишени для действия инновационных противовирусных препаратов. Принцип действия таких препаратов заключается в модификации физических свойств липидного матрикса, увеличении энергии промежуточных интермедиатов и ингибировании слияния оболочки вируса с мембраной клетки-мишени. Существенным преимуществом использования липидной оболочки вируса в качестве мишени действия инновационных противовирусных препаратов по сравнению с препаратами, нацеленными на белковые мишени, является расширение спектра противовирусной активности, предполагающее низкую штамм-специфичность, и снижение потенциала к развитию устойчивости у вирусных патогенов.

В условиях пандемии и нехватки времени на разработку принципиально новых противовирусных препаратов, акцент в работе сделан на ретаргетинг. С применением моноламелярных липидных везикул и фрагментов вирусных пептидов слияния разработаны и валидированы бесклеточные тест-системы, моделирующие слияние β -коронавирусов с клеткой. Среди алкалоидов и полифенолов растительного происхождения, а также антимикробных циклических липопептидов идентифицированы высокоэффективные ингибиторы слияния мембран. Установлены связи между структурой тестируемых агентов и их ингибирующей активностью. В случае алкалоидов ключевым фактором оказывается ориентация молекул в бислое, определяемая количеством и локализацией гидрофобных и гидрофильных заместителей. Ингибирующее действие растительных полифенолов зависит от степени гидроксирования бензольных колец А и Б. Основной структурной особенностью циклических липопептидов, обуславливающей их способность подавлять слияние, является длина боковой углеводородной цепи. Обнаружено, что способность тестируемых соединений модифицировать плотность упаковки липидов в бислое играет критическую роль в подавлении ими слияния мембран. С использованием клеточной тест-системы, базирующейся на клетках почечного эпителия зеленой мартышки *Vero* и SARS-CoV-2 (изолят 17612), показано, что алкалоид пиперин и липопептиды, акулацин А, анидулафунгин, итурин А и микосубтилин, в субтоксических концентрациях существенно подавляют цитопатогенное действие вируса, что может быть использовано для разработки инновационных противовирусных препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-15-00417).

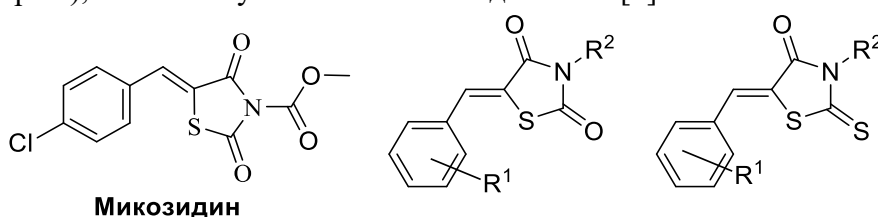
АНТИФУНГАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИН-2,4-ДИОНА

А.А. Панов, А.Ю. Симонов, И.Б. Левшин

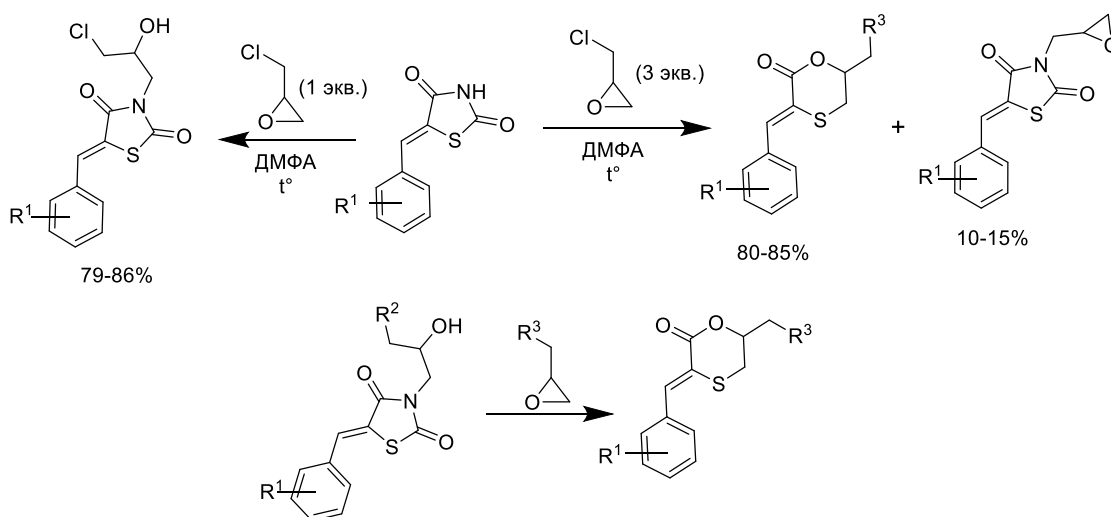
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.Гаузе» 119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 11, стр. 1; e-mail: 7745243@mail.ru

Тиазолидин и его производные, такие как тиазолидин-2,4-дион (ТЗД) и 4-оксо-2-тиоксотиазолидин (роданин), являются важными гетероциклическими системами с широким спектром биологических активностей. К ним относятся противоартритная, противомикробная, противогрибковая, противовоспалительная, противосудорожная, антиоксидантная активность и другие. Способность ТЗД вносить вклад в терапию рака была показана в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*.

Ранее нами была продемонстрирована противогрибковая активность аналогов препарата Микозидин (см. рис.), а также изучен механизм их действия [1].



Дальнейшие модификации тиазолидин-2,4-дионов в реакции с эпихлоргидрином приводили к 5-бензилиден-3-(3-хлор-2-гидроксипропил)тиазолидин-2,4-дионам, 5-бензилиден-3-(эпоксиметил)тиазолидин-2,4-дионам, а также к неописанным ранее 3-бензилиден-1,4-оксатиан-2-онам. Их структура подтверждена методами двумерной спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа. Новый способ синтеза производных 1,4-оксатиан-2-она из различных 3-замещённых тиазолидин-2,4-дионов позволяет региоселективно получить серии новых соединений для изучения их биологической активности.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-23-00160).

Литература

[1] Levshin I.B., Simonov A.Y., Lavrenov S.N., Panov A.A. et al. Antifungal Thiazolidines: Synthesis and Biological Evaluation of Mycosidine Congeners. *Pharmaceuticals* (Basel). 2022 May 1;15(5):563. doi: 10.3390/ph15050563.

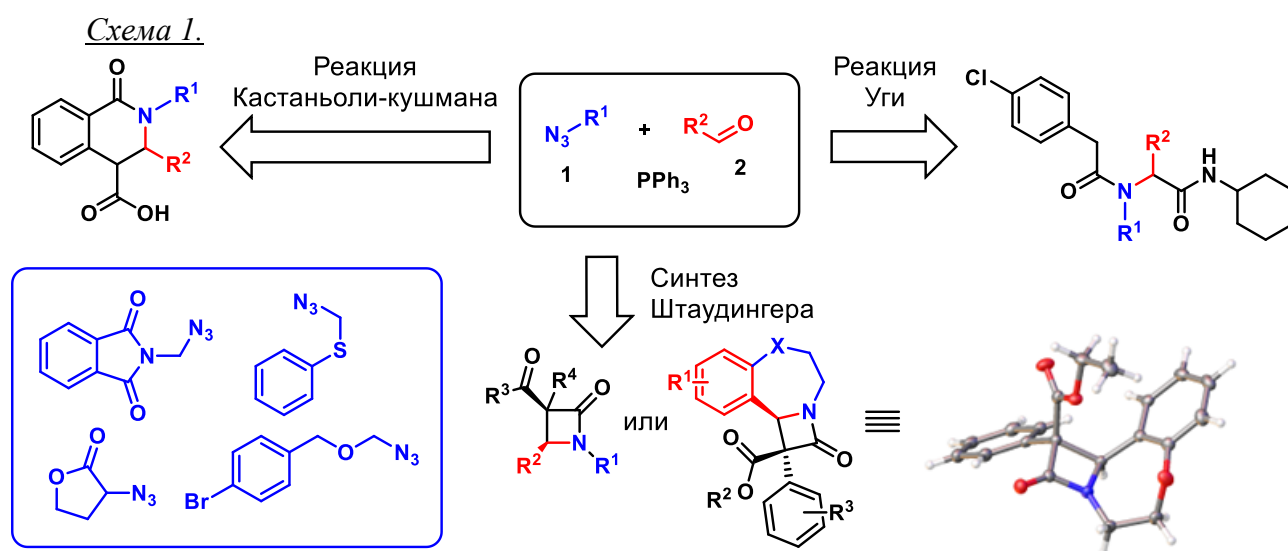
МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ ИМИНОВ, ГЕНЕРИРУЕМЫХ *IN SITU* С ПОМОЩЬЮ КОМБИНАЦИИ ШТАУДИНГЕР/АЗА-ВИТТИГ

П.С. Парамонова¹, Р.Е. Лебедев¹, О.Ю. Бакулина¹, Д.В. Дарьин¹

¹Институт Химии, СПбГУ, Университетский пр., 26, г. Санкт-Петербург, Петергоф, 198504, Российская Федерация; e-mail: paramonova.ps@gmail.com

Мультикомпонентные реакции (МКР) иминов являются удобным и простым инструментом в синтетической органической химии. Такие реакции открывают доступ к разнообразным скаффолдам, содержащим гетероатом – азот, который присутствует во многих биологически активных соединениях и лекарствах. Преимуществом МКР иминов являются атом-экономичность, простота исполнения и одностадийность процесса¹.

В данном исследовании был использован новый подход генерации иминов *in situ* с помощью комбинации Штаудингер/аза-Виттиг: взаимодействие азидов **1** и альдегидов **2** в присутствии трифенилфосфина (PPh₃)². Получение иминов по разработанной схеме позволяет не только избежать ряда трудностей, с которыми сопряжён классический подход их синтеза (конденсация аминов и альдегидов в присутствии дегидратирующего агента или устройства), но также открывает доступ к сложно доступным производным (Схема 1).



Были синтезированы разнообразные β -лактамы (в том числе аннелированные) с помощью синтеза Штаудингера, δ -лактамы по реакции Кастаньоли-Кушмана и пептидомиметики по реакции Уги.

Работа выполнена с использованием оборудования ресурсных центров МРМИ, МАСВ и РДМИ Научного парка СПбГУ.

Литература

- [1] L.H. Choudhury, T. Parvin // *Tetrahedron*. – **2011**. – Vol. 67. – Iss. 43. – P. 8213-8228.
 [2] F. Palacios, C. Alonso, D. Aparicio [et all.] // *Tetrahedron*. – **2007**. – Vol. 63. – Iss. 3. – P. 523-575.

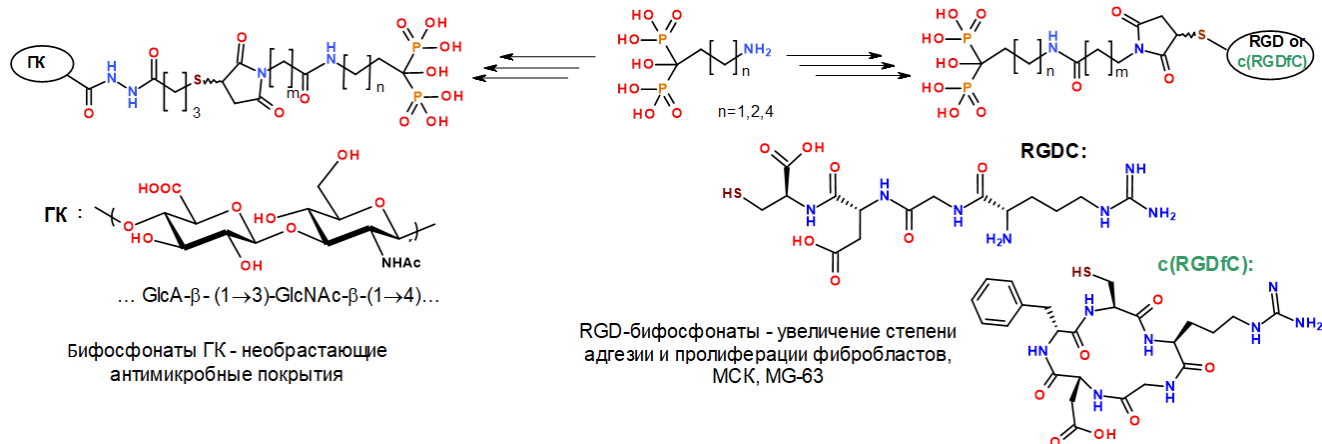
РАЗРАБОТКА ОРГАНИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ОЛИГОПЕПТИДОВ И ПОЛИСАХАРИДОВ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ БИОСОВМЕСТИМОСТИ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ИМПЛАНТАТОВ

Парфенова Л.В.,¹ Парфенов Е.В.,² Галимшина З.Р.,¹ Гильфанова Г.У.,¹ Алибаева Э.И.¹

¹Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, просп. Октября, д. 141, г. Уфа, 450075, Российская Федерация; ²Уфимский университет науки и технологий, ул. Заки Валиди, д. 32, г. Уфа, 450075, Российская Федерация; e-mail: luda_parfenova@ipc-ras.ru

Высокая биосовместимость металлических имплантатов может быть достигнута за счет создания органических покрытий, которые должны иметь высокое сродство к поверхности металла, быть нетоксичными, препятствовать адсорбции неспецифических белков, а также содержать различные лиганды, улучшающие адгезию и пролиферацию клеток, проявлять противовоспалительные и антимикробные свойства. Современные тенденции создания таких покрытий подразумевают дизайн относительно сложных многофункциональных молекул. В докладе представлены результаты синтеза и изучения биологических свойств производных бисфосфоновой кислоты, в том числе природного полисахарида гиалуроновой кислоты, интегрин-активных и антимикробных олигопептидов [1-5]. Соединения использовали в составе комбинированного покрытия на крупнозернистом и наноструктурированном титане. Исследования *in vitro* показали перспективность использования создаваемых покрытий для моделирования биологических свойств поверхности металлических имплантатов.

Схема 1.



Работа выполнена в рамках государственного задания (FMRS-2022-0081).

Литература

- [1] E.V. Parfenov, L.V. Parfenova, G.S. Dyakonov, K.V. Danilko, V.R. Mukaeva, R.G. Farrakhov, E.S. Lukina, R.Z. Valiev // *Surface and Coatings Technology*. – **2019**. – Vol. 357. – P.669-683.
- [2] L.V. Parfenova, E.S. Lukina, Z.R. Galimshina, G.U. Gil'fanova, V.R. Mukaeva, R.G. Farrakhov, K.V. Danilko, G.S. Dyakonov, E.V. Parfenov // *Molecules*. – **2020**. – Vol.25(1). – P. 229.
- [3] E.V. Parfenov, L.V. Parfenova, V.R. Mukaeva, R.G. Farrakhov, A. Stotskiy, A. Raab, K.V. Danilko, R. Nagumothu, R.Z. Valiev // *Surface and Coatings Technology*. – **2020**. – V.404, 126486.
- [4] L.V. Parfenova, Z.R. Galimshina, G.U. Gil'fanova, E.I. Alibaeva, K.V. Danilko, T.M. Pashkova, O.L. Kartashova, R.G. Farrakhov, V.R. Mukaeva, E.V. Parfenov, R. Nagumothu, R.Z. Valiev // *Surfaces and Interfaces*. – **2022**. – Vol. 28, 101678.
- [5] L.V. Parfenova, Z.R. Galimshina, G.U. Gil'fanova, E.I. Alibaeva, K.V. Danilko, V.R. Aubakirova, R.G. Farrakhov, E.V. Parfenov, R.Z. Valiev // *Materials*. – **2022**. – Vol. 15. – P. 8120.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ДЛЯ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ПЛОХОЙ РАСТВОРИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Г.Л. Перлович

*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, 153045, Россия,
г. Иваново, ул. Академическая, 1
E-mail: glp@isc-ras.ru*

Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов, не возможен без разработки медицинских материалов и препаратов нового поколения. В последнее время огромное внимание, как в литературе, так и в фармацевтической индустрии уделяется разработке биодоступных препаратов. Анализ литературы показывает, что около 40 % веществ, представленных на рынке, и 80 % соединений, находящихся на стадиях разработки в фармацевтических компаниях, имеют плохую растворимость в водных средах. Это существенно снижает терапевтическую эффективность лекарственных препаратов и способствует появлению побочных эффектов. Корректировка характеристик растворимости и проницаемости может осуществляться с использованием принципиально новых подходов, основанных на целенаправленной настройке физико-химических свойств многокомпонентных молекулярных кристаллов (сокристаллов). Экономический эффект от внедрения таких фармацевтических систем сопоставим с выводом на рынок нового препарата. Кроме этого, разрабатываемые инновационные технологии позволяют продлевать жизнь на рынке дженериковых соединений, которые приобретают улучшенные свойства и новый торговый бренд. К основным преимуществам сокристаллических фармацевтических систем следует отнести следующие: увеличение растворимости на порядки по сравнению с нерастворимой компонентой; великолепные характеристики хранения (высокая термодинамическая стабильность); возможность значительно разнообразить/модифицировать кристаллические формы (т.е. расширение ассортимента торговой линейки); возможность целенаправленной корректировки фармакологических и физико-химических характеристик; улучшение клинических свойств.

В докладе будут приведены примеры новых сокристаллических форм для лекарственных соединений, находящихся на рынке. Представлены алгоритмы скрининга, проанализированы кристаллические структуры, продемонстрированы кинетические характеристики растворимости и релиза в биологических средах. Кроме этого, будут обсуждены фармакокинетические характеристики новых форм относительно исходных активных фармацевтических ингредиентов. Особое место будет уделено обсуждению перспектив развития данного направления для российского фармацевтического рынка.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант № 22-13-00031)

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ АГЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

В.С. Покровский, И.И. Хан, К.Л. Або

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, лаборатория биохимических основ фармакологии и опухолевых моделей; Российский университет дружбы народов, кафедра биохимии им. Т.Т. Березова

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает первое место в мире по распространённости среди злокачественных опухолей у мужчин. В России РПЖ является наиболее быстро растущим по числу впервые выявленных случаев. Существует много различных методов лекарственной терапии РПЖ, однако их эффективность остаётся невысокой, и зачастую сопоставимой со стратегией активного наблюдения за течением болезни.

Материалы и методы. На моделях, полученных из культур клеток DU145, PC3, 22rv1 и LNCaP (*in vitro* или *in vivo*) проведено исследование соединений различного механизма действия:

- ◆ конъюгаты с ПСМА-специфичными лигандами абиратерона, доцетаксела, монометилауристатина E (синтезированы на Химическом факультете МГУ им. М.В.Ломоносова);
- ◆ стероидные ингибиторы CYP17A1 алсевирон (синтезированы в ИБМХ им. В.Н. Ореховича) а также его аналог абиратерон;
- ◆ фармакологические пары метионин-гамма-лиаза *S. novyi* C115H, конъюгированная с дайдзеином, + сульфоксиды (получены в ИМБ им. В.А. Энгельгардта).

Оценена цитотоксическая (МТТ-тест, IC50) и противоопухолевая активность (по торможению роста подкожных ксенографтов, ТРО%), проведена оценка способности ингибиторов снижать активность ферментов и изменять активность экспрессии генов ферментов стероидогенеза, а также оценено влияние агентов на клеточный цикл и апоптоз.

Результаты. Конъюгаты цитостатиков с ПСМА-специфичными лигандами обладают эффективностью на моделях DU-145 и 22Rv1 *in vivo*: ТРО конъюгата ПСМА-ММАЕ составляет 63-67%, конъюгата ПСМА-доцетаксел 59-66%, конъюгата ПСМА-абиратерон 65%.

В концентрациях 5 μM и 20 μM алсевирон и абиратерон достоверно снижают активность CYP17A1. Снижение активности CYP17A1 частично обусловлено угнетением экспрессии мРНК CYP17A1 в культурах клеток РПЖ 22Rv1 и DU145. Продемонстрирована возможность снижения уровня тестостерона в плазме крови мышей после многократного введения алсевирона или абиратерона. На культурах клеток LNCaP, 22Rv1, DU145, PC3 продемонстрировано наличие цитотоксической активности алсевирона. IC50 при этом составили 35,9 μM , 23,8 μM , 22,9 μM и 82 μM для клеточных линий LNCaP, 22Rv1, DU145, PC3, соответственно. Показано достоверное и дозозависимое увеличение количества клеток, связывающихся с аннексином V; клеток с активированными каспазами 3 и 7, снижение количества клеток, экспрессирующих антиапоптотический белок Bcl-2. На ксенографтах DU-145 ТРО алсевирона составило 45% против 26% у абиратерона, на ксенографтах 22rv1 — 60% против 33%.

Направленная доставка С115Н МГЛ в составе фармакологической пары для образования дипропилтиосульфидата непосредственно на поверхности опухолевых клеток повышает цитотоксичность на культуре клеток предстательной железы 22Rv1 с IC_{50} ($5,4 \pm 0,2 \mu\text{M}$) по сравнению с дипропилтиосульфидатом, полученным при использовании неконъюгированной с дайдзеином пары С115Н МГЛ + пропинин *in vitro* ($IC_{50} = 66,4 \pm 2,6 \mu\text{M}$). Конъюгаты С115Н МГЛ-Dz могут непосредственно связываться на поверхности раковых клеток и при введении пропина катализировать реакцию β -элиминирования с образованием цитотоксического дипропилтиосульфидата непосредственно на поверхности клеток 22Rv1.

Инкубация культуры клеток 22Rv1 с С115Н МГЛ-Dz в концентрациях 0,1, 0,4, и 0,5 μM + пропинин (1 мг/мл) увеличивала концентрацию апоптотических клеток на 21,2%, 19,5%, и 24,0%, соответственно, по сравнению с контролем (<2%). После коинкубации с фармакологической парой С115Н МГЛ-Dz + пропинин в течение 30 мин при 37 °С в атмосфере с 5% CO_2 наблюдалось увеличение популяции клеток в поздней стадии апоптоза с 35,9% до 38,9%. Полученный результат свидетельствует о том, что дипропилтиосульфидат индуцирует апоптоз. При коинкубации клеток с С115Н МГЛ-Dz в концентрациях 0,1 или 0,4 μM + пропинин 1 мг/мл, клетки более активно переходили в фазу G₂/M (24,7% и 29,9%, соответственно) по сравнению с контрольной группой (19,7%). Наблюдали уменьшение концентрации клеток в состоянии G₀/G₁: с 60,8% в контрольной группе до 55,7% и 52,3%, соответственно. Таким образом, эти результаты свидетельствуют о том, что фармакологическая пара С115Н МГЛ-Dz + пропинин задерживала клеточный цикл в фазе G₂/M.

На модели ксенографтов 22Rv1 наиболее эффективной по сравнению с другими опытными группами С115Н МГЛ-Dz + PBS или С115Н МГЛ + пропинин оказалась фармакологическая пара С115Н МГЛ-Dz + пропинин: ТРО= 70%; $p = 0,043$, при среднем объеме опухолей $138,5 \pm 73,3 \text{ мм}^3$ ($V_{\text{ср}} = 460,2 \pm 74 \text{ мм}^3$ в контроле). Немодифицированная МГЛ С115Н + пропинин продемонстрировали более низкий эффект: ТРО=5%; $p > 0,05$. Фермент, модифицированный дайдзеином + буферный раствор (PBS): ТРО = 23,5 %; $p = 0,165$. Эти результаты показывают, что применение фармакологической пары С115Н МГЛ-Dz + пропинин позволяет получать тиосульфидаты, обладающие антипролиферативным действием, непосредственно у поверхности раковой клетки.

Выводы.

- 1) ПСМА можно считать перспективной мишенью для разработки агентов, направленных на лечение РПЖ с высокой экспрессией ПСМА.
- 2) Высокая достоверная противоопухолевая активность алсевирона и его способность влиять на экспрессию генов позволяет предполагать наличие нескольких механизмов действия у стероидных агентов-ингибиторов СYP17A1
- 3) Дипропилтиосульфидат, образованный фармакологической парой С115Н МГЛ-Dz + пропинин *in situ*, подавляет рост опухолевых клеток рака предстательной железы 22Rv1 *in vitro* и *in vivo*. Полученные результаты могут дать основу для дальнейших исследований использования фармакологических пар как нового подхода для лечения злокачественных новообразований.

ФЕРТИЛЬНОСТЬ НАТИВНОЙ СПЕРМЫ АФРИКАНСКОГО СОМА В ПРИСУТСТВИИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ КРИОПРОТЕКТОРОВ АНТИОКСИДАНТНОГО ТИПА – ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ ХАЛКОНА

М.А. Половинкина,¹ В.П. Осипова¹, А.В. Фирсова¹, А.В. Великородов², Н.Т. Берберова³

¹Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН, пр. Чехова, 41, г. Ростов-на-Дону, 344006, Российская Федерация; ²Астраханский государственный университет, ул. Татищева, 20, г. Астрахань, 414056, Российская Федерация; ³Астраханский государственный технический университет, 414056, ул. Татищева д.16, г. Астрахань, Российская Федерация; e-mail: polovinkina.ast@gmail.com

В работе исследована антиоксидантная активность гидроксипроизводных халкона (E)-3-(3-(2,4-дигидроксифенил)акрилоил)-кумарина (**1**) и (E)-метил-(4-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)акрилоил)фенил)карбамата (**2**) и оценено их влияние на рыбоводные показатели оплодотворенной спермы и икры африканского сома (*Clarias gariepinus* Burchell, 1822) в концентрации 0.1 мМ в сравнении с водорастворимым аналогом витамина Е – тролоксом. Оценка способности соединений **1** и **2** связывать ионы Fe²⁺ свидетельствует об их умеренной железохелатирующей активности (39% и 50% ингибирования) по сравнению с известным хелатирующим агентом – ЭДТА, активность которого принята за 100%. В отношении синтетического АВТС-радикала и радикала оксида азота, генерированного в растворе нитропрусида натрия, гидроксипроизводные халконов также проявляют незначительную антирадикальную активность, несмотря на наличие фенольного фрагмента (АВТС 46%, 62% и NO• 21%, 12% ингибирования, соответственно). Эффективность действия тролокса в данных тест-системах составляет 73 и 27%.

Изучено влияние данных соединений на рыбоводные показатели оплодотворенной спермы и икры сома по проценту развивающейся икры на стадии гастрюляции и за 2 ч до вылупления личинок. Наибольшее количество развивающейся икры наблюдается в присутствии соединения **2**, на стадии гастрюляции процент живых эмбрионов на 7% выше, чем в контроле. К моменту вылупления процент живых эмбрионов во всех вариантах снижается, но на стадии вращающегося эмбриона доля живых зародышей также выше при добавлении соединения **2**. Наименьшее число живых клеток, как и на предыдущей стадии, отмечено в варианте с добавкой соединения **1**. В присутствии тролокса доля живых клеток сравнима с контролем, что указывает на отсутствие заметного влияния эталонного антиоксиданта на рыбоводные показатели оплодотворенной спермы и икры африканского сома.

	Гастрюляция, %	Вращающийся эмбрион, %
Контроль	83.7	72.4
1	81.9	68.0
2	90.8	81.3
тролокс	87.4	72.9



(a)



(б)

Развитие икры африканского сома на стадии гастрюляции (а) и развивающиеся эмбрионы (б)

Таким образом, установлена антиоксидантная активность гидроксипроизводных халконов, наибольшую эффективность демонстрирует халкон с пространственно-затрудненным фенольным фрагментом, оказывая благоприятное влияние на клетки рыб африканского сома при оплодотворении и способствуя увеличению процента развивающейся икры, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального протектора в процессе оплодотворения репродуктивных клеток рыб.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-16-00095.

ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗОПИРАНА ПРОНИКАЕТ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР, УСТРАНЯЕТ СИНАПТИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ И ВОССТАНАВЛИВАЕТ ДЕФИЦИТ ПАМЯТИ У МЫШЕЙ 5XFAD

*Н. Зернов¹, А.В. Веселовский², В.В. Поройков², Д.М. Мелентьева¹, А.В. Большакова¹,
Е.А. Понугаева¹*

¹ *Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Политехническая 29, 195251 Санкт-Петербург, Россия*

² *Институт биомедицинской химии, ул. Погодинская, 10/8, 119121 Москва, Россия*

Потеря синапсов в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) коррелирует с когнитивными дисфункциями. Препараты, ограничивающие потерю синапсов, являются многообещающими фармакологическими агентами. Катионный канал переходного рецепторного потенциала, подсемейство С, член 6 (TRPC6) регулирует образование возбуждающего синапса. Положительная регуляция TRPC6 приводит к увеличению образования синапсов, улучшению обучения и памяти в моделях на животных. Таким образом, каналы TRPC6 представляют собой привлекательную молекулярную мишень. Ранее мы показали, что каналы TRPC6 являются ключевыми регуляторами депо-управляемого входа кальция (nSOCE) в нейроны гиппокампа (Zhang et al 2016, J Neurosci). TRPC6-зависимый nSOCE необходим для сохранения грибовидных шипиков и защиты их от амилоидной токсичности *in vitro*. Было показано, что TRPC6-положительные регуляторы могут восстанавливать дефицит LTP в срезах мозга, полученных от трансгенных мышей с БА. Однако ранее все исследуемые нами соединения, нацеленные на TRPC6, не преодолевали гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Методы: молекулярный докинг, анализ морфологии шипиков, ФК, LTP, поведение.

Результаты: В литературе обнаружен новый селективный агонист TRPC6, 3-(3-,4-дигидро-6,7-диметокси-3,3-диметил-1-изохинолинил)-2Н-1-бензопиран-2-он (С20) (Hafner et al 2019, Cell calcium). В настоящей работе исследован терапевтический профиль нового селективного положительного модулятора TRPC6. Мы показали, что С20 связывает TRPC6 в его внеклеточной части в сайте связывания агониста. С20 проявляет синаптопротективные свойства *in vitro* и восстанавливает синаптическую пластичность в срезах мозга старых мышей 5xFAD. С20 эффективно проникал через ГЭБ. Внутривенные инъекции С20 в дозе 10 мг/кг в течение 14 дней улучшают как зависимую от гиппокампа контекстную, так и независимую от гиппокампа память о страхе у мышей 5xFAD.

Вывод: С20 является перспективным соединением, специфичным для TRPC6, которое снижает когнитивный дефицит у мышей моделей БА.

Финансирование: Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ № 20-75-10026.

РЕПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ COVID-19: IN SILICO, IN VITRO, IN VIVO И В КЛИНИКЕ

***В.В. Поройков, Д.С. Дружиловский, П.И. Савосина, Н.С. Ионов, О.А. Тарасова,
С.М. Иванов, Л.А. Столбов, Н.Ю. Бизюкова, А.В. Веселовский, Д.А. Филимонов***

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
Погодинская ул., дом 10, строение 8, Москва, 119121, Россия; e-mail: vvp1951@yandex.ru*

Репозиционирование лекарств – выявление новых показаний у разрешенных к медицинскому применению лекарственных препаратов – является единственно возможным оперативным ответом на пандемию COVID-19 и будущие биогенные угрозы. Поиск новых фармакологических эффектов у известных лекарств проводят *in silico* и *in vitro*.

Мы ведем разработку портала Анти-COVID-19 (<https://way2drug.com/anticovidinfo/>) по репозиционированию лекарств для терапии SARS-CoV-2/COVID-19. На портале представлена информация о механизмах развития патологического процесса при COVID-19, влиянии этой инфекции на биологические процессы в организме, о фармакологических мишенях терапевтического воздействия, об антикоронавирусных препаратах, применяемых для лечения заболевания, а также об исследованиях с целью репозиционирования лекарств для терапии COVID-19. Реализованы веб-сервисы, обеспечивающие поиск структурных аналогов активных соединений среди 4000 разрешенных к медицинскому применению препаратов, прогноз антикоронавирусного действия, побочных эффектов и токсичности для планируемых к синтезу молекул, и т.д.

Анализ доступных экспериментальных данных по тестированию *in vitro* антикоронавирусной активности известных лекарственных препаратов позволил установить приоритеты для их дальнейшего исследования. Тремя коллективами из Института полиомиелита, ИОХ и ИБМХ, независимо было проведено молекулярное моделирование взаимодействия пятнадцати препаратов (иматиниб, нарлапревир, дазатиниб, монтелукаст, ципрофлоксацин, дисульфирам, и др.) с главной протеазой 3CL_{pro} SARS-CoV-2. В Институте полиомиелита установлено наличие антикоронавирусной активности для нарлапревира (IC₅₀=2,75 мкМ, EC₅₀=64 мкМ, CC₅₀=106 мкМ). Иматиниб ингибировал репликацию вируса в клеточной культуре с EC₅₀ = 40,0 мкМ, однако был практически неактивен по отношению к 3CL_{pro}.

В марте 2020 года была объявлена международная инициатива с целью виртуального скрининга потенциальных анти-SARS-CoV-2 соединений «JEDI Billion Molecules Against COVID-19 Grand Challenge» (<https://www.jedi.foundation/covid19challenge>). Участникам проекта было предложено провести скрининг *in silico* потенциальных антикоронавирусных соединений среди не менее чем 1 млрд доступных для синтеза и тестирования структур, по отношению к трем или более молекулярным мишеням, тремя независимыми компьютерными методами, и представить список из 10 тысяч наиболее вероятных «кандидатов» для проведения синтеза и биологического тестирования. Принявшие участие в проекте 130 коллективов из разных стран мира предложили для синтеза и тестирования 639024 «хитов»; 820 соединений синтезировано и протестировано; найдено 28 «активных» (процент «успеха» 3,19%). Нами был проведен скрининг *in silico* среди 1,08 млрд структур на 4 мишени (3CL_{pro}, PL_{pro}, RdRp, TMPRSS2); отобрано 10 тысяч «хитов»; мы вошли в число 20 коллективов, предложения которых отобраны для экспериментальной проверки; 36 молекул синтезировано; активность одной молекулы (ингибирование PL_{pro}) подтверждена в эксперименте.

В докладе обсуждаются возможности и ограничения репозиционирования лекарств в условиях пандемии COVID-19 и пути для снижения опасности новых биогенных угроз в будущем.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021 - 2030 годы) (№ 122022800499-6).

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ДЛЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ ДНК-СЕНСОРОВ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

А.В. Порфирьева, А.И. Гойда, Е.А. Бегешева, Г.А. Евтюгин

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008,
Российская Федерация; e-mail: porfireva-a@inbox.ru*

Глубокие эвтектические растворители (ГЭР) представляют собой смесь, жидкую при комнатной температуре, образованную из исходных компонентов, являющихся донорами и акцепторами водородных связей. Преимуществами ГЭР являются их безопасность, дешевизна, нетоксичность, негорючесть, низкая летучесть, низкое давление паров, способность к биodeградации. В настоящее время ГЭР делят на классы, большой интерес представляет класс природных глубоких эвтектических растворителей (ПГЭР). ПГЭР представляют собой комбинацию метаболитов, присутствующих в клетках живых существ наряду с двумя другими несмешивающимися фазами – водой и липидами. Различные органические соединения и мономеры растворяются в ПГЭР лучше, чем в воде, что открывает богатые перспективы использования подобных растворителей для создания биосенсоров.

Нами изучены особенности получения электрополимеризованных покрытий на основе 0.1 М тионина в ПГЭР состава лимонная кислота:глюкоза:вода 1:1:6. ПГЭР получали ультразвуковым методом, время обработки составляло 30 минут. Покрытия синтезировали на поверхности печатных углеродсодержащих электродов. Покрытия обладали наилучшими характеристиками при использовании потенциодинамического режима электрополимеризации (от -1200 до 1200 мВ, 100 мВ/с, 20 циклов) и концентрации мономера 0.1 М. Для полученных покрытий были определены электрохимические характеристики, полимерные слои изучали методами сканирующей электронной микроскопии и пьезокварцевого микровзвешивания. Для создания ДНК-сенсора использовали метод капельного нанесения ДНК из молок лосося с последующим инкубированием в течение 20 минут. Полученный ДНК сенсор позволил определять противораковый препарат эпирубицин методом электрохимической импедансной спектроскопии в присутствии эквимольной смеси ферро-/феррицианидов как окислительно-восстановительного зонда по изменению сопротивления поверхностного слоя ДНК-сенсора в диапазоне от 1 до 100 мкМ с пределом обнаружения 500 нМ.

Для определения другого противоракового препарата антрациклинового ряда – валрубицина использовали ДНК-сенсор на основе 0.1 М Азура С, электрополимеризованного из ПГЭР релина (холина хлорид:мочевина 1:2). Релин получали ультразвуковой обработкой компонентов в течение 30 минут. Покрытия поли(Азура С), синтезированные из ПГЭР, демонстрировали наилучшие свойства при использовании потенциодинамического режима электрополимеризации в диапазоне от -1200 до 1200 мВ, скорости сканирования потенциала 150 мВ/с и числе циклов сканирования потенциала, равном 20. Поли(Азура С), синтезированный из релина, также был охарактеризован электрохимическими методами анализа. Для получения ДНК-сенсора полимерное покрытие инкубировали 20 минут в растворе ДНК тимуса теленка. Сенсор был чувствителен к валрубицину в диапазоне от 10 мкМ до 1 мМ, с пределом обнаружения 10 мкМ. Измерения проводили методом циклической вольтамперометрии. В данном случае можно было повысить надежность определения препарата за счет ратиометрического подхода, поскольку регистрируются два сигнала: катодный пик поли(Азура С) падает за счет взаимодействия ДНК с валрубицином, а катодный пик валрубицина увеличивается с ростом его концентрации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-13-00163).

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ПОТЕНЦИАЛЫ И БИОСТРИПЫ – НОВЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ БЕЗОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

А.В. Посвятенко^{1,2} К.С. Егорова,¹ А.С. Галушко,¹ В.П. Анаников¹

¹ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ленинский проспект 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; ² ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела 1, г. Москва, 117198, Российская Федерация; e-mail: sandra.posvjatenko@gmail.com

Мы представляем новые разработки в рамках концепции биопрофилей, которую предложено использовать для предварительной оценки опасности химических реакций для окружающей среды и человека с точки зрения цитотоксичности их компонентов [1]. Биопрофили дополнены «цитотоксическими потенциалами» - новыми количественными метриками, позволяющими быстро оценить «общую цитотоксичность» процесса. Также добавлена общая шкала цитотоксичности для различных способов синтеза одного продукта, и предложен новый, более компактный способ представления самих биопрофилей в форме биострипов (Рис. 1). Эти нововведения позволяют напрямую сравнивать химические реакции с точки зрения их «общей цитотоксичности». Преимущества данных разработок были продемонстрированы на примере 36 способов синтеза 1,1'-бифенила и 72 путей синтеза 4-метокси-1,1'-бифенила. Кроме того, изучено влияние выбора клеточной линии для определения цитотоксичности на оценку безопасности реакции.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект №21-13-00049).

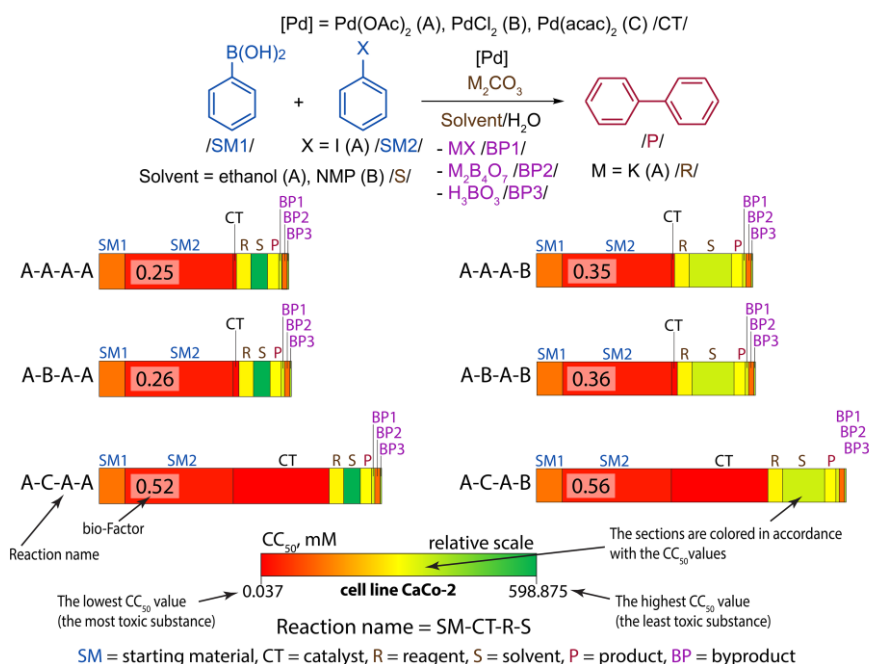


Рис. 1. Биострипы – новый формат биопрофилей химических реакций (на примере 6 способов синтеза 1,1'-бифенила с использованием различных катализаторов (Pd(OAc)₂, PdCl₂, Pd(acac)₂) и растворителей (этанол, N-метилпирролидон). Вверху приведена реакция, внизу – общая цветовая шкала цитотоксичности, расшифровка названий реакций и аббревиатур. На биострипах длина секций соответствует «нормализованной цитотоксичности» веществ, а цвет – CC₅₀ данного вещества для конкретной клеточной линии. Воспроизведено с изменениями из [2].

Литература

- [1] K.S. Egorova, A.S. Galushko, L.U. Dzhemileva, V.A. D'yakonov, V.P. Ananikov // Green Chem. – **2021**. – Vol. 23. – P. 6373–6391.
 [2] K.S. Egorova, A.V. Posvyatenko, A.S. Galushko, V.P. Ananikov // Chemosphere – **2023**. – Vol. 313. – P. 137378.

ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА НА ТРАНСКРИПЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ГЕНОВ КЛЮЧЕВЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Е.В. Проскурнина¹, Е.А. Савинова¹, И.В. Родионов¹, О.С. Медведев², С.В. Костюк¹

¹Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Российская Федерация; ²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, Ломоносовский просп., д. 27, кор. 1, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: proskurnina@gmail.com

Молекулярный водород является восстановителем и, по последним данным, в клетках проявляет антиоксидантные свойства, защищая их от повреждающего действия активных форм кислорода (АФК). Цель исследования – изучить краткосрочный эффект молекулярного водорода на транскрипционную активность генов АФК-зависимых сигнальных путей клеток человека.

В экспериментах *in vitro* использованы культуры эмбриональных фибробластов легких человека из коллекции клеточных культур МГНЦ 2–6-го пассажей. Клетки инкубировали в течение 60 и 180 минут в следующих условиях: 1) контроль (5% CO₂); 2) воздействие молекулярного водорода (5% CO₂ + 2% H₂); 3) пероксидный оксидативный стресс (5% CO₂+ 40 мкМ H₂O₂); 4) воздействие молекулярного водорода в условиях оксидативного стресса (5% CO₂+ 40 мкМ H₂O₂+ 2% H₂). Уровни экспрессии генов определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Была исследована экспрессия следующих генов: *NOX4*, *SOD1*, *HMOX1*, *NFKB*, *NRF2*.

По отношению к прооксидантному фактору (*NOX4*), воспалительному пути *NFKB1*, антиоксидантным факторам (*SOD1*, *HMOX1*) и противовоспалительному пути (*NRF2*), молекулярный водород вызывал снижение экспрессии в течение 60 минут инкубации, статистически значимое для *NFKB1* и *SOD1*. Спустя 180 минут инкубации уровни *NOX4* и *NFKB1* возвратились к контрольным значениям, а уровни генов *SOD1*, *HMOX1* и *NRF2* значимо возросли относительно контрольных экспериментов, что свидетельствует об антиоксидантном и противовоспалительном эффекте молекулярного водорода, опосредованном влиянием на соответствующие гены.

В условиях пероксидного оксидативного стресса в течение 60 минут инкубации происходило увеличение экспрессии генов *SOD1*, *HMOX1* и *NRF2*, а в течение 180 минут — статистически значимое снижение уровня экспрессии генов *SOD1*, *HMOX1*, *NRF2* и повышение уровня экспрессии гена *NOX4*. Молекулярный водород нивелировал оксидативное воздействие пероксида водорода как при 60, так и 180 минут инкубации, и также повысил уровень экспрессии генов *NRF2* и *HMOX1* в ~1,6 раз после 180 минут инкубации в условиях пероксидного стресса, что свидетельствует об антиоксидантном и противовоспалительном эффекте молекулярного водорода в условиях оксидативного стресса.

Таким образом, в течение трех часов инкубации молекулярный водород оказывает выраженный противовоспалительный эффект. При наличии оксидативного стресса (пероксидная модель оксидативного стресса), молекулярный водород вызывает как антиоксидантный, так и противовоспалительный ответ. Указанные эффекты молекулярного водорода опосредованы влиянием на экспрессию генов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

ПОВЫШЕНИЕ ЧАСТОТЫ ГОМОЛОГИЧНОЙ РЕКОМБИНАЦИИ В СИСТЕМЕ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА CRISPR/CAS9 С ПОМОЩЬЮ SSB-БЕЛКОВ И ЭКЗОНУКЛЕАЗ БАКТЕРИОФАГОВ T4, T5 И T7

Н.А. Пустогаров¹, К.С. Евменов^{1,2}, Д.Ю. Пантелеев³, Е.З. Алкалаева^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта Российской академии наук

²Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии РАН

Система редактирования генома CRISPR/Cas9 основана на введении сайт-специфичных двухцепочечных разрывов с использованием эндонуклеазы Cas9 совместно с направляющей гайдовой РНК и последующих процессах клеточной репарации. Существует два основных механизма репарации: с помощью гомологичной рекомбинации (HDR), которая позволяет произвести точное геномное редактирование, и с помощью негомологичного соединения концов ДНК (NHEJ), что приводит к появлению неспецифических нуклеотидных инсерций или делеции. Причем репарация по пути HDR у высших эукариот происходит с заметно более низкой эффективностью (около 1-5%) чем репарация по пути NHEJ (до 99%), который является для клетки основным. Таким образом, актуальной задачей является повышение частоты гомологичной рекомбинации при редактировании геномов высших эукариот. Одним из известных и перспективных подходов является использование белковых факторов, которые стимулируют выбор клетками механизма репарации по пути HDR. Ранее было показано повышение эффективности гомологичной рекомбинации при внесении в клетку генов экзонуклеаз. Нами было выдвинуто предположение, что для этого целесообразно использовать фаговые экзонуклеазы в сочетании с белками, связывающими одноцепочечную ДНК (SSB-белки), так как экзонуклеазы могут образовывать “липкие” концы ДНК в месте двухцепочечного разрыва, а SSB-белки могут стабилизировать неспаренные нити ДНК до момента наступления репарации по пути HDR.

В данной работе нами были использованы экзонуклеазы, SSB-белки и их химерные формы из бактериофагов T4, T5 и T7. В качестве модели для оценки уровня HDR была использована описанная ранее система трансформации гена GFP в ген BFP. Было показано, что выбранные белки способны повышать эффективность HDR-репарации в клетках линии HEK293. Наибольшей активностью обладали экзонуклеазы, самой активной из которых оказалась экзонуклеаза бактериофага T5. SSB-белки также повышали процент HDR, хоть и в меньшей степени. Наименьшей активностью обладали химерные формы белков, содержащие как экзонуклеазу, так и SSB-белок соответствующих фагов.

Работа выполнена при поддержке гранта № 075-15-2019-1660 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ И ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ ПРИРОДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

К.Д. Рахимов¹, О.С. Медведев²

¹НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Толе би 94, 050000, Республика Казахстан; ²Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Ломоносовский пр. 27, корп.1, Москва, Россия, 119991, Россия
e-mail: kdrakhimov@inbox.ru, oleg.omedvedev@gmail.com

Наши исследования в лаборатории предклинической фармакологии Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии на протяжении ряда лет были посвящены скринингу, углубленному изучению фармакологических свойств препаратов, полученных из лекарственных растений Казахстана.

Всего изучено 166 новых природных препаратов и их модификации. Определено влияние на исходные и лекарственно резистентные перевиваемые опухолевые штаммы метастазов крыс и мышей. Установлено, что наибольшей противоопухолевой и противовоспалительной активностью, которая выражалась в 86-95% торможения роста опухолей и удлинении продолжительности жизни на 125-149% на исходных и лекарственно резистентных первичных опухолях и их метастазах, среди них обладали 28 новых препаратов: «Арглабин», «Алхидин», препараты «ГК», «Альнусидин», «Лейкоэфдин» (противо-опухолевые), «Салсоколлин», «Рувимин» (гепатопротекторный), «Калиор» (антисептический), «Сүттіген», «Биалм», «Камилен» (противовоспалительный). Были созданы, зарегистрированы и внедрены в практическое здравоохранение более 15 инновационных, оригинальных отечественных фитопрепаратов.

Среди этих новых соединений особый интерес вызывает препарат арглабин который проявил выраженную противоопухолевую активность в отношении лимфосаркомы Плисса, саркомы М-1, карциносаркомы Уокера (79-86 % торможения), альвеолярного слизистого рака печени крыс РС-1 (90 %), лимфоцитарной лейкемии Р-388 (УПЖ – 142 %), лимфоидной лейкемии L1210 (УПЖ – 84 %), солидной опухоли Эрлиха, карциномы легких, аденокарциномы молочной железы Са-755, саркомы-37 (86-90 % торможения), саркомы-180 (89 %). Как видно, арглабин высокоэффективен на широком спектре трансплантируемых опухолей у крыс и мышей. При изучении противоопухолевых свойств в опытах на крысах и мышках с лекарственно-резистентными вариантами перевиваемых опухолей, арглабин проявил высокую ингибирующую активность в отношении резистентной к доксорубину лимфосаркомы Плисса и резистентной к 5-фторурацилу саркомы-45 (84-91 % торможения).

Выраженный противоопухолевый эффект с рассасыванием опухолей у 87 % крыс получили при использовании комбинации арглабин + платидиам + метотрексат в опытах с лимфосаркомой Плисса, резистентной к доксорубину. При комбинации сарколизина с арглабином в половинных максимально переносимых дозах отмечен высокий блок синтеза ДНК (подавление синтеза на 91,4-97,1 %). Данная комбинация, кроме того, не угнетала гемопоэз и иммунную систему. Высокий терапевтический эффект получен при тройной комбинации (арглабин + винкристин + циклофосфан). УПЖ увеличивалась до 209 %, при этом двойные комбинации арглабин + винкристин и арглабин + циклофосфан давали несколько меньший эффект.

Особый интерес вызывают новые механизмы противоопухолевой активности природных соединений, к которым относится их влияние на кишечный микробиом с последующим образованием молекулярного водорода, который обладает выраженным противоопухолевым действием. Данные исследования в настоящее время продолжаются при поддержке в республиканских и международных грантов.

Таким образом, результаты фармакологического и доклинического изучения позволили нам предложить арглабин в качестве лечебного и профилактического средства при терапии злокачественных новообразований и их метастазов. Положительные эффекты получили полное подтверждение и в последующих клинических исследованиях различных лекарственных форм арглабина.

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ГИБРИДНЫЕ АНТИФУНГАЛЬНЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ РАСТЕНИЙ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЦИТОСТАТИКИ

Е.А. Рогожин^{1,2} А.С. Барашкова^{1,2} В.В. Шаройко³

¹Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, г. Москва, 117997, Российская Федерация; ²Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений, и. Подбельского, д.3, г. Санкт-Петербург-Пушкин, 196608, Российская Федерация; ³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова, ул. Льва Толстого, д. 6-8, г. Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация; e-mail: rea21@list.ru

Хорошо известны подходы к поиску новых противоопухолевых соединений среди разнообразных природных соединений, в том числе антимикробных полипептидов. Последние в ряде случаев имеют несколько молекулярных мишеней, или же их активность по отношению к эукариотам в широком смысле определяет их функциональность (например, мембранно-активное действие). Ранее на примере группы природных пептидов структурного семейства тионинов нигеллы посевной (*Nigella sativa* L.) (нигеллотионинов) была продемонстрирована выраженная цитотоксичность *in vitro* по отношению к широкому спектру линий опухолевых клеток: так, расчетные значения ИК₅₀ при использовании МТТ-теста составили в диапазоне от 200 нМ (для линии В16 меланомы мыши) до 750 нМ (для линии аденокарциномы поджелудочной железы Colo357) [1,2]. При этом на клетках цельной крови при воздействии пептидов в более низких действующих концентрациях наблюдали эффект подавления транскрипционной активности некоторых ключевых онкогенов, например, матриксных металлопротеиназ *mmp-7*, *mmp-8*, *mmp-13*, а также *rhoa* и *rac1* [2,3]. Однако схожие результаты по цитотоксичности исследуемых соединений были получены и на линии нормальных клеток (ПФЧ и НЕК293), что подразумевает необходимость осуществления их структурного дизайна. Для достижения поставленной цели были получены рекомбинантные аналоги ряда нигеллотионинов *N. sativa* путем гетерологической экспрессии в системе *Escherichia coli* в виде слитых белков с тиоредоксином. В дальнейшем была проведена сравнительная оценка цитотоксичности рекомбинантных химерных белков и соответствующих им пептидов по отношению к линии рака легкого А549. На одной и пар было достоверно показано, что значение ИК₅₀ для пептида составило 320 нМ, тогда как для цельного белка оно превысило 100 мкМ. На этом фоне стоит уточнить, что показатели противогрибковой активности для обеих полипептидов различались менее чем в 10 раз. Полученные результаты перспективны с точки зрения исследования антипролиферативного действия антифунгальных пептидов в составе более крупных молекул.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-74-10073-П).

Литература

- [1] A.S. Barashkova, V.S. Sadykova, V.A. Salo, S.K. Zavriev and E.A. Rogozhin // Antibiotics (Basel). – 2021. – Vol. 10. – E. 166.
- [2] А.Б. Кулько, О.В. Кисиль, В.С. Садыкова, В.Ф. Михайлов, И.М. Васильева, Л.В. Шуленина, Г.Д. Засухина, Е.А. Рогожин // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. - Т. 61.- № 9-10. - С. 8-16.
- [3] В. Ф. Михайлов, А. А. Шишкина, И. М. Васильева, Л. В. Шуленина, Н. Ф. Раева, Е. А. Рогожин, М. И. Старцев, Г. Д. Засухина, С. П. Громов, М. В. Алфимов // Генетика. – 2015. - Т. 51. - № 2. - С. 147-155.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОНЬЮГАТОВ ТЕРПЕНОИДОВ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ ФАРМАКОФОРАМИ

С.А. Рубцова, Д.В. Судариков, Ю.В. Гырдымова, Е.С. Изместьев, С.В. Пестова,
Н.О. Ильченко, А.В. Кучин

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48
rubtsova-sa@mail.ru

Поиск новых лекарственных антибактериальных средств остается приоритетной задачей медицинской и органической химии в силу возникающей резистентности микроорганизмов к существующим лекарственным препаратам. Перспективными в этой области являются полусинтетические соединения на основе терпеноидов. Химическая модификация терпенов позволяет получать вещества, в которых биологическая активность, обусловленная терпеновым фрагментом, сочетается со свойствами введенных фармакофорных групп. Такие соединения часто способны проявлять синергетический эффект и мультитаргетное действие.

В данной работе осуществлен синтез новых биологически активных веществ на основе терпеноидов как первичного источника хиральности, фармакофорных групп и фрагментов антибиотиков, скрининг их биологической активности, выявление зависимости «структура – биологическая активность».

На основе гетероциклических дисульфидов с фрагментами бензотиазола, пиридина и пиримидина и монотерпентиолов нами синтезированы новые несимметричные монотерпенилгетарилдисульфиды. Показана хорошая противомикробная активность полученных соединений [1]. Впервые на основе хиральных трифторметилированных и нефторированных тиолов пинанового типа синтезирована серия терпеновых сульфениминов. Выявлены соединения, способные подавлять рост бактерий (*S. aureus*, как MSSA, так и MRSA; *P. aeruginosa*) и грибов (*C. albicans*) [2]. Функционализацией метронидазола терпеновыми тиолами получены сульфиды, антибактериальная активность которых превышала активность метронидазола. Осуществлен синтез новых конъюгатов фторхинолонов с терпеноидами, фрагменты которых связаны друг с другом сульфонамидной группой. Установлена высокая противогрибковая активность производных камфоры против грибов (*C. albicans*).

Литература

- [1] Sudarikov D. V., Gyrdaymova Y. V., Borisov A. V., Lukiyanova J. M., Rummyantsev R. V., Shevchenko O. G., Baidamshina D. R., Zakarova N. D., Kayumov A. R., Sinegubova E. O., Volobueva A. S., Zarubaev V. V., Rubtsova S. A. Synthesis and Biological Activity of Unsymmetrical Monoterpenylhetaryl Disulfides // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – № 16. – P. 5101.
- [2] Ilchenko N. O., Sudarikov D. V., Rummyantsev R. V., Baidamshina D. R., Zakarova N. D., Yahia M. N., Kayumov A. R., Kutchin A. V., Rubtsova S. A. Synthesis and Antimicrobial Activity of Sulfenimines Based on Pinane Hydroxythiols // *Antibiotics*. – 2022. – Vol. 11. – № 11. – P. 1548.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 21-13-00245 с использованием оборудования ЦКП «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Исследования антибактериальной и противомикробной активности синтезированных соединений проведены в НИЛ Молекулярная генетика микроорганизмов Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета.

СТУДИЯ ДИЗАЙНА – ЭКОСИСТЕМА ДЛЯ ПОИСКА И ВЫРАЩИВАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Т.К. Рязанова,¹ К.В. Балакин², А.В. Воронин¹

¹Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Российская Федерация; ²Московский физико-технический институт, Институтский пер, д. 9, г. Долгопрудный, 141700, Российская Федерация; e-mail: t.k.ryazanova@samsmu.ru

Разработка лекарственных средств – это сложный, длительный и дорогостоящий процесс. Ключевой вопрос, который необходимо решить при его организации, – откуда взять ресурсы, главными из которых являются информация, кадры, компетенции, время, материально-технические и финансовые средства, которые обеспечат эффективное создание перспективных кандидатов. «Студия дизайна лекарств» (далее СДЛ) – это инициатива, родившаяся в СамГМУ при участии специалистов из других российских профильных организаций, призванная ответить на этот вопрос. Далее представлены главные идейные аспекты СДЛ.

СДЛ – это открытая экосистема под эгидой СамГМУ, направленная на непрерывную и эффективную генерацию перспективных лекарственных кандидатов доклинической фазы, а также их последующее выращивание и внедрение в систему здравоохранения. Это информационно-образовательная среда, атрибутами которой являются: образовательные программы; экспертная деятельность; специализированные лекции/семинары; сетевые взаимодействия; общие информационные ресурсы и т.п.

Основная технологическая концепция СДЛ – дизайн лекарственных средств типа «следующий в классе», основанный на модификации соединений-прототипов [1]. Именно этот подход является наиболее рациональным в плане расходования ресурсов; одновременно он позволяет структурировать весь процесс – от чистой идеи до жизнеспособного кандидата – на отдельные, хорошо понятные технологические этапы. По каждому проекту организуется рабочая группа, которая может включать сотрудников СамГМУ и специалистов из других организаций.

Неотъемлемый элемент деятельности СДЛ – реализация новых образовательных дисциплин специалитета, магистратуры и аспирантуры, соответствующих технологическим этапам разработки препаратов «следующий в классе». Раскрытие энергии обучающихся – главный ресурс для решения проектных задач СДЛ. Именно студенты и аспиранты в процессе обучения по программам СДЛ и работы над проектами СДЛ должны с какого-то момента «загореться» и стать основной движущей силой для развития проектов. Результаты работы над проектами СДЛ засчитываются в качестве дипломных и кандидатских диссертационных работ.

Важнейшим аспектом деятельности СДЛ является профессиональный независимый экспертный мониторинг проектов на протяжении всего их жизненного цикла. Ключевые области экспертной оценки – медицинская, медицинско-химическая, фармакологическая, патентная, химико-технологическая, фармакоэкономическая. В решении этого вопроса организаторы СДЛ рассчитывают на поддержку всего российского профессионального научного сообщества.

На перспективный проект оформляется патент. Его владельцы – СамГМУ и другие организации-созработчики (при наличии). Соавторы патента, его потенциальные бенефициары – это участники СДЛ, входящие в рабочую группу по проекту, в том числе эксперты. С этого момента проект может быть «подхвачен» заинтересованным индустриальным партнером. Планируется привлечение внешних ресурсов от научных и индустриальных партнеров, а также из любых других источников (государство, венчурные фонды, некоммерческие организации, частные лица и пр.) – как на контрактной, так и на дарительной основе.

[1] К.В. Балакин, А.В. Сизюхин // Сборник тезисов докладов Восьмой Междисциплинарной конференции Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии. – Санкт-Петербург, 2023.

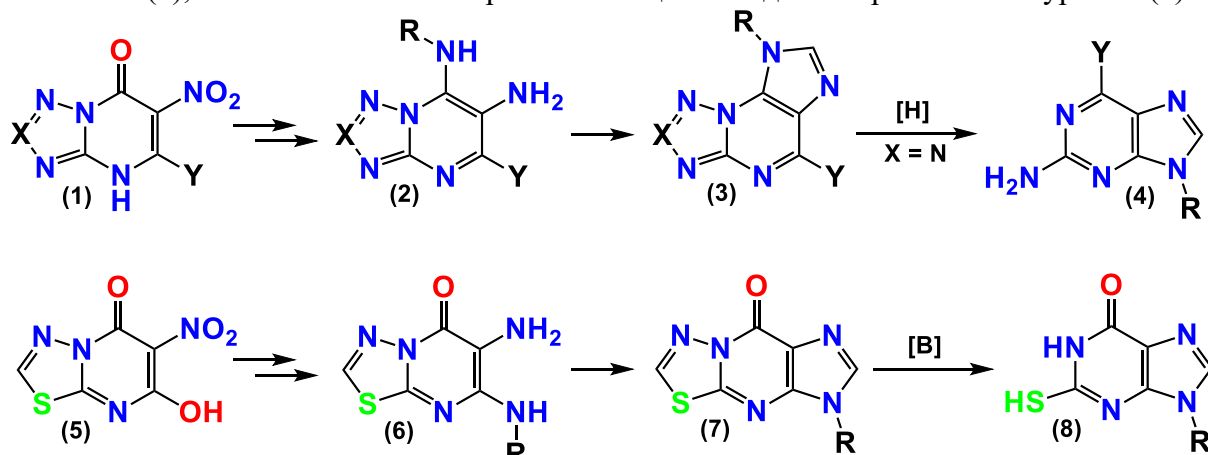
РЕГИОСПЕЦИФИЧНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ АНОМАЛЬНЫХ НУКЛЕОЗИДОВ ПУРИНОВОГО РЯДА

К.В. Саватеев, Е.Н. Уломский, В.Л. Русинов

^a *Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19; e-mail: i-krafttt@yandex.ru*

Аномальные нуклеозиды пуринового ряда и родственные им структуры занимают особое место в медицинской химии, благодаря близкому родству с природными пуринами, входящими в ключевые энергетические и информационные внутриклеточные процессы. Благодаря такому структурному подобию аномальные нуклеозиды встраиваются в ключевые процессы жизнедеятельности вирусов или опухолевых клеток вместо природных пуринов, приводя, таким образом, к деградации патогена. Одной из основных групп аномальных нуклеозидов, применяемых в качестве лекарственных средств, являются N9-алкилпурины, синтез которых основан на введении псевдо-рибозидного остатка в положение N9 с помощью реакции алкилирования [1]. При этом, вне зависимости от метода ведения данного процесса, всегда образуется и N7-изомер, который необходимо отделять от целевого N9-алкилпурина, что является существенным недостатком данного подхода [2].

Нами была предложена региоспецифичная схема синтеза аномальных нуклеозидов ряда N9-алкилпуринов, в основе которой положена деструктивная методология. Исходя из доступных нитротетразоло- (1) и нитротиадиазоло-пиримидинов (5), возможен синтез соответствующих вицинальных диаминопроизводных (2) и (6). Аннелирование имидазольного цикла в подобных структурах приводит к трициклическим азолопуринам (3) и (7). При этом в основных условиях наблюдается деструкция тиадиазольного фрагмента с образованием тиоксантинов (8), а восстановление тетразольного цикла ведет к образованию пуринов (4).



Таким региоспецифичным способом нами были получены соответствующие N9-алкилпурины (4) и новый класс аномальных нуклеозидов – N9-алкилтиоксантины (8) [3]. Стоит отметить, что данная методология не имеет аналогов в научной литературе, а синтезированные гетероциклы представляют собой соединения с потенциальной противовирусной и противоопухолевой активностью.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-23-00282).

Литература

[1] S. Hazra, M. Konrad, A. Lavie, The Sugar Ring of the Nucleoside Is Required for Productive Substrate Positioning in the Active Site of Human Deoxycytidine Kinase (dCK): Implications for the Development of dCK-Activated Acyclic Guanine Analogues // *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53(15), 5792.

[2] J. Boryski, Transglycosylation Reactions of Purine Nucleosides. A Review // *Nucleosides and Nucleotides*, 1996, 15(1-3), 771.

[3] K.V. Savateev, V.V. Fedotov, P.A. Slepukhin, E.N. Ulomsky, V.L. Rusinov, Regiospecific route to N9-alkylated thioxanthines // *New Journal of Chemistry*, 2022, 46, 17145.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОБНАРУЖЕНИЯ АКРОЛЕИНА, ВЫДЕЛЯЕМОГО РАКОВЫМИ КЛЕТКАМИ

Е.Ш. Сайгитбаталова,¹ А.Р. Прадипта,² А.Р. Курбангалиева,¹ К. Танака²

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Российская Федерация; ²Кластер новаторских исследований RIKEN, 2-1 Хиросава, г. Вако, Сайтама, 351-0198, Япония; e-mail: ESSajgitbatalova@kpfu.ru

Высокотоксичный ненасыщенный альдегид акролеин уже долгое время используется в качестве биомаркера для выявления ряда болезней, связанных с окислительным стрессом, включая онкологические заболевания. Акролеин образуется в процессе ферментативного окисления треонина или полиаминов, а также при окислении полиненасыщенных липидов активными формами кислорода (АФК). Известно, что акролеин выделяется на микромолярном уровне, оказывая на клетки более сильное токсическое действие, чем такие АФК, как пероксид водорода и гидроксильные радикалы.

Ранее нами была обнаружена некаталитическая, быстрая и селективная реакция фенилазида с акролеином, протекающая при комнатной температуре, как в органической среде, так и в водном растворе при физиологических условиях [1]. Реакция приводит к образованию 4-формил-1,2,3-триазиолина и 4-формил-1,2,3-триазола. Выявлена высокая селективность реакции по отношению к акролеину. Показано, что реакции фенилазида с метакролеином, кротоновым альдегидом, транс-2-октенамем как моделью липидных метаболитов или стиролом не идут. Так появилась идея, что азид-акролеиновая реакция может быть использована для быстрого и высокочувствительного обнаружения акролеина, выделяемого клетками в условиях окислительного стресса.

Для проведения исследований в области визуализации живых клеток нами синтезировано флуоресцентное производное фенилазида, содержащее фрагмент тетраметилпродамина (ТАМРА). Методом флуоресцентной микроскопии при использовании ТАМРА-меченого фенилазида изучены различные клеточные модели, подверженные окислительному стрессу. Эксперименты *in vitro* показали, что реагент четко визуализирует акролеин, выделяющийся раковыми клетками, и позволяет отличить раковые клетки от здоровых. Для восьми различных линий раковых клеток отмечена различная интенсивность флуоресценции при обработке реагентом.

Показана возможность использования данного метода для определения хирургических краев в режиме реального времени, непосредственно во время проведения органосохраняющих операций по удалению опухолевых тканей молочной железы [2]. Эксперименты с биоматериалом проведены в университетской клинике города Осака (Япония). Метод позволяет сократить время операции, проводить четкую морфологическую диагностику рака, избежать рецидива рака молочной железы. Поскольку акролеин вырабатывается различными опухолевыми клетками, то метод можно использовать для сверхбыстрой оценки хирургических краев и при других разновидностях рака.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № FZSM-2023-0018).

Литература

- [1] A.R. Pradipta, M. Taichi, I. Nakase, E. Saigitbatalova, A. Kurbangaliev, S. Kitazume, N. Taniguchi, K. Tanaka // ACS Sens. – 2016. – Vol. 1. – P. 623–632.
[2] T. Tanei, A.R. Pradipta, K. Morimoto, M. Fujii, M. Arata, A. Ito, M. Yoshida, E. Saigitbatalova, A. Kurbangaliev, J. Ikeda, E. Morii, S. Noguchi, K. Tanaka // Adv. Sci. – 2019. – Vol. 6. – Article № 1801479.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ АЛЛЕРГЕНОВ И ХИМИЧЕСКИХ ЗАГРЯЗНИТЕЛЕЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Красникова А.А., Самодурова Н.Ю., Шишкина В.В.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж, Россия

Значительное место в патогенезе аллергических заболеваний занимают тучные клетки. Экспериментальное исследование по комбинированному воздействию пылевых и химических агентов с последующим воздействием водного раствора, обогащенного молекулярным водородом, позволили изучить количественные и качественные изменения тучных клеток слизистой оболочки носовой полости. Исследование проведено на базе ФГБОУ ВО НИИ ЭБМ ВГМУ им. Н.Н. Бурденко на крысах самцах линии Wistar и представлен 34 группами воздействия, по 6 грызунов в каждой. Моделирование аллергического ринита осуществлялось в два этапа (базовая и назальная стимуляции) с использованием аллергенов пыльцы березы повислой и аллергена пыльцы амброзии полыннолистной. Развитие аллергического ринита происходило к 21-м суткам и подтверждалось как симптоматически (чихание, чешевания и царапины, слизистые выделения), так и гематологически (общий анализ крови и определение IgE). Следующим этапом в исследуемых группах проводилось внутрижелудочное введение растворов нитрата и нитрита натрия. Изучение терапевтических эффектов молекулярного водорода на течение аллергического ринита происходило после этапа введения животным водного раствора, обогащенного молекулярным водородом. После завершения эксперимента образцы слизистой оболочки носовой полости подвергались процедуре гистологической пробоподготовки и окрашивались гематоксилином и эозином, раствором Гимза и иммуногистохимическим методом для идентификации общего объема популяции тучных клеток и селективно, триптазы. Обнаружена активная миграция тучных клеток в слизистую оболочку с преимущественно субэпителиальным расположением в группах воздействия пыльцы березы и амброзии. Общее количество тучных клеток составило $112,89 \pm 2,16$ и $116,61 \pm 0,64$, соответственно, что в 2,7 раза достоверно выше, чем в контрольной группе ($43,34 \pm 11,4$). Тучные клетки имели крупные размеры, обнаруживалась гипертрофия мышечных волокон носа с утолщением слоя слизистой оболочки и приобретением неровности рельефа. После воздействия водного раствора, обогащенного молекулярным водородом, в группах с аллергенами березы и амброзии наблюдалось снижение количества тучных клеток до $79,92 \pm 9,77$ и $82,58 \pm 1,44$. Комбинация пылевого и химического агента характеризовалась увеличением количества тучных клеток в сравнении с группами изолированного воздействия веществ.

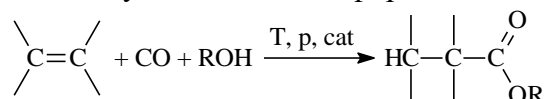
При воздействии раствора, обогащенного молекулярным водородом, обнаружено достоверное снижение количества тучных клеток на 5-30% в группах с различными комбинациями аллергенов и химических веществ. Исследование качественных изменений тучных клеток при помощи иммуногистохимических методов окрашивания позволило расширить понимание влияния комбинированных загрязнителей, возможностей профилактики и лечения.

АЛКОКСИКАРБОНИЛИРОВАНИЕ НЕНАСЫЩЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ СПИРТАМИ И СО ДЛЯ СИНТЕЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПОЛУПРОДУКТОВ

Н.Т. Севостьянова

Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого, пр. Ленина, д. 125,
г. Тула, 300026, Российская Федерация; e-mail: sevastyanova.nt@gmail.com

Карбонилирование, основанное на использовании доступного сырья – синтез-газа или СО, ненасыщенных соединений и спиртов – открывает возможности простого синтеза различных органических продуктов: карбонильных соединений, карбоновых кислот и их производных, а также полимеров. Достижение высоких выходов целевых продуктов обеспечивается применением эффективных гомогенных и гетерогенных катализаторов. Минимизация количества (или полное отсутствие) побочных продуктов, мягкие условия, простое технологическое оформление процессов карбонилирования открывает возможности разработки экономичных технологий получения актуальных продуктов, в том числе для фармацевтической промышленности, отличающихся высоким уровнем ресурсосбережения и экологической безопасности. Алкоксикарбонилирование ненасыщенных соединений спиртами и СО, наиболее активными катализаторами которого являются гомогенные палладий-фосфиновые системы, позволяет получать сложные эфиры:



С целью получения продуктов, представляющих интерес для фармацевтической промышленности, в последние десятилетия в алкоксикарбонилировании были использованы этилен, циклогексен, октен-1, стирол и другие арилзамещенные алкены. В частности, в результате алкоксикарбонилирования арилзамещенных алкенов были получены полупродукты для синтеза нестероидных противовоспалительных средств – профенов, таких как ибупрофен, напроксен, кетопрофен и др. [1].

В данной работе систематизированы и проанализированы данные последних пятнадцати лет по алкоксикарбонилированию указанных ненасыщенных соединений с использованием каталитических систем на основе различных палладиевых предшественников в сочетании с моно- и дифосфиновыми промоторами. В большинстве случаев каталитические системы также включали в качестве сокатализаторов сильные Н-кислоты, необходимые для реализации механизма алкоксикарбонилирования, но нежелательные с точки зрения коррозии стального оборудования и ускорения изомеризации связи С=С в алкенах. В ряде случаев Н-кислотные сокатализаторы были успешно заменены на воду, кислоты Льюиса, Бренстед-кислотные ионные жидкости или Н₂. В частности, было осуществлено внутримолекулярное асимметричное арилоксикарбонилирование производных 2-аллилфенола с образованием хиральных лактонов, представляющих интерес в связи с фармакологической и биологической активностью [2]. Регио- и энантиоселективное феноксикарбонилирование арилалкенов с высокими выходами целевых сложных эфиров было осуществлено в мягких условиях в отсутствие добавленных кислот с применением оптически активного дифосфинового промотора [3]. В этом случае кислотную функцию в катализе проявляли фенолы, используемые в качестве реагентов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта правительства Тульской области в сфере науки и техники (договор ДС/140 от 22.07.2022).

Литература

- [1] G. Kiss // Chem. Rev. – **2001**. – Vol. 101. – N. 11. – P. 3435–3456.
[2] A.A. Seni, L. Kollár, P. Pongrácz // Mol. Catal. – **2020**. – Vol. 482. – 110673.
[3] J. Li, W. Ren, J. Dai, Y. Shi // Org. Chem. Front. – **2018**. – Vol. 5. – P. 75–79.

СЕЛЕКТИВНАЯ РАДИКАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРО- И ФОТОХИМИЧЕСКАЯ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ВИНИЛАЗИДОВ

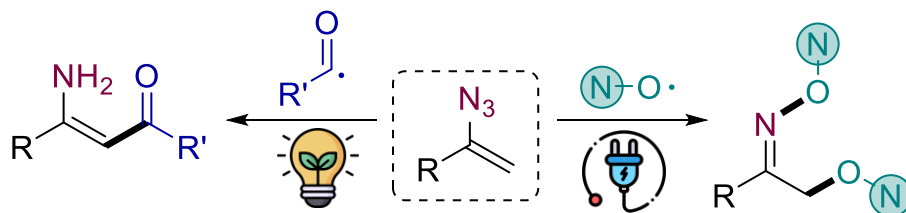
О.О. Сегиди,¹ С.А. Павельев,¹ А. Дворецкий,^{1,2} У.В. Фёдорова,^{1,2} А.О. Терентьев^{1,2}

¹Институт Органической Химии РАН им. Н.Д. Зелинского, Ленинский проспект д. 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; ²Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская площадь д. 9сб, г. Москва, 125047, Российская Федерация; e-mail: segoleg@gmail.com

Селективная функционализация алкенов — одно из самых актуальных направлений исследований в современной органической химии. Ионная функционализация алкенов хорошо изучена и предсказуема. Свободнорадикальные процессы изучены в гораздо меньшей степени, хотя они открывают принципиально новые возможности.

Винилазиды представляют собой соединения, содержащие двойную С=С связь и азидогруппу в геминальном положении. Эти субстраты обладают интересной реакционной способностью в радикальных реакциях: присоединение радикалов к связи С=С винилазидов приводит к отщеплению молекулярного азота и образованию нестабильных N-центрированных иминильных радикалов. В зависимости от условий проведения реакции и строения образующего иминильного радикала дальнейшие превращения могут приводить к образованию разнообразных продуктов — енаминов, кетонов, азинов, N-гетероциклических соединений.

Схема 1.



В настоящей работе обнаружены новые фото- и электрохимические процессы радикальной функционализации винилазидов (схема 1). Фотохимическое гидроацилирование винилазидов под действием ацильных радикалов приводит к образованию енаминов. Продуктами электрохимического оксиаминирования винилазидов под действием N-оксильных радикалов являются O-замещенные оксимы с редким для органической химии фрагментом N-O-N. [1,2]

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-13-00205).

Литература

- [1] Paveliev S. A. et al. //Advanced Synthesis & Catalysis. – 2020. – Т. 362. – №. 18. – С. 3864-3871.
 [2] Paveliev S. A. et al. //Organic Letters. – 2022. – Т. 24. – №. 49. – С. 8942-8947.

ЛИПОСОМЫ КАК МОДЕЛЬ БИОМЕМБРАН И КАК ИНСТРУМЕНТ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА КЛЕТКИ

А.А. Селищева

МГУ имени М.В.Ломоносова, НИЦ «Курчатовский Институт», Москва

Фосфолипиды при диспергировании в воде образуют эмульсию с частицами - многослойными агрегатами размером от нескольких микрон. При дезинтегрировании такой системы различными методами получают наноэмульсии, в которых частицы (липосомы) имеют размер 100-200 нм и состоят из одного замкнутого бислоя фосфолипидов, внутри которого находится водное пространство. В настоящее время липосомы широко используются как контейнеры для направленного транспорта лекарств. Как правило, такая лекарственная форма вводится в организм внутривенно, поэтому весьма актуальным является вопрос взаимодействия липосом с клетками крови. Наряду с этим липосомы часто используют как модель биологической мембраны, изучая влияние различных компонентов нелипидной природы на физико-химические свойства фосфолипидных мембран.

В настоящем исследовании изучали секрецию цитокинов Т-лимфоцитами при инкубации с различными липосомами: а) «пустыми», состоящими только из смеси двух фосфолипидов-фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина (ФХ и ФЭ); б) состоящими из смеси ФХ и ФЭ, ковалентно связанного с полиэтиленгликолем (ФЭ-ПЭГ); в) состоящими из смеси ФХ и ФЭ, на поверхности которых адсорбирован плуроник F 68. Анализ интенсивности спонтанной секреции ряда цитокинов Т-лимфоцитами показал, что «пустые» липосомы не влияли на секрецию цитокинов по сравнению с контролем, липосомы с ПЭГ уменьшали интенсивность секреции интерлейкинов, в то время как липосомы с плуроником повышали секрецию этих цитокинов в несколько раз. Последний эффект может быть связан с общим влиянием плуроников, которые активируют некоторые процессы в клетках. Предположили, что влияние модифицированных липосом на клетки адаптивного иммунитета обусловлено их включением в Т-лимфоциты, где происходит их гидролиз внутриклеточными фосфолипазами и образование вторичных мессенджеров, которые влияют на состояние генома.

Далее изучали действие катионных липосом из смеси ФХ и ФЭ, содержащих соединения со свободной аминной группой (стеариламин, сфингозин, финголимод) на нейтрофилы человека. Показали, что в зависимости от концентрации эти соединения в разной степени могут вызывать быстрое (в течение 1 ч) образование внеклеточных нейтрофильных ловушек. В присутствии ингибиторов НАДФН-оксидазы (апоцинина) и протеинкиназы С (хелеритрина) липосомы с включенными аминоксодержащими соединениями также индуцировали образование внутриклеточных нейтрофильных ловушек. На основании полученных результатов сделан вывод о том, что соединения, содержащие свободную аминогруппу, вызывают нетоз по механизму, не связанному с активацией НАДФН-оксидазы, что отличает его от механизма действия известного активатора нетоза- фторболового эфира миристата.

Используя липосомы из смеси ФХ и ФЭ, исследовали действие включенных в них различных каротиноидов (каротина, эхиненона, астаксантина и его моно- и диэфиров). Определяли такие физико-химические свойства липосом как размер и индекс полидисперсности методом динамического светорассеяния, стабильность при хранении и микровязкость модельных мембран методом импульсной флуоресценции. Показали, что каротин и эхиненон увеличивают микровязкость мембраны, делая ее более жесткой, в то время как астаксантин и его моноэфир оказывают противоположный эффект, уменьшая микровязкость. Выявленная направленность действия каротиноидов на свойства модельной мембраны коррелируют с их гидрофобностью.

Представленные результаты получены коллективом сотрудников биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова и НИЦ «Курчатовский Институт».

ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТ-УСИЛЕННЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СИСТЕМЫ

А.В. Сербин^{1,2} О.Л. Алиханова^{1,2}

¹Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Ленинский пр-т 29, г. Москва, 119991, Российская Федерация; ²Научно-инновационный фонд Здоровья, бульвар адм. Ушакова, 14-209, г. Москва, 117042, Российская Федерация; e-mail: serbin@ips.ac.ru; heal@aha.ru

Показаны преимущества макромолекулярной кооперации разновекторных фармакофоров в решении задач противовирусной защиты с возможностями поливалентного действия, а также сочетания многоуровневых механизмов: **I** – опосредованного стимуляцией иммунитета – за счет активации антителогенеза, индукции интерферона (IFN) и др., **II** – конкуренции с рецепторами клеток за перехват вирионов и **III** – прямой блокады клеточной репродукции вирусов. Значимую роль в ускорении образования антител могут играть полиэлектролиты (ПЭ) [1]. При этом кислотнo-анионные ПЭ (АПЭ), подобные остову нуклеиновых кислот, активны как индукторы IFN и, одновременно, в силу отрицательного заряда, способны быть избирательными перехватчиками вирионов, положительный заряд которых ориентирован на отрицательно заряженную поверхность клеток (клеточных рецепторов) [2]. Таким образом, АПЭ – это уникальная платформа для реализации противовирусной защиты на уровнях **I** и **II**. Существенное дополнение целевых возможностей заключается в проектировании, синтезе и исследовании специализированных производных систем (АВС), молекулярная структура которых программируется на *прямую* контр интервенцию **III** в жизненный цикл вирусов. Ряд частных направлений развития этой концепции, и их результативность представлены на *Схеме*:

Фрагмент генерации анионов - отрицательного заряда и целевых модификаций (X)		Фрагмент модуляции гибкости и иной функциональности, в т.ч. биомимикрии цепи		Примеры эффективности (ХТИ <i>in vitro</i> * или защита, %, <i>in vivo</i> **)							
X-OC		n		против вирусов: ВИЧ, гриппа А/В (ВГ), цитомегало- (ЦМВ), клещевого энцефалита (ВКЭ), бешенства (ВБ) и восточного энцефаломиелита лошадей (ВВЭЛ)							
Ионные связи	COO ⁻	— анионные центры	— отрицательного заряда и прямого заряд-селективного действия	X / OH	ВИЧ*	ВГ*	ЦМВ*	ВКЭ**	ВБ**	ВВЭЛ**	
Ионные связи	Y-SO ₃ ⁻	— кофактор усиления		→	≤ 0.40	>680 → 10000	7500	-	-	-	
H-связи	OH	— доноры гидрофильности и водородных связей		→	1.0	10-100	≤ 20	350	65(-)	55(82)	65(95)
Гидрофобные "якоря"	Y-Nb	— норборнан и аналоги	→ липиды мембран, вир. оболочек и "карманы" белков слияния вир. оболочек с мембранами клеток	→	0.1-0.4	>3300	>2140	240	при летальных дозах вируса до 200 ЛД ₅₀ (в скобках – защита совместно с вакциной)		
	Y-Ad	— адамантан	→ "raft" - домены мембран клеток	→	0.1-0.4	>1100	→ 10000	25			
	Y-Chol	— холестен / абиетин	→ "raft" - домены мембран клеток	→	≤ 0.07	>220	5400	-			
Белок-специфич.	Y-Pep _R	— пептиды вирус-специфичных клеточных рецепторов	→	→	≤ 0.03	→ 10000	-	-			
	Y-Pep _V	— пептиды вирусных белков (например, самосборки)	→	→	0.01	+ ←	подготовлены опытные образцы				

Желаемый эффект достигается на принципах нано-компетентной соразмерности структурно-функциональной адекватности, и аффинности к ключевым макромолекулярным мишеням – медиаторам интервенции вирусов, начиная с самых ранних этапов проникновения в клетки [2]. Сборка и целевая "настройка" АВС осуществлялась комбинированной фармакофорной (X) модификацией АПЭ, предварительно оптимизированных по критериям совместимости с физиологическими средами, нетоксичности, и, желательного, активности **I/II**. Анализ результатов подтверждает возможности многократного усиления и расширения противовирусного эффекта "малых" разрозненных молекул X за счет рациональной пространственно-временной синхронизации их фармакофорных потенциалов на нано-масштабном уровне растворимых и заряд-селективных платформ АПЭ. Одновременно с ростом эффективности кардинально снижаются также и риски формирования лекарственно резистентных вирусных популяций. Работа выполняется в содружестве с научными центрами химии природных соединений и смежного медико-вирусологического профиля.

Литература

- [1] В.А. Кабанов // Высокомолекулярные Соединения, сер. А, **2004**. – Т. 46, – № 5, – С. 759-782.
 [2] A.V. Serbin, E.N. Karaseva, V.B. Tsvetkov, O.L. Alikhanova, I.L. Rodionov // Macromolecular Symposia, **2010**. – Vol. 296(1), – P. 466-477; Патенты РФ 2270690, 2281297, 2315617, 2306950.

МУЛЬТИКАТИОННЫЕ ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ АММОНИЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ: ОСНОВА ДЛЯ БОРЬБЫ С РАЗВИТИЕМ БАКТЕРИАЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

М.А. Сеферян¹, Е.А. Саверина², Н.А. Фролов¹, Е.В. Детушева^{1,3}, О.А. Каманина²,
В.А. Арляпов², В.П. Анаников¹, А.Н. Верещагин¹

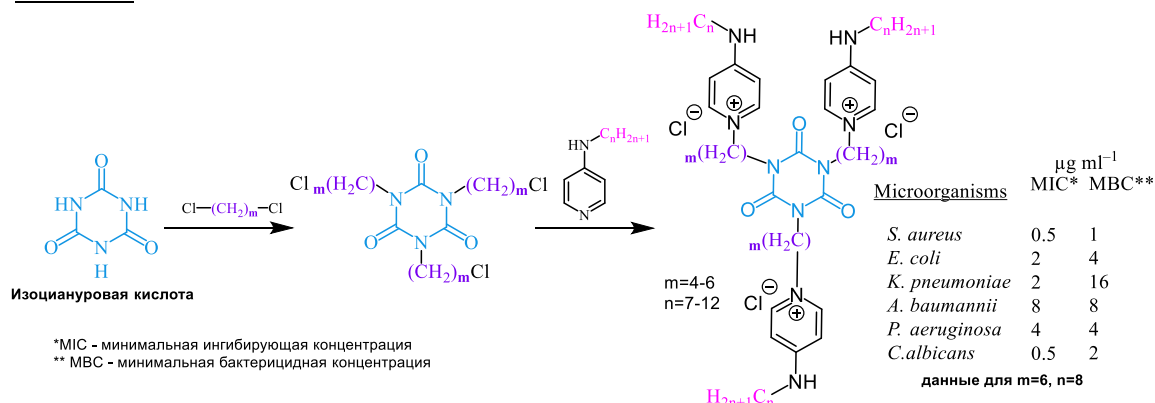
¹ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Ленинский проспект, 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; ² Тульский государственный университет, пр. Ленина, 92, г. Тула, 300012, Российская Федерация; ³ ФБУН «ГНЦ ПМБ» Московская область, Серпуховский р-он, п. Оболенск, 142279, Российская Федерация
e-mail: marysev@ioc.ac.ru

Инфекции, вызванные лекарственно-устойчивыми возбудителями, становятся глобальной проблемой для общественного здравоохранения. Существует острая необходимость в новых эффективных терапевтических средствах для устранения угрозы распространения невосприимчивых к лекарствам патогенов.

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) представляют собой известный класс катионных биоцидов, проявляющих высокую антибактериальную, фунгицидную и антибиопленочную активность. ЧАС относят к неспецифичным разрушающим мембрану агентам широкого спектра действия [1]. Особый интерес представляют Мульти-ЧАС – соли с тремя или более заряженными атомами азота в молекуле, которые показали значительное увеличение активности по сравнению с моно-ЧАС и менее склонны вызывать бактериальную резистентность [2]. Несмотря на высокую перспективность подобных исследований, в литературе представлено ограниченное число работ по синтезу и изучению антибактериальных свойств мульти-ЧАС.

В настоящей работе мы разработали новую концепцию увеличения молекулярного разнообразия тримерных ЧАС на основе изоциануровой кислоты как удобного и легкодоступного реагента (Схема 1). Эффективность 17 полученных соединений изучали на референтных и клинических штаммах возбудителей, а также на дрожжеподобном грибе *Candida albicans*. Соединения лидеры продемонстрировали высокую эффективность, сравнимую с лучшими коммерчески доступными и ранее синтезированными бис-ЧАС, а также длительное время действия на большинство патогенных микроорганизмов без возникновения резистентности.

Схема 1.



Литература

- [1] S.Alkhalifa, M.C.Jennings; D.Granata, M.Klein, W.M.Wuest, K.P. Minbiole, V.Carnevale // *ChemBioChem* – **2020** – Vol. 21 (10) – P.1510-1516.
[2] M.C. Jennings, B.A Buttaro, K.P. Minbiole, W.M Wuest // *ACS infectious diseases* – **2015** – Vol. 1(7) – P.304-309.

О МОЛЕКУЛЯРНОМ МЕХАНИЗМЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТОНИРОВАННЫХ ПОЛИДМАЛЛИЛАММОНИЕВЫХ ПОЛИМЕРОВ НА МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Ю.А. Симонова¹, И.В. Еременко¹, Г.Н. Бондаренко¹, М.А. Топчий¹, М.О. Шлеева²,
Л.М. Тимофеева¹

¹Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН

²Институт биохимии им. А.Н. Баха, ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии РАН»

Известно, что протонированные диаллиламмониевые полимеры (ПДАА) [1,2] обладают высокой антимикробной активностью по отношению к широкому кругу патогенов, в отличие от их четвертичного аналога поли(N, N-диаллил-N, N-диметиламмонийхлорида) (ПДАДМАХ) [3]. Более того, ПДАА проявляет неспецифическую антимикробную активность по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*, в отличие от известных четвертичных полимерных и низкомолекулярных биоцидов [4].

Исследовано взаимодействие протонированных и кватернизованного диаллиламмониевых полимеров с микобактерией *M. smegmatis* (ближайшего быстрорастущего родственника *M. tuberculosis*). Используя соединение фенил-глюкуронид (ФГ), моделирующее гликозилированную фенольную часть молекул фенольных гликолипидов (ФГЛ), образующих наружный слой внешней мембраны *M. tuberculosis* и *M. smegmatis*, методом ИК-Фурье изучено взаимодействие молекул протонированного поли(диаллиламмоний трифторацетата) (ПДААТФА) и ПДАДМАХ с ФГ. На примере *M. smegmatis* исследовано влияние полимеров на трансмембранный потенциал (ТМ) и барьер проницаемости, изучена биоцидная активность полимеров по отношению к этой микобактерии, цитотоксическое действие ПДААТФА проанализировано с помощью ТЕМ. На основании ИК-Фурье исследований показано, что образуется сильный межмолекулярный комплекс ПДААТФА с молекулами ФГ. В результате эфирная группа Ph-O^δ-С и фенольное кольцо практически теряют колебательные характеристики исходного индивидуального соединения ФГ, становясь частью межмолекулярного комплекса. В *M. smegmatis* это приводит не только к потере молекулами ФГЛ функции отрицательно заряженного внешнего слоя, но и ведет к нарушению целостности внешней липидной мембраны, дальнейшему нарушению проницаемости внутренней мембраны и гибели клетки [5]. Т.о. впервые было показано прямое взаимодействие полимеров с молекулами внешней мембраны клетки. Мы полагаем, что благодаря структурной идентичности строения клеточной стенки, этот вывод справедлив и для патогенного *M. tuberculosis*. В отличие от ПДААТФА, действие гидрофобного ПДАДМАХ обусловлено постепенным подавлением потенциала ТМ и ведет к гибели клеток из-за ингибирования общих биоэнергетических процессов в течение длительной обработки.

[1] L.M. Timofeeva, N.A. Klescheva, Yu.A. Vasilieva, G.L. Gromova, G.I. Timofeeva, M.P. Filatova. // Polym. Sci. Ser. A. - 2005. - Vol 47. - P. 551–565.

[2] Yu.A. Simonova, M.A. Topchiy, M.P. Filatova, N.P. Yevlampieva, M.A. Slyusarenko, G.N. Bondarenko, A.F. Asachenko, M.S. Nechaev, L.M. Timofeeva. // Eur. Polym. J.-2020. - Vol 122. - P.109363-76.

[3] L.M. Timofeeva, N.A. Klescheva, A.F. Moroz, L.V. Didenko. // Biomacromolecules. - 2009.- Vol. 10.- P. 2976–2986.

[4] L. M.Timofeeva, N. A. Klescheva, M. O. Shleeva, M.P. Filatova, Yu.A. Simonova, Yu.A. Ermakov, A.S. Kaprelyants. // Appl. Microbiol. Biotechnol.-2015. - Vol.99. - P.2557–2571.

[5] L.M. Timofeeva, G.N. Bondarenko, V.D. Nikitushkin, Yu.A. Simonova, M.A. Topchiy, M.O. Shleeva, A.L. Mulyukin, A.S. Kaprelyants. // Eur. Polym. J. - 2022. - Vol. 171. - P. 111214.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ УСТОЙЧИВОСТИ ВИРУСА ГРИППА К НОВЫМ ВОДОРАСТВОРИМЫМ ПРОИЗВОДНЫМ ФУЛЛЕРЕНА

Е.О. Синегубова,¹ А.С. Волобуева,¹ А.В. Жиленков,² О.А. Краевая,² П.А. Трошин,² В.В. Зарубаев¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, ул. Мира, д. 14, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация; ²Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН, пр. акад. Семенова, д.1, г. Черногловка, Московская обл., 142432, Российская Федерация; e-mail: sinek489@gmail.com

Вирусы гриппа являются высококонтагиозными патогенами, представляющими серьезную угрозу для здоровья человека. При репродукции генома вируса гриппа наблюдается очень высокая частота мутаций, что приводит к быстрой селекции штаммов вирусного потомства, устойчивых к лекарственным препаратам [1]. Важная задача поиска противовирусных препаратов – оценка способности вируса вырабатывать лекарственную устойчивость. При этом необходимо картировать аминокислотные замены в белках вируса гриппа, которые приводят к его резистентности, локализуя таким образом мишень действия препарата.

В данной работе мы оценили способность вируса гриппа развивать устойчивость к водорастворимому производному фуллерена C₆₀ с присоединенными остатками калиевой соли 2-(метиламино)-3-(п-толил)пропановой кислоты. Гемагглютинин (НА) вируса гриппа штамма A/PR/8/34 (H1N1) был выбран в качестве мишени действия соединения на основании результатов биологических экспериментов, полученных ранее [2].

Для изучения развития устойчивости к исследуемому соединению вирус гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) серийно пассировали в клетках MDCK в присутствии увеличивающихся концентраций соединения, что приводило к образованию резистентности у вируса. Полученные в ходе пассирования штаммы очищали методом бляшек в клетках MDCK. Затем экстрагировали вирусную РНК и после обратной транскрипции кДНК амплифицировали с использованием четырех пар праймеров. Полученные образцы секвенировали, сборку полученных фрагментов выполняли с помощью программы Unipro UGENE. Файлы хроматограмм выравнивали относительно условной референсной последовательности гена НА штамма A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (GenBank: CY121109.1).

После шести последовательных пассажей в клеточной культуре наблюдали снижение чувствительности вируса к исследуемому соединению, что проявлялось повышением значений 50% ингибирующей концентрации (IC₅₀) с 2,2 мкг/мл до 12 мкг/мл и сопровождалось появлением мутаций L345I и L456S в вирусном гемагглютинине. Полученные в настоящей работе данные служат основой для продолжения исследований водорастворимых производных фуллеренов как потенциальных противогриппозных препаратов с альтернативными мишенями действия. Более широкий спектр противовирусных препаратов с различными механизмами действия обеспечит наличие альтернативных вариантов лечения в случае развития резистентности к тому или иному противовирусному препарату.

Результаты получены при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00411).

Литература

- [1] E.C. Holmes, A.C. Hurt, Z. Dobbie, B. Clinch, J.S. Oxford, P.A. Piedra // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2021. – Vol. 34, № 2. – P. e00224-20.
[2] E.O. Sinigubova, O.A. Kraevaya, A.S. Volobueva, A.V. Zhilenkov, A.F. Shestakov, S.V. Baykov, P.A. Troshin, V.V. Zarubaev // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. 681.

НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ БЛОК-СОПОЛИМЕРОВ ПОЛИ(ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ) СО СЛОЖНЫМИ АЛИФАТИЧЕСКИМИ ПОЛИЭФИРАМИ ДЛЯ ДОСТАВКИ АМФИФИЛЬНОГО ЦИТОСТАТИКА

Е.С. Синицына,¹ И.О. Багаева,² Э.Р. Гандаллипов,³ Т.Б. Тенникова,² Е.Г. Коржикова-Влах¹

¹Институт высокомолекулярных соединений Российской Академии наук, Большой пр. В.О. 31, г. Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация; ²Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Университетский пр., 26, г. Санкт-Петербург, 198504, Российская Федерация; ³Международный научный центр растворной химии передовых материалов и технологий, Университет ИТМО, ул. Ломоносова, 9, г. Санкт-Петербург, 191002, Российская Федерация; e-mail: kat_sinitsyna@mail.ru

Разработка новых подходов для эффективной терапии онкологических заболеваний является актуальной и социально значимой задачей, так как число пациентов больных раком с каждым годом растет. В настоящее время химиотерапию цитостатическими препаратами реализуют путем внутривенного введения. Недостатками такого подхода являются низкая биодоступность цитостатика и необходимость использования высоких доз лекарства, что приводит к возникновению системного токсического эффекта. Реализация подхода локальной терапии за счет введения биodeградируемых полимерных наночастиц с инкапсулированным цитостатиком в пораженные опухолью ткани позволит значительно уменьшить дозировку вводимого в организм химиопрепарата, и при этом обеспечить необходимую терапевтическую дозировку в раковых клетках. Кроме того, такой подход дополнительно позволяет продлить период полувыведения и обеспечить контролируемое высвобождение лекарственного средства.

Целью представляемой работы являлась разработка систем доставки противоопухолевой субстанции, относящейся к симметричным триазиновым производным и известной под названием диоксадэт (5-{[4,6-бис(1-азиридирил)-1,3,5-тиазин-2-ил]амино}-2,2-диметил-1,3-диоксан-5-метанол) для терапии рака яичников. Диоксадэт является химиотерапевтическим агентом алкилирующего типа. Данную амфифильную субстанцию инкапсулировали в биосовместимые наночастицы на основе блок-сополимеров поли(этиленгликоля) (ПЭГ) со сложными алифатическими полиэфирами, а именно, поли(D,L-молочной кислотой) (ПМК) и поли-(ε-капролактоном) (ПКЛ). Условия получения инкапсулированных форм оптимизировали таким образом, чтобы обеспечить высокие показатели загрузки на единицу массы полимерного носителя, а также дозированное и контролируемое высвобождение цитостатика.

Наночастицы на основе блок-сополимеров поли(этиленгликоля) с поли(D,L-молочной кислотой) (ПЭГ-б-ПМК) и поли-(ε-капролактоном) (ПЭГ-б-ПКЛ), содержащие диоксадэт, получали методом наносаждения. В процессе работы было исследовано влияние pH водной фазы, молекулярного веса полимерного носителя, а также концентрации диоксадэта и сополимеров в системе на характеристики получаемых наночастиц, а также эффективность загружаемого цитостатика. Максимальные загрузки лекарственного вещества составили 167 и 592 мкг/мг для (ПЭГ-б-ПМК) и (ПЭГ-б-ПКЛ), соответственно. Размер полимерных систем доставки в зависимости от условий получения и загрузки варьировал в пределах от 60 до 245 нм. Стабильность систем и скорость высвобождения цитостатика из полимерных частиц изучали в течение 30 дней. Для инкапсулированных форм на основе ПЭГ-б-ПКЛ в модельной среде высвобождение составило 46%, а для систем на основе ПЭГ-б-ПМК – 64%. Полученные инкапсулированные формы цитостатика протестировали на 2-х клеточных линиях рака яичников человека (A2780 и SK-OV-3) и контрольной клеточной линии яичников китайского хомяка (CHO-K1) с использованием колориметрического метода (МТТ-тест) и проточной цитометрии. В случае разработанных систем доставки цитотоксичность для раковых клеток оказалась выше по сравнению с нормальными клетками.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №21-73-20104) и с использованием Научного парка СПбГУ.

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ ^{177}Lu -DOTA-TATE В ОРГАНАХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА КРЫС *IN VIVO*

А.В. Смирнова^{1,2}, Е.Ю. Григорьева¹, Н.Ю. Кульбачевская, П.О. Варакса¹, К.Е. Шпакова¹, Ю.А. Финогенова¹, В.А. Скрибицкий¹, А.А. Липенгольц¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Россия;

² ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, г. Москва, Россия

Введение.

Впервые были получены данные о биораспределении радиофармацевтического препарата противоопухолевого соединения ^{177}Lu -DOTA-TATE *in vivo*.

Материалы и методы.

Крысы-самцы Wistar 180-200 г, получившие внутривенно однократно ^{177}Lu -DOTA-TATE по 146,58 МБк/животное. Визуализация проведена на микроПЭТ/КТ аппарате MiLabs VECTOr6 (Нидерланды) по протоколу: ПЭТ 14 фреймов / 7 мин. + МикроКТ. Время наблюдения за 1 животным составило: 15; 30; 45; 60 мин. и далее 1,5; 3, 5, 7; 24; 8 и 72 ч., органами интереса были желудок, тонкая и толстая кишка, печень, поджелудочная железа и почки. Для органов интереса SUV определяли в динамике с помощью программного обеспечения PMod.

Результаты.

Получены изображения внутренних органов животных с введенным радиофармацевтическим соединением ^{177}Lu -DOTA-TATE; установлены основные параметры биологического распределения соединения в условиях *in vivo*. Показана принципиальная возможность визуализации поджелудочной железы крыс в динамическом режиме, невозможность определения динамики распределения препарата в желудке ввиду отсутствия необходимых рецепторов; в тонком и толстом отделе кишечника из-за высокого шума от препарата, который частично выводится с желчью.

Заключение.

Была проведена *in vivo* оценка биораспределения ^{177}Lu -DOTA-TATE методом микроПЭТ/КТ, получены основные параметры биораспределения, на основании которых были установлены пути элиминации препарата: преимущественно с мочой, в минимальном количестве с калом всё время наблюдения. Данные должны учитываться при работе с пациентами, получающими ^{177}Lu -DOTA-TATE.

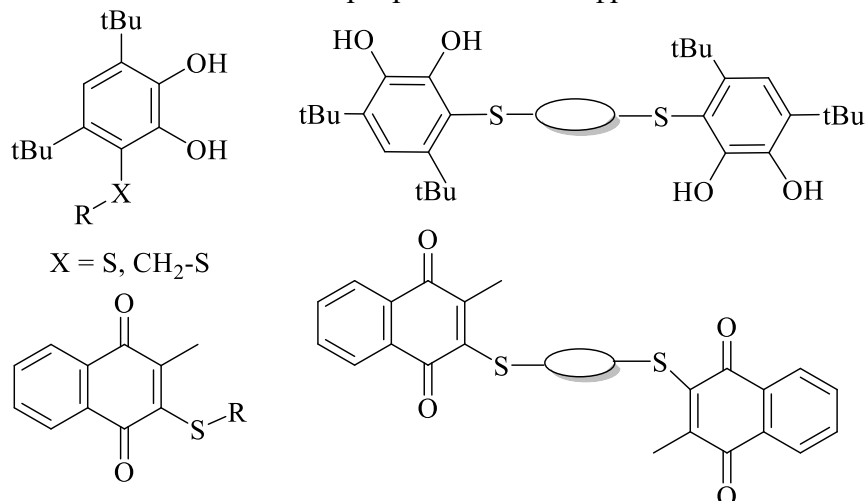
ТИОЭФИРЫ С ПИРОКАТЕХИНОВЫМИ, НАФТОХИНОНОВЫМИ ФРАГМЕНТАМИ: СИНТЕЗ, РЕДОКС-СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

И.В. Смолянинов, Н.Т. Берберова

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет»

Одним из подходов к модулированию биоактивности производных пирокатехинов, гидрохинонов, 1,4-нафтохинонов является их модификация путем введения атомов халькогенов, в частности, серы. В настоящее время актуальны исследования в области поиска новых способов получения тиоэфиров, содержащих пирокатехиновые, гидрохиноновые фрагменты, а также изучение их строения и свойств [1].

В данной работе обсуждаются вопросы синтеза тиоэфиров с фрагментом пространственно-затрудненного пирокатехина, 2-метил-1,4-нафтохинона, а также механизм взаимодействия *o*-бензохинонов, 1,4-нафтохинонов с тиолами, сероводородом, структурные особенности полученных соединений. Синтезированные моносульфиды, наряду с редокс-активной пирокатехиновой группой, содержат различные алкильные, арильные, алкоксильные, фенольные, карбоксильные, ацетамидные, фосфонатные, сульфатные группы, остатки биологически активных соединений или гетероароматические фрагменты.



Полученные бис-пирокатехин тиоэфиры, нафтохиноны различаются длиной углеводородного линкера, наличием мостиковых атомов кислорода или серы. Исследуемые соединения обладают выраженными антирадикальными свойствами по отношению к супероксид анион-радикалу, ROO-радикалам и дифенилпикрилгидразилу [2]. Обнаруженная антиоксидантная активность веществ в реакциях промотированного окисления глутатиона, молекул ДНК, в процессе пероксидного окисления липидов во многом определяется природой заместителя при атоме серы. Ряд соединений характеризуется криопротекторной активностью в процессе криоконсервации половых клеток гидробионтов [3]. Синтезированные пирокатехины выступают в роли хелаторов иона железа и способны образовывать координационные соединения с металлоорганическими производными сурьмы(V) и германия (IV)[4].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (№22-13-00118)

[1] (a) F. Nador RSC Adv., 2021, 11, 2074; (b) D. Burmistrova et al ChemistrySelect, 2020, 5, 14515; (c) M.V. Holloran et al J. Org. Chem. 2023, 88, 2561.

[2] (a) И.В. Смолянинов и др. Изв. Акад. наук. Сер. Хим. 2016, № 12, 2861; (b) I. Smolyaninov Monat. Chemie. 2018, V.149, 1813.

[3] I.V. Smolyaninov et al Bioorg. Chem. 2019, V. 89, 10300305.

[4] I.V. Smolyaninov et al Molecules 2021, 26(8), 2171.

ВЛИЯНИЕ НИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА НА МИШЕНИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Ю.В. Солдатова,¹ М.А. Савушкин,² Поletaева Д.А.,¹ Смолина А.В.,¹ Н.А. Санина,¹
И.И. Файнгольд¹

¹ ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН, пр. Академика Семенова, 1, г. Черноголовка, 142342, Российская Федерация; ² Московский Государственный университет, Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: soldatovayuv@mail.ru

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой гетерогенное метаболическое нарушение, характеризующееся гипергликемией, инсулинорезистентностью и развитием хронических диабетических осложнений. Одними из основных факторов патогенеза осложнений, связанных с диабетом являются свободнорадикальное окисление, усиление неферментативного гликирования белка и интенсификация полиольного пути метаболизма глюкозы. Соединения, влияющие сразу на несколько этих мишеней СД2 являются перспективными с точки зрения разработки эффективных лекарственных препаратов для терапии данного заболевания и его осложнений.

В работе были исследованы пять сера-нитрозильных комплексов железа (СНКЖ) - доноров монооксида азота, представляющих собой гибридные молекулы, содержащие лиганды природного происхождения (тиосульфатный, пеницилламиновый, пиридил-триазол-тиолильный, тиокарбамидный) и NO группы.

Антиоксидантную активность СНКЖ изучали по изменению хемилюминесценции люминола в присутствии соединений. Каталитическую активность альдозоредуктазы, фермента полиольного пути, в присутствии СНКЖ анализировали спектрофотометрически путем измерения уменьшения поглощения НАДФН при 340 нм. Антигликирующую активность соединений определяли по уменьшению специфической флуоресценции гликированного альбумина. Сахарный диабет 2 типа моделировали у мышей сочетанием высокожировой диеты и инъекций низких доз стрептозотоцина.

Для всех исследуемых СНКЖ была показана выраженная антиоксидантная активностью. Было показано, СНКЖ проявляют антигликирующую активность *in vitro* как в отношении весперлизинподобных, так и пентозидиноподобных конечных продуктов гликирования белка, определены значения IC₅₀. На каталитическую активность альдозоредуктазы проявили ингибирующее действие только два соединения из пяти. Было показано, что биядерный тетранитрозильный комплекс железа с тиосульфатным лигандом (ТНКЖ) ингибирует данный фермент по неконкурентному механизму, оценена константа ингибирования.

По результатам исследований выбрано соединение-лидер – ТНКЖ, действие которого исследовали на мышах с моделью сахарного диабета 2 типа. Введение ТНКЖ животным с моделированным СД2 и устойчивой гипергликемией приводит к снижению уровня глюкозы в крови, а также снижению уровня ТБК-активных продуктов в плазме крови и печени относительно группы животных с СД2, не получавших лечения. Таким образом, показан гипогликемический и антиоксидантный эффект ТНКЖ при индуцированной патологии.

Полученные в работе данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования сера-нитрозильных комплексов железа как потенциальных препаратов для терапии СД2 и его осложнений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-24-00764).

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ НА ОСНОВЕ ТРИФТОРМЕТИЛИРОВАННЫХ МОНОТЕРПЕНОВЫХ ТИОЛОВ И АМИНОВ

Д.В. Судариков, Н.О. Ильченко, П.А. Петрова, С.А. Рубцова, А.В. Кучин

Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, ул. Первомайская, д. 48, г. Сыктывкар, 167000, Российская Федерация; e-mail: sудариков_dv@yahoo.com

Распространение патогенных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью ставит задачу поиска новых хемотипов противомикробных препаратов, нечувствительных к микробным инструментам резистентности. На сегодняшний день различные монотерпеноиды показали себя как потенциальные противомикробные средства. Среди многих классов молекул, обладающих противомикробной активностью, терпены и терпеноиды являются привлекательной основой для создания противомикробных препаратов из-за их низкой токсичности и доступности для различных модификаций [1]. Сообщается, что сайт связывания циклических углеводов, в том числе терпеновых [2], находится в клеточной мембране патогенных микроорганизмов. Известно [3], что лимонен, α - и β -пинены и γ -терпинен способны ингибировать дыхание и другие энергозависимые процессы, локализованные в клеточных мембранах некоторых грибов и бактерий. Показано [1], что сочетание в одной молекуле биологически активного терпенового фрагмента и серосодержащих функциональных групп, входящих в состав многих веществ с бактерицидной и фунгицидной активностью, ведет к увеличению эффективности биологического действия получаемых тиотерпеноидов.

В настоящее время треть вновь синтезированных противомикробных препаратов несут атомы фтора [4], поскольку введение фторсодержащих групп повышает проницаемость мембран и повышает устойчивость к биодеградации по сравнению с их нефторированными аналогами [5]. Эти модификации могут приводить к существенным изменениям механизмов взаимодействия мишени с лекарственным средством и, как следствие, сдвигу биологической активности последнего по сравнению с углеводородными аналогами [6].

В докладе будут представлены некоторые аспекты синтеза и изучения биологической активности сульфениминов и сульфонамидов на основе трифторметилированных тиолов и аминов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-13-00245). Анализ синтезированных соединений выполнен с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Литература

- [1] Nikitina L.E., Artemova N.P., Startseva V.A. Natural and Thiomodified Monoterpenoids (Russian Edition). Saarbrücken: LAP LAMBERT, **2011**. 167 p.
- [2] Sikkema J., de Bont J.A., Poolman B. // Microbiol. Rev. – **1995**. – Vol. 59. – № 2. P. 201–222.
- [3] Griffin S.G. et al. // Flavour Fragr. J. – **1999**. – Vol. 14. – № 5. – P. 322–332.
- [4] Johnson B.M. et al. // J. Med. Chem. – **2020**. – Vol. 63. – № 12. – P. 6315–6386.
- [5] Meanwell N.A. // J. Med. Chem. – **2011**. – Vol. 54. № 8. – P. 2529–2591.
- [6] Hagmann W.K. // J. Med. Chem. – **2008**. – Vol. 51. – № 15. – P. 4359–4369.

КОНТРАСТНЫЕ АГЕНТЫ $\text{Ln}_2\text{O}_3@\text{SiO}_2$ СО СТРУКТУРОЙ ТИПА ЯДРО-ОБОЛОЧКА, КОВАЛЕНТНО СВЯЗАННЫЕ С ПОЛИАКРИЛАМИДНОЙ МАТРИЦЕЙ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ИМПЛАНТОВ МЕТОДОМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Е.В. Суслова¹, З.О. Зоирова¹, Д.А. Шашурин², В.А. Рожков³, Р.В. Соценский³, Г.А. Шелков³

¹ *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва, 119991, Российская Федерация;*

² *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Ломоносовский пр-т., д. 27, корп. 1, Москва, 119991, Российская Федерация;*

³ *Объединённый институт ядерных исследований, ул. Жолио-Кюри, д. 6, г. Дубна, 141980, Российская Федерация; e-mail suslova@kge.msu.ru*

Полиакриламидные (ПАА) гели в силиконовых оболочках широко применяют в качестве наполнителей имплантов эстетической медицины. Со временем оболочки таких имплантов могут разрываться, что приводит к попаданию их содержимого внутрь организма и образованию гелеом. Диагностика гелеом методом УЗ-исследования не всегда позволяет получать однозначные результаты, т.к. иногда гелеома имитирует злокачественное новообразование. Наиболее точным методом диагностики гелеомы, рака и других болезней можно считать компьютерную томографию (КТ), но и этот метод в ряде случаев не позволяет точно установить тип поражения.

В настоящей работе впервые предложено вводить контрастное вещество (КВ), ковалентно связанное с ПАА, для последующего контроля целостности импланта, а в случае его повреждения – для быстрой и точной 3D-визуализации местоположения его содержимого с применением современных методов томографической диагностики, например энергочувствительной КТ (ЭКТ). В качестве КВ предложено использовать наночастицы $\text{Ln}_2\text{O}_3@\text{SiO}_2$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Gd}$) со структурой типа ядро-оболочка. Ковалентная связь между частицами КВ и ПАА обеспечивается за счет поверхностной модификации SiO_2 3-аминопропилтриэтоксиданом (АПТЭС).

Наночастицы $\text{Ln}_2\text{O}_3@\text{SiO}_2$ получены при последовательном осаждении Ln_2O_3 из $\text{Ln}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в присутствии Triton 100X или SDS и карбамида или же использовали коммерчески доступного La_2O_3 и последующем осаждении оболочек SiO_2 из тетраэтоксидилана. Методом РФА подтвержден состав ядра Gd_2O_3 и La_2O_3 . Размер частиц Gd_2O_3 составил ~20 нм, а диаметр частиц $\text{Ln}_2\text{O}_3@\text{SiO}_2$ 30-50 нм, согласно данным просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). Поверхностную модификацию частиц $\text{Ln}_2\text{O}_3@\text{SiO}_2$ осуществляли при кипячении суспензии $\text{Ln}_2\text{O}_3@\text{SiO}_2$ в растворе АПТЭСа в толуоле. Сополимеризацию солей акриловой кислоты и акриламида в соотношении 0.9-1.5:1 в присутствии сшивающего агента и катализатора радикальной полимеризации проводили в присутствии водной суспензии $\text{Ln}_2\text{O}_3@\text{SiO}_2$. Полученный продукт использован в качестве наполнителя силиконовых форм, имитирующих имплант. На фантомных исследованиях показана целесообразность и эффективность предложенного подхода в условиях ЭКТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект 22-15-00072).

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОЦЕНКИ *IN SILICO* РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

В.С. Сухачёв, С.М. Иванов, А.В. Дмитриев

*Лаборатория структурно-функционального конструирования лекарств,
ФГБНУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича,
119121, Россия, г. Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 8. e-mail: witstanding@yandex.ru*

Некоторые лекарственные соединения могут нанести существенный вред здоровью человека при совместном приёме [1]. Поскольку оценка безопасности подобных комбинаций традиционными методами затруднена, о большинстве нежелательных лекарственных реакций становится известно только по мере их возникновения в клинической практике [2]. Таким образом данная проблема приводит к необходимости разработки вычислительных методов, которые позволили бы предсказывать межлекарственные взаимодействия и связанные с ними нежелательные лекарственные реакции заранее.

В настоящий момент существует небольшое число работ, посвященных прогнозированию риска возникновения нежелательных реакций при совместном приёме лекарственных средств. Одной из причин их низкого числа, наряду с недостатком данных, может являться отсутствие способов компьютерного представления комбинаций лекарств.

Данная работа посвящена, главным образом, подбору таких химических дескрипторов, которые позволяют наилучшим образом предсказывать риск возникновения межлекарственных взаимодействий на примере наиболее клинически значимых проявлений: кровотечения, нефротоксичности, гипогликемии, ангиодермального отёка и тромбоза.

Предложенные нами дескрипторы обладают химической и биологической интерпретируемостью результатов прогноза и позволяют строить модели, характеризуемые высокими параметрами точности:

	Кровотечение	Нефро- токсичность	Гипогликемия	Тромбоз	Ангиодермаль- ный отёк
AUC	85%	94%	88%	96%	98%
Чувствительность	57%	76%	56%	70%	83%
Специфичность	91%	97%	96%	100%	98%
Балансированная точность	74%	87%	76%	85%	90%

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-20250)

Литература

- [1] Carpenter, M., Berry, H., Pelletier, A. L. (2019) Clinically Relevant Drug-Drug Interactions in Primary Care, *Am. Fam. Physician*, **99**, 558–564.
- [2] Triaridis, S., Tsiropoulos, G., Rachovitsas, D., Psillas, G., and Vital V. (2009) Spontaneous Haematoma of the Pharynx Due to a Rare Drug Interaction, *Hippokratia*, **13**, 175–177.

КОМПОЗИТНЫЙ СЕНСОР ИЗ ГРАФИТИРОВАННОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ САЖИ CARBOBLACK С ИЕРАРХИЧЕСКОЙ ПОРИСТОСТЬЮ MFI-И ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ ТРИПТОФАНА

Ю.Б. Терес, А.М. Ионина, Е.О. Булышева, Р.А. Зильберг

Уфимский университет науки и технологий, химический факультет ул. Заки Валиди, д.32, г. Уфа, 450076, Российская Федерация; e-mail: TeresUB@yandex.ru

Среди существующих аналитических методов хирального анализа лекарственных препаратов и биологически активных добавок электрохимические методы, а в частности вольтамперометрия с применением энантиоселективных сенсоров, являются наиболее перспективными [1]. Это связано, в первую очередь, с экспрессностью метода и широким разнообразием выбора хиральных селекторов (циклодекстрины, аминокислоты и их производные, аптамеры, производные олигосахаридов и др.) [2-5]. Многообещающими хиральными селекторами представляются хиральные материалы на основе алюмосиликатных цеолитов.

Нами разработан композитный сенсор на основе пастового электрода (ПЭ) из графитированной термической сажи CarboblackC и цеолита с иерархической пористостью MFI-И для распознавания и определения энантиомеров триптофана (Трп). Экспериментально установлено оптимальное соотношение CarboblackC : MFI-И — 0.1 г : 0.006 г, при этом наблюдается разница в аналитических сигналах энантиомеров Трп и по току пика (1.58), и по потенциалу окисления (20 мВ). Сенсор проявляет большую чувствительность к D-Трп. По полученным результатам циклической вольтамперометрии и электрохимической импедансной спектроскопии рассчитаны эффективная площадь поверхности сенсора ($A = 7.8 \pm 0.2 \text{ мм}^2$) и значения эффективного сопротивления переносу электрона ($R_{et} = 15.5 \pm 0.2 \text{ кОм}$). По дифференциально-импульсным вольтамперограммам окисления последовательно разбавленных растворов энантиомеров Трп были установлены линейный диапазон определяемых концентрация ($5 \cdot 10^{-5} — 1 \cdot 10^{-3} \text{ М}$), пределы обнаружения ($4.98 \cdot 10^{-7}$ для L-Трп и $3.20 \cdot 10^{-7}$ для D-Трп) и нижние границы определяемых концентраций ($1.66 \cdot 10^{-6}$ для L-Трп и $1.07 \cdot 10^{-6}$ для D-Трп), рассчитанные по 3S- и 10S-критерию соответственно. По линейной зависимости токов пика окисления от квадратного корня скорости сканирования потенциала сделан вывод о диффузионной природе токов.

Достоверность определения энантиомеров Трп разработанным сенсоров была оценена методом «введено-найдено». Относительное стандартное отклонение не превышает 1.9%, что свидетельствует о хорошей воспроизводимости. Разработанный сенсор апробирован для определения энантиомеров Трп в модельных растворах мочи и плазмы крови человека. Статистическая оценка результатов методом «введено-найдено» свидетельствует об отсутствии значимой систематической погрешности. Во всех случаях правильность определения энантиомеров не была ниже 97%.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-13-00169.

Литература

- [1] В.Н. Майстренко, Р.А. Зильберг // Журн. аналит. химии, 2020, 75 (12), 1080-1096.
- [2] R.A. Zilberg, I.V. Vakulin, Y.B. Teres et al. // Chirality, 2022, 34 (11), 1472-1488.
- [3] Р.А. Зильберг, Ю.Б. Терес, Л.Р. Загитова и др. // Аналитика и контроль, 2021, 25 (3), 193-204.
- [4] R.A. Zilberg, T.V. Berestova, R.R. Gizatov et al. // Inorganics, 2022, 10 (8), 117.
- [5] Ю.А. Яркаяева, Е.Н. Исламуратова, Л.Р. Загитова и др. // Журн. аналит. химии, 2021, 76 (11), 1038-1048.

ОКСИД АЗОТА (NO) В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ И ПОСТЭМБРИОНАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ, СВЯЗАННЫХ С NO

В.Ю. Тутов^{1,2,3}, А.Н. Осипов¹, А.М. Долгорукова², И.И. Кочиш³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ² ФНЦ Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства РАН, Сергиев Посад, Московская область, Россия; ³ Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии-МВА имени К. И. Скрябина, Москва, Россия.

Появившиеся в настоящее время препараты соединений — доноров NO, а также использование аргинина как источника NO может позволить регулировать NO - зависимые физиологические процессы. Методические трудности контроля состава метаболитов NO в тканях осложняют разработку методик эффективного применения этих соединений. Нами использовался ферментный сенсор, позволяющий оперативно контролировать содержание метаболитов NO в тканях. В качестве объектов использовался птичий эмбрион — относительно замкнутая система, и взрослая птица — открытая система. В настоящее время считается, что в норме вновь синтезированный NO, по-видимому, сразу включается в состав соединений — доноров: S-нитрозотиолов (RSNO), динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ), которые составляют основу всех нитрозосоединений в живых тканях. Это сравнительно стабильные соединения. Мы, исходя из наших данных, предполагаем, что переход NO с молекулы — донора на мишень регулируется состоянием мишени. Последняя способствует распаду молекулы донора, а NO переходит на мишень по химическому градиенту.

В связи с этим, использование доноров NO, либо аргинина как источника NO, оправдано лишь в том случае, если имеет место физиологическая мишень, находящаяся в активном состоянии. Так в эмбриогенезе имеет место много процессов, зависимых от NO: дифференциация тканей, регуляция экспрессии ряда генов. Как показали наши исследования, в птичьем эмбрионе аргинин находится в концентрации насыщения для NO-синтазы. Поэтому ввод аргинина в начале и в середине эмбрионального периода никак не отражался на содержании метаболитов NO в тканях эмбриона. Усвоение тканями эмбриона соединений-доноров NO, окисление NO до нитрата имеет очень большие различия между различными породами одного вида и коррелирует со скоростью роста.

В крови взрослой птицы происходит непрерывный синтез и потребление NO. Внутривенный ввод аргинина взрослой курице в количестве 80 микромоль способствовало кратковременному (не более 5 минут) повышению в крови концентрации соединений — доноров NO в 6 раз, приводящему к обморочному состоянию птицы. Введение такого же количества аргинина в куриный эмбрион на заключительной стадии предплодного периода приводило к пяти – шестикратному увеличению содержания соединений – доноров NO в его крови, которое сохранялось в течение нескольких дней в крови вылупившегося цыпленка. Концентрации аргинина нормализовались к моменту вывода. Следовательно, длительное повышение содержания доноров NO обусловлено низкой скоростью их окисления и выведения из организма. В отличие от взрослой птицы, цыплята не впадали в обморочное состояние, но росли на 5-10% быстрее в первые две недели. Можно предположить, что высокая концентрация доноров NO в крови эмбрионов и новорожденных животных служит для регуляции тонуса гладкой мускулатуры в первые дни жизни. То есть на этом этапе фармакологическая коррекция посредством изменения интенсивности синтеза NO возможна.

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ, ИНДУЦИРОВАННАЯ МАЛЫМИ МОЛЕКУЛАМИ

В.Г. Трибулович

НИИ «Молекулярная фармакология», Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., д. 26, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация; e-mail: tribulovich@gmail.com

Прошедшее десятилетие стало временем рождения теоретической концепции и практического применения методологии PROTAC (химера, направляющая на протеолиз; PRoteolysis TArgeting Chimera) [1]. Ее использование фактически позволяет получить результаты, сопоставимые с результатами геномного редактирования, при этом достигается высокая специфичность действия на конкретные зрелые белки-мишени за счет регулирования на посттрансляционном уровне. Одновременно сохраняются ключевые достоинства низкомолекулярных ингибиторов белок-белковых взаимодействий, включая биодоступность и использование возможностей современного органического синтеза.

В 2020 году стратегия индуцирования посттрансляционных модификаций получила новое развитие посредством разработки молекул, индуцирующих фосфорилирование (phosphorylation-inducing chimeric small molecules, PHICS) [2]. Концепция заключается в разработке химерных молекул, которые получают путем сшивки лиганда, аффинного к целевой киназе, и лиганда, аффинного к потенциальному киназному субстрату. Основная цель, заложенная исследователями, это возможность вызывать *de novo* фосфорилирование, то есть фосфорилирование киназами тех мишеней, которые не являются их субстратами. Мы увидели в этом широкие возможности для повышения субстратной специфичности АМФК, что еще не было сформулировано в научной литературе.

Индукцированная посттрансляционная модификация терапевтически значимых белков является инструментом принципиально нового уровня, позволяющего получать результаты, характерные для генетики, химическими методами с использованием низкомолекулярных соединений, не имеющих иммунных и транспортных недостатков РНК-терапии и технологии CRISP.

Литература

- [1] C.W. Chung, H. Dai, E. Fernandez, C.P. Tinworth, I. Churcher, J. Cryan, J. Denyer, J.D. Harling, A. Konopacka, M.A. Queisser, C.J. Tame, G. Watt, F. Jiang, D. Qian, A.B. Benowitz // ACS Chem. Biol. – 2020. – Vol. 15. – Iss. 9. – P. 2316-2323.
- [2] S.U. Siriwardena, D.N.P. Munkanatta Godage, V.M. Shoba, S. Lai, M. Shi, P. Wu, S.K. Chaudhary, S.L. Schreiber, A. Choudhary // J. Am. Chem. Soc. – 2020. – Vol. 142. – Iss. 33. – P. 14052-14057.

ПОЛИВАЛЕНТНАЯ МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ МОНОИММУНОМОДУЛЯЦИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Ю.А. Трубчанина, В.А. Земскова

*ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко Минздрава России, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж,
394036, Россия*

E-mail: kaldina.96@mail.ru

В предварительных исследованиях у больных с хроническим пиелонефритом (ХПН) установлен дисбаланс между продуктами свободнорадикального окисления субстратов и антиоксидантной системы, которые не устраняются традиционным лечением (Тл).

С учетом этого на разрешение было поставлено повышение клинико-лабораторной эффективности Тл ХПН за счет дополнительного назначения больным метаболитов - микседола (Тл+Мк), милдроната (Тл+Мл) и их комплекса с иммуномодулятором имунофаном (Тл+Мк+Иф, Тл+Мл+Иф).

У испытуемых лиц до и через 2-3 недели после лечения определяли наличие 7 стандартных клинико-лабораторных диагностических тестов (температурная реакция, интоксикация, лимфоаденопатия, лейкоцито-, эритроцитоурия, стерильность мочи; критичные изменения 14 – рутинных гемато-citoкино-биохимических маркеров воспаления; 16 иммунологических (клеточных, гуморальных, неспецифических), 13 метаболических (СРО-АОС-зависимых) показателей.

Клиническая эффективность Тл ХПН оказалась предельно высокой поскольку в исходном периоде % патологии составил 53, после Тл – 14%. Дополнительное назначение больным Мк, Мл, их сочетаний с Иф понизило наличие симптомов до 13-0%.

При анализе вариаций параметров воспалительного статуса показано достоверное снижение среднего процента извращенных показателей от исходного уровня (с 71%) под влиянием всех 5 вариантов лечения (до 51-14%), $P < 0,05$. При этом преимущество от Тл было достигнуто лишь после комплексной иммуно-метаболической терапии больных – Тл+Мк+Иф и Тл+Мл+Иф. Коррекция иммунологических расстройств от исходного уровня была показана после применения всех видов лечения больных. Относительно уровня Тл - только после назначения – Мк+Иф.

Исходные метаболические нарушения у страдающих ХПН Тл не устранялись (67 и 62%); его комбинации с Мк, с Мл, с Иф – достоверно корригировались – на 25, 25, 12, 19% , при $P < 0,05$. Относительно Тл преимущество обусловили все варианты комплексного лечения – с Мк, с Мл, с Мк+Иф, с Мл+Иф.

Таким образом одно традиционное лечение пиелонефрита от исходного уровня обуславливает достоверное устранение патологии – клинических, «воспалительных», иммунологических, но не метаболических показателей. По маркерам воспаления эффект традиционного лечения был достоверно повышен под влиянием – (Мк+Иф, Мл+Иф); тоже по иммунологическим тестам – (Мк, Мл, Мк+Иф); тоже по метаболическим - (Мк, Мл, Мк+Иф, Мл+Иф).

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ ПРИМЕНЕНИЯ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК: СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ И НОВЫЕ ВЫЗОВЫ

Ю.В. Туманов¹, П.П. Гладышев², Е.Д. Грибова²

¹Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, 630559, Российская Федерация; ²Государственный университет «Дубна», ул. Университетская 19, г. Дубна, 141982, Российская Федерация; e-mail:tumanov@vector.nsc.ru

Нанотехнология в биомедицинских целях продолжает оставаться активно развивающейся областью в научных исследованиях. Разработка новых платформ анализа и диагностики с учетом принципиально новых знаний на уровне молекулярных структур вирусов, их белков и других белковых маркеров заболеваний является ключевым фактором современных исследований в медицине и экологии. Достижения современной протеомики, молекулярной диагностики и нанотехнологий позволили разработать эффективные флуоресцентные зонды на основе КТ для определения биомаркеров нового поколения [1]. Это привело к созданию новых аналитических платформ молекулярной диагностики заболеваний и выявления инфекций, отличающихся высокой производительностью, мультиплексностью, минимальным расходом анализируемого биологического материала и возможностью глубокой миниатюризации. При этом важным направлением является создание новых высокоэффективных меток белковых биореагентов, в частности, флуоресцентных меток, обеспечивающих nano и пико чувствительный диапазон выявления большинства патогенов и токсинов. КТ представляют значительный интерес из-за их биосовместимости с биологическими макромолекулами, такими как нуклеиновые кислоты и белки. Возможность настройки размера КТ дает им большое преимущество в управлении их световым излучением и позволяет проводить измерения в ультрафиолетовом, видимом и ближнем инфракрасном диапазоне. Разработка флуорофоров и молекулярных зондов для второго биологического окна ближнего инфракрасного диапазона (NIR-II, 1000–1700 нм) представляет собой важную, новую развивающуюся и динамичную область в молекулярной визуализации, химической биологии и химии материалов [2]. В представленном докладе особое внимание уделяется перспективным направлениям использования квантовых точек в диагностике и терапии (тераностике). В последние годы металлоорганические каркасы (МОК) считаются одним из наиболее важных классов многофункциональных материалов. Структурное разнообразие, характеризующее МОК, значительно расширило область применения этих новых материалов, демонстрируя большой потенциал в таких активно развивающихся областях медицинских исследований, как доставка фармацевтических препаратов и химическое зондирование. Синергизм КТ и МОК (КТ@МОК), как новый гибридный материал, открыли новые возможности для многочисленных приложений в биологической и медицинской областях. КТ@МОК могут быть идеальными зондами для характеристики биологических свойств клеток и могут использоваться для мониторинга активности (жизнеспособности) клеток и биозондов. Достижения наноразмерных сенсоров позволяют создать сенсоры с высокой чувствительностью, специфичностью и осуществить выявление мультиплексных биомаркеров заболевания на генетическом уровне для полного выяснения стадии и типа рака, а также прогнозирование методов терапии. Последние достижения в области наноматериалов расширили области использования углеродных и графеновых квантовых точек (ГКТ), углеродных нанотрубок и их композитов, которые оказались особенно привлекательными для обнаружения микроорганизмов без меток, а разработка универсальных систем непрерывного мониторинга следов тяжелых металлов имеет решающее значение в экологических исследованиях.

[1]. Gladyshev P. P., Tumanov Y. V., Ibragimova S. A., Kouznetsov V. V., Gribova E. D. Quantum dots in proteomic studies and medical diagnostics. Russian Chemical Bulletin. 2018. V. 67(4). P. 600–613.

[2]. Chen L. L., Zhao L., Wang Z. G., Liu S. L., Pang D. W. Near-Infrared-II Quantum Dots for In Vivo Imaging and Cancer Therapy. Small. 2021. P. e2104567. DOI: 10.1002/sml.202104567.

ПОИСК И РАЗРАБОТКА НА ОСНОВЕ ВЕЩЕСТВ С ГАМК-ЕРГИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

И.Н. Тюренков

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», Научный центр инновационных лекарственных средств

Демографы считают, что в XX веке произошло 2-3-х кратное увеличение доли пожилых людей и к 2025 году доля пожилого населения старше 65 лет будет составлять более 20%. В настоящее время в России доля людей пожилого возраста приближается к показателям Западной Европы и США и составляет около 30 млн человек, то есть более 1/5 всего населения страны и по прогнозу экспертов к 2031 году число пожилых жителей в Российской Федерации составит 42,3 млн человек (28,7%). Пожилой возраст сопряжен с коморбидностью, то есть с множественной хронической патологией. У лиц старше 60 лет диагностируется более пяти хронических заболеваний, ведущие из которых: сердечно-сосудистые, включая цереброваскулярные, метаболические, нейропсихические нарушения, заболевания опорно-двигательного аппарата и др. Поэтому проблема старения населения имеет огромное социальное, медицинское и экономическое значение. Триггерами ускоренного старения и развития возраст-зависимых заболеваний являются: гипертония, сахарный диабет, ожирение, снижение продукции половых гормонов, гиперхолестеринемия, нарушения мозгового кровообращения, хронический стресс, десинхроноз, психоэмоциональные перегрузки, гиподинамия, все хронические заболевания, хроническая алкоголизация, патогенная микрофлора кишечника. А в основе патогенеза возраст-зависимых патологий лежат окислительный и нитрозативный стресс, воспаление, митохондриальная дисфункция, снижение продукции трофических факторов, накопление патологических белков, снижение аутофагии и многое другое. Учитывая это, предпочтительными должны быть препараты с политаргетным действием. К таким препаратам могут быть отнесены и вещества с ГАМК-ергическим действием, поскольку ГАМК обладает широким спектром фармакологических свойств и может оказывать влияние на различные транскрипционные, нейротрофические факторы и сигнальные системы.

ГАМК обеспечивает тормозные процессы в ЦНС (от 30 до 50% всех церебральных синаптических переключений), регуляции высших интегративных функций мозга, участие в регуляции сенсорно-моторной активности, судорожного порога, эмоционального поведения, рефлекторной деятельности, болевой чувствительности.

ГАМК влияет на синтез и высвобождение других нейромедиаторов, тропных гормонов передней доли гипофиза, нейротрофинов, белка Klotho, BDNF, NGF, инкретинов и др.

Помимо нейромедиаторной функции ГАМК играет важную роль в регуляции метаболических процессов: углеводного и белкового обмена, иммунитета, процессов дыхания и окислительного фосфорилирования, осмотических процессов и др., способствует активации транскрипционного ядерного фактора Nrf-2 и соответственно ферментов антиоксидантной защиты, угнетает транскрипционный фактор NF-kB и продукцию провоспалительных цитокинов.

Все вместе взятое дает основание предполагать, что вещества с положительным ГАМК-ергическим действием могут профилактировать возраст-зависимые патологии и быть эффективными геропротекторами.

В докладе будут представлены результаты, отражающие политаргетное эндотелио-, нейро-, кардио-, и нефропротективное действие ряда веществ с ГАМК-ергическим действием при различных патологических состояниях, сопряженных с патофизиологическими механизмами, характерными для возраст-зависимых патологий.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №21-15-00192.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПОИСКУ АНТИБИОТИКОВ СРЕДИ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

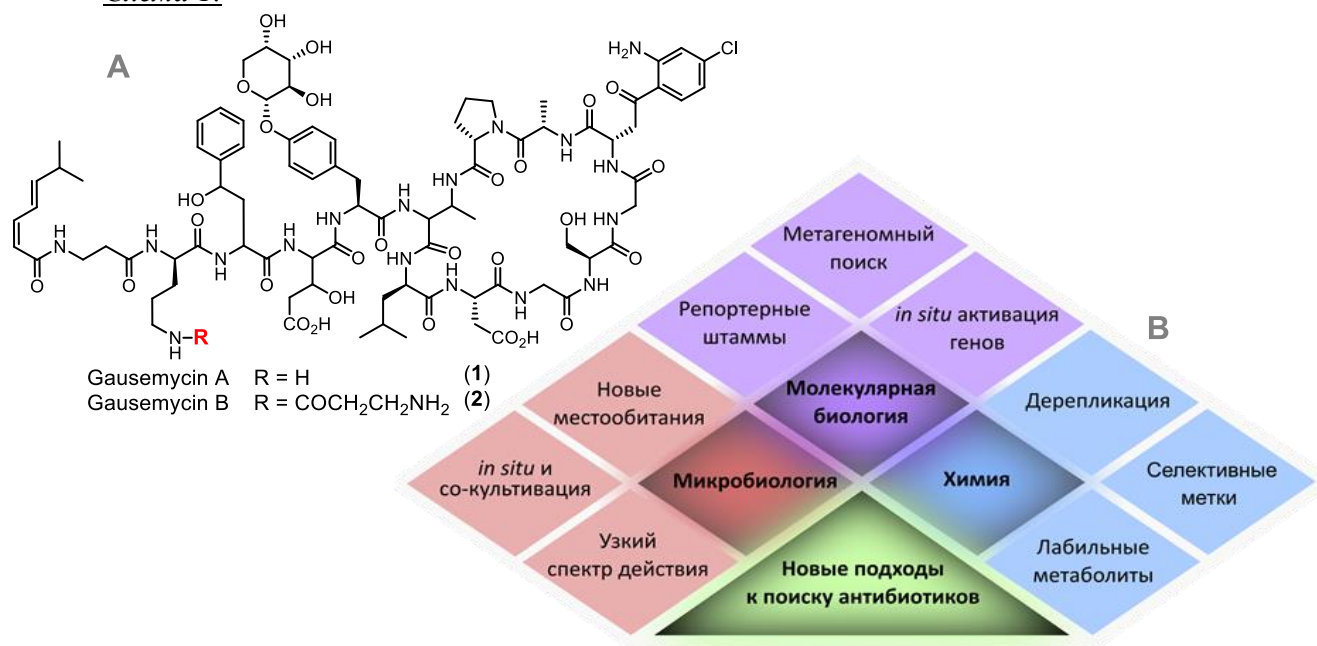
А.П. Тюрин, А.А. Баранова, В.А. Алферова, В.А. Коршун

*Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, г. Москва, 117997, Российская Федерация;
e-mail: ap2rin@gmail.com*

Профилактика и лечение многих инфекционных заболеваний невозможны без применения антибиотиков. В то же время эффективность медицинских антибиотиков неуклонно снижается из-за распространения антимикробной резистентности, с одной стороны, и отсутствия принципиально новых антимикробных средств, с другой. [1]

Во многих областях медицинской химии существует положительная корреляция между накопленными знаниями и способностью открывать новые действующие вещества. Эта взаимосвязь парадоксальным образом «перевернута» в области поиска новых антибиотиков. [2] Хотя традиционный фенотипический скрининг иногда дает интересные результаты (например, недавнее открытие гауземицинов **1-2** (Схема 1А) [3]), его нельзя считать современной методологией из-за низкой эффективности.

Схема 1.



Для решения обозначенных проблем и повышения эффективности поиска новых антибиотиков предложены различные концепции (Схема 1В). В данной работе мы обсуждаем основные проблемы, связанные с их интеграцией в скрининговые программы для идентификации новых природных и синтетических соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-74-00155), <https://rscf.ru/project/22-74-00155/>.

Литература

- [1] Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis // World Health Organization (WHO). – Geneva, Switzerland, **2017** (WHO/EMP/IAU/2017.12). – 87 P.
 [2] K. Lewis // Cell. – **2020**. – Vol. 181. – P. 29-45.
 [3] A.P. Tyurin, V.A. Alferova, A.S. Paramonov et al. // Angew. Chem., Int. Ed. – 2021. – Vol.60. – P. 18694-18703.

ТЕТРАЗОЛИЛ СОДЕРЖАЩИЕ АЗОЛОПИРИМИДИНЫ - ИНГИБИТОРЫ КАЗЕИНКИНАЗЫ 2

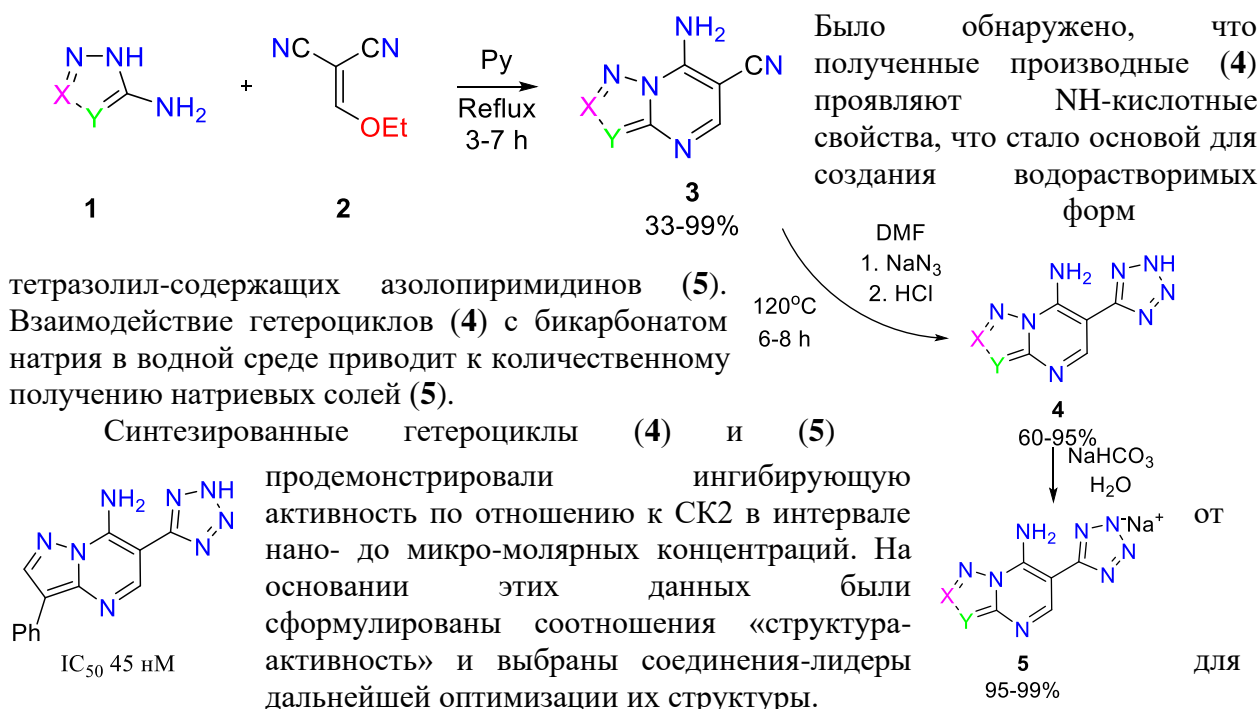
Г.В. Ураков, К.В. Саватеев, В.Л. Русинов

Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19
E-mail: urakov01@bk.ru

Казеинкиназа 2 (СК2) представляет собой полифункциональную серин/треониновую протеинкиназу, которая играет важную роль в регуляции многих внутриклеточных процессов. Было доказано, что СК2 является регулятором онкогенных путей и выступает как супрессор клеточного апоптоза [1]. Таким образом, актуальной задачей является разработка новых ингибиторов СК2 в качестве химиотерапевтических средств против опухолевых заболеваний.

Значительные перспективы в этом направлении связаны с азолазинами, содержащими мостиковый атом азота, поскольку такие гетероциклы являются наномолярными ингибиторами СК2 [2]. Нами был предложен подход к синтезу нитрил- и тетразолил-азоло[1,5-*a*]пиримидинов, которые могут рассматриваться как близкие структурные аналоги известных эффекторов СК2 и исследовано их влияние на данную киназу.

На первом этапе нами был предложен универсальный подход к синтезу 7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов (**3**), заключающийся в кипячении исходных компонентов (**1**) и (**2**) в пиридине. Полученная библиотека нитрильных производных (**3**) была использована для синтеза различнозамещенных 6-(тетразол-5-ил)-7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидинов (**4**). Условия азид-нитрильного циклоприсоединения были оптимизированы, в результате чего было показано, что наибольшие выходы целевых продуктов (**4**) соответствуют нагреванию нитрилов (**3**) в ДМФА с азидом натрия при 120°C в отсутствие какого-либо катализа.



Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2023-0021 (H687/42Б.325/23)

[1] Wong, A.S. et al. // J. Gynecol. Oncol. 2001, 82, 305.

[2] Wells, C.I. et al. // J. Cell Chem. Biol. 2021, 28, 546.

РЕГУЛЯЦИЯ ТРАНСЛЯЦИИ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ: МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

К.С. Усачев^{1,2}

¹ Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», ул. Лобачевского, д. 2/31, г. Казань, 420111, Российская Федерация;

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Российская Федерация; e-mail: k.usachev@knc.ru

За последние несколько лет наблюдается снижение эффективности лечения инфекционных заболеваний, обусловленное широким, и часто бесконтрольным, применением антибиотиков что, в свою очередь, способствует появлению новых штаммов патогенных микроорганизмов с множественной устойчивостью. Особенно остро данная проблема стала проявляться в последние несколько лет на фоне борьбы с осложнениями вызываемыми COVID-19. Проблема осложняется и тем, что новые патогенные штаммы устойчивы к существующим антибиотикам, антибиотики новых классов появляются крайне редко. Все это обуславливает необходимость поиска новых мишеней и разработки новых соединений для борьбы с полирезистентными штаммами. Механизм действия порядка 40% антибиотиков основан на ингибировании синтеза белка и блокировании работы рибосом. Рибосома является наиболее значимым и самым сложным биомеханизмом белоксинтезирующего аппарата клетки. Одним из перспективных направлений поиска новых мишеней для разработки высокоселективных антибиотиков является регуляция процесса трансляции патогенов путем воздействия на специфические бактериальные белковые факторы, управлявшие работой рибосомы. Развитие современных методов физико-химической биологии, таких как спектроскопия ЯМР высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ (РСА) и криоэлектронная микроскопия (крио-ЭМ), позволяет с атомарным разрешением анализировать структуру функциональных рибосомных комплексов и выявлять специфику их работы, а современные расчетные биоинформатические методы позволяют проводить скрининг потенциальных ингибиторов исследуемых процессов.

Методом криоэлектронной микроскопии нами были получены с высоким разрешением пространственные структуры рибосом патогенной бактерии *Staphylococcus aureus* (3.2 Å) [1] и патогенных дрожжеподобных грибов *Candida albicans* (2.3 Å) [2], которые являются мишенью для действия почти половины всех антибиотиков. Показаны детали молекулярных механизмов устойчивости рибосом данных патогенов к стрессу (гибернация рибосом *S. aureus*) и антибиотикам (устойчивость к циклогексимиду *C. albicans*), а также предложены новые мишени для разработки антибиотиков и антимикотиков [3-5].

Исследования выполнены за счёт государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

Литература

- [1] A. Golubev, B. Fatkhullin, I. Khusainov, L. Jenner, A. Gabdulkhakov, Sh. Validov, G., Yusupova M. Yusupov, K. Usachev // FEBS Letters. – 2020. – Vol. 594. – P. 3551-3567.
- [2] Y. Zgadzay, O. Kolosova, A. Stetsenko, Ch. Wu, D. Bruchlen, K. Usachev, Sh. Validov, L. Jenner, A. Rogachev, G. Yusupova, M.S. Sachs, A. Guskov, M. Yusupov // Science Advances. – 2022. – Vol. 8. – article number eabn1062.
- [3] I. Khusainov, Q. Vicens, R. Ayupov, K. Usachev, A. Myasnikov, A. Simonetti, Sh. Validov, B. Kieffer, G. Yusupova, M. Yusupov, Y. Hashem // The EMBO journal. – 2017. – Vol. - 36. – P. 2073-2087.
- [4] I. Khusainov, B. Fatkhullin, S. Pellegrino, A. Bikmullin, W. Liu, A. Gabdulkhakov, A. Al Shebel, A. Golubev, D. Zeyer, N. Trachtmann, G.A. Sprenger, Sh. Validov, Usachev K., G. Yusupova, M. Yusupov // Nature communications. – 2020. – Vol. 11. – article number 1656.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАК ВЕКТОР ПРОДУКТОВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ РАЗРАБОТОК УНИВЕРСИТЕТА

А.С. Федонников, Т.Ю. Калюта

*ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ул. Большая Казачья,
112, г. Саратов, 410012, Российская Федерация*

Рынок клинических исследований (КИ) традиционно является востребованным и перспективным, при этом в последние годы произошла определенная трансформация поведенческих стратегий его основных участников. В части финансирования сектора R&D Минздрав России изменил формальную и содержательную составляющие оценки приоритетных для финансирования в рамках государственного задания проектов НИОКР – от преимущественно учета публикаций (статьи, объекты интеллектуальной собственности), к облигатному представлению продуктовых разработок (медицинское изделие, лекарственное средство, цифровые продукты и т.п.). Открыт проект государственного финансирования НИОКР в формате КИ – «Медицинская наука для человека» (в рамках данной программы университетом выполняется проект по трансферу в промышленную фармацию собственной разработки лекарственного препарата растительного происхождения). НИОКР в рамках тематик государственного задания структурно организованы как КИ лекарственных средств (ЛС) и медицинских изделий (МИ), цифровых продуктов и методов лечения. Это создает потребность в проектном планировании и сопровождении тематик на новом уровне и обуславливает необходимость в их постоянной административной поддержке с готовностью к регулярной прямой либо опосредованной коммуникации с регулятором, профильными подведомственными организациями, экспертами РАН. В целом формируется практика реализации проектов участниками рабочих групп в парадигме трансфера технологий, что требует от исполнителя глубокой научной и финансовой экспертизы. Выполнение университетом проектов требует проведения дополнительной и глубокой научной и финансовой экспертизы по тематикам, включая фармакоэкономическую оценку целесообразности заявляемых разработок, оценку рынка и сравнение с существующими отечественными и зарубежными аналогами, знаний нормативных документов по разработке и регистрации ЛС и МИ, знания процедуры подачи досье на экспертизу в регуляторные органы, процедуры их вывода на рынок.

Кроме того, в условиях изменяющегося рынка КИ, отмечается возрастающий интерес российских разработчиков ЛС, МИ, к проведению контрактных работ. За годы работы на указанном рынке университетом накоплен солидный опыт и заслужена высокая репутация. По данным АОКИ за 2021 год, университет вошёл в топ-12 по объёму КИ. При этом идет постоянное развитие новых направлений и совершенствование локального менеджмента. В части формирования организационных структур научно-внедренческой экосистемы, создания эффективной системы трансфера технологий от генерации идеи до коммерциализации на основе форсайта реализованы следующие инициативы. В 2022 году в рамках формирования стратегии исследовательского кластера университет вышел на новый технологический этап – создано и работает 4 научно-производственных центра (научно-производственный и образовательный центр молекулярно-генетических и клеточных технологий, научно-образовательный центр клинических и биомедицинских исследований, научно-производственный центр технологий здорового питания, центр трансфера технологий). Данная инициатива позволяет нам открывать новые направления исследований, разработок и трансфера технологий.

В частности, в задачи научно-образовательного центра клинических и биомедицинских исследований входит координация выполнения клинических и доклинических исследований лекарственных препаратов, биологически активных добавок, исследований пищевой продукции, медицинских изделий, активных фармацевтических субстанций, создание наукоемких цифровых продуктов, а также проведение иных биомедицинских и фармацевтических разработок. Это позволяет эффективно работать в научно-внедренческой архитектуре условий университета в тесном взаимодействии с университетскими НИИ (травматологии, ортопедии и нейрохирургии, кардиологии, фундаментальной и клинической уронефрологии), ЦНИЛ, указанными выше структурами. Деятельность центра нацелена на тесное взаимодействие с внешним ресурсным контуром инноваций – регуляторами в процессе проработки заявок на выполнение контрактных и инициативных НИР, работой с Центром трансфера медицинских технологий ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, а также на продуктивную кооперацию с академическими, промышленными и коммерческими партнерами.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ РЕСВЕРАТРОЛА ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ СТРЕССОРНЫХ РАССТРОЙСТВАХ: ИССЛЕДОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ IN VIVO И IN SILICO

*В.Э. Цейликман¹, Ю.О. Федотова², J. Novac^{3,4}, О.Б. Цейликман^{1,5}, В.А. Шатилов^{1,5},
М.С. Жуков^{1,5}, М.Н. Карпенко⁶, И.С. Ивлева⁶*

¹ ФГАОУ Южно-Уральский государственный университет (НИУ), Челябинск, РФ

² ФГБНУ Институт физиологии им И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, РФ

³ Department of Biotechnology, University of Rijeca, Rijeka, Croatia

⁴ Centre of Artificial and Intelligence Security, University of Rijeca, Rijeka, Croatia

⁵ ФГБОУ ВО Челябинский государственный университет, Челябинск, РФ

⁶ ФГБНУ Институт экспериментальной Медицины, Санкт-Петербург, РФ

Посттравматическое стрессорное расстройство (ПТСР) является социально-значимым заболеванием, для которого изыскание новых подходов фармакокоррекции, особенно актуальны в современных условиях. Наряду с глубоким нарушением структуры поведения при ПТСР, отмечаются также выраженные органические патологии со стороны различных систем организма. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются препаратами «первой линейки выбора» в тактике терапии ПТСР. Однако эти препараты характеризуются наличием множественных побочных эффектов, включая повышенный риск развития геморрагического шока, серотонинового синдрома и т.д. Поэтому, весьма актуален поиск новых подходов для коррекции ПТСР.

В этом контексте наше внимание привлек ресвератрол - природный полифенол (3,5,4 - тригидрокси-транс-стильбен), который вырабатывается в клетках многих растений в ответ на стресс. Изобилие полезных биологических эффектов ресвератрола объясняется множеством имеющихся у него молекулярных мишеней. Принципиально важно, что и у ресвератрола и у СИОЗС есть общая мишень, а именно серотониновый транспортер. Так, на экспериментальной модели ПТСР нами было показано, что ресвератрол не уступает СИОЗС в эффективности коррекции тревожных манифестаций при ПТСР.

В условиях экспериментальной модели ПТСР нами было установлено, что способность ресвератрола купировать проявления тревожных манифестаций, связаны со следующими его нейробиологическими эффектами: а) повышенной экспрессией генов нейротрофинов в гиппокампе; б) ограничением характерных для ПТСР нарушений тканевого обмена глюкокортикоидов в печени; в) снижением экспрессии в гиппокампе моноаминоксидазы МАО-А; г) коррекцией окислительного стресса в головном мозге и в печени.

Результаты наших исследований *in silico* показали, что влияние ресвератрола на тканевой метаболизм глюкокортикоидов выражается в его связывании с определенными сайтами ключевых ферментов метаболизма глюкокортикоидов, а именно 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы-1 и с изоформами цитохрома P-450, относящихся к семейству CYP3A. Таким образом, проведенные нами исследования свидетельствуют о способности ресвератрола эффективно снижать выраженность тревожных манифестаций при ПТСР за счет регулирования нейрогепатологического звена патогенеза этого заболевания.

Представленные результаты могут выступать в качестве новой платформы для дальнейших исследований, в которых ресвератрол будет использоваться не только в монотерапии, но и в комбинации с СИОЗС. Это может способствовать оптимизации, имеющейся на сегодняшний день фармакотерапии ПТСР, путем устранения побочных эффектов СИОЗ.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (Грант РФФ-Челябинская область, № 23-15-20040).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТЕАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ПУТЕМ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО ОКИСЛЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ ПЕПТИДОВ

**Филиппова Т.А.^{1,2}, Масамрех Р.А.^{1,2}, Шумянцева В.В.^{1,2}, Мошковский С.А.³,
Кузиков А.В.^{1,2}**

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ), Москва

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

³Max Planck Institute for Multidisciplinary Sciences, Göttingen

Протеазы – ферменты класса гидролаз, широко применяемые во многих сферах биотехнологии, а также участвующие в различных патологических процессах, в связи с чем актуальной является разработка новых эффективных подходов к определению активности и специфичности этих ферментов. Электрохимические подходы к определению активности протеаз являются одними из наиболее чувствительных, обладают возможностью миниатюризации аналитического процесса и удобны в практическом применении. Распространенными электрохимическими системами для определения активности протеаз являются системы с использованием иммобилизованных модельных пептидов, содержащих дополнительную редокс-метку, которая может влиять на кинетические свойства ферментов и снижать стабильность электрохимической системы. В связи с этим, важным направлением является поиск аналитических подходов, не требующих дополнительного включения редокс-меток в пептиды в процессе их синтеза.

Известно, что ряд аминокислот обладает способностью к необратимому электрохимическому окислению, что может быть зарегистрировано электрохимическими методами и использовано для определения протеазной активности ферментов. Применимость данного подхода была продемонстрирована нами на примере трипсина [1]. Для этих целей нами был смоделирован ряд пептидов, содержащих N-концевой остаток цистеина, необходимый для иммобилизации пептидов на поверхности печатного графитового электрода, модифицированного наночастицами золота, а также сайт специфического расщепления трипсином и электроактивный остаток тирозина. В присутствии трипсина наблюдалось время-зависимое расщепление иммобилизованных пептидов, что регистрировалось по уменьшению сигнала электрохимического окисления остатков тирозина. Полученные экспериментальные данные позволили определить параметры стационарной кинетики трипсина по отношению к модельным пептидам, а также провести сравнительный анализ специфичности трипсина по отношению к модельным пептидам с различной аминокислотной последовательностью.

Мы полагаем, что предложенный оригинальный подход к определению протеазной активности может быть использован для изучения свойств новых протеаз, имеющих биотехнологическую и медицинскую значимость, а также скрининга активности новых соединений – ингибиторов протеаз.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период 2021 - 2030 годы (№122030100168-2).

[1] T.A. Filippova, R.A. Masamrekh, V.V. Shumyantseva, I.A. Latsis, T.E. Farafonova, I.Y. Ilina, S.L. Kanashenko, S.A. Moshkovskii, A.V. Kuzikov // Talanta. – 2023. – Vol. 257. – P. 124341.

ЭКСТРАКЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Ю.А. Фомина, Н.Б. Шестопалова, Быкова Т.А., Карасева А.А.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ул. Большая Казачья, 112, г. Саратов, 410012, Российская Федерация; e-mail: fominaya@mail.ru

Современные лекарственные препараты (ЛП) представляют собой сложные терапевтические системы, содержащие наряду с действующими фармакологически активными веществами, различные вспомогательные компоненты. Определение целевых аналитов в ЛП подчас затруднено присутствием веществ, не позволяющих проводить анализ без стадии предварительного отделения от матрицы. Перспективным подходом является применение экстракционных систем на основе нетоксичных, малолетучих неионных поверхностно-активных веществ (нПАВ) как экологически безопасная альтернатива жидкостно-жидкостной экстракции органическими растворителями, соответствующая принципам «зеленой химии». Несомненным преимуществом мицеллярной экстракции является экспрессность, низкая стоимость и простота проведения процедуры, возможность сочетания с различными современными физико-химическими методами [1].

В работе приведены результаты исследования возможностей систем на основе полиоксиэтилированных фенолов (Тритон X-100 и его промышленный аналог ОП-10) для извлечения и последующего спектрофотометрического определения антибиотиков тетрациклинового ряда: тетрациклина гидрохлорид (ТЦ) и доксициклина гиклат (ДЦ); и синтетических пищевых красителей (Е104, Е 122, Е124) в ЛП.

Спектрофотометрически исследовано распределение аналитов между водной и мицеллярной фазами в различных режимах фазового расслоения растворов нПАВ: политермическом (при нагревании до температуры помутнения) и изотермическом (выдерживание при 25 °С) в отсутствие и при добавлении высаливателя (Na_2SO_4). Изучено влияние рН среды, концентрации определяемых веществ, нПАВ, электролита на эффективность экстракции. Показано, что наилучшими экстракционными характеристиками обладают системы состава нПАВ– H_2O – Na_2SO_4 при использовании технологии «высаливания». Для экстракционной процедуры предложен способ экстракции «в шприцах», позволяющий просто и эффективно проводить как саму процедуру фазового расслоения в небольших объемах, так и разделение фаз [2]. Установлено, что в изотермическом режиме возможно максимальное однократное извлечение из водных растворов: ТЦ ($R > 80\%$), ДЦ ($R > 92\%$), Е104 ($R > 97\%$), Е122 ($R > 99\%$), Е124 ($R > 98\%$).

Разработаны и апробированы экспрессные методики экстракционно-спектрофотометрического определения антибиотиков тетрациклинового ряда и синтетических пищевых красителей в различных лекарственных формах (таблетки, капсулы, мази, сиропы, пастилки для рассасывания).

Работа выполнена при финансовой поддержке Саратовского государственного медицинского университета в рамках научного проекта № SSMU-2022-012.

Литература

- [1] Шестопалова Н.Б., Фомина Ю.А., Решетов П.В. Мицеллярная экстракция и спектрофотометрическое определение хинолинового желтого в лекарственных препаратах // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. **2022**. Т. 88. № 3. С. 15-22.
- [2] Шестопалова Н.Б., Фомина Ю.А., Чернова Р.К. Спектрофотометрическое определение азорубина и понсо 4R в лекарственных препаратах с применением мицеллярной экстракции / Журнал аналитической химии. **2022**. Т. 77. № 9. С. 788-797.

ХИРАЛЬНЫЕ СУЛЬФОНЫ И СУЛЬФОКСИДЫ РЯДА 2(5*H*)-ФУРАНОНА: СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

***А.М. Хабибрахманова,¹ Э.С. Раббаниева,¹ И.С. Шарифутдинов,¹ Д.П. Герасимова,²
О.А. Лодочникова,^{1,2} Л.З. Латыпова,¹ А.Р. Каюмов,¹ А.Р. Курбангалиева¹***

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Российская Федерация; ²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, ул. Академика Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Российская Федерация; e-mail: AMHabibrahmanova@kpfu.ru

Серосодержащие соединения представляют собой важный класс биологически активных веществ. Связь C–S присутствует в молекулах ряда лекарств, применяемых для борьбы с раком, ВИЧ, болезнями Альцгеймера и Паркинсона. Особенно привлекательными являются сульфоны и сульфоксиды. Группы SO и SO₂ входят в состав биологически значимых молекул и используются в асимметрических реакциях. Данная работа посвящена разработке методов синтеза хиральных гетероциклов на основе 3,4-дигалогенфуранонов, терпеновых спиртов, моно- и дитиолов, а также изучению строения и свойств новых производных 2(5*H*)-фуранона.

На первом этапе синтезированы исходные ментиловые и борниловые эфиры фуранона в кислотнo-катализируемых реакциях *l*-ментола или *l*-борнеола с рацемическими мукохлорной и мукобромной кислотами. Далее в молекулы выделенных (*S*)-стереоизомеров 5-ментилокси- и 5-борнилоксифуранонов в условиях основного катализа введены фрагменты ароматических тиолов и алифатических дитиолов. Оптически активные тиоэфиры и бис-тиоэфиры под действием избытка раствора пероксида водорода в уксусной кислоте или *m*-хлорнадбензойной кислоты в эфире окислены до соответствующих хиральных моно- и дисульфонов, моно- и дисульфоксидов [1]. Выявлена высокая региоселективность реакций окисления терпенсодержащих производных ряда [1,4]дитиино[2,3-*c*]фуран-5(7*H*)-она *m*-хлорнадбензойной кислотой, получены моносульфоксиды с сульфинильной группой у атома углерода, находящегося в α -положении по отношению к карбонильной группе. Строение новых гетероциклов охарактеризовано спектральными методами и методом рентгеноструктурного анализа, состав подтвержден данными метода масс-спектрометрии высокого разрешения.

Проведен направленный синтез сульфона 2(5*H*)-фуранона, несущего флуорофорный фрагмент, оценена его способность проникать в бактериальные клетки [2]. В ряду синтезированных гетероциклов выявлены соединения с антимикробной, противогрибковой активностью, способностью подавлять образование и рост бактериальных биопленок, а также фураноны, проявившие синергизм с антибиотиками аминогликозидного ряда и противогрибковыми средствами в отношении клеток *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Candida albicans* и смешанных инфекций *S. aureus* – *C. albicans* [1–3].

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № FZSM-2023-0018).

Литература

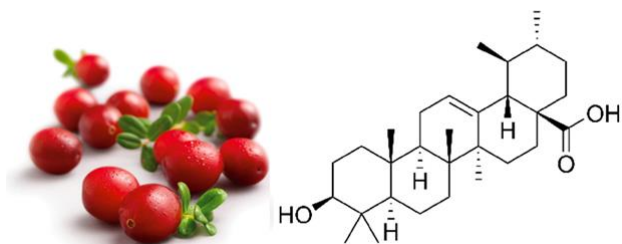
- [1] A.M. Khabibrakhmanova, R.G. Faizova, O.A. Lodochnikova, R.R. Zamalieva, L.Z. Latypova, E.Y. Trizna, A.G. Porfiriyev, K. Tanaka, O.A. Sachenkov, A.R. Kayumov, A.R. Kurbangaliev // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – Art. № 2543.
- [2] I.S. Sharafutdinov, A.S. Pavlova, F.S. Akhatova, A.M. Khabibrakhmanova, E.V. Rozhina, Y.J. Romanova, R.F. Fakhrullin, O.A. Lodochnikova, A.R. Kurbangaliev, M.I. Bogachev, A.R. Kayumov // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – Art. № 694.
- [3] R. Sulaiman, E. Trizna, A. Kolesnikova, A. Khabibrakhmanova, A. Kurbangaliev, M. Bogachev, A. Kayumov // *Pathogens*. – 2023. – Vol. 12. – Art. № 26.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТОВ ЛЕВЗЕИ И ШРОТА КЛЮКВЫ

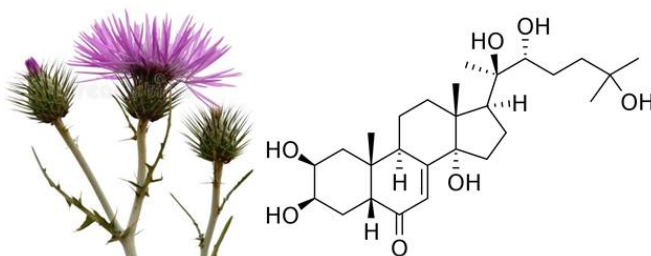
Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; e-mail: dasha.halikova@mail.ru

Вторичные метаболиты лекарственных растений представляют собой ценный ресурс для разработки пищевых и биологически активных добавок. Так, 20-гидроксиэкдизон (известный как экдистен) – основной и наиболее распространенный фитоэкдистероид *Rhaponticum carthamoides* (Willd.), который обладает анаболическим эффектом, повышает физическую работоспособность, способствует выработке тестостерона [1,2]. Урсоловая кислота, содержащаяся в кожуре плодов *Vaccinium oxycoccos* L., относится к пентанциклическим тритерпеноидам, стимулирует мышечную гипертрофию, способствует увеличению выносливости, проявляет противовоспалительное, гипогликемическое и гипохолестеринемическое действие [3,4]. На основе двух растительных компонентов сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН была разработана композиция, состоящая из экстракта левзеи и экстракта шрота клюквы. Использование лекарственных растений в виде экстрактов и шрота (как вторичных продуктов переработки) обосновано необходимостью целенаправленного использования природных ресурсов.



Структурная формула урсоловой кислоты
($C_{30}H_{48}O_3$)



Структурная формула экдистена
($C_{27}H_{44}O_6$)

В рамках доклада будут представлены результаты изучения влияния композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы на метаболические процессы в норме и на фоне патологии *in vivo*, в том числе исследования её влияния на работоспособность, концентрацию тестостерона, наличие анаболического эффекта, а также данные по оценке безопасности разработанной композиции при длительном введении.

Полученные в наших экспериментах данные свидетельствуют о том, что композиция из экстрактов левзеи и шрота клюквы перспективна для разработки биологически активных добавок, способствующих восстановлению и поддержанию метаболических процессов как в норме, так и при острых и хронических заболеваниях.

Работа выполнена по теме государственного задания № 1021051402785-4-1.4.1.

Литература

- [1] Ł. Woźniak, S. Skapska, K. Marszałek // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20. – P. 20614-20641.
- [2] L. Kokoska, D. Janovska // *Phytochemistry*. – 2009. – Vol. 70. – P. 842-855.
- [3] S.T. Cargnin, S.B. Gnoatto // *Food Chem*. – 2017. – Vol. 220. – P. 477-489.
- [4] S.U. Lee, S.J. Park, H.B. Kwak, J. Oh, Y.K. Min, S.H. Kim // *Pharmacol Res*. – 2008. – Vol. 58. – P. 290-296.

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА МЕТФОРМИНА НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.З. Хафизова, Д.О. Никитин, И.И. Семина

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

Актуальность. В настоящее время в мире широко разрабатываются лекарственные препараты, улучшающие когнитивные и поведенческие функции при различных нарушениях мозга, в том числе, в процессе биологического старения, но до сих пор медицина не располагает высокоэффективными средствами для лечения этих состояний. Многообещающим кандидатом в данном направлении может стать метформин - пероральный антидиабетический препарат, который, помимо гипогликемического действия, обладает разнонаправленными свойствами, широким фармакокинетическим профилем и доказанной безопасностью.

Учитывая отсутствие сведений об эффективных дозах метформина для возможной коррекции когнитивных и мнотропных нарушений, **целью** наших исследований явилось изучение влияния метформина на поведение экспериментальных грызунов с целью выявления оптимальных доз, а также путей и режимов введения.

Материалы и методы. Исследование проведено на 98 беспородных мышках-самцах массой 20 - 23 г. Метформин («ОзонФарм», Россия), вводили в дозах 35, 70, 350, 700 мг/кг внутривентрикулярно и 9, 18, 90, 180 мг/кг подкожно. Введение осуществляли в двух режимах: однократно и в течение 14 дней. Контрольным животным вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Для изучения уровня эмоционально-поведенческой реактивности животных использовали модель «Открытое поле» (НПК «Открытая наука», Россия). Изучение поведения в условиях переменной стрессогенности и оценки анксиолитических свойств осуществляли на модели «Приподнятый крестообразный лабиринт» (НПК «Открытая наука», Россия) и «Темно-светлая камера» (НПК «Открытая наука», Россия). Исследование когнитивных функций проводили с использованием теста «Т-образный лабиринт» (НПК «Открытая наука», Россия). Результаты анализировали при помощи автоматической системы видеотрекинга «EthoVision XT, Noldus» (Нидерланды), для статистической обработки применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты. Установлено, что в дозах 35 и 70 мг/кг при внутривентрикулярном введении для метформина характерен анксиолитический эффект, выявленный на установке «Приподнятый крестообразный лабиринт». Следует отметить, что эти же дозы были эффективны и при исследовании мнотропных эффектов на установке «Т-образный лабиринт». Кроме того, показаны неоднозначные поведенческие эффекты, характеризующие двигательную и исследовательскую активность в тесте «Открытое поле» при разных режимах и путях введения метформина. При подкожном применении препарат не проявил анксиолитической и мнотропной активности.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших углубленных исследований эффектов метформина в данном направлении с учетом выявленных оптимальных доз.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект № 23–25–00333).

9-N-n-АЛКИЛ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕРБЕРИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

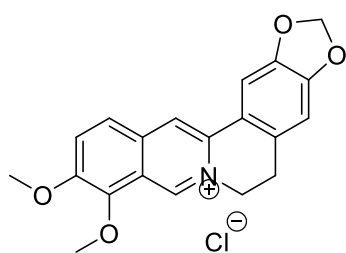
М.В. Хвостов¹, Е.Д. Гладкова^{1,2}, С.А. Борисов¹, М.С. Федотова^{1,2}, Н.А. Жукова¹, М.К. Маренина¹, Ю.В. Мешикова¹, О.А. Лузина¹, Т.Г. Толстикова¹, Н.Ф. Салахутдинов¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, khvostov@nioch.nsc.ru

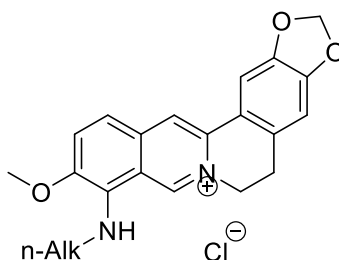
²Новосибирский государственный университет, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1.

Гипергликемия является основным симптомом ряда метаболических нарушений, включая сахарный диабет 2 типа (СД2), имеющий характер эпидемии в развитых странах. В настоящее время не существует большого разнообразия терапевтических средств, повышающих чувствительность тканей к инсулину. Таким эффектом обладают только метформин и тиазолидиндионы, в то время как основной механизм действия других препаратов, используемых для лечения СД2, заключается в увеличении секреции инсулина, снижении всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте или увеличении выведения глюкозы почками.

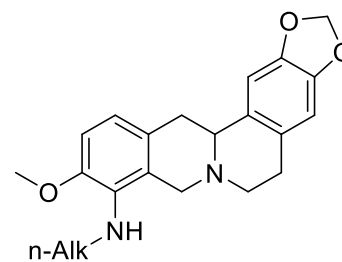
Берберин представляет собой изохинолиновый алкалоид растительного происхождения. На протяжении веков берберин использовался в традиционной китайской медицине для лечения различных заболеваний, одним из самых сильных его свойств является антидиабетическая активность, в основе которой лежит повышение чувствительности тканей к инсулину. Однако терапевтическая доза берберина относительно высока (380 мг/кг), что является следствием крайне низкой пероральной биодоступности (<1%). В настоящее время повышение эффективности берберина сосредоточено на его химической модификации. Нами были синтезированы и изучены 9-N производные берберина и тетрагидроберберина с различной длиной n-алкильного заместителя. В ряду этих соединений была обнаружена зависимость выраженности гипогликемического эффекта в оральном глюкозотолерантном тесте от длины алкильного заместителя и заряда на атоме азота. Наиболее выраженным эффектом в дозе 15 мг/кг обладали производные берберина **1** с длиной заместителя C5-C6, производное **1-C12** не проявило активности в этой дозе. Однако, увеличение его дозы в два раза приводило к появлению гипогликемического действия. Среди производных тетрагидроберберина наибольший эффект проявило соединение **2-C7**, тогда как **2-C5** и **2-C6** в этой дозе оказались не активны. Фармакологическое действие соединений **1-C12** и **2-C7** было изучено на мышах с ожирением и СД2 (C57Bl/6^{Ay}) в течение месяца. Эти исследования выявили значительный гипогликемический эффект обоих веществ, связанный с повышением чувствительности тканей мышечной к инсулину. Однако, помимо этого, было замечено, что соединение **1-C12** может усугублять жировой гепатоз у мышей C57Bl/6^{Ay}.



berberine

**1**

Alk = C5-C12

**2**

Alk = C5-C7

СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ АНАЛОГОВ ЕНДИИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Е.А. Хмелевская, Н.А. Данилкина, И.А. Балова

Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ)

Университетская наб. 7/9, 199034 Санкт-Петербург, Россия

st099057@student.spbu.ru

Ендиинового антибиотиков – важный класс природных соединений, обладающих высокой противоопухолевой активностью, благодаря способности подвергаться циклизации Бергмана¹.

Целью нашей работы является разработка методов синтеза аналогов природных ендиинового антибиотиков – гетероциклических ендиинов, конъюгированных с различными лигандами при помощи клик-реакций.

Ранее было показано, что оптимальным методом для получения гетероциклических аналогов ендиинов является циклизация по Николасу через аренсульфонамидную группу². Мы предположили, что *para*-аминобензолсульфонамидный фрагмент может быть использован и как сайт для функционализации ендиинов клик-функциональными группами – терминальной тройной связью, NCS группой и малеимидным фрагментом.

Ключевые клик-функционализированные ендиины **3–5** были получены с использованием циклизации по Николасу с введением целевых функций либо до циклизации (для **3**), либо после реакции Николаса (для **4,5**). Далее была изучена способность полученных ендиинов вступать в клик-реакции. Оказалось, что синтез конъюгатов ендиина с терминальной тройной связью при помощи CuAAC невозможно осуществить для свободного ендиина из-за его нестабильности в условиях данной реакции. Однако CuAAC удастся провести для Co-комплекса ендиина **3** с последующей декомплексацией. Взаимодействие NCS-ендиина **4** с аминами и тиол-еновая реакция ендиина **5** могут быть использованы для получения конъюгатов ендиинов с NH₂- и SH-лигандами. Полученные целевые соединения стабильны при получении и хранении.

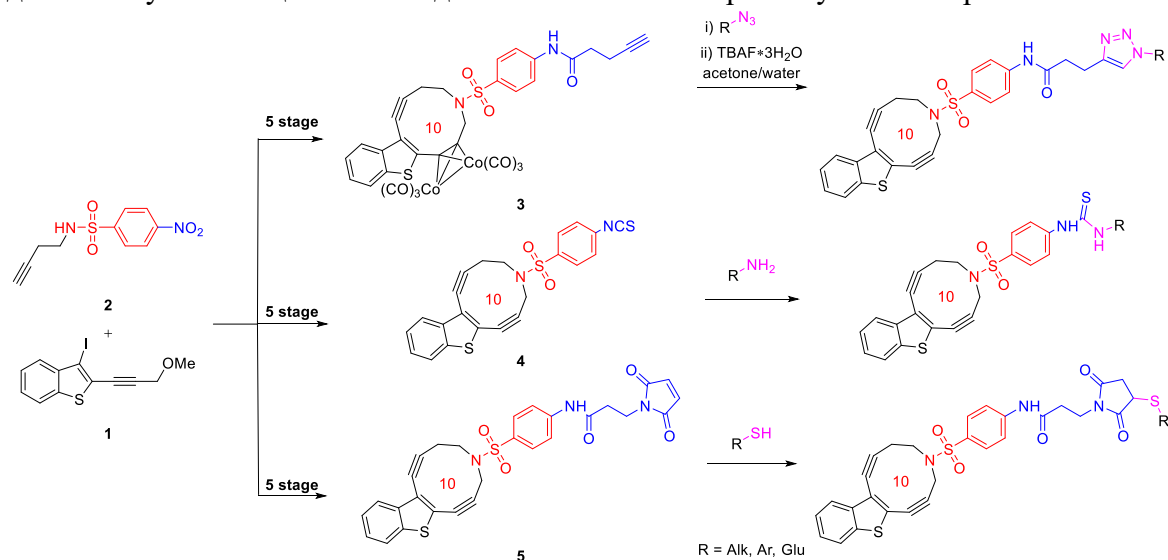


Рисунок 1. Схема синтеза конъюгатов клик-функционализированных ендиинов.

Таким образом, мы продемонстрировали возможность получения конъюгатов аналогов ендиинового антибиотиков с помощью клик-реакций (CuAAC, взаимодействие изотиоцианатов с аминами, тиол-еновой реакции), что позволяет широко варьировать структуру лабильных ендиинового молекул на последней синтетической стадии с целью получения ендиинов с улучшенной биологической активностью.

Литература: 1. Jones, R. R.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (2), 660–661; 2. Danilkina, N.A. et al, *Molecules* **2022**, *27*, 6071.

Исследование было выполнено при поддержке гранта РФФ №21-13-00218.

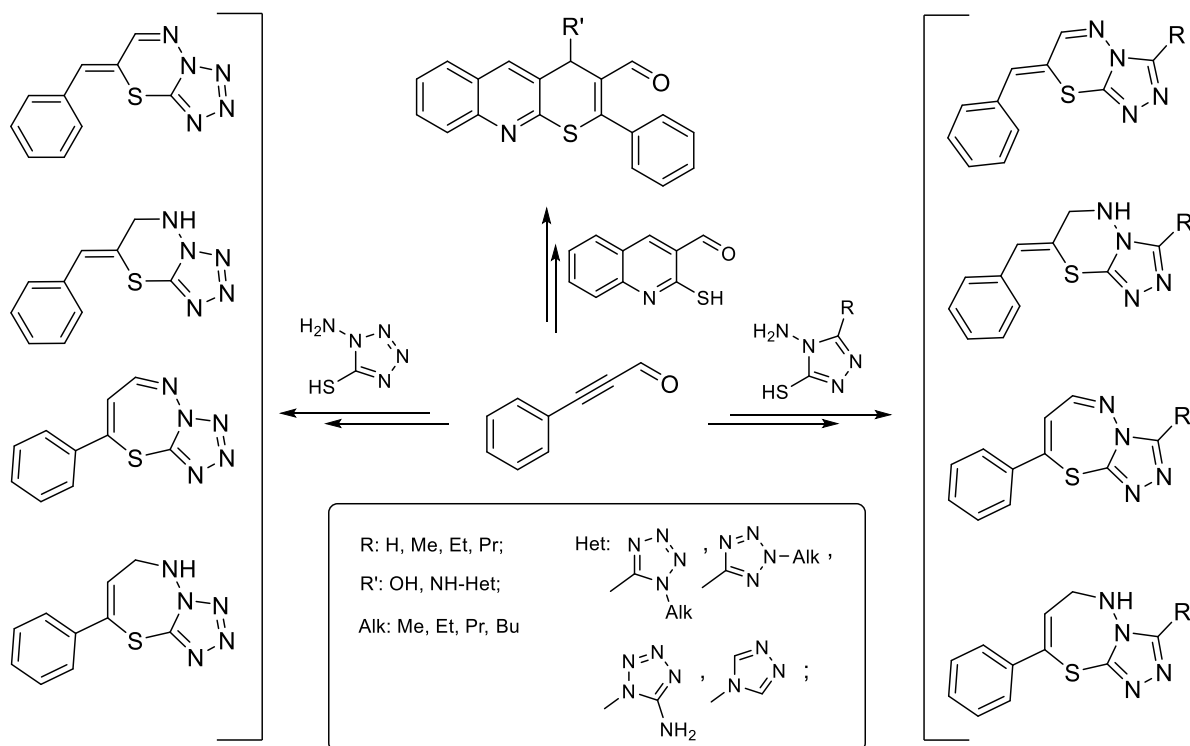
НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ АННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ: ТРИАЗОЛОТИАДИАЗИНОВ, ТРИАЗОЛОТИАДИАЗЕПИНОВ, ТЕТРАЗОЛОТИАДИАЗИНОВ, ТЕТРАЗОЛОТИАДИАЗЕПИНОВ, ТИОПИРАНОХИНОЛИНОВ

А.В. Храмчихин¹, М.А. Скрыльникова¹, В.А. Островский¹, В.В. Зарубаев²,
Я.Л. Есаулкова², Е.О. Синегубова²

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., 24-26/49, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация;

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, ул. Мира, д. 14, г. Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация; email: xram62@mail.ru

Аннелированные азотсодержащие гетероциклы, такие как триазолотиадиазины, триазолотиадиазепины, тетразолотиадиазины, тиопиранохинолины, представляют практический интерес как биологически активные вещества [1-3]. Нами предложены принципиально новые методы направленного синтеза указанных труднодоступных гетероциклических гибридных систем с использованием 3-фенилпроп-2-иналя как ключевого аннелирующего реагента.



Изучена противовирусная активность *in vitro* новых соединений, синтезированных в ходе настоящего исследования. Некоторые из них показали более высокую активность (индекс селективности SI), чем эталон (римантадин).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Комитета по науке республики Армения в рамках научного проекта № 20-53-05010 Arm_a/20RF-138.

Литература

- [1] Abd Allah O. A. Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 2002, 177(12), pp. 2871–2881.
- [2] Eftekhar M., et al. Chem. Res. 2014, 38, pp. 365–367.
- [3] Alizadeh A., et al. ChemistrySelect. 2019, 4(41), pp. 12049–12052.

УСТРОЙСТВО ДЛЯ АНАЛИЗА ВОДОРОДА И МЕТАНА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ

А.А. Чекменева^{1,3} В.А. Килимник¹, Д.С. Шамрицкая¹, А.М. Шабалов², М.А. Дмитриенко³

¹ Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения;

² Клиника детских болезней Военно-медицинская академия им С.М. Кирова; ³ Общество с ограниченной ответственностью «Ассоциация Медицины и Аналитики»

Целью работы является разработка устройства для анализа водорода и метана в выдыхаемом воздухе.

Основанием для разработки данного устройства является сравнение результатов двух приборов: GastroCheck Gastrolyzer и Лактофан2 в клинике детских болезней Военно-медицинской академии им С.М. Кирова «Особенности и структура синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) у детей с заболеваниями органов пищеварения и аллергологической патологией».

Результаты, касающиеся выявленной частоты водородного варианта СИБР у детей с различными видами патологии с помощью прибора «Лактофан2» и дыхательного теста «GastroCheck Gastrolyzer» представлены на рисунках 1 и 2, соответственно. При возможности определения метана в выдыхаемом воздухе увеличивало частоту диагностики СИБР различного характера на 20 – 28,6%.

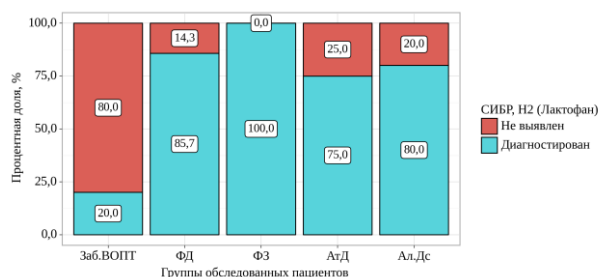


Рисунок 1. Анализ частоты водородного варианта СИБР, H₂, (ЛактоФАН2) в обследованных группах пациентов

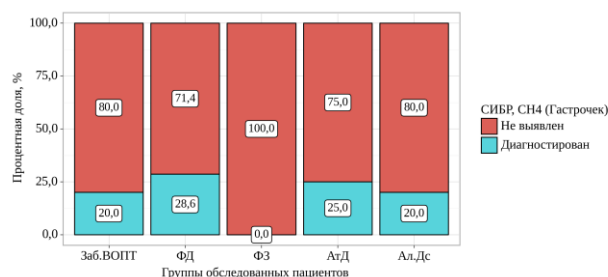


Рисунок 2. Анализ частоты метаногенного варианта СИБР, CH₄, с помощью прибора «Гастрочек» (Великобритания) в обследованных группах пациентов

Таким образом, разработка устройства для одновременного определения водорода и метана в выдыхаемом воздухе является актуальной.

Для разработки устройства были исследованы разные типы датчиков (электрохимические и полупроводниковые) и рассмотрены различные методики отбора проб с учетом правильности отбора выдыхаемой пробы. На рисунке 3 представлен макет устройства для определения водорода и метана в выдыхаемом воздухе.



Рисунок 3. Внешний вид макета устройства для определения водорода и метана в выдыхаемом воздухе

МЕЗОИОННЫЕ ПЕСТИЦИДЫ

И.А. Черепанов, Н.В. Калганова

*Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова, Российской академии наук,
Российская Федерация, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28. E-mail: cherepanov@ineos.ac.ru*

В докладе освещены основные результаты мировых исследований по вопросу применения мезоионных гетероциклических соединений в сельском хозяйстве. Типы мезоионных соединений, их фунгицидные, исектицидные, антибактериальные активности, антидоты гербицидов и регуляторы роста.

Подробно обсуждены результаты собственных исследований [1-8] по изучению биологических свойств сиднонов и сиднониминов и их ферроценильных производных. Данные мезоионные гетероциклы проявляют рострегулирующие, антидотные и протекторные свойства против неблагоприятных факторов окружающей среды.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-23-00726).

Литература

- [1] Черепанов И.А., Спиридов Ю.Я., Моисеев С.К., Фролова Н.Г. // Патент RU2772224 – **2022**.
- [2] Черепанов И.А., Спиридов Ю.Я., Моисеев С.К., Хиразов Э.Ф. Патент RU RU2656212 – **2018**.
- [3] В. А. Ольшевская, И. А. Черепанов, Ю. Я. Спиридонов и др. // Агрoхимия. – **2017**. – С. 16–21.
- [4] И. А. Черепанов, Ю. Я. Спиридонов, О. А. Чичварина, А. С. Самарская, А. Б. Пономарев, и др. С. К. Моисеев // Агрoхимия. – **2018** – Т. 9, – С. 50–55.
- [5] I. A. Cherepanov, E. V. Shevaldina, D. A. Lapshin et al. // Journal of Organometallic Chemistry. – **2021**. – P. 121841.
- [6] И. А. Черепанов, Ю. Я. Спиридонов, В. А. Абубикеров и др. // Агрoхимия. – **2022**. – С. 36–45.
- [7] / E. V. Shevaldina, V. A. Tsyganov, N. V. Kalganova et al. // Applied Organometallic Chemistry. – **2022**. – P. e6981
- [8] Y. Y. Spiridonov, I. A. Cherepanov, V. A. Abubikerov et al. // Russian agricultural sciences. – 2022. – Vol. 48.– P. 3.

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ШТАММА *Janthinobacterium* sp. SLB01

Л.И. Черногор, А.С. Беликова, С.И. Беликов

ФГБУН Лимнологический институт СО РАН, Иркутск, Россия; lchernogor@mail.ru

Гетеротрофные бактерии рода *Janthinobacterium* широко распространены в почвах, пресноводных экосистемах, во льдах Арктики, вершинах горных массивов и относятся к типу *Proteobacteria*, семейство *Oxalobacteraceae*. Изолированный нами штамм был выделен из пресноводной байкальской губки *Lubomirskia baikalensis* (Pallas, 1776) и идентифицирован, как *Janthinobacterium* sp. SLB01, полный геном опубликован. Цель данных исследований – описать биологические свойства и проанализировать геном изолированного штамма *Janthinobacterium* sp. SLB01, с целью дальнейшего практического применения.

Бактерии штамма SLB01 были установлены, как гетеротрофные, психротолерантные, аэробные, грамотрицательные, подвижные, мелкие палочковидные бактерии, размером 1,0–2,0 μm с закругленными концами, с интенсивным ростом при 3 и 22 °С и отсутствием роста при 30 °С. Мы обнаружили, что штамм *Janthinobacterium* sp. SLB01 обладает протеолитической, липолитической и сахаролитической активностью, и может использовать для своего роста цитрат, и снижать содержание нитратов. Кроме того, обнаружено, что бактерии штамма *Janthinobacterium* sp. SLB01 могут быстро расти и интенсивно образовывать плотные биопленки при различных температурах культивирования, и продуцировать фиолетовый пигмент виолацеин. Мы идентифицировали пигменты виолацеин и дезоксивиолацеин, посредством хроматографии и масс-спектрометрии (MALDY TOF MS). С помощью молекулярно-филогенетического анализа мы определили, что изолированный штамм *Janthinobacterium* sp. SLB01 принадлежит кластеру *Janthinobacterium lividum*. Было обнаружено, что изолированный штамм *Janthinobacterium* sp. SLB01 содержит гены, кодирующие виолацеин, альфа-амилазы, фосфолипазы, хитиназы, коллагеназы, гемолизин и систему секреции VI типа. Обнаружено наличие консервативных кластеров генов для биосинтеза вторичных метаболитов, антибиотиков нового поколения, подобных троподитиетиновой кислоте и мариноцину, были найдены гены устойчивости к антибиотикам, кодирующих различные лактамазы, и пенициллинсвязывающих белки. Обнаружены существенные различия в спектрах генов гликозилтрансфераз и гликозидгидролаз, сериновых гидролаз и трипсиноподобной пептидазы, а также некоторых TopB-зависимых рецепторов сидерофоров.

Таким образом, получены новые данные свойств штамма. Выявленные метаболиты и пигменты могут представлять большой биопотенциал для применения в биотехнологии, медицине, сельском хозяйстве и генной инженерии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда грант №19-14-00088; проекта госзадания № 0279-2021-0011.

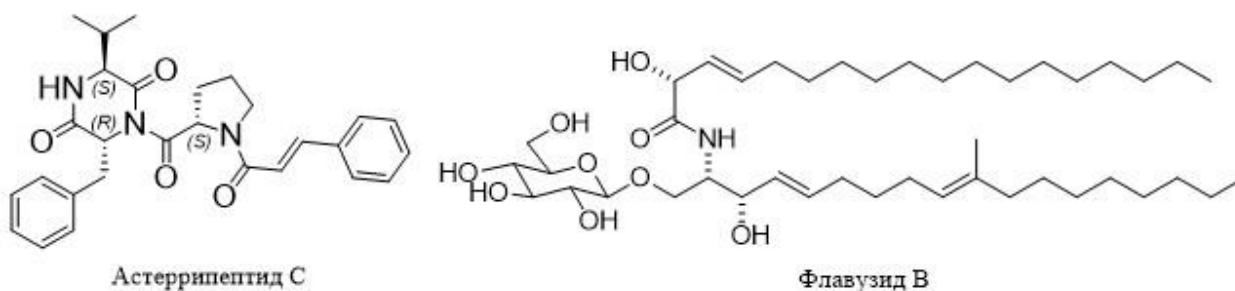
МЕТАБОЛИТЫ МОРСКИХ ГРИБОВ КАК НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНТИБИОТИКИ

Е.А. Чингизова, Е.А. Юрченко, В.В. Куриленко, С.С. Старновская, А.Р. Чингизов, Д.Л. Аминин

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Россия

Метаболиты морских грибов обладают широким спектром биологической активности: фермент-ингибирующей, противоопухолевой, кардиопротекторной, противовоспалительной, антифунгальной и антибактериальной активностью, в том числе в отношении лекарственно устойчивых штаммов бактерий. Широкое структурное разнообразие биологически активных веществ из морских грибов, а также возможность культивирования грибов в неограниченных количествах, являются основными факторами, которые поддерживают интерес к исследованиям метаболитов морских микроскопических грибов во всем мире в качестве соединений-лидеров для создания лекарственных средств.

Было показано, что ряд вторичных метаболитов морских грибов из Коллекции морских микроорганизмов ТИБОХ ДВО РАН, собранных в различных районах Мирового океана, увеличивают жизнеспособность кератиноцитов человека линии HaCaT в клеточной модели инфекционного поражения кожи при совместном культивировании кератиноцитов и бактерий *Staphylococcus aureus* ATCC 21027.



Кроме того, эти соединения подавляют рост бактерий *S. aureus* и образование биопленок, ингибируют активность бактериальных ферментов сортазы А и уреазы. Цитопротекторное действие изученных метаболитов морских грибов в клеточной модели кожной инфекции увеличивается за счет проявления ими противовоспалительных свойств, в том числе снижение в кератиноцитах уровня оксида азота (II). Также вторичные метаболиты морских грибов значительно ускоряют миграцию кератиноцитов HaCaT при их совместном культивировании с бактериями *S. aureus*.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности изучения этих соединений в качестве антибиотиков, в том числе препаратов для лечения инфицированных ран.

Работа поддержана грантом РФФ № 23-24-00471.

КОНТРАСТИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ КОМПОЗИТОВ ЛАНТАНОИДОВ ДЛЯ ЭНЕРГОЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Д.А. Шашурин¹, Е.В. Сулова², А.П. Козлов², В.А. Рожков³, Р.В. Соценский³, О.С. Медведев¹,
Г.А. Шелков³

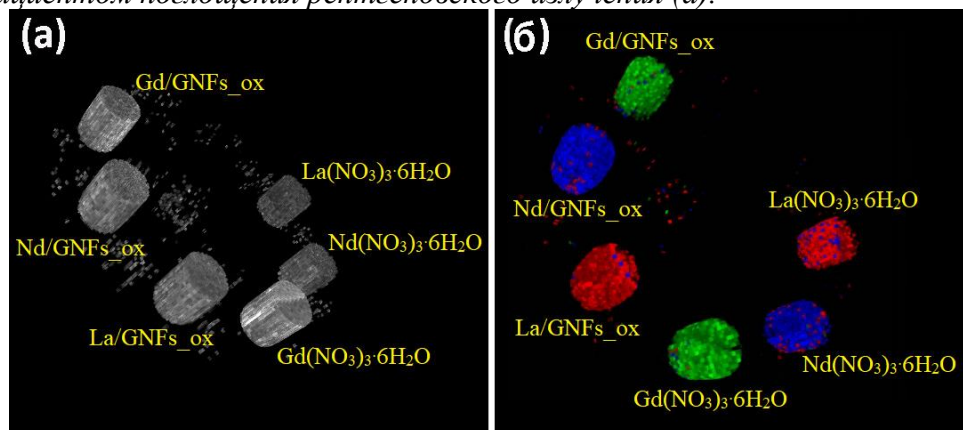
¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1, Москва, 119991, Российская Федерация; ² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, ул. Колмогорова, д. 1, стр. 3, Москва, 119234, Российская Федерация; ³ Объединённый институт ядерных исследований, ул. Жолио-Кюри, д. 6, г. Дубна, 141980, Российская Федерация; e-mail shashurin@mail.ru

Энергочувствительная компьютерная томография (ЭКТ) представляет собой новый рентгенологический метод, при котором томографическая реконструкция производится на основе не только среднего коэффициента поглощения рентгеновского излучения, но и его зависимости от энергии рентгеновских фотонов для каждого пикселя проекции. В результате ЭКТ позволяет проводить дифференциальную регистрацию различных химических элементов, входящих в состав исследуемого объекта, что открывает принципиально новые возможности для экспериментальных исследований и медицинской диагностики.

Для наиболее полного использования всех возможностей ЭКТ при проведении биомедицинских исследований необходимо использование контрастных агентов (КА), содержащих элементы с атомным числом более 28. Подобные КА могут использоваться как независимо, так и одновременно, что позволяет проводить сложные исследования с одновременной визуализацией нескольких видов структур, не реализуемые другими используемыми для исследований *in vivo* методами.

В настоящей работе представлены первые результаты разработки композитных КА на основе наночастиц Ln и функционализированных углеродных наноматериалов (УНМ). Описаны методы синтеза и результаты физико-химических анализов предложенных композитов, представлены результаты калибровочных экспериментов по их визуализации и разделения методом ЭКТ, а также представлены результаты пилотных ЭКТ-исследований с их использованием для контрастирования различных объектов (рис. 1).

Рис. 1. 3D-изображение фантома, содержащего Ln/УНМ (Ln = La, Nd, Gd). Показано, разделение композитов La (красный), Nd (синий) и Gd (зеленый) (б), обладающих сравнимым средним коэффициентом поглощения рентгеновского излучения (а).



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-15-00072).

ДИАЦЕТИЛИМИНОКСИЛЬНЫЙ РАДИКАЛ КАК СЕЛЕКТИВНЫЙ РЕАГЕНТ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

М.И. Шевченко,^{1,2} А.С. Будников,^{1,2} И.Б. Крылов,^{1,2} А.О. Терентьев^{1,2}

¹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ленинский просп. 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; ²Российский химико-технологический университет им.

Д.И. Менделеева, Миусская пл. 9, г. Москва, 125047, Российская Федерация;

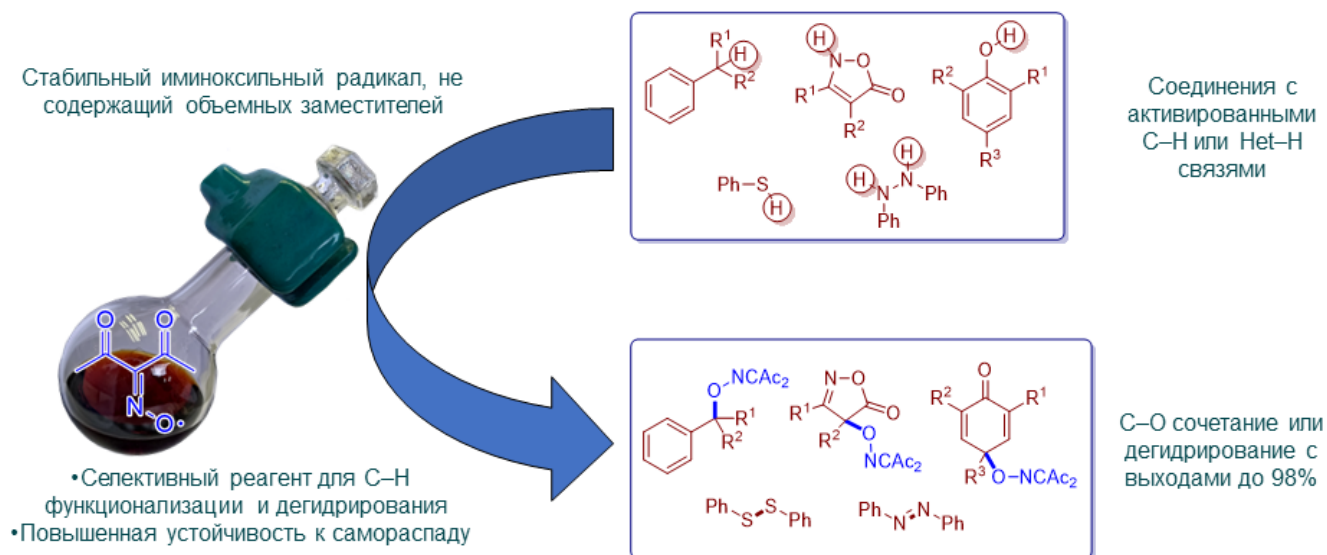
e-mail: mishashev4enko@yandex.ru

В настоящее время свободные радикалы находят все больше сфер применения в органическом синтезе, в частности, в реакциях окислительной функционализации. Примерами таких радикалов являются иминоксильные (оксимные) радикалы, которые нашли широкое применение во внутримолекулярных реакциях окислительной функционализации С-Н и С=С связей. Однако химические свойства оксимных радикалов мало изучены из-за нестабильности большинства представителей этого класса соединений 0,0.

Недавно нашей группой был получен новый стабильный оксимный радикал – диацетилиминоксил. Несмотря на отсутствие объемных заместителей, данный радикал может храниться в течение длительного времени в растворе при комнатной температуре 0.

В настоящей работе 0 диацетилиминоксил был предложен в качестве модельного радикального реагента для органического синтеза. Нами было проведено исследование реакционной способности диацетилиминоксильного радикала по отношению к субстратам, содержащим активированные С-Н и Het-Н связи: продемонстрировано, что диацетилиминоксил является активным и высокоселективным реагентом в реакциях отщепления атома водорода. Помимо этого, было показано, что диацетилиминоксил проявляет себя как эффективный перехватчик стабилизированных и стерически затрудненных С-центрированных радикалов, не перехватываемых стандартными радикальными ловушками, такими как ТЕМРО.

Работа ведется при поддержке гранта РФФ 21-13-00205.



Литература

[1] K. U. Ingold, The Only Stable Organic Sigma Radicals: Di-Tert-Alkyliminoxyls, in *Stable Radicals*, ed. R. G. Hicks, 2010, 231–244

[2] D. Lindsay, E. C. Horswill, D. W. Davidson and K. U. Ingold, // *Can. J. Chem.*, 1974, **52**, 3554–3556

[3] I. B. Krylov et al. // *Org. Chem. Front.*, 2017, **4**, 1947–1957

[4] A. S. Budnikov et al. // *Org. Chem. Front.*, 2023, **10**, 388-398

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОМУ ОПРЕДЕЛЕНИЮ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ СИСТЕМ

Н.Б. Шестопалова, Ю.А. Фомина

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, ул. Большая Казачья, 112, г. Саратов, 410012, Российская Федерация e-mail: shestopalovanb@yandex.ru

Отличительной особенностью современных лекарственных препаратов является сложный состав, затрудняющий проведение фармацевтического анализа с помощью спектрофотометрии. В настоящее время одним из перспективных направлений в анализе многокомпонентных систем является применение графических способов трансформации спектральных кривых с помощью дифференцирования и получения производных электронных спектров поглощения различных порядков. Применение этого подхода позволяет повысить селективность определения отдельных компонентов в смеси без предварительного разделения, а также снизить влияние фона [1].

Целью работы явилась оценка возможности производной спектрофотометрии для определения лекарственных веществ при совместном присутствии в многокомпонентных лекарственных препаратах.

В качестве объектов исследования были выбраны лекарственные препараты (ЛП), содержащие два действующих вещества (ДВ): «Папазол» (бендазола и папаверина гидрохлориды); «Ибуклин» (парацетамол и ибупрофен); «Парацетамол Экстратаб» (парацетамол и аскорбиновая кислота). Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре SHIMADZU UV-1800 (Япония) в кварцевых кюветах ($l=10$ мм) в интервале длин волн 200-600 нм. Оснащение спектрофотометра программным обеспечением UV-Probe 2.31 позволяет рассчитывать производные спектров поглощения различных порядков.

Установлено, что спектрофотометрическое определение индивидуальных компонентов в ЛП невозможно вследствие сильно перекрывающихся полос поглощения аналитов. В связи с этим, оценены возможности первой производной при «нулевом пересечении» для определения содержания выбранных ДВ при совместном присутствии в модельных растворах. Установлен диапазон концентраций компонентов, при котором соблюдается принцип аддитивности оптических плотностей. Изучено влияние шага дифференцирования при различной концентрации веществ на величину первой производной, соответствующей максимуму поглощения в спектре нулевого порядка. Определены значения «нулевых пересечений» первых производных спектров поглощения индивидуальных ДВ при оптимальном шаге дифференцирования. Оценена возможность применения производной спектрофотометрии для анализа ЛП и количественного определения ДВ с погрешностью не превышающей 10%.

Работа выполнена при финансовой поддержке Саратовского государственного медицинского университета в рамках научного проекта № SSMU-2022-012.

Литература

[1] Силаев Д.В., Шестопалова Н.Б., Фомина Ю.А., Русанова Т.Ю. //Определение синтетических пищевых красителей E110 и E124 при совместном присутствии методами Фирордта и производной спектрофотометрии // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. **2019**. Т.19. № 3. С. 257-267.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО БАРОРЕФЛЕКСА КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИЗУЧЕНИИ ВЕГЕТОТРОПНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

М.Э. Ширинян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА,
пр. Азатутян 26, г.Ереван, 0014, Республика Армения; e-mail: mshirinian@physiol.sci.am*

Разработка новых антигипертензивных средств является актуальной задачей, направленной на снижение смертности и инвалидизации населения всего мира от сердечно-сосудистых патологий. При этом постскрининговое изучение нового потенциального лекарственного препарата, проявившего высокую активность к одной из мишеней антигипертензивной терапии, представляет собой трудоемкий процесс, одной из основных целей которого является изучение механизма действия исследуемого средства и его дополнительных рецептор-опосредованных влияний на организм. Видится целесообразным создание комбинированных моделей доклинического исследования, таких как *in vivo & in silico*, с целью выявления большего числа фармакологических эффектов разрабатываемого лекарственного средства при меньшей ресурсоемкости. Поставленная задача сводится к поиску функциональной системы или регуляторного механизма, отражающего влияние исследуемого средства на по возможности большее число мишеней. В случае исследования антигипертензивных средств был выбран механизм нейрогенного контроля артериального давления – артериальный барорефлекс (АБР).

Целью работы является поиск и применение различий в характере влияния на чувствительность АБР (ЧБР) известных вегетотропных препаратов, действующих на разные звенья АБР, при доклиническом изучении свойств нового вегетотропного соединения.

Исследования проводились на 9 сериях (1 контрольная и 8 опытных групп, общей выборкой $n=60$) наркотизированных (нембутал, 40 мг/кг, в/б) белых беспородных крысах (240-270 г). Оценка ЧБР давалась в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств», вегетотропные препараты вводились однократно (в/в) за 10 минут до тестирования (Оксфордский метод): неселективный β -адреноблокатор (β -АБ) пропранолол (0,5 и 2 мг/кг), селективный α_2 -АБ идазоксан (1 мг/кг) и разработанные в НТЦОФХ НАН РА неселективный β -АБ с ВСА фобуфол (0,5 и 2 мг/кг), периферический α_2 -АБ бедитин (3 и 15 мг/кг), ганглиоблокатор ганглерон (3 мг/кг). В качестве вазоконстриктора был выбран фенилэфрин (ФЭ) в дозе 15 мкг/кг (в/в).

Результаты исследования показали, что при тестировании депрессорной функции АБР у групп на фоне β -АБ наблюдалась тенденция к уменьшению глубины брадикардии при усилении β -адреноблокирующей (АБ) активности на временном интервале [15"÷30"] и дозозависимое снижение кардиохронотропного ответа в интервале [0"÷10"] при наличии мембраностабилизирующего свойства. Регистрировалась неодинаковая гипертензивная реакция в ответ на введение ФЭ при разной реактивности выбранных препаратов к сосудистым α_1 -адренорецепторам (α_1 -АР) и пресинаптическим α_2 -АР. На фоне ганглерона наблюдалось увеличение ЧБР по сравнению с контрольной группой и в разной степени снижение ЧБР у остальных опытных групп. В ходе тестирования ЧБР на фоне фобуфола в дозе 0,5 мг/кг гипертензивный ответ не сопровождался изменениями ЧСС в течение всего наблюдаемого интервала времени [0"÷30"]. ЧБР на фоне фобуфола (0,5 мг/кг) была определена методом экстраполяции экспериментальных данных остальных 8 групп животных. С помощью тех же данных был разработан метод прогнозирования мембраностабилизирующего свойства у β -АБ.

Полученные данные обсуждаются в плане целесообразности применения наблюдаемых различий в характере влияния известных антигипертензивных средств на гипертензивную и кардиохронотропную реакции во время Оксфордского тестирования АБР в прогностических моделях при доклиническом изучении свойств новых вегетотропных соединений.

ВИСМУТ И ЕГО СОЕДИНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

***Ю.М. Юхин,¹ Е.С. Коледова,¹ Л.И. Щербакова,²
В.П. Щербаков,² А.А. Мосман,³ Е.Н. Толкачева³***

¹*Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Кутателадзе, д. 18, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация;* ²*Общество с ограниченной ответственностью «Брайт Вэй Индастриз», проспект Генерала Алексеева, д. 42, строение 1, г. Зеленоград, г. Москва, 124460, Российская Федерация;* ³*Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм», проспект Конституции, д. 11, г. Курган, 640008, Российская Федерация; e-mail: yukhin@solid.nsc.ru*

Соединения висмута используются в медицине на протяжении более двухсот лет для лечения широкого спектра заболеваний как внутренних органов, ушей, глаз, кожи, так и инфекционных, паразитических, венерических. Мировое потребление висмута составляет 17–21 тыс. тонн в год. При этом порядка 77 % висмута используется в виде соединений. В Государственном реестре лекарственных средств РФ в качестве фармацевтических субстанций зарегистрированы такие соединения как висмута трикалия дицитрат, субнитрат, субгаллат, субсалицилат висмута, ксероформ, диэтилентриаминпентауксусной кислоты висмутдинатриевая соль [1]. В данном сообщении представлена информация о вяжущих, обволакивающих и антацидных средствах, а также противосифилитических препаратах на основе соединений висмута. Указаны составы лекарственных средств, используемых как в России, так и за рубежом: висмута нитрата основного, препаратов Викалин, Викаир, Дерматол, Ксероформ, Бийохинол и Бисмоверол (Россия), а также Десмол (США), Де-Нол (Нидерланды) и Пилорид (Великобритания). Приведены сведения о висмуте и его соединениях, перспективных для использования в медицине, а также данные об их токсичности.

Рассмотрены вопросы получения висмута и его соединений высокой чистоты, используемых и перспективных для применения в медицине. Представлены данные по получению растворов солей висмута и гидролитической очистке висмутсодержащих азотнокислых растворов, обычно используемых в технологии соединений висмута, от примесных металлов. Описаны способы получения висмута азотнокислого пятиводного, основных нитрата, салицилата, галлата, карбоната, сукцината и фумарата, цитратов висмута, висмут-калий-аммоний цитрата, трибромфенолята, тартратов, бензоатов, лактата, этилендиаминацетатов, оксидов висмута, бийохинола и металлического висмута наноразмерного диапазона, используемых в качестве фармацевтических субстанций.

На опытно-производстве ИХТТМ СО РАН, имеющем Лицензию Минпромторга РФ на осуществление производства лекарственных средств, внедрена технология получения лекарственной субстанции висмута трикалия дицитрата, а также проводятся укрупненные испытания способов получения соединений висмута высокой чистоты для медицины. На ООО «Велфарм» построен цех для производства фармацевтических субстанций с целью импортзамещения лекарственных препаратов. Наряду с внедрением технологии висмут-калий-аммоний цитрата, в стадии разработки находится технология висмута субсалицилата для производства антидиарейного препарата типа «Десмол» (США). Планируется размещение производства других субстанций: висмута субнитрата, субкарбоната, субгаллата и цитрата [2].

Литература

- [1] Юхин Ю.М., Коледова Е.С., Логутенко О.А. Висмут и его соединения в медицине / М.: РАН, 2022. – с. 234, 85 ил.
- [2] Л.И. Щербакова, Ю.М. Юхин, В.П. Щербаков, А.А. Мосман, М.А. Мездрин, Е.С. Коледова Организация производства лекарственных субстанций на основе соединений висмута // Сборник тезисов докладов Пятой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021». – ВолгГМУ, Волгоград, 2021. – С. 195.

ОРГАНИЧЕСКИЕ ПЕРОКСИДЫ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

И.А. Ярёмченко¹, Ю.Ю. Белякова¹, П.С. Радулов¹, С.Б. Цогоева², А.О. Терентьев¹

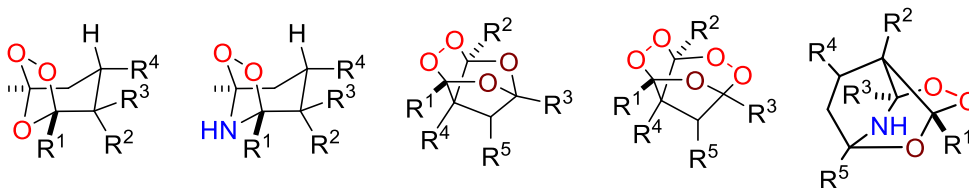
¹*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,*

Ленинский проспект 47, Москва, 119991, Россия, e-mail: yaremenko@ioc.ac.ru

²*Organic Chemistry Chair I and Interdisciplinary Center for, Molecular Materials (ICMM), Friedrich-Alexander University of, Erlangen–Nürnberg, Nikolaus Fiebiger-Straße 10, 91058 Erlangen, Germany*

В современной медицинской практике природный пероксид Артемизинин, его производные и синтетические аналоги являются важными противомаларийными препаратами. Недавно обнаружено, что синтетические пероксиды способны ингибировать как α -коронавирус NL63, β -коронавирус OC43, так и SARS-CoV-2 [1]. В последнее время активно развивается направление по созданию синтетических пероксидов с антипаразитарной и противораковой активностью.

В цикле работ нашей группы разработаны подходы к синтезу циклических пероксидов из карбонильных соединений и пероксида водорода [2-4]. Установлено, что циклические пероксиды проявляют противомаларийную активность и высокую цитотоксичность и селективность по отношению к раковым клеткам, а также фунгицидную активность по отношению к фитопатогенным грибам, поражающим стратегические сельскохозяйственные культуры.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-43-04417).

Литература

- [1] A.K. Ghosh, H. Miller, K. Knox, M. Kundu, K.J. Henrickson, R. Arav-Boger. *ACS Infect. Dis.* **2021**, 7(7), 1985-1995
- [2] G.d.P. Gomes, I.A. Yaremenko, P.S. Radulov, R.A. Novikov, V.V. Chernyshev, A.A. Korlyukov, G.I. Nikishin, I.A. Alabugin, A.O. Terent'ev. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 4955-4959.
- [3] I.A. Yaremenko, P.S. Radulov, M.G. Medvedev, N.V. Krivoschchapov, Yu.Yu. Belyakova, A.A. Korlyukov, A.I. Povaisky, A.O. Terent'ev, I.V. Alabugin. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (34), 14588–14607
- [4] I.A. Yaremenko, Yu.Yu. Belyakova, P.S. Radulov, R.A. Novikov, M.G. Medvedev, N.V. Krivoschchapov, A.A. Korlyukov, I.V. Alabugin, A.O. Terent'ev. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143 (17), 6634–6648
- [5] I.A. Yaremenko, Yu.Yu. Belyakova, P.S. Radulov, R.A. Novikov, M.G. Medvedev, N.V. Krivoschchapov, A.A. Korlyukov, I.V. Alabugin, A.O. Terent'ev. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144 (16), 7264–7282

ПОСТЕРНЫЕ ДОКЛАДЫ

IN-SILICO МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ ПРОИЗВОДНОГО ПРИРОДНОГО ФЕОСФЕРИДА А ДЛЯ МИШЕНЕЙ, СВЯЗАННЫХ С КИНАЗНЫМИ КАСКАДАМИ

В.В. Абзианидзе,¹ В.В. Кадочников,¹ Д.С. Супонина,¹ П.П. Бельтюков,¹ В.Н. Бабаков,¹ Д.В. Криворотов,¹ А.В. Гарабаджю²

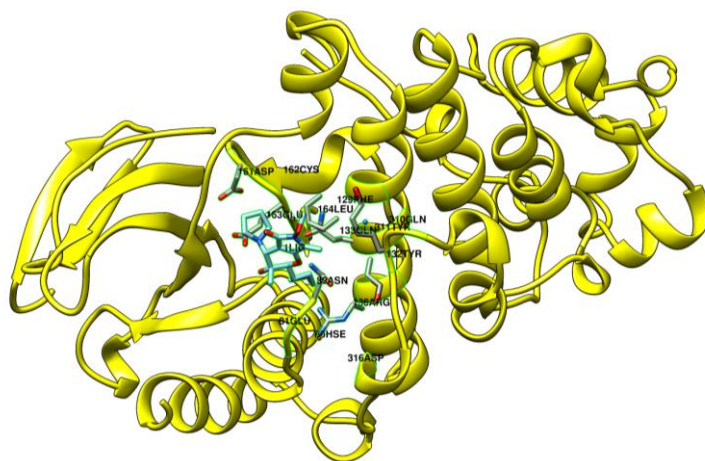
¹Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека" Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России), ст. Капитолово, корп. №93, г.п. Кузьмоловский,

Ленинградская область, 188663, Российская Федерация; e-mail: yvaavv@mail.ru

²Санкт-Петербургский государственный Технологический институт (Технический университет), 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 лит. А

По нашим данным, некоторые производные природного феосферид А активируют внутриклеточные стресс-активируемые сигнальные киназные каскады. В эксперименте на клетках эпидермоидной карциномы человека А431 показана индукция фосфорилирования и активация ERK 1/2 (pThr185/pTyr187), JNK (pThr183/pTyr185), и p38 (pThr180/pTyr182) [1].

Из списка киназ для моделирования выбраны такие белки, для которых в PDB имеются модели с хорошим разрешением и охватывающие почти всю аминокислотную последовательность. Выполнен докинг с использованием сервиса SwissDock (<http://www.swissdock.ch>) с молекулой AV-6 и другими лигандами с известными свойствами. Докинг осуществлён по всей доступной поверхности белка. Конвертация структур лигандов из формата sdf в mol2 выполнена с помощью доступного инструмента (<https://datascience.unm.edu/tomcat/biocomp/convert>). При моделировании взаимодействия AV-6 с мишенями в киназных каскадах показаны высокие значения изменения свободной энергии Гиббса на уровне около 9 ккал/моль для некоторых белковых мишеней.



По результатам моделирования взаимодействия AV-6 in silico с белками, принимающими участие в реализации эффектов внутриклеточных киназных каскадов, можно говорить о возможности прямого связывания с этими белковыми мишенями. Ранее описанные эффекты, связанные с киназными каскадами, выявленные на клеточных моделях in vitro, также могут быть обусловлены прямым воздействием AV-6 на эти мишени.

Литература

- [1] Abzianidze, V., Moiseeva, N., Suponina, D., Zakharenkova, S., Rogovskaya, N., Laletina, L., Holder, A.A., Krivorotov, D., Bogachenkov, A., Garabadzhiu, A., et al. Natural Phaeosphaeride A Derivatives Overcome Drug Resistance of Tumor Cells and Modulate Signaling Pathways // *Pharmaceuticals* 2022, 15, 395.

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ N-КОНЦЕВЫЕ ФРАГМЕНТЫ ГАЛАНИНА КАК ПРОТОТИПЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОСОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Д.В. Авдеев, А.А. Тимошин, В.З. Ланкин, М.В. Сидорова, О.И. Писаренко

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика
Е.И. Чазова» Минздрава России, 3-я Черепковская 15А, г.Москва, 121552, Российская
Федерация;*

e-mail: mityaavdeev93@mail.ru

Нейропептид галанин участвует в регуляции сердечно-сосудистой системы, метаболизма и функции сердца, активируя трансмембранные рецепторы кардиомиоцитов GalR1-3. N-концевые фрагменты галанина (2-11) и (2-15), снижают апоптоз и уменьшают образование активных форм кислорода (АФК) в митохондриях при гипоксии/реоксигенации изолированных кардиомиоцитов крысы, а также улучшают метаболическое и функциональное восстановление сердца при моделировании ишемии и реперфузии (ИР) ex vivo и in vivo. Эти свойства предполагают возможность использования пептидов галанина для уменьшения повреждений сердца. Методом автоматического твердофазного синтеза пептидов синтезированы модифицированные N-концевые фрагменты галанина (2-11) и (2-15) с улучшенными физико-химическими свойствами (протеолитическая стабильность и растворимость). Их структура подтверждена ¹H-ЯМР спектроскопией и MALDI-TOF масс-спектрометрией. Изучено влияние этих пептидов при ИР сердца крыс in vivo на размеры острого инфаркта миокарда, образование АФК, активность маркеров некроза в крови, метаболическое и антиоксидантное состояние зоны риска левого желудочка и гемодинамические показатели. Наибольшая эффективность обнаружена у пептида WTLNSAGYLLGPRAN (G), представляющего последовательность галанина (2-13), дополненную природным дипептидом карнозин. У крыс с доксорубин-индуцированной кардиомиопатией G уменьшал систолическую дисфункцию и кардиотоксичность, улучшал метаболическое состояние миокарда и снижал структурно-морфологические повреждения сердца. Эти эффекты сопровождались снижением перекисного окисления липидов вследствие увеличения активности Cu,Zn-супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в поврежденном сердце и улучшением энергетического обеспечения кардиомиоцитов. Совместное введение селективного ингибитора рецепторов GalR2 M871 и G отменяло защитное действие G на ишемизированный миокард. Результаты свидетельствуют о перспективности изучения свойств и механизмов действия синтетических пептидных лигандов рецепторов галанина GalR2, представляющих потенциальную основу для разработки лекарственных средств.

ФОТОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ БЕНГАЛЬСКОГО РОЗОВОГО В ПРИСУТСТВИИ ХИТОЗАНА И АМФИФИЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ

Н.А. Аксенова^{1,2}, А.С. Курьянова¹, М.А. Савко¹, В.В. Кардунян¹, А.Б. Соловьева¹

¹ФИЦ химической физики им. Н.Н.Семенова РАН;²Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Антибактериальная фотодинамическая терапия (АФДТ) или фотоактивируемая инактивация патогенных микроорганизмов – перспективный малоинвазивный метод лечения локальных воспалительных процессов. Достоинством АФДТ по сравнению с традиционной антибиотикотерапией является отсутствие развития устойчивости штаммов бактерий к фотосенсибилизаторам (ФС). Помимо порфириновых и хлориновых ФС в последнее время в клинической практике АФДТ применяются ароматические красители, в частности, бенгальский розовый (БР), генерирующий при возбуждении синглетный 1O_2 кислород. БР является эффективным ФС-препаратом при лечении заболеваний полости рта. Основные преимущества БР – это высокий квантовый выход генерации 1O_2 ($\Delta=0,76$), наличие собственной бактерицидности, а также низкая стоимость препарата. Однако в связи с высокой гидрофобностью структуры анионный краситель БР склонен к образованию прочных агрегатов с невысокой ФС-активностью. Кроме того, вследствие электроотрицательности БР практически не проникает через клеточную мембрану бактерий, поверхность которых заряжена отрицательно. Для улучшения проникновения БР внутрь клетки можно использовать краситель в комплексе с катионным полимером.

В данной работе в качестве такого полимера был выбран хитозан (ХТЗ) и было изучено влияние ХТЗ на фотосенсибилизирующую активность БР в генерации синглетного 1O_2 кислорода в реакции фотоокисления триптофана, в присутствии и отсутствии амфифильных, АП, полимеров (плюроник F108 и поливинилпирролидон, ПВП) в фосфатно-солевом буфере (PBS). Функциональные свойства красителя в отсутствие и в присутствии полимеров были изучены в реакции фотоокисления триптофана, которая является тестовой реакцией для выявления активности ФС в процессах генерации синглетного кислорода в воде. Процессы фотоокисления были охарактеризованы эффективными константами скорости, k_{eff} .

В работе показано, что в присутствии хитозана активность БР снижается, однако введение АП позволяло повышать значения k_{eff} фотоокисления. На основании данных, полученных методами оптической и флуоресцентной спектроскопии, сделаны выводы о возможных взаимодействиях полимерных компонентов системы с красителем и влиянии таких взаимодействий на функциональную активность БР. Так, было сделано предположение, что взаимодействие поликатиона хитозана с красителем происходит при одновременном переходе БР в неактивную лактонную форму и агрегации (было выявлено, что в присутствии ХТЗ интенсивность полосы флуоресценции и оптическая плотность полос поглощения уменьшаются без их заметных сдвигов). В то время как добавление АП приводит к повышению оптической плотности полос поглощения и интенсивности полосы флуоресценции, а также батохромным сдвигам полос, что указывает на взаимодействие красителя с АП, снижающее вероятность взаимодействия БР с хитозаном. Для выявления особенностей межмолекулярных взаимодействий бенгальского розового с полимерами разной химической природы – амфифильными полимерами и полисахаридом в водных/буферных растворах было изучено влияние ПВП, плюроника F108 и хитозана на величину степени анизотропии флуоресценции БР в водном и PBS растворах. Показано, что в присутствии полимеров наблюдается рост анизотропии флуоресценции БР (т.е. снижение подвижности красителя), прежде всего, в растворах с ПВП, что свидетельствует о наличии заметного взаимодействия красителя с амфифильным полимером.

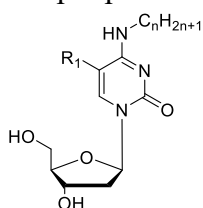
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-23-00409).

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ N⁴-АЛКИЛЦИТИДИНОВ

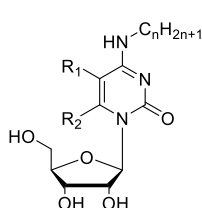
Л.А. Александрова^a, М.В. Ясько^a, Д.А. Макаров^a, И.А. Оскольский^a, И.Л. Карпенко^a,
О.В. Ефременкова^b, Б.Ф. Васильева^b, Д.А. Авданина^c, Г.К. Нураева^c, А.А. Ермолюк^c,
А.А. Жгун^c, С.Н. Кочетков^a

^aИнститут молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32; ^bНаучно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Россия, 119021, Москва, ул. Большая Пироговская, 11; ^cФИЦ Биотехнологии РАН, Институт Биоинженерии, 119071, г. Москва, Ленинский проспект, 33, стр. 2

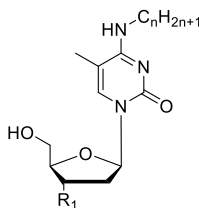
В настоящее время остро стоит проблема создания принципиально новых лекарств, действующих на новые мишени патогенов и активных в отношении резистентных штаммов микроорганизмов.



(1) n=8, 10, 12, 14
R₁ = H, CH₃



(2) n=8, 10, 12, 14
R₁ = H, R₂ = CH₃
R₁ = CH₃, R₂ = H



(3) n= 10, 12
R₁ = N₃, NH₂, NHC₂H₅,
NH(CH₃)₂, N(C₂H₅)₂

С целью поиска новых ингибиторов патогенных бактерий и грибов нами синтезирован набор N⁴-производных цитидина, несущих протяженные N⁴-алкильные группы и, в ряде случаев, дополнительные модификации **1-3**.

Производные **1-3** продемонстрировали активность в отношении *Mycobacterium smegmatis* и некоторых грамположительных бактерий, в том числе лекарственно устойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* (МПК= 50 – 200 мкМ), сравнимую с активностью ряда антибиотиков, применяемых в медицине. Наиболее перспективными являются малотоксичные нуклеозиды **1** (n=12,14, R=CH₃), проявляющие высокую ингибирующую активность не только в отношении грамположительных бактерий, но и мицелиальных грибов, способных, в том числе, повреждать произведения искусства, например, темперную живопись. В этом случае ингибирующая рост грибов концентрация находится в диапазоне 0,5-3 мМ. Замена 3'-гидроксильной группы на amino-, аминоэтил- и диалкиламиногруппы (**3**) значительно усиливает противогрибковую активность, особенно в отношении рода *Aspergillus*. Ряд соединений **3** (R=NH₂, NHC₂H₅ или N(CH₃)₂) оказались способными полностью ингибировать рост всех протестированных плесеней (в концентрации 0,7 мМ), ранее выделенных из зараженных экспонатов Государственной Третьяковской галереи в Москве. Такие соединения перспективны для использования в качестве антисептиков для защиты произведений искусства от плесневых грибов.

3'-Модифицированные N⁴-алкил-5-метил-2',3'-дидезоксицитидины **3** также проявляют активность в отношении грамположительных бактерий и микобактерий. К сожалению, их высокая цитотоксичность не позволяет рассматривать их в качестве потенциальных антибактериальных препаратов. Однако цитотоксичность не является проблемой для их применения на произведениях искусства. Поскольку наши соединения обладают широким спектром активности против значительного числа микроорганизмов, они могут быть важным средством профилактической обработки и научной реставрации темперных и масляных картин на холсте в качестве биоцидного покрытия.

Литература

- [1] Alexandrova et al, Eur. J. Med. Chem., 2021, 215
[2] Alexandrova et al, *New Journal of Chemistry*, 2022, **46**, 5614

РОЛЬ ФАКТОРА ИНИЦИАЦИИ ТРАНСЛЯЦИИ 4F В ПРОЦЕССЕ ТЕРМИНАЦИИ ТРАНСЛЯЦИИ ЭУКАРИОТ

***В. Аль Шейх*^{1,2}, *Е. Шувалова*¹, *Е. Алкалаева*^{1,2}**

¹*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва*

²*Московский физико-технический институт, Москва*

Трансляция белков представляет собой сложный механизм, который проходит в основном в три этапа (инициация, элонгация и терминация), каждый из которых регулируется набором определенных белковых факторов. Один из таких факторов у эукариот - это фактор инициации трансляции 4F (eIF4F), играющий одну из основных ролей в инициации трансляции. eIF4F состоит из трех субъединиц: eIF4A, eIF4E и eIF4G. Эти субъединицы имеют разные функции: eIF4A является РНК хеликазой, которая разворачивает вторичную структуру мРНК, eIF4E связывается с 5'-кэпом, а eIF4G является каркасом для всего белкового комплекса. Известно, что eIF4G взаимодействует как с eIF4E, связанным с 5'-концом мРНК, так и с поли(А)-связывающим белком (РАВР), связанным с 3'-концом мРНК, который принимает участие в терминации трансляции. Таким образом, eIF4F является связующим звеном между противоположными концами транслируемой матрицы и способствует образованию замкнутой структуры на мРНК (closed-loop структуры). В связи с этим, мы предположили, что eIF4F может участвовать в терминации трансляции в дополнение к своей роли в инициации.

Для проверки данной гипотезы, eIF4F, как и отдельные его субъединицы были протестированы в чистой модельной системе терминации трансляции. Терминация опосредована работой фактора eRF1, который отвечает за распознавание стоп кодона и индуцирует гидролиз пептидил-тРНК, а также ГТФзой eRF3, которая стимулирует фактор eRF1. Полученные данные показали, что eIF4F стимулирует формирование терминационного комплекса, а также высвобождение пептида из рибосомы. Кроме того, были протестированы комбинации eIF4G, eIF4A и eIF4E, чтобы проверить вклад каждой субъединицы комплекса в активацию терминации трансляции. Данные показали, что eIF4E сам по себе не влияет на высвобождение пептида из рибосомы, однако eIF4A значительно стимулирует этот процесс. Следовательно, можно сделать вывод, что фактор инициации eIF4F напрямую участвует в терминации трансляции эукариот за счет совместной работы eIF4G и eIF4A.

Данная работа была поддержана грантом РФФ № 22-14-00279.

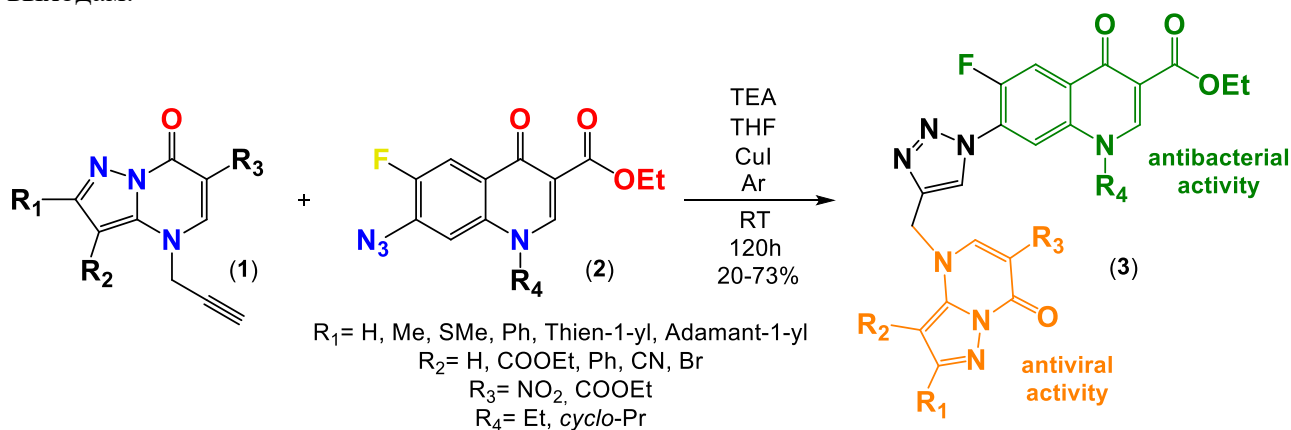
ХИМЕРНЫЕ МОЛЕКУЛЫ НА ОСНОВЕ АЗОЛОАЗИНОВ И ФТОРХИНОЛОНОВ

С.В. Андров, К.В. Саватеев, С.К. Котовская, В.Л. Русинов

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19; e-mail: sergio.androv@gmail.com

Одним из перспективных направлений в медицинской химии на сегодняшний день является поиск соединений, которые могут оказывать полезный биологический эффект путем действия сразу на несколько мишеней, иными словами – мультитаргетных соединений. Данный подход получил существенное развитие в последние годы, в первую очередь, по причине того, что многие заболевания развиваются через несколько несвязанных между собой механизмов. В этом отношении стоит особенно выделить проблематику терапии септических состояний - сепсис, как и многие тяжелые формы гриппа или клещевого энцефалита, зачастую сопровождается как вирусными, так и бактериальными поражениями, что требует для успешной терапии применения препаратов с различными механизмами действия [1]. Таким образом, поиск мультитаргетных соединений, совмещающих остатки, обладающие антибактериальной и противовирусной активностью, выглядит привлекательно для борьбы с указанными патологиями.

Ранее нами был предложен метод синтеза гибридных молекул с потенциальным двойным механизмом биологического действия на основе известных фторхинолонов и новых азолазинов с расщепляемым линкером [2]. В данной работе данная методология была расширена и созданы подходы к получению гибридных молекул с нерасщепляемым ковалентным спейсером. Для этого была использована атом-экономная реакция азид-алкинового циклоприсоединения между ацетиленсодержащими пиразолопиримидинами (1) и азидофторхинолонами (2). Было обнаружено, что наиболее удобным растворителем для проведения процесса является ТГФ, основанием – триэтиламин, катализатором – CuI. При этом, как и ожидалось, проведение реакции в инертной атмосфере (аргон) приводит к более высоким выходам.



Структура полученных гибридов (3) была подтверждена с помощью ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, ИК спектроскопии, элементного анализа. Стоит отметить, что предварительные результаты докинга полученных гетероциклов в отношении активного сайта главной протеазы вируса SARS-CoV-2 показали перспективность исследования данных соединений на противовирусную активность.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2023-0021 (H687/42Б.325/23).

Литература

- [1] A. Rhodes, L.E. Evans, W. Alhazzani, M.M. Levy, M. Antonelli, R. Ferrer, A. Kumar // *Intensive Care Med*, 2017, 43, 304.
 [2] K.V. Savateev, P.A. Slepukhin, S.K. Kotovskaya, V.N. Charushin, V.L. Rusinov, O.N. Chupakhin // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2021, 57, 143.

ВЛИЯНИЕ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО (*CICHORIUM INTYBUS L.*) ТРАВЫ ЭКСТРАКТА СУХОГО НА ГЕНЕРАТИВНУЮ ФУНКЦИЮ САМЦОВ КРЫС

А.Н. Бабенко, Л.В. Крепкова

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

Несмотря на широкий арсенал гепатопротекторных препаратов на современном фармацевтическом рынке, проблема разработки и внедрения в практику новых эффективных и малотоксичных растительных лекарственных средств отечественного производства является актуальной. Одним из таких перспективных растений для создания на его основе лекарственных средств указанной активности является цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus L.*). В ФГБНУ ВИЛАР из травы цикория обыкновенного получен экстракт сухой (ЦОТЭС), химический состав которого представлен гидроксикоричными кислотами: цикориевая, хлорогеновая, кафтаровая, изохлорогеновая А, кофейная; оксикумаринами: эскулетин и цикориин и флавоноидами: изокверцетин, астрагалин и рутин. Стандартизацию ЦОТЭС проводили по содержанию фенольных соединений, в пересчете на цикориевую кислоту, количество которых в экстракте содержалось не менее 2%.

Целью нашего исследования являлось изучение влияния ЦОТЭС на генеративную 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. Количество новорожденных в помете и масса их тела во всех экспериментальных группах статистически значимо не различались, а индекс выживаемости на протяжении 21 дня их постнатального развития составил 100%. Физическое развитие крысят всех экспериментальных групп проходило однотипно и соответствовало физиологической норме.

Обследование потомства, полученного от крыс-самцов, которым до спаривания с интактными животными вводили цикория обыкновенного травы экстракт сухой в обеих исследуемых дозах, в тестах «избегание обрыва», «переворачивание на плоскости», «отрицательный геотаксис» и «открытое поле» 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. Полученные данные подтверждаются увеличением уровня тестостерона в крови животных всех опытных групп (100 мг/кг – $23,12 \pm 2,3^*$ нмоль/л; 500 мг/кг – $24,52 \pm 1,5^*$ нмоль/л; 1000 мг/кг – $27,72 \pm 2,7^*$ нмоль/л; контроль – $10,21 \pm 2,2$ нмоль/л; (* $p < 0,05$). Продолжительность движения и число патологических форм сперматозоидов у всех опытных групп находились на уровне контроля.

Таким образом, цикория обыкновенного травы экстракт сухой, полученный в ВИЛАР, не оказывал токсического действия на репродуктивную функцию крыс-самцов, стимулировал процесс сперматогенеза при введении в испытанных дозах. Полученный экстракт не снижал индексов плодовитости и беременности животных, количество новорожденных в помете, их выживаемость и физическое развитие.

ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ СИТАГЛИПТИНА С АМИНОГУАНИДИНОМ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НАРУШЕНИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Научный центр инновационных лекарственных средств, ул. Новороссийская, 39, г. Волгоград,
400087, Российская Федерация; e-mail: mbfdoc@gmail.com*

Количество зарегистрированных в России пациентов с сахарным диабетом (СД) на начало 2021 г. составляло почти 4,8 млн человек, при этом в мире по оценкам IDF эта цифра превысила 536 млн человек в 2021 г. и по ее прогнозам к 2045 г. это число увеличится на 46%, достигнув 783,2 млн. Низкая доступность современных гипогликемических лекарственных средств является одной из причин роста распространенности СД. Современные рекомендации по терапии СД указывают на целесообразность раннего начала лечения с использованием рациональных комбинаций, а также отмечают важность профилактики сосудистых осложнений СД [1,2]. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) обладают умеренной гипогликемической активностью и часто используются для создания рациональных комбинаций гипогликемических препаратов. Отличительной особенностью препаратов с инкретиновой активностью является ряд плеiotропных эффектов, связанных со снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений СД.

В рамках поиска средств профилактики сосудистых осложнений СД аминокуганидин ранее исследовался в качестве антигликирующего агента и препарата для лечения диабетической нефропатии. Однако клинические испытания аминокуганидина были прекращены на III фазе из-за соображений безопасности. Однако терапевтический потенциал аминокуганидина представляет интерес в рамках разработки новых патогенетических подходов для лечения СД и его осложнений путем создания рациональных комбинаций. Для этого целесообразно изучить потенциал комбинации средства с инкретиновой активностью, улучшающего функцию β -клеток и ингибитора iNOS аминокуганидина, способного снизить аутоагрессию иммунной системы в отношении β -клеток при СД, а также обладающий свойствами антигликирующего агента.

У животных с ожирением и СД было отмечено гипогликемическое действие ситаглиптина и его комбинации с аминокуганидином. Ожирение и инсулинорезистентность вызывают каскад реакций общим звеном которых является системное воспаление с повышением секреции провоспалительных цитокинов, что ускоряет повреждение β -клеток и трансформацию СД 2 типа в 1. Применение аминокуганидина в сочетании с ситаглиптином может значительно влиять на различные патогенетические звенья, инициируемые гипергликемией снижать уровень системного воспаления за счёт ингибирования активности iNOS и ее роли в деструкции β -клеток.

Комбинированное применение ситаглиптина и аминокуганидина повышает противодиабетическое действие отдельных компонентов, препятствуя развитию СД после введения аллоксана при профилактическом введении, снижая выраженность углеводных нарушений после курсового введения дексаметазона, замедляя прогрессирование стрептозотоцин-никотинамидного СД и снижая уровень гликемии у животных с генетической предрасположенностью к СД и ожирению. Комбинация ситаглиптина с аминокуганидином может стать основой разработки нового перспективного подхода к лечению СД и его осложнений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 20-75-10013.

Литература

- [1] I.N. Tyurenkov et al. // *Frontiers in Endocrinology*. – 2018. – Vol. 9. – P. 543. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00543>
- [2] Д.В. Куркин и др. // *Фармация и фармакология*. – 2022. – Т. 10 № 2. С. 130-153. doi: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-2-130-153>

ГЕТЕРОМЕТАЛИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСЫ СЕРЕБРА С ЛИМОННОЙ КИСЛОТОЙ И 4,4'-ВРУ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Баравиков Д.Е.^{1,2}, Луценко И.А.¹, Долгушин Ф.М.¹, Еременко И.Л.¹

¹ Институт общей неорганической химии им. Н.С Курнакова РАН, Ленинский просп.. 31, г. Москва, 119991, Российская Федерация; ² Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеев, Миусская пл. 9, г. Москва, 125047, Российская Федерация; e-mail: dbbaravikov@gmail.com

Создание новых более активных, менее токсичных (селективных) лекарственных средств мультитаргетной направленности является одной из значимых задач химии, биологии и медицины. В этом аспекте использование координационных соединений может стать альтернативным способом решения данной проблемы^{1,2}. Как известно, комплексы металлов (Fe, Pt, Co, Zn, Cu, Au и др.) являются эффективными препаратами для лечения различных заболеваний.

Одним из таких металлов является серебро, которое обладает широким спектром антибактериальной активности, но в индивидуальном состоянии токсичен для живых клеток. В то время как координационно связанное серебро обладает заметно меньшей токсичностью. Повышения активности и снижение токсичности достигается при варьировании лигандов, например, карбоновых кислот с биологически активными фрагментами (лимонная кислота, фуран и т.д.) и N-донорных оснований (аммиак, пиридин, фенантролин и т.д.). Были синтезированы новые гетерометаллические комплексы серебра с лимонной кислоты и 4,4'-bpy ($[Ag_3(4,4\text{'-bpy})_3Citron]_n$ (**1**), $\{[Ag_2(4,4\text{'-bpy})_2][Zn_2(Citr)_2]\}_n$ (**2**), $\{[Ag_4(4,4\text{'-bpy})_4][Fe_3O(Citr)_3]\}_n$ (**3**), $\{[Ag_4(4,4\text{'-bpy})_4][Mg(Citr)_2]\}_n$ (**4**)). Строение выделенных соединений охарактеризовано методом РСА (рис. 1 а, б).

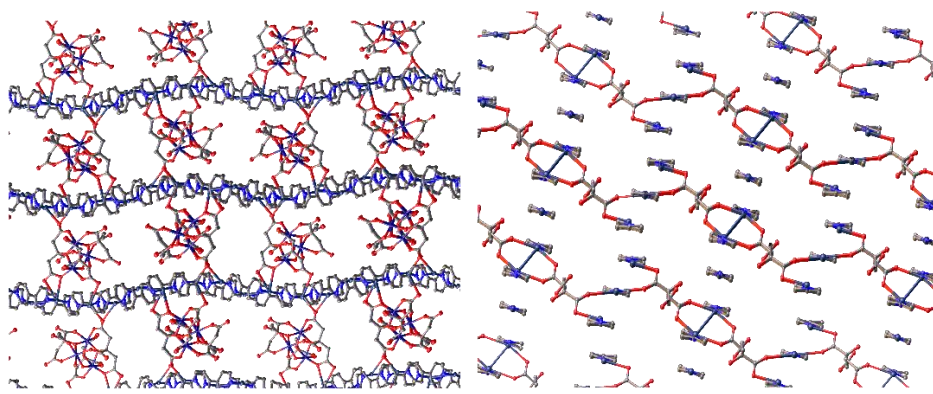


Рис. 1. а) Фрагмент упаковки комплекса $\{[Ag_4(4,4\text{'-bpy})_4][Fe_3O(Citr)_3]\}_n$ (**3**), атомы водородов опущены для ясности. **б)** Фрагмент упаковки комплекса $[Ag_3(4,4\text{'-bpy})_3Citron]_n$ (**1**), атомы водородов опущены для ясности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-13-00175).

Литература

- [1] Lutsenko I.A., Baravikov D.E., Koshenskova et. al. // RSC Advances. 2022. V. 12. P. 5173–5183.
[2] Lutsenko I.A., Yambulatoev D.S., Kiskin M.A. et. al. // Chem. Select. 2020. V. 5. P. 11837–11842.

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ МИКРОБИОТЫ СЛИЗИСТОЙ НОСА ВЕНГЕРСКОЙ ДОМАШНЕЙ СВИНЬИ

А.А. Баранова^{1,2} Ю.В. Закалюкина,^{4,5} А.П. Тюрин,¹ В.В. Коршун,^{1,2} О.А. Белозерова,¹
М.В. Бирюков,^{2,3} С.С. Терехов,¹ В.А. Алферова¹

¹Институт биоорганической химии им М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова;

²НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе;

³Биологический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова

⁴Факультет почвоведения МГУ им. М.В. Ломоносова

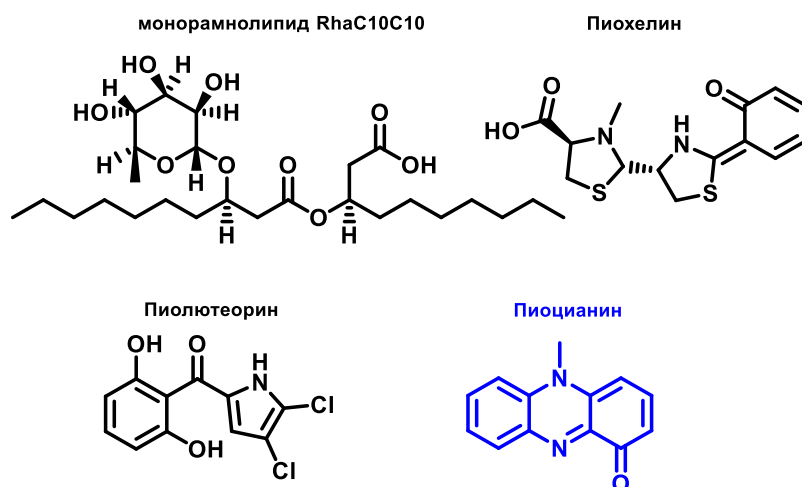
⁵Научный центр трансляционной медицины НТУ «Сириус»

e-mail: anjabaranowa@list.ru

Симбионты млекопитающих представляют собой перспективные потенциальные источники биоактивных молекул с ценными фармацевтическими свойствами [1]. Адаптация к условиям таких специфических экониз способствует отбору штаммов с нетоксичными для млекопитающих вторичными метаболитами.

Зимой 2022 года были взяты образцы слизистой микрофлоры пяточка Венгерской домашней свиньи (венг. *Mangalica*). В результате посева были получены образцы индивидуальных 18 культур. Среди них обнаружили редкие виды микроорганизмов: редкий вид актиномицетов *Nocardiosis alba*; дрожжи вида *Rhodotorula frigidialcoholis* и грамположительную бактерию *Arthrobacter psychrochitiniphilus* (впервые выделенные в Антарктиде психрофилы); а также гриб вида *Chaetomium anastomosans* (фитопатоген сахарного тростника).

Скрининг выявил выраженную антибиотическую активность широкого спектра (в отношении грамположительных бактерий (*Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853), дрожжей (*Candida albicans* CBS 8837) у штамма SM-11 (*Pseudomonas aeruginosa*). Антибиотическая активность штамма была обусловлена продукцией трех известных антибиотиков: пиолотеорина, пиохелина и монорамнолипида RhaC10C10. При исследовании антагонистической активности методом двойных культур, штамм SM-11 *P. aeruginosa* в ответ на тест-культуру *E. coli* ATCC 25922 начал вырабатывать синий флуоресцирующий пигмент, который был идентифицирован как известный токсин пиоцианин.



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

Литература

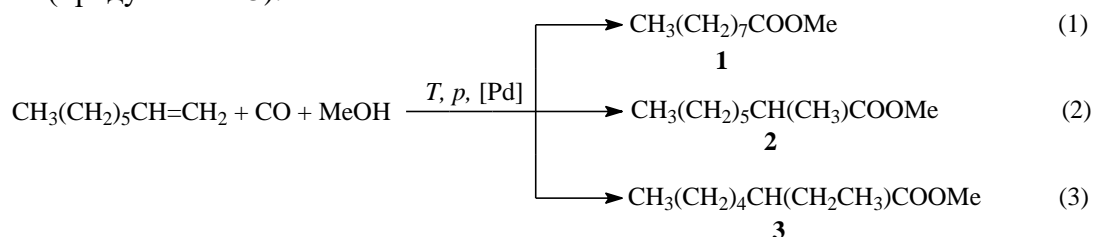
[1] Lewis, K. *Cell* **2020**, *181*, 29–45, [10.1016/j.cell.2020.02.056]

СИНТЕЗ МЕТИЛПЕЛАРГОНАТА МЕТОКСИКАРБОНИЛИРОВАНИЕМ ОКТЕНА-1

Н.Т. Севостьянова, С.А. Баташев, А.М. Демерлий

*Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого, пр. Ленина, д. 125,
г. Тула, 300026, Российская Федерация; e-mail: tulapharma@gmail.com*

Алкоксикарбонилирование ненасыщенных соединений спиртами и СО открывает возможности одностадийного синтеза сложных эфиров из доступных реагентов. Наиболее активными и селективными по продуктам линейного строения являются гомогенные каталитические системы, состоящие из соединений палладия, органофосфиновых промоторов и сильных протонных кислот. Объектом исследования в данной работе являлся синтез метилпеларгоната (продукт **1**), представляющего интерес в качестве возможного полупродукта при получении ванилиламида пеларгоновой кислоты – физиологически активного компонента лекарственных мазей «Финалгон», «Капсикам» и т.п. В метоксикарбонилировании октена-1 использовались Pd-фосфиновые системы с *p*-толуолсульфокислотой (TsOH) в качестве сокатализатора. Реакция осложнялась образованием побочных продуктов разветвленного строения (продукты **2** и **3**):



Сильная кислота в составе каталитической системы необходима для образования гидридных палладиевых комплексов – ключевых интермедиатов гидридного механизма алкоксикарбонилирования, который в настоящее время доказан для подавляющего большинства этих процессов [1, 2]. Слабокоординирующие анионы сильных Н-кислот (в том числе используемой нами TsOH) оказывают дополнительное стабилизирующее действие на Pd-фосфиновые комплексы, склонные к образованию палладиевой черни под действием восстанавливающих агентов, например CH₃OH. Однако под действием TsOH протекает изомеризация октена-1 в октен-2, в результате метоксикарбонилирования которого образуется побочный продукт **3**. В этой связи важным аспектом разработки процесса синтеза метилпеларгоната является минимизация количеств кислоты-сокатализатора.

Метоксикарбонилирование октена-1 изучали в реакторе из диамагнитной нержавеющей стали под давлением СО при перемешивании с помощью магнитной мешалки. Пробы реакционной массы, отбираемые в ходе каждого опыта, анализировали методом ГЖХ. В результате систематических исследований влияния температуры, давления СО и концентрации реагентов и компонентов каталитических систем Pd(PPh₃)₂Cl₂ – PPh₃ – TsOH и Pd(OAc)₂ – PPh₃ – TsOH были установлены оптимальные условия достижения наибольших выходов продукта **1**. Так, в случае первой каталитической системы оптимальное соотношение концентраций ее компонентов составило C(Pd(PPh₃)₂Cl₂):C(PPh₃):C(TsOH)=1:4,4:54 при осуществлении процесса в среде метанол-ацетон при 105 °С и давлении СО 2,1 МПа. В другом случае удалось снизить количество TsOH, оптимальное соотношение компонентов каталитической системы составило C(Pd(OAc)₂):C(PPh₃):C(TsOH)=1:6:1 в среде толуола при 80 °С и давлении СО 0,5 МПа.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта правительства Тульской области в сфере науки и техники (договор ДС/140 от 22.07.2022).

Литература

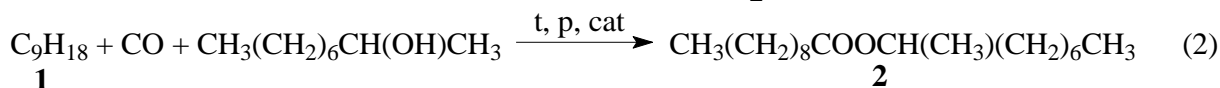
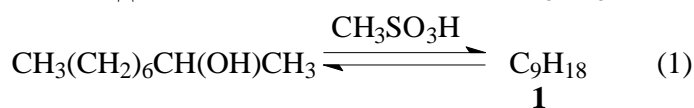
- [1] A. Vavasori, L. Toniolo, G. Cavinato // J. Mol. Catal. A.: Chem. – **2003**. – Vol. 191. – P. 9–21.
[2] J. Li, W. Ren, J. Dai, Y. Shi // Org. Chem. Front. – **2018**. – Vol. 5. – P. 75–79.

СИНТЕЗ 2-НОНИЛДЕКАНОАТА ИЗ 2-НОНАНОЛА И СО

С.А. Баташев, Н.Т. Севостьянова, А.С. Родионова

Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого, пр. Ленина, д. 125,
г. Тула, 300026, Российская Федерация; e-mail: tulapharma@gmail.com

Сложные эфиры декановой кислоты представляют интерес как полупродукты в синтезе лекарственных субстанций, в частности деканоата тестостерона. Традиционный метод получения сложных эфиров основан на этерификации карбоновых кислот спиртами, как правило, при кислотном катализе. Основные недостатки этого процесса связаны с необходимостью синтеза труднодоступных карбоновых кислот и обратимым характером этерификации. Одним из актуальных путей получения кислородсодержащих органических соединений является карбонилирование с использованием СО. Так, алкоксикарбонилирование линейных алкенов спиртами и СО приводит к образованию изомерных сложных эфиров. При использовании высоко эффективных гомогенных палладиевых каталитических систем процесс можно осуществить в мягких условиях с высокими выходами целевых сложных эфиров. Некоторые спирты более доступны по сравнению с соответствующими алкенами, однако карбонилирование спиртов осуществляется в более жестких условиях даже при использовании гомогенных катализаторов на основе Rh и Ir с добавками иодистых соединений (HI или алкилиодидов), проявляющих наиболее высокую активность в карбонилировании спиртов. Под действием HI из спиртов образуются алкилиодиды, карбонилирование которых приводит к образованию иодистых ангидридов. В результате гидролиза и алкоголиза последних образуются карбоновые кислоты и сложные эфиры соответственно. Мы использовали альтернативный путь получения сложных эфиров из 2-нонанола – через промежуточное образование 2-нонена в результате дегидратации и последующее алкоксикарбонилирование ноненов (образующихся вследствие изомеризации 2-нонена) 2-нонанола и СО (реакции (1) и (2)). Эти реакции были совмещены в одном реакторе, таким образом, совмещенный процесс не требовал выделения промежуточных продуктов **1**. Для количественного анализа проб реакционной массы, отбираемых в ходе опытов, и идентификации продуктов использовали методы ГЖХ и спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C . Совмещенный процесс осуществляли в стальном реакторе в присутствии гомогенной каталитической системы $\text{PdCl}_2\text{XantPhos} - \text{XantPhos} - \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$. Высокие концентрации воды снижают скорость алкоксикарбонилирования, поэтому в качестве агента для связывания воды применяли добавку $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{Na}$, гидролиз которого приводит к генерированию дополнительных количеств $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$.



При 135 °С и $P_{\text{CO}}=3,6$ МПа суммарный выход 2-нониловых эфиров карбоновых кислот $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{COOH}$ составил 63 % за 9 часов с селективностью по продукту **2** 71 %. Преимущественное образование сложного эфира линейной карбоновой кислоты, по-видимому, обусловлено использованием системы Pd–XantPhos, для которой известен эффект изомеризационного алкоксикарбонилирования, включающего две стадии – изомеризации алкена с интернальной кратной связью в терминальный алкен и последующее его селективное алкоксикарбонилирование [1].

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-23-00102), <https://rscf.ru/project/22-23-00102/>. Авторы благодарны специалистам МГУ имени М.В. Ломоносова за анализ образцов продуктов методом ЯМР-спектроскопии.

Литература

[1] D. Quinzler, S. Mecking // Ang. Chem. – 2010. – Vol. 122. – P. 4402-4404.

НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ СШИТОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК СРЕДСТВА АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ

А.А. Блинкова¹, В.А. Вихляева¹, А.П. Кордюкова¹, Т.С. Серегина¹, В.А. Дятлов^{1,2}

¹*Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская пл., д. 9,
г. Москва, 125047, Российская Федерация;*

²*Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, пр. Вернадского, д. 86,
г. Москва, 119571, Российская Федерация;
e-mail: anya.blinkowa@yandex.ru*

Одним из перспективных и стремительно развивающихся направлений современной фармакологии является адресная (таргетная) доставка лекарственных препаратов. Несмотря на достижения медицины в лечении ряда заболеваний, многие лекарственные препараты обладают серьёзным недостатком – негативным воздействием на интактные ткани. Для решения данной проблемы используют метод иммобилизации веществ в носителях, что позволяет: повысить их биодоступность; снизить влияние на организм в целом, целенаправленно воздействуя на повреждённую область; повысить их эффективность; преодолеть различные барьеры организма; улучшить растворимость; увеличить продолжительность действия.

В данное время активно используют полимерные наночастицы и нанокапсулы в качестве средств целевой доставки лекарственных препаратов в больные органы, ткани, клетки и даже конкретные внутриклеточные органеллы. Такие типы носителей универсальны, так как позволяют доставлять необходимые вещества локально и выделять их с контролируемой скоростью, что способствует устранению недостатков стандартных способов доставки веществ в организм человека.

Исследовательская работа посвящена разработке способа получения сферических гелевых наночастиц на основе сшитой гиалуроновой кислоты, содержащих противовоспалительные вещества, для таргетной доставки в ткани-мишени. В качестве материала стенки капсул была выбрана гиалуроновая кислота.

Гиалуроновая кислота (ГК) - природный биополимер и компонент внеклеточного матрикса, обладающий такими свойствами, как: биосовместимость, биоразлагаемость, вязкоупругость, неиммуногенность и структурное сходство с тканевыми компонентами. Она представляет собой линейный гликозаминогликан, построенный из повторяющихся остатков D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина. ГК широко используется в пластической хирургии при коррекции мягких тканей лица и является основным инъекционным веществом. Сшивку биополимера в капсулы проводили с помощью дивинилсульфона и 1,4-бутандиолдиглицидилового эфира. Выбор обусловлен тем, что данные соединения, как правило, используются для сшивки филлеров и снижения их подкожной миграции. Частицы получали в двухфазной системе с двумя нерастворимыми друг в друге полимерами (декстран и ГК; поливинилпирролидон (PVP) и ГК) для создания эмульсии с помощью действия ультразвука, предварительно добавляя в систему противовоспалительные вещества для постепенного инкапсулирования.

Частицы ГК в диапазоне размеров от нано- до микрометров могут быть использованы в качестве потенциального носителя активного вещества с изменяемыми поверхностными свойствами и функциональными возможностями, которые предлагают большие преимущества в виде мягкой структуры с высокой загрузкой лекарственного средства и водоудерживающей способностью.

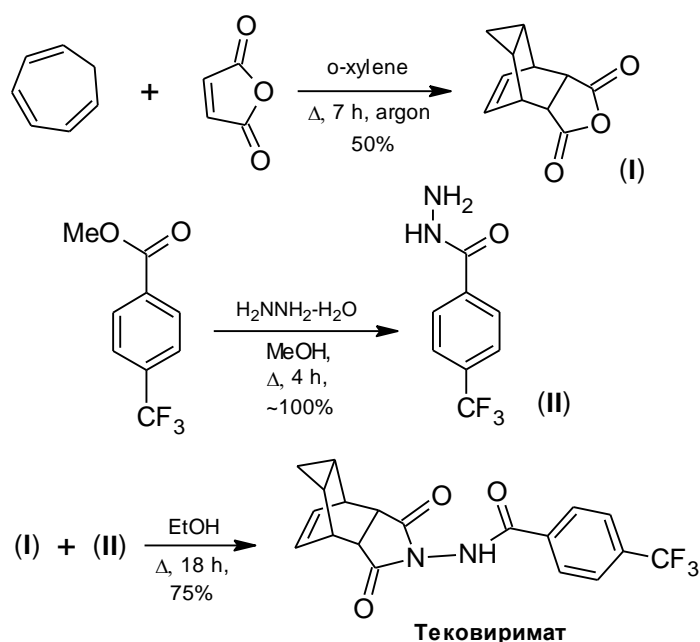
ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА ТЕКОВИРИМАТА

А.С. Богаченков¹, **Д.С. Супонина**¹, **М.О. Бородина**², **В.В. Абзианидзе**¹, **Д.В. Криворотов**¹

¹Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека" Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России), ст. Капитолово, корп. №93, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область, 188663, Российская Федерация; ²Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский проспект, д. 24-26/49 лит. А, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация; e-mail: alexterve@gmail.com

Тековиримат (tecovirimat, ТРОХХ®), является первым противоопенным препаратом, зарегистрированным для применения в США в 2018 г. и в странах ЕС в 2022 г. Механизм действия этого препарата основан на ингибировании вирусного белка р37. Тековиримат блокирует взаимодействие р37 с клеточными ГТФазой Rab9 и белком TP47, тем самым предотвращая образование готовых к выходу заключенных в оболочку вирионов, благодаря которым вирус распространяется.

Существует несколько подходов к синтезу тековиримата, отличающихся выбором исходных и промежуточных соединений [1]. Нами была выбрана стратегия, описанная в патенте [2] и отображенная на схеме:



В результате нам удалось повысить общий выход целевого тековиримата с 12% (патент) до 40%.

Литература

- [1] D.L. Hughes // Org. Process Res. Dev. – **2019**. – Vol. 23(7). – P. 1298-1307.
 [2] R. Jordan, T.R. Bailey, S.R. Ripplin, D. Dai // U.S. Patent 8,530,509 B2, Sep 10, **2013**.

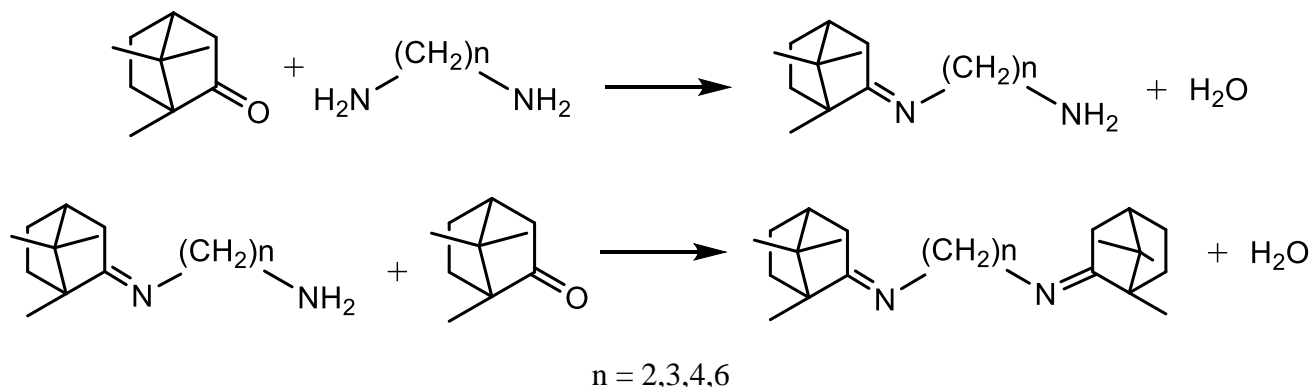
СПОСОБ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ КАМФОРЫ С ОБРАЗОВАНИЕМ МОНОИМИНОПРОИЗВОДНОГО СОЕДИНЕНИЯ

Д.М. Заправдина, В.В. Бурмистров

Волгоградский государственный технический университет, 400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28. E-mail: vburmistrov@vstu.ru

Амины являются важными промежуточными соединениями в синтетической органической химии фармацевтических соединений. Из аминов содержащих высоколипофильные фрагменты (адамантан, борнил, фенхил, норборнил и др.) нами были получены новые изоцианаты, изотиоцианаты, изоселеноцианаты, а также 1,3-дизамещенные мочевины и их S- и Se-аналоги. Ранее адамантилсодержащие изотиоцианаты и изоселеноцианаты содержащие алифатические линкеры между адамантильным фрагментом и гетероалленовой группой были исследованы нами против клеток рака молочной железы MDA-MB-231. Полученные соединения показали значительно более высокую антипролиферативную активность по сравнению с известными ароматическими аналогами. Кроме того было установлено что увеличение линкера от 0 до 3 метиленовых групп приводит к увеличению активности до 25 раз. В данной работе нами предложен синтез прекурсоров для получения новых изотио- и изоселеноцианатов содержащих более длинные (4-6 метиленовых групп) спейсеры и замену адамантильного фрагмента на борнильный.

Конденсацию камфоры с диаминами проводили в среде толуола при различном мольном соотношении реагентов с удалением реакционной воды азеотропной отгонкой в присутствии 5%_{моль} катализатора. В качестве катализатора использовали 2-этилгексаноат цинка. Данный катализатор, представляющий собой ионную жидкость, хорошо растворим в реакционной среде, что позволяет проводить реакцию в условиях гомогенного катализа.



Взаимодействие камфоры с диамином происходит по последовательным реакциям. Вначале образуется моноимин и при достижении определенной концентрации происходит его расходование на образование диимина. Эквимолярное соотношение исходных реагентов дает селективность по образованию моноимина 61% при полном превращении камфоры. Для повышения выхода промежуточного продукта нами был использован избыток диимина, так при использовании 5-ти кратного избытка селективность по образованию моноимина увеличилась до 90%. В выбранных условиях были получены и выделены моноимины с различной длиной линкера.

Полученные моноиминопроизводные камфоры, содержащие аминогруппу были использованы в качестве исходных веществ для получения потенциальных биологически активных соединений.

Работа выполнена при финансировании Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания (шифр проект FZUS-2021-0013).

РЕДОКС-АКТИВНЫЕ СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВАНИЯ ШИФФА: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

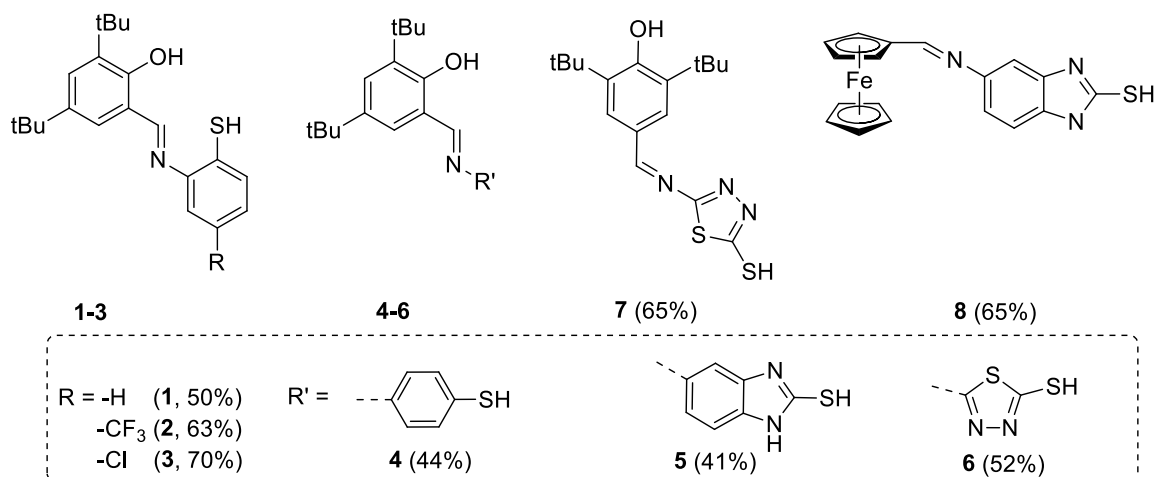
Д.А. Бурмистрова,¹ Н.П. Поморцева,¹ К.С. Симеонова,¹ Н.А. Альяшева,² И.В. Смолянинов,¹
Н.Т. Берберова¹

¹ Астраханский государственный технический университет, ул. Татищева, д. 16, стр. 1,
г. Астрахань, 414056, Российская Федерация; e-mail: burmistrova.da@gmail.com

² НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, ул. Большая Пироговская, д. 11,
стр. 1, г. Москва, 119021, Российская Федерация

Синтезированы новые серосодержащие основания Шиффа **1-8** с (тио-)фенольным, 1,3,4-тиадиазольным или ферроценильным фрагментами с выходом 41-70% (Схема 1), исследована их антирадикальная, антиоксидантная и антибактериальная активность. Особенностью соединений **1-3** является таутомерия между имино-тиольной и бензотиазолиновой формами, аналогично показанной ранее для оснований Шиффа с пирокатехиновыми группами [1].

Схема 1.



Антирадикальную активность оценивали в реакции с ДФПГ-радикалом. Соединения **1-8** характеризуются широким диапазоном значений EC₅₀ (7.6-43.5 мкмоль/л). Ферроценилсодержащее основание Шиффа **8** обладает наименьшей величиной EC₅₀ среди исследуемых соединений. Антиоксидантную активность определяли в CUPRAC- и ABTS-тестах в эквивалентах Тролокса (CUPRAC(ABTS)_{TEAC}), а также в реакции промотированного окислительного повреждения ДНК в присутствии 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида. Соединения **5** и **8**, содержащие бензимидазольный фрагмент, проявляют наиболее выраженный ингибирующий эффект (33% и 36%). Основания Шиффа **1-3**, имеющие в своей структуре имино-тиольную (бензотиазолиновую) группу, не оказывают заметного ингибирующего действия на процесс повреждения ДНК (2-6%). Для соединений **6** и **7** с тиadiaзиновым фрагментом также отмечена незначительный антиоксидантный эффект (9% и 14%). Среди исследованных азометинов умеренную антибактериальную активность по отношению к *S. Aureus* проявило соединение **5**, минимальная подавляющая концентрация которого составила 19.53 мг/мл.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 22-13-00118).

Литература

[1] I.V. Smolyaninov, D.A. Burmistrova, M.V. Arsenyev, N.R. Almyasheva, E.S. Ivanova, S.A. Smolyaninova, K.P. Pashchenko, A.I. Poddel'sky, N.T. Berberova // ChemistrySelect. – 2021. – V. 6. – P. 10609-10618.

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ L,D-МЕТИОНИНА С ИОНАМИ СВИНЦА И ИОНАМИ РТУТИ

Я.А. Васина

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

Целью работы являлось получение комплексов на основе природной аминокислоты L,D-метионина (L,D-Met) с ионами свинца, ионами ртути, изучение их термической стабильности. Для синтеза был выбран метод осаждение комплексов из растворов L,D-Met и $Pb(NO_3)_2$, $HgCl_2$ с добавлением NaOH. Выпавшие кристаллы отфильтровали, промывали, сушили в эксикаторе. Прокаливание навески комплексов в муфельной печи при $T = 400-500$ °C до постоянной массы и расчеты показали соотношение $n(MeO) : n(\text{комплекс}) = 1:1$. Элементный анализ комплекса с ионами свинца соответствует теоретическому и практическому содержанию по C, H, S, Pb. Установлено, по реакции с нингидрином отсутствие аминокислоты в водном растворе комплексов. Термическую устойчивость твердых образцов в открытой системе исследовали на приборе определения температуры плавления компании Buchi M-560. Термораспад комплексов в вакуумированной статической системе проводили в стеклянных ампулах постоянного объёма, со стеклянными мембранами. Установлено, что в отличие от L,D-Met термораспад кристаллического комплекса $L,D-Met \cdot Pb(NO_3)_2$ наблюдается при более низких температурах 144-190°C, для комплекса $L,D-Met \cdot HgCl_2$ – при 160-200 °C. Хромато-масс-спектрометрическим анализом летучих продуктов распада комплекса с ионами свинца обнаружены CH_3SH , $(CH_3)_2S_2$, $(CH_3)_2S$, CO_2 , CO , N_2 , NO , NO_2 , H_2S . В твердом остатке оксид свинца. В летучих продуктах разложения $L,D-Met \cdot HgCl_2$ в качестве основных продуктов обнаружены CO_2 , CH_3SH , $(CH_3)_2S_2$ и CH_3Cl . В твердом остатке металлическая ртуть.

Литература

- [1]. Киселев Ю. М. Химия координационных соединений. — М.: Интеграл-Пресс, 2008. — 728 с.
- [2]. Яблоков, В.А. Исследование термической стабильности глицина и его комплекса с медью / В.А. Яблоков, ИЛ. Смельцова, И.А. Зеляев, С.В. Митрофанова // Приволжский науч. жур. №4. Изд. Н.Новгород: ННГАСУ, 2007 - №4. -С.115-121
- [3]. Яблоков В.А., Васина Я.А., Зеляев И.А., Митрофанова С.В. Кинетика термического разложения серусодержащих аминокислот // Ж. общ. хим. – 2009. – Т.79. Вып.6. – С.969-971.

Благодарности – д.х.н. Кеткову С.Ю., зав.лаборатории СМОКС, ведущему научному сотруднику ИМХ РАН за помощь в проведении элементного анализа;
к.х.н. Фаерману В.И, старшему научному сотруднику ННГУ за помощь в проведении хромато-масс-спектрометрического анализа.

СИНТЕЗ НОВЫХ 5-НИТРОФУРАНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,6-ДИАЗОСПИРО[3,4]ОКТАНА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АНТИБАКТРЕИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

Л.В. Виноградова, К.Ю. Комарова, А.Ю. Лукин

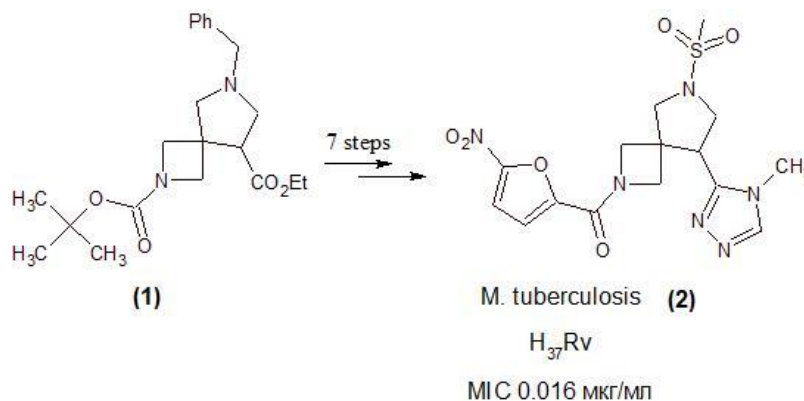
МИРЭА – Российский технологический университет, институт тонких химических технологий им. М.В.Ломоносова, проспект Вернадского, д. 86, г. Москва, 119571, Российская Федерация; e-mail: vlv010599@andex.ru

Нитрофураны - соединения, которые продемонстрировали потенциал для лечения различных инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными патогенами. Токсичность нитрофуранов в значительной степени зависит от конкретного молекулярного фрагмента, с которым конъюгированы эти гетероциклы, и за счет оптимизации молекулярной периферии нитрофурана можно не только повысить эффективность нитрофурановых антибактериальных препаратов, но и уменьшить системную токсичность этого класса соединений.

Ранее в своих работах мы показали, что путем связывания фрагмента 5-нитрофурановой кислоты с различными гетероциклическими мотивами могут быть получены мощные антимикобактериальные соединения, эффективные против штаммов с множественной лекарственной устойчивостью [1]. Позже мы выяснили, что конъюгация 5-нитрофуранового фрагмента с насыщенными спироциклическими пиперидинами была очень важна для реализации этой стратегии [2]. Это побудило нас продолжить исследования в этом направлении.

Мы синтезировали двенадцать новых 5-нитрофурановых производных 2,6-диаза Spiro[3.4]октана, исследуя различные варианты молекулярной периферии, включая различные азольные заместители (схема 1). Ингибирующую активность синтезированных соединений оценивали *in vitro* в отношении *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv. В результате был идентифицирован чрезвычайно мощный противотуберкулезный лидер с минимальной ингибирующей концентрацией 0,016 мкг/мл (2).

Схема 1.



Соединение (2) будет протестировано *in vitro* в более низком диапазоне концентраций и *in vivo* для определения его эффективности и безопасности.

Литература

- [1] Krasavin, M.; Lukin, A.; Vedekhina, T.; Manicheva, O.; Dogonadze, M.; Vinogradova, T.; Zabolotnykh, N.; Rogacheva, E.; Kraeva, L.; Yablonsky, P. Conjugation of a 5-nitrofuranyl moiety to aminoalkylimidazoles produces non-toxic nitrofurans that are efficacious *in vitro* and *in vivo* against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Med. Chem.* 2018, 157, 1115–1126.
- [2] Krasavin, M.; Lukin, A.; Vedekhina, T.; Manicheva, O.; Dogonadze, M.; Vinogradova, T.; Zabolotnykh, N.; Rogacheva, E.; Kraeva, L.; Sharoyko, V.; et al. Attachment of a 5-nitrofuranyl moiety to spirocyclic piperidines produces non-toxic nitrofurans that are efficacious *in vitro* against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 166, 125–135.

ХАРАКТЕРИСТИКА АКТИВНОСТИ НОВЫХ КАПСИД-СВЯЗЫВАЮЩИХ АГЕНТОВ В ОТНОШЕНИИ ЭНТЕРОВИРУСОВ ГРУППЫ В

А.С. Волобуева¹, М.Г. Михальский¹, В.В. Зарубаев¹, А.А. Шетнев², В.А. Панова²

¹ ФБУН Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Российская Федерация; e-mail: volobueva@pasteurorg.ru, a.shetnev@yspu.org

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) - заболевание человека, вызываемое неполиомиелитными вирусами рода Enterovirus, с широким диапазоном клинических форм. На сегодняшний день отсутствуют зарегистрированные этиотропные препараты для терапии ЭВИ, поэтому важно проводить поисковые исследования в области идентификации перспективных мишеней для дизайна ингибиторов жизненного цикла энтеровирусов. В 2019 году на поверхности капсида энтеровирусов был обнаружен ранее неизвестный карман между протомерами VP1-VP3 и синтезирован новый ингибитор группы капсид-связывающих агентов (4-замещенная сульфонамидобензойная кислота) [1].

Ранее нами были исследованы противовирусные и цитотоксические свойства 15 новых производных 4-замещенной сульфонамидобензойной кислоты [2] *in vitro* в отношении вируса Коксаки В3. Согласно результатам исследований структура-активность, гидроксильный фрагмент карбоксильной группы аминокислотной группы в первую очередь отвечает за связывание с мишенью, и его этерификация, амидирование или замена карбоксильной группы нитрильной, сульфонамидной или ацетамидной группой, а также замена аминокислотной группы на аминокислоты аналогичного строения приводят к исчезновению противовирусной активности. Были выявлены соединения-лидеры, по активности превосходившие молекулу-прототип, и показана их принадлежность к группе капсид-связывающих агентов. В данной работе приводятся результаты изучения спектра активности соединений-лидеров в отношении вирусов Коксаки В4 и Коксаки В5 *in vitro* дополнительного исследования механизма их активности.

Установлено, что оба соединения-лидеры обладают выраженной цитопротекторной и вирус-ингибирующей активностью в отношении указанных энтеровирусов группы В. При этом активность и селективность одного из них (значения EC50 = 7,9 мкМ и 1,6 мкМ, в отношении вируса Коксаки В4 и Коксаки В5, соответственно, CC50>1136 мкМ) была сравнима с активностью молекулы-прототипа (значения EC50=7,1 мкМ и 2,2 мкМ в отношении вируса Коксаки В4 и Коксаки В5, соответственно, CC50>1184 мкМ). Из результатов теста на время добавления следует, что мишенью действия соединений-лидеров является начальный этап жизненного цикла энтеровирусов – связывание с поверхностью клетки-мишени, что соответствует полученным нами ранее данным о капсид-связывающих свойствах этих соединений. Таким образом, производные сульфонамидобензойной кислоты обладают высокой противовирусной активностью *in vitro* в отношении энтеровирусов группы В, реализуя свой противовирусный потенциал путем связывания с капсидом вируса и препятствуя инфицированию клеток-мишеней. С учетом отсутствия зарегистрированных лекарственных препаратов для профилактики и терапии ЭВИ, полученные результаты служат основанием для дальнейшей разработки соединений данной группы. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (Грант № 22-23-20158).

Литература

- [1] Abdelnabi, R.; Geraets, J.A.; Ma, Y.; Mirabelli, C.; Flatt, J.W.; Domanska, A.; Delang, L.; Jochmans, D.; Kumar, T.A.; Jayaprakash, V.; et al. A novel druggable interprotomer pocket in the capsid of rhino- and enteroviruses. PLoS Biol. 2019, 17, e3000281.
- [2]. Shetnev, A.A.; Volobueva, A.S.; Panova, V.A.; Zarubaev, V.V.; Baykov, S.V. Design of 4-Substituted Sulfonamidobenzoic Acid Derivatives Targeting Coxsackievirus B3. Life 2022, 12, 1832. <https://doi.org/10.3390/life12111832>

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ФЛАВОНОЛОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЯГОД *ARONIA MELANOCARPA*

К.Н. Бушмелева, А.Б. Выштакалюк, Д.А. Теренжев, Е.Н. Никитин, В.В. Зобов

ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, ул. Академика Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Российская Федерация; e-mail:

ks.bushmeleva@yandex.ru

Увеличению использования натуральных соединений в производстве функциональных пищевых продуктов способствует современная разработка все более эффективных методов экстракции, выделения и идентификации, позволяющих производить нутрицевтики высокой степени чистоты при оптимальных затратах [1].

Ранее нами были оптимизированы условия получения экстракта плодов *Aronia melanocarpa* [2]. Флавонольная фракция экстракта черноплодной рябины, полученная после очистки на Darco G-60, имела низкое содержание сахара по сравнению с 70%-ным этанольным экстрактом черноплодной рябины (содержание сахара уменьшилось на 99.74%), при этом общее число флавоноидов увеличилось с 39.3 мг/г до 889.63 мг/г (в пересчете на сухую массу).

Для двух экстрактов *A. melanocarpa* основные флавонолы идентифицировали с помощью ВЭЖХ на основе их времени удерживания на хроматографической колонке, спектроскопических характеристик и картины фрагментации. Было идентифицировано 5 индивидуальных флавонолов, основным компонентом из которых являлся кверцетин – 41% от общего числа флавоноидов для флавонольной фракции и 43.8% для этанольного экстракта. Остальными идентифицированными флавонолами являлись кемпферол, рамнетин, изорамнетин и дегидрокверцетин.

Также были идентифицированы 6 флавонолов в гликозилированной форме, составляющих около половины от суммы всех выделенных флавоноидов. Мажорным компонентом являлся рутин (кверцетин-3-О-рутинозид), содержание которого в этанольном экстракте составляло 34.6%, а в флавонольной фракции 35.4% от общего числа флавоноидов. Остальными соединениями являлись гесперидин (гесперетин-7-О-рутинозид), кверцетин-3-О-рамнозид, кверцетин-3-О-галактозид, кверцетин-3-О-глюкозид и кверцетин-3-О-гексозид.

Флавонольная фракция *A. melanocarpa*, активным соединением которой являлись кверцетин и рутин, показала значительное ингибирование хемилюминесценции согласно методу [3], опередив этанольный экстракт аронии. По силе антиоксидантной активности в отношении удаления радикаловДФПГ (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) [4] флавонольная фракция экстракта плодов *A. melanocarpa* значительно превосходила нативный экстракт в 9.3 раза.

Таким образом, общее содержание флавоноидов и активность удаленияДФПГ коррелируют, так что преимущественная часть флавоноидов плодов аронии участвует в антиоксидантной активности. При исследовании способности исследуемых веществ перехватывать свободные радикалы с помощью методаДФПГ, а также люминол-индуцированной хемилюминесценции, взаимодействие кверцетина и рутина во флавонольной фракции *A. melanocarpa* проявляет высокий синергетический эффект.

Литература

- [1] D. Barreca, D. Trombetta, A. Smeriglio, G. Mandalari, O. Romeo, M. R. Felice, S. M. Nabavi // Trends in Food Science & Technology. – 2021. – Vol. 117. – P. 194-204.
- [2] K. Bushmeleva, A. Vyshtakalyuk, D. Terenzhev, T. Belov, A. Parfenov, N. Sharonova, E. Nikitin, V. Zobov // Plants. – 2021. – Vol. 10. – №. 11. – P. 2458.
- [3] A. Krasowska, D. Rosiak, K. Szkapciak, M. Lukaszewicz // Curr. Top. Biophys. – 2000. – Vol. 240. – P. 89–95.
- [4] W. Brand-Williams, M.-E. Cuvelier, C. Berset. // LWT-Food Sci. Technol. – 1995. – Vol. 28. – P. 25–30.

ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОЗИЦИОННОГО ПРЕПАРАТА ДВУСПИРАЛЬНОЙ РНК И РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА ГАММА ЧЕЛОВЕКА

Сысоева Г.М., Гамалей С.Г., Иванова О.С., Даниленко Е.Д.

ИМБТ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Новосибирская обл., г. Бердск

Индукторы интерферона двуспиральные РНК (дсРНК) являются противовирусными препаратами широкого спектра действия и проявляют защитные свойства в отношении целого ряда семейств вирусов. Установлено увеличение интерферониндуцирующих и противовирусных свойств дсРНК, как синтетических, так и природных, в композиции с интерферонами (Pantelic L. Et al., 2005; Сысоева Г.М. и др., 2016). Мукозальный иммунитет верхних и нижних дыхательных путей представляет собой единую систему (Быкова, В.П., 1995), поэтому не исключено, что попадание дсРНК в верхние отделы респираторного тракта способно активизировать иммунитет бронхолегочного отдела. Формирование местного иммунитета как первой линии защиты организма от патогенов, в том числе, вирусных, в легких осуществляется, в частности, за счет альвеолярных макрофагов (АМ), которые обеспечивают фагоцитоз, переработку и представление антигена Т-клеткам, секрецию ферментов, комплемента, регуляторных цитокинов (Steinmüller С., 2000). **Цель работы** – исследование иммуномодулирующих свойств композиционного препарата дсРНК с интерфероном гамма (ИФН-γ) при интраназальном введении.

Мышам ICR опытных групп однократно интраназально вводили один из следующих препаратов: 1) субстанцию дсРНК в дозе 2,5 мг/кг; 2) ИФН-γ в дозе 5000 МЕ/кг; 3) композицию дсРНК 2,5 мг/кг и ИФН-γ в дозе 5000 МЕ/кг. Мышам контрольной группы вводили физиологический раствор. Через 3 и 24 часа после введения препаратов получали АМ и инкубировали их при температуре +37 °С, влажности 85% в атмосфере 5% CO₂. Через 1 ч культивирования оценивали фагоцитарную активность АМ как долю клеток, поглотивших эритроциты барана, и фагоцитарный индекс как количество эритроцитов барана, поглощенных одним АМ. Статистическую значимость различий оценивали в тесте Манна-Уитни.

Субстанция дсРНК не оказывала влияния на фагоцитарную активность АМ через 3 ч после введения, но увеличивала фагоцитарный индекс АМ относительно контроля (Табл.). Выраженную стимуляцию фагоцитарной активности наблюдали через 3 часа после интраназального введения мышам ИФН-γ (на 62% по сравнению с контрольным уровнем) и композиционного препарата, содержащего дсРНК и ИФН-γ (на 38%). Через сутки после введения повышенный уровень фагоцитарной активности сохранялся в группе мышей, получивших композиционный препарат (на 31%) и в группе мышей после введения субстанции дсРНК (на 29%); стимулирующий эффект ИФН-γ, напротив, нивелировался (Табл.).

Таблица – Показатели функциональной активности альвеолярных макрофагов мышей после однократного интраназального введения препаратов дсРНК и ИФН-γ

Препарат, доза	Время после введения, ч	Фагоцитарная активность	Фагоцитарный индекс
Контроль	-	36,7 ± 2,42	2,03 ± 0,24
Субстанция дсРНК, 2,5 мг/кг	3	37,5 ± 3,0	3,01 ± 0,52*
ИФН-γ, 5000 МЕ/кг	3	59,6 ± 0,2*#	2,00 ± 0,34
Композиция: 2,5 мг/кг дсРНК, 5000 МЕ/кг ИФН-γ	3	50,8 ± 6,5*#	2,13 ± 0,17
Субстанция дсРНК, 2,5 мг/кг	24	47,2 ± 3,09*	2,31 ± 0,11
ИФН-γ, 5000 МЕ/кг	24	43,1 ± 6,88	2,11 ± 0,16
Композиция: 2,5 мг/кг дсРНК, 5000 МЕ/кг ИФН-γ	24	48,0 ± 2,31*	2,22 ± 0,17

Данные представлены как $M \pm m$; * $p \leq 0,05$ – по сравнению с контролем; # $p \leq 0,05$ – по сравнению с группой, получавшей субстанцию дсРНК

Таким образом, показано, что композиционный препарат дсРНК и ИФН-γ усиливал фагоцитарную активность АМ мышей, при этом эффект композиций был более ранним и более продолжительным по сравнению с компонентами.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ И ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ГРАНУЛОЦИТАРНО- МАКРОФАГАЛЬНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА

Г.Г. Шими́на, С.Г. Гамале́й, А.А. Воропаева, Е.А. Волосникова, Т.И. Есина, Е.Д. Даниленко

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

Применение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) при миелосупрессиях позволяет не только восстановить уровень лейкоцитов, но и усилить их противомикробные свойства. Это дает возможность рассматривать ГМ-КСФ как перспективное средство для лечения вяло текущих и хронических инфекционных заболеваний, а также при вакцинации лиц с иммунологической недостаточностью (Алпатов Н.А., 2019, Cocker A.T.H., 2019). Используемые в настоящее время технологии получения рекомбинантного ГМ-КСФ человека (рчГМ-КСФ) отличаются высокой стоимостью, в том числе из-за низкой продуктивности рекомбинантных штаммов. В ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» была сконструирована рекомбинантная плазмида p280_2GM, несущая тандем генов ГМ-КСФ (Патент RU 2708556 C1, 2019.12.09), на основе которой был создан бактериальный штамм-продуцент, разработана технология выделения целевого продукта и проведена оптимизация масштабированной технологии получения рчГМ-КСФ, что сократило время получения биомассы и обеспечило стабильный выход активного высокоочищенного белка. **Цель работы** – исследование биологических свойств субстанции и лекарственной формы (ЛФ) рчГМ-КСФ разного состава.

Определение гемостимулирующей активности препаратов рчГМ-КСФ проводили на модели миелосупрессии, вызванной однократным введением самцам мышей СВА циклофосфана (ЦФ) в максимально переносимой дозе 250 мг/кг. Через 24 ч после введения ЦФ мышам опытных групп ежедневно в течение 4-х дней в дозе 90 мкг/кг, определенной ранее как эффективная гемостимулирующая (Шими́на, 2020), подкожно вводили один из следующих препаратов: 1) субстанцию рчГМ-КСФ; 2) ЛФ рчГМ-КСФ состава №1, содержащего в качестве вспомогательных веществ Д-маннит, ЧСА и ПЭГ 6000; 3) ЛФ рчГМ-КСФ №2 (Д-маннит); 4) ЛФ рчГМ-КСФ №3 (реополиглюкин). Мышам контрольной группы вводили физиологический раствор. Через 24 ч после курса введения препаратов рчГМ-КСФ (на 5 сутки после введения ЦФ) у мышей в крови определяли общее количество лейкоцитов и количество их морфологических форм.

Изучение аномальной токсичности проводили на самцах и самках белых аутбредных мышей и морских свинок. Препарат рчГМ-КСФ вводили внутривенно по 20 мкг/мышь и внутрибрюшинно по 250 мкг/свинку. За животными наблюдали в течение 7 суток после введения препарата, регистрировали их массу тела, наличие либо отсутствие гибели.

Однократное введение мышам ЦФ в дозе 250 мг/кг приводило к закономерному развитию миелосупрессии, что выражалось в снижении количества лейкоцитов в крови в 6,1 раза, а сегментоядерных нейтрофилов - в 28,7 раза. Введение мышам с миелосупрессией субстанции рчГМ-КСФ увеличивало количество сегментоядерных нейтрофилов в крови на 311% относительно контроля. Введение мышам с миелосупрессией ЛФ рчГМ-КСФ №1 и ЛФ рчГМ-КСФ №2 приводило к увеличению количества лейкоцитов в крови на 47–53%, а количества сегментоядерных нейтрофилов на 800% и 767%, соответственно по сравнению контролем. Введение мышам ЛФ рчГМ-КСФ №3 увеличивало количество сегментоядерных нейтрофилов в крови на 289% по сравнению с контролем.

Введение субстанции рчГМ-КСФ в тест-дозах 20 мкг/мышь и 250 мкг/морскую свинку не приводило к гибели животных, не вызывало изменения внешнего вида, появления признаков интоксикации, снижения массы тела по сравнению с исходными показателями. Полученные данные свидетельствуют о том, что как субстанция, так и лекарственные формы рчГМ-КСФ обладают гемостимулирующей активностью и не проявляют признаков аномальной токсичности.

ВЛИЯНИЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ ОЛИГОМЕРОВ НА КЛЮЧЕВЫЕ КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ ПЛАЗМИНОГЕН/ПЛАЗМИН

Р.Б. Айсина¹, К.Б. Гершкович², Е.М. Иванова¹

¹*ФГБОУ Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия*

²*ФГБУ Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля, Москва, Россия*

В связи с развитием нанотехнологий все большее внимание уделяется изучению свойств наноразмерных лигандов, с целью перспективы их безопасного применения при введении в кровотоки. Большой интерес представляют р-сульфонато-каликс(п)арены — макроциклические соединения, состоящие из нескольких фенольных колец, связанных метиленовыми мостиками, и содержащие заряженные радикалы в пара-положении (CnS). Благодаря своей структуре они обладают рядом биологических активностей. Например, могут образовывать комплексы с белками, распознавая NH²-группы лизина и аргинина. Описаны антикоагулянтные свойства замещенных производных C8S (Da Silva et al., 2005). Однако возможность антикоагулянтного действия других CnS изучена недостаточно.

Цель. Исследование *in vitro* влияния C4S и C6S, имеющих разную конформационную жесткость и, следовательно, способность образовывать разные конформеры, на отдельные компоненты системы пламиноген/плазмин (Pg/Pm) и выяснение значения их размера и величины поверхностного заряда в этих процессах.

Методы. Изучено влияние концентрации C4S и C6S на спектры флуоресценции Pg, скорость его активации в Pm физиологическими активаторами тканевого (tPA) и урокиназного (uPA) типа, собственные амидазные активности Pm, tPA, uPA, оценено влияние на общий гемостатический потенциал плазмы крови человека (ОГП).

Результаты. Продемонстрировано дозо-зависимое снижение интенсивности пика на спектре флуоресценции Glu-Pg при 340нм в отсутствие и присутствии 0.15 М NaCl в диапазоне концентраций C4S и C6S 0 – 60 мкМ, что указывает на изменения в микроокружении остатков Trp. Разница констант тушения флуоресценции (Ksv) для C4S и C6S в отсутствие NaCl уменьшается с увеличением концентрации Glu-Pg от 0.3 мкМ до 1 мкМ, т.е. влияние C4S на конформацию Glu-Pg зависит от концентрации пламиногена и присутствия NaCl. Следовательно, оба каликсарена образуют комплексы с Pg и влияют на его структуру. Оба каликсарена в концентрациях 0 – 600 мкМ снижают амидазные активности Pm, tPA, uPA, но в разной степени. Слабее всех они подавляют активность урокиназы. C4S почти не влияет на активность tPA, в то время как C6S ингибирует его активность ~ на 45% при конц-х до 200 мкМ. Наибольший эффект оказывает C6S на активность Pm и tPA, C4S слабо влияет на активацию Pg под действием tPA во всем диапазоне исследуемых концентраций, в то время как C6S существенно замедляет реакцию образования Pm уже при концентрации 50мкМ.

При исследовании кривых ОГП обнаружено незначительное снижение пика коагуляции в присутствии 25-200 мкМ C4S и 25 -50 мкМ C6S. Важно, что C6S в концентрациях выше 100мкМ катастрофически увеличивал время достижения пика, снижал скорость образования и количество фибрина.

Заключение. Эффекты влияния C4S и C6S на ОГП согласуются со степенью ингибирования ими активности тромбина (что показано нами ранее). Резкое падение скорости активации Pg с tPA в присутствии C6S (по сравнению с C4S) вероятно связано с его сильным ингибирующим действием на собственные активности tPA и пламина. Различия во влиянии C4S и C6S на компоненты системы Pg/Pm обусловлены их размером, гибкостью и числом отрицательных зарядов. Таким образом, на основании полученных результатов и с учетом литературных данных об отсутствии гемолиза эритроцитов до 500мкМ, каликсарены C6S могут быть перспективными также для остановки кровотечений.

Работа выполнена за счет Госрегистрационной темы АААА-А21-12011290089-4.

ВЛИЯНИЕ ПЕНТАПЕПТИДА LPRDA НА БИОПЛЕНКООБРАЗОВАНИЕ МЕТИЦИЛЛИН-РЕЗИСТЕНТНЫХ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Е.М. Гордина¹, С.А. Божкова¹, К.В. Кудрявцев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Интенсивное назначение антибиотиков широкого спектра действия оказало грандиозное влияние на популяции микроорганизмов, что проявилось в ускоренной эволюции механизмов резистентности и привело к появлению штаммов, устойчивых ко всем существующим классам антибиотиков. В РФ доля метициллин-резистентных нозокомиальных *Staphylococcus aureus* (MRSA) составляет от 13.8% до 24.9%, в то время как в отделениях реанимации и интенсивной терапии MRSA-инфекции – до половины регистрируемых случаев. Блокирование факторов вирулентности MRSA оказывает меньшее влияние на их выживаемость и деление, и соответственно снижает риск формирования устойчивости, а также вследствие направленного действия сохраняет комменсальную микробиоту. Одной из многообещающих стратегий антивирулентной терапии является подавление бактериальной адгезии, что потенциально abortирует развитие инфекционного процесса. Известные молекулярные механизмы адгезии *S. aureus* к клеточным рецепторам хозяина позволяют планировать разработку инновационных антиадгезивных средств, характеризующихся узкой направленностью действия, повышенным профилем безопасности и минимизацией побочных эффектов.

Цель исследования – оценить влияние пентапептида LPRDA на формирование биопленок клиническими штаммами метициллин-резистентных *S. aureus*.

Материалы и методы. Клинические штаммы выделяли в соответствии со стандартными ручными методиками, принятыми в лаборатории. Идентификацию выполняли методом MALDI-TOF-MS, а антибиотикочувствительность культур изучали в соответствии с требованиями EUCAST, 2022. Действие пентапептида LPRDA на биопленкообразование MRSA ($n=5$) оценивали по методу O'Toole (2011). В 4 лунки 96-луночного планшета вносили по 150 мкл стерильного бульона LB с 4% глюкозы, содержащего определенную концентрацию LPRDA (12.5-100 мкМ), затем добавляли 50 мкл бактериальной взвеси (1×10^7 КОЕ/мл). В качестве положительного контроля – 150 мкл питательной среды и 50 мкл культуры стафилококков. Планшеты инкубировали при температуре 37 °С. Через сутки, лунки планшета промывали и окрашивали 0.1 % раствором генцианвиолета в течение 20 минут. Биомассу сформированных пленок оценивали по оптической плотности полученных спиртовых экстрактов при 570 нм на спектрофотометре и выполняли сравнение оптической плотности опытных и контрольных лунок в программе GraphPad Prism 9.

Результаты. Все изученные культуры MRSA обладали способностью образовывать биопленки. Значимое снижение биопленкообразования определяли у трех клинических изолятов метициллин-резистентных *S. aureus*. При этом у штамма MRSA8957 регистрировали практически полное отсутствие сформированной биопленки даже при минимальных концентрациях LPRDA (12.5 мкМ). Для MRSA3877 определяли снижение биомассы пленки в присутствии LPRDA, при этом уменьшение толщины биопленки со 100 мкМ тестируемого пептида составило 67% от контрольных значений. Следует отметить, что для ряда изученных штаммов установлено увеличение биомассы пленки в присутствии различных концентраций исследуемого соединения, однако данные различия не были статистически значимыми.

Заключение. Пентапептид LPRDA в серии экспериментов *in vitro* продемонстрировал способность значимо снижать биопленкообразование у 60% штаммов MRSA. Тем не менее целесообразно дальнейшее изучение ингибирующей активности LPRDA на большем количестве клинических изолятов *S. aureus* с различным уровнем чувствительности к антибиотикам.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-15-00258).

ИНКАПСУЛЯЦИЯ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК КАРБОКСИМЕТИЛХИТОЗАНОМ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

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

*Государственный университет «Дубна», ул. Университетская 19, г. Дубна, 141982, РФ
siea.18@uni-dubna.ru*

В соответствии с современными представлениями постепенный переход в медицинских исследованиях с акцентом на наномедицину и нанотерапевтические средства в рамках исследований по разработке диагностических систем нового поколения создает широкие перспективы в этой быстро развивающейся области. Уникальные оптические свойства, которые включают оптическую, электронную и инженерную биосовместимость в физиологической среде, сделали квантовые точки (КТ) привлекательным биомедицинским ресурсом.

На сегодняшний день многослойные халькогенидные КТ широко используют в медицинской диагностике как в качестве метчиков биологических молекул *in vitro*, так и в качестве тераностических средств *in vivo*. Основными недостатками халькогенидных КТ являются их высокая токсичность и сложность синтеза. Для решения проблемы токсичности КТ инкапсулируют в биосовместимые полимерные матрицы. Такая модификация КТ также позволяет ввести на их поверхность необходимые для их конъюгации с белками функциональные группы.

Инкапсулирование КТ хитозаном является одним из распространенных методов модификации КТ [1, 2]. Однако, хитозан нерастворим в нейтральных и щелочных средах, в связи с чем инкапсуляцию проводят в среде уксусной кислоты. Кислая среда способствует деградации халькогенидных КТ с анионными стабилизаторами на поверхности. Кроме того, хитозан не имеет карбоксильных групп, необходимых для конъюгации с белковыми молекулами карбодимид-сукцинимидным методом.

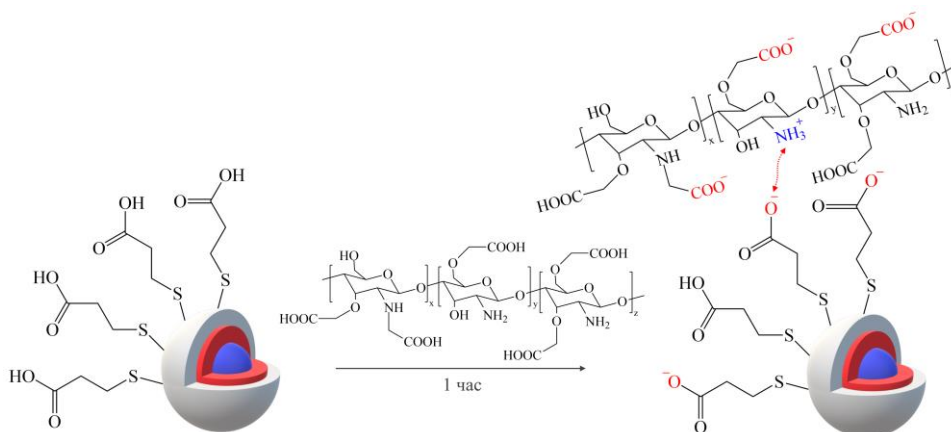


Рисунок 1 – Схема покрытия КТ состава CdTe/CdS/ZnS-МПК карбоксиметилхитозаном

В данной работе, для обеспечения растворимости в воде и введения карбоксильных групп в структуру, хитозан модифицировали монохлоруксусной кислотой в щелочной среде. Полученный карбоксиметилхитозан (КМХ) является перспективным покрытием КТ для конъюгации с белковыми молекулами. Инкапсуляцию КТ КМХ проводили в водной среде, после чего конъюгировали их с белками карбодимид-сукцинимидным методом для дальнейшего применения конъюгатов в диагностических системах.

Литература

- [1] Korolev D. V. et al. // International Journal of Molecular Sciences. **2022**. V. 23. №. 2. P. 932.
[2] Qi P. et al. // Sensors and Actuators A: Physical. **2019**. V. 287. P. 93-101.

ПАНЕЛЬ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ КАНДИДАТОВ

Д.Н. Киндт, Т.А. Григорьева

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

Возникновение рецидивов в ходе лечения раковых заболеваний становится все более актуальной проблемой современной онкологии. Стоит отметить, что это во многом стало следствием существенных успехов в лечении первичных опухолей, позволивших существенно повысить продолжительность жизни пациентов что, в свою очередь, дает организму время на развитие вторичных опухолей и рецидивов.

Одной из причин повторных всплесков роста перерожденных клеток является сохранение популяции химиорезистентных клеток, по различным причинам выживающих в ходе терапии. После отмены лечения такие клетки становятся источником новых опухолей, причем могут передать им свой химиорезистентный фенотип, что делает вторичную опухоль в целом невосприимчивой к исходной терапии.

В контексте изучения проблемы химиорезистентности опухолевых клеток мы провели долгосрочную работу по получению клеток, невосприимчивых к различным препаратам. На протяжении нескольких месяцев клетки опухолевых линий культивировались в питательной среде, содержащей препараты в концентрациях, сдерживающих рост клеток в 2-10 раз.

Рассматривали следующие адгезивные клеточные линии человека: аденокарцинома толстой кишки HCT116, остеосаркома U2OS, немелкоклеточный рак легкого H1299. Использовали низкомолекулярные противоопухолевые агенты различной направленности: паклитаксел (цитостатик природного происхождения, нарушающий деление клетки), нутлин-3а (таргетный активатор апоптоза) и Mg132 (пептидный ингибитор протеасом).

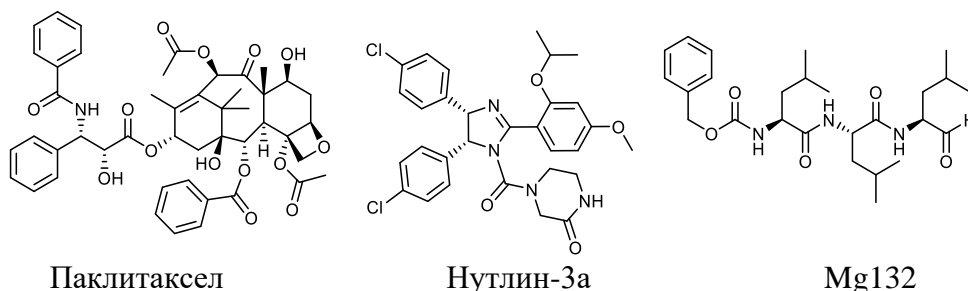


Рисунок 1 – Вещества, использованные в работе.

В ходе работы получена панель химиорезистентных линий, невосприимчивых к широкому диапазону концентраций препаратов, установлены зависимости развития резистентности от генетических особенностей линий и схемы повышения концентраций препаратов, проанализированы активируемые клеточные механизмы.

Полученные линии были использованы для оценки эффективности десяти противоопухолевых агентов различного механизма действия. Установлено, что эффективность всех рассмотренных соединений в случае полученных линий ниже, чем при обработке клеток HCT116, U2OS и H1299 дикого типа.

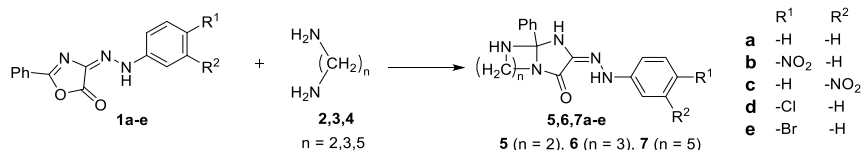
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ АРИЛГИДРАЗОНОВ ИМИДАЗОДИАЗАЦИКЛОАЛКАНОНОВ

Гринёв В.С.^{1,2}, Демешко И.А.¹, Евстигнеева С.С.², Егорова А.Ю.¹

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Саратов, Астраханская, 83, 410012, Россия; ²Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, ФИЦ «Саратовский научный центр РАН», Саратов, проспект Энтузиастов, 13, 410049, Россия; e-mail: grinevvs@sgu.ru

Ранее нами был синтезирован ряд арилгидразонов оксазол-5(4H)-она **1a-e**, изучены их оптические свойства в растворах при нейтральном и щелочном значениях pH, а также проведены исследования биологической активности по отношению к грамотрицательным и грамположительным штаммам бактерий [1]. Арилгидразоны **1a-e** проявили хорошую бактерицидную активность, при сравнительно высоких концентрациях сопоставимую по действию на данные штаммы широко известных антибиотиков канамицина, ампициллина и тетрациклина. В качестве дальнейшей модификации арилгидразонов **1a-e** проведены реакции нуклеофильного присоединения алифатических терминальных диаминов с различной длиной цепи с образованием арилгидразонов бициклических имидазоимидазолонов **5**, имидазопиримидинонов **6** и имидазодиазоцинонов **7** (Схема 1). Проведённая модификация позволяет увеличить липофильность арилгидразонов **1a-e**, а также, предположительно, за счёт большей конформационной гибкости бициклических систем **5-7** позволит увеличить возможности взаимодействия с рецепторами, обладающих различными конфигурациями карманов их активных центров.

Схема 1.



Для сравнения антибактериальной активности модифицированных продуктов **5-7** с ранее изученными гидразонами **1a-e** был проведен скрининг их бактерицидных свойств в отношении планктонных культур бактерий. Для ряда соединений получены данные по активности в отношении биоплёнок и синергизм с широко известными антибиотиками. Активность проверяли в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* 209P, *Micrococcus luteus* B-109, *Bacillus subtilis* 26D, *Bacillus cereus* 8035 и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* K-12, *Pseudomonas fluorescens* T283.

Установлено, что ряд образцов проявил выраженный ингибирующий эффект на рост грамположительных бактерий *S. aureus* 209P и *M. luteus* B-109 при наименьшей концентрации 125 мкг/мл. Максимальное воздействие на рост и жизнедеятельность бактерий зафиксировано на уровне МИК 31.3 мкг/мл и МБК 125 мкг/мл (*B. subtilis* 26D), а также МИК 62.5 мкг/мл и МБК 500 мкг/мл (*B. cereus* 8035). На основании полученных результатов следует отметить, что угнетение роста грамположительных бактерий *S. aureus* 209P, *B. subtilis* 26D, *P. fluorescens* T283 и *E. coli* K-12 при использовании отдельных синтезированных соединений может быть соизмеримо с воздействием на данный штамм антибиотиков канамицина и тетрациклина в действующих концентрациях 30 мкг/мл. Исследования активности препаратов в отношении биоплёнок бактерий в настоящее время продолжаются.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-23-00171).

Литература

[1] В.С. Гринёв, И.А. Демешко, С.С. Евстигнеева, А.Ю. Егорова // Изв. РАН Сер. Хим. – 2023. – Вып. 6. (принято к печати).

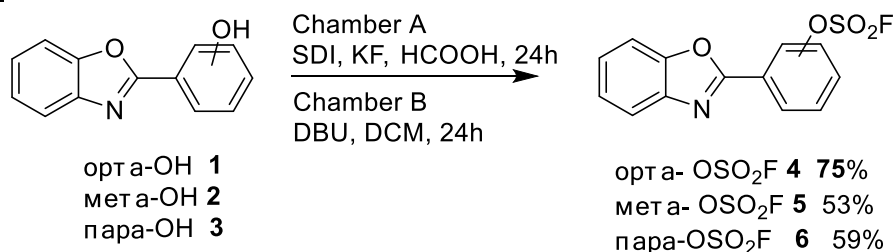
ИССЛЕДОВАНИЕ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ ФТОРСУЛЬФОНАТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОКСАЗОЛА

Н.В. Даниленко¹, М.О. Луцук¹, А.И. Хлебников¹

¹Томский политехнический университет, Томск, 634050, Российская Федерация;
e-mail: nadezhda.dani@gmail.com

Производные бензоксазола обладают различными видами биологической активности, в том числе противоопухолевым, противомикробным, противовирусным, антигистаминным, антиоксидантным, противоязвенным, противосудорожным, антигельминтным, антидепрессивным и обезболивающим действием [1]. Благодаря флуоресцентным свойствам, которыми обладают множество бензоксазолов, они могут быть использованы в качестве флуоресцентных меток или материалов для сенсорных технологий [2]. При помощи SuFEx реакции можно получать фторсульфонатные производные бензоксазолов (Схема 1) [3]. Известно о применении SuFEx реакции в химической биологии, когда используют газообразный SO₂F₂ для включения фрагмента RSO₂F непосредственно в белки [4]. Таким образом, фторсульфонатные производные бензоксазола имеют высокий потенциал для использования в качестве флуоресцентных меток.

Схема 1.



Мы выполнили расчет характеристик люминесценции для фторсульфонатных производных 2-фенилбензоксазола с применением метода функционала плотности (DFT) в программе Gaussian 16. Явление люминесценции определяется переходами между молекулярными орбиталями, прежде всего между граничными орбиталями – высшей занятой (HOMO) и низшей свободной (LUMO). Спектры флуоресценции соединений **4**, **5**, **6** были полученные в рамках «зависящей от времени теории функционала плотности» (Time-Dependent Density Functional Theory, TDDFT).

При рассмотрении диапазона видимого излучения на рассчитанных спектральных контурах для *орто*-, *мета*- и *пара*-замещенных производных видны максимумы флуоресценции при 416, 408 и 412 нм соответственно. Это отвечает синему или сине-зеленому цвету излучения, что совпадает с визуально наблюдаемыми цветами.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственной программы Российского научного фонда (проект № 23-23-00460).

Литература

- [1] Singh, S.; Veeraswamy, G.; Bhattarai, D.; Goo, J.-I.; Lee, K.; Choi, Y. – Asian J. Org. Chem. 2015
- [2] Jin, X.; Ma, X.; Zhong, W.; Cao, Y.; Zhao, H.; Leng, X.; Yang, J.; Zhou, H.; She, M. – Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. 2021
- [3] Danilenko N., Shmalyuk V., Khlebnikov A. – Molbank, 2021.
- [4] S. Li, D. Cohen-Karni, L. T. Beringer, C. Wu, E. Kallick, H. Edington, M. J. Passineau and S. Averick, – Polymer, 2016.

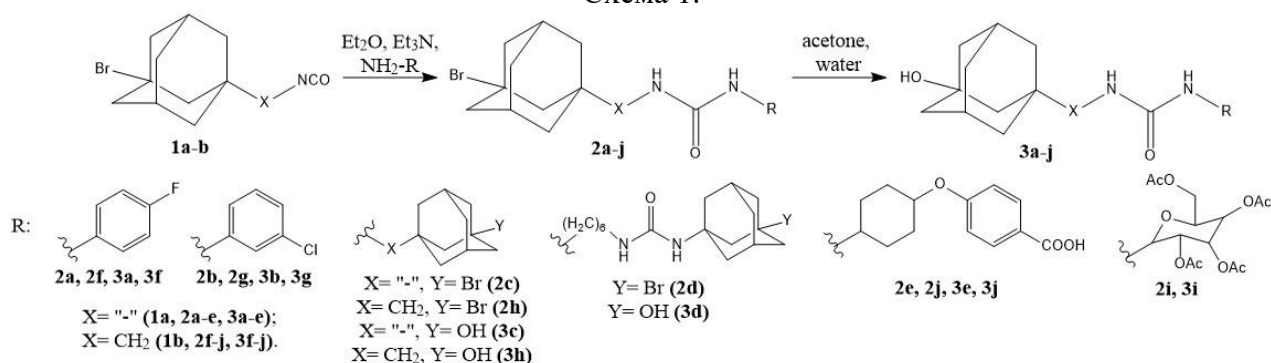
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ БИОДОСТУПНЫХ 3(4)-ГИДРОКСИАДАМАНТ-1-ИЛСОДЕРЖАЩИХ 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН – ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ SEN

Д.В. Данилов,¹ Е.К. Дегтяренко,¹ В.В. Новиков,² В.В. Бурмистров,¹ Г.М. Бутов²

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ, просп. Ленина, 28, г. Волгоград, 400005, Российская Федерация; ²ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт (филиал) ВолгГТУ, ул. Энгельса, 42а, г. Волжский, 404121, Российская Федерация; e-mail: Danilov.dmitry.vlz@yandex.ru

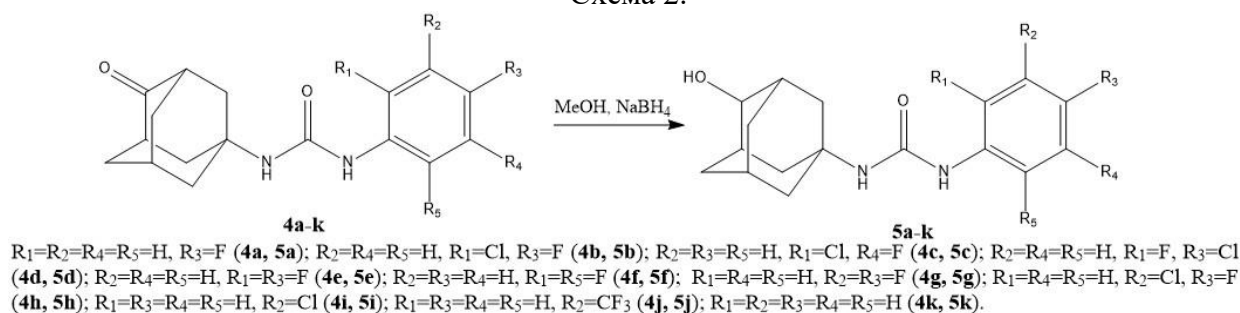
1,3-Дизамещенные мочевины, содержащие в своём составе гидроксильные группы в узловых и мостиковых положениях адамантана, являются метаболитами и ближайшими структурными аналогами их незамещенных аналогов, которые в свою очередь проявляют высокую ингибирующую активность в отношении sEH. Введение гидроксильных групп, в структуру мочевины, приводит к повышению их водорастворимости и, как следствие, биодоступности. Бромадамантилсодержащие мочевины **2a-j** были получены по одностадийному методу из соответствующих адамантилсодержащих изоцианатов **1a-b**. В качестве субстратов выбраны лидеры своих классов, мочевины на основе которых проявляют наибольшую ингибирующую активность и водорастворимость. Далее полупродукты **2a-j** подвергались гидролизу в мягких условиях при температуре кипения среды (ацетон 1:1 вода). Выход мочевины **3a-j** составил до 90% (схема 1).

Схема 1.



Для получения 4-гидроксиадамант-1-илсодержащих мочевины **5a-k** был разработан одностадийный метод получения из 4-кетоадамант-1-илсодержащих аналогов **4a-k**. В качестве восстановителя использовали борогидрид натрия, который селективно воздействовал на карбонильную группу в мостиковом положении адамантана. Выход мочевины **5a-k** составил до 87% (схема 2).

Схема 2.



Для 3(4)-гидроксиадамант-1-илсодержащих 1,3-дизамещенных мочевины были определены температуры плавления, коэффициент липофильности и водорастворимость, а также уставлено влияние положения гидроксильной группы на их свойства.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

АМФИФИЛЬНЫЕ ГЛИКОПОЛИПЕПТИДЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИ(ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ) КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

А.Ю. Джужа¹, Е.Г. Коржикова-Влах^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский Государственный Университет, Институт химии, Университетский пр. 26, г. Санкт-Петербург, 198504, Российская Федерация;

² Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Большой проспект 31, г. Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация; e-mail: polinadzhuzha@mail.ru

Одним из путей усовершенствования химиотерапевтического подхода к лечению раковых заболеваний является использование систем доставки лекарственных веществ, способствующих повышению их биодоступности, снижению общей системной токсичности, а также пролонгированной и адресной доставке и контролируемому высвобождению. Для создания таких систем среди прочих полимеров интерес представляют амфифильные полипептиды – класс синтетических (со)полимеров, деградирующих до нетоксичных продуктов, обладающих высокой биосовместимостью, а также способных к самоорганизации в водных средах с инкапсулированием соединений различной природы в формирующиеся наноразмерные структуры. Так, например, были синтезированы сополимеры α -аминокислот и изучена их способность к связыванию нуклеиновых кислот [1].

Поли(глутаминовая кислота) и её производные находят широкое применение в области биомедицинских разработок [2]. Возможность модификации γ -карбоксылных групп кислоты позволяет создавать полимер с заданными свойствами. В настоящей работе синтез и модификация поли(α ,L-глутаминовой кислоты) позволили получить серию амфифильных гликополипептидов, способных к инкапсулированию гидрофобного лекарственного вещества – паклитаксела [3].

Полимеризация с раскрытием цикла N-карбоксиингидридов использовалась для получения поли(глутаминовой кислоты). Дальнейшая модификация боковых карбоксылных групп полимера остатками гидрофобных и основных аминокислот, а также D-глюкозаминном проводилась по стратегии пост-полимеризационной модификации. Составы сополимеров были определены методами ВЭЖХ анализа и ЯМР-спектроскопии. Формирующиеся наноразмерные частицы были охарактеризованы методами статического и динамического рассеяния света и просвечивающей электронной микроскопии, изучена их стабильность, способность к инкапсулированию паклитаксела, а также скорость высвобождения лекарства в модельных физиологических условиях. Цитотоксичность синтезированных сополимеров и эффективность действия инкапсулированных форм паклитаксела оценены на культуре клеток аденокарциномы легкого человека (клеточная линия A549). Дополнительно, проведено изучение захвата полученных частиц макрофагами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-20104) и программы G-RISC (проект № L-2021b-3_d) с использованием оборудования Научного парка СПбГУ (РЦ Методы анализа состава вещества, Развитие молекулярных и клеточных технологий и Магнитно-резонансные методы исследования).

Литература

- [1] Korovkina, O. *et al.* // *Molecules*, **2022**, Vol. 27, 8495.
[2] L.C. Johnson *et al.* // *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, **2022**, 40 102292.
[3] Dzhuzha A.Y. *et al.* // *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, Vol. 24, 1049.

КОМПОЗИТЫ ХИТОЗАНА С НАНОВОЛОКНАМИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ, ДОПИРОВАННЫЕ НАНОРАЗМЕРНЫМ ОКСИДОМ ЦЕРИЯ: ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА ЦИТОСОВМЕСТИМОСТИ

В.А. Петрова,¹ Н.В. Дубашинская,¹ А.С. Головкин,² А.И. Мишанин,² Е.М. Иванькова,¹ И.В. Гофман,¹ А.В. Якиманский,¹ Ю.А. Скорик¹

¹*Институт высокомолекулярных соединений РАН, Большой проспект В.О., д. 31, г. Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация; e-mail: dubashinskaya@gmail.com*

²*Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация*

Перспективным направлением в тканевой инженерии является разработка биосовместимых нанокомпозитов на основе природных полисахаридов [1]. Благодаря большой площади поверхности нанобъекты значительно влияют на характер взаимодействия с полисахаридами, что приводит к изменению структуры и свойств нанокомпозитов. Адгезия, пролиферация и дифференцировка клеток сильно зависят от свойств скаффолда, таких как механическая прочность, химическая структура, нано- и микро топография, поверхностный заряд, пористость и смачиваемость [2].

В данной работе были получены биосовместимые композиты путем включения нановолокон дезинтегрированной бактериальной целлюлозы (BCd) и наночастиц оксида церия (CeONP) в матрицы хитозана (CS). Каркасы на основе CS имеют много преимуществ, включая биосовместимость, биоразлагаемость и нетоксичность, однако обладают высокой деформируемостью и недостаточной прочностью в набухом состоянии. Введение BCd в пленку CS улучшило механические свойства и способствовало регулированию поверхностного заряда за счет ионной связи отрицательно заряженных нановолокон BCd и положительно заряженного CS. Повышение на 48% модуля Юнга при введении 20% BCd способствовало стабильности композитной матрицы в течение всего времени культивирования мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Введение в полимерный композит 8% CeONP значительно улучшило цитосовместимость пленок и рост МСК, – на поверхности композитной пленки обнаружено наибольшее количество адгезированных клеток, расположенных отдельно, а также в составе плоских и сфероидных колоний.

Полученные нанокомпозитные пленки сочетают в себе ряд благоприятных свойств, что позволяет рекомендовать их для использования в качестве скаффолдов для культивирования МСК, а также раневых покрытий.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-13-00068).

Литература

[1] Hosseini M., Mozafari M. // *Materials*. – 2020. – Vol. 13. – P. 3072.

[2] Hirst S.M. et al. // *Small*. – 2009. – Vol. 5. – P. 811-818.

КСЕНОН-ИНДУЦИРОВАННОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА (*IN SILICO* ИССЛЕДОВАНИЕ)

Д.Н. Евтушенко³, А.С. Фатеев,³ С.А. Наумов,¹ Е.В. Удут,² С.С. Наумов,² В.В. Удут¹

¹НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук, Томск, РФ; ²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, РФ; ³ФГБОУ ВПО Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, РФ; e-mail: edn29@mail.ru

Продолжающаяся пандемия COVID-19 привлекает внимание к патогенезу заболевания и механизмам развития его фатальных осложнений. Наиболее опасным осложнением является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). При развитии ОРДС нарушается способность лёгочного сурфактанта (ЛС) поддерживать низкие значения поверхностного натяжения (ПН) на границе воздух-гликокалекс, что приводит к ателектазу альвеол. ЛС представляет собой липопротеиновый комплекс, содержащий около 10 % белков и 90 % липидов, которые и обеспечивают низкие значения ПН. Нарушение способности легочного сурфактанта поддерживать необходимое ПН, связано с образованием агрегатов ЛС, в которых латеральная подвижность молекул фосфолипидов значительно снижена.

В 2021 г. в ряде клинических наблюдений была показана эффективность кратковременных ингаляций Xe/O₂ газовой смесью в купировании пост-ковидной вентиляционной недостаточности за счет, вероятно, индуцированного ксеноном восстановления поверхностной активности ЛС [1, 2].

Для понимания природы наблюдаемых эффектов, в настоящей работе, приведены результаты *in silico*-исследования предполагаемых механизмов происходящих процессов. Расчеты проведены как для чистого атомарного Xe, так и для ксенона, поляризованного молекулярным кислородом, в газовой фазе и с учетом сольватации водой. Молекулярное моделирование агрегированных липидных систем, позволяет объяснить потерю латеральной подвижности взаимодействиями гидрофобных ацильных цепочек ФЛ, при которых возникают общие области электростатического потенциала или наблюдается электростатическое притяжение молекул, поляризующихся соответствующим образом. Атомарный ксенон образует с биомиметиками такого состава/строения интермедиаты, которые можно охарактеризовать, как координационные соединения включения, по типу известных клатратов Xe с органическими молекулами, например p-t-Butyl-calix(4)arene xenon clathrate (ILEZAA (CCDC)). Особенности поляризации самого Xe в составе данных соединений объясняют причины их быстрого распада, что и восстанавливает латеральную подвижность ФЛ и, как следствие, функциональную активность плёнок ЛС. Расчеты изменения термодинамических параметров (энергии Гиббса и энтальпии) в соответствующих реакциях, говорят о большой вероятности предлагаемого механизма и объясняют имеющиеся клинические наблюдения.

Литература

- [1] Способ реабилитации поствирусных повреждений паренхимы легких и устройство для его осуществления. Опубликовано 11.08.2021 Бюл.№ 23. Патент РФ № 2752856
- [2] V.V. Udut, S. A. Naumov, D. N. Evtushenko, E.V. Udut, S.S. Naumov, G. N. Zyuz'kov1, A case of xenon inhalation therapy for respiratory failure and neuropsychiatric disorder associated with COVID-19, EXCLI Journal, 20 (2021) 1517-1525, <https://doi:10.17179/excli2021-4316>.

КОНТРОЛЬ ЦИКЛИЗАЦИИ НЕПОЛЯРИЗОВАННЫХ ТРИАРИЛДИВИНИЛКЕТОНОВ

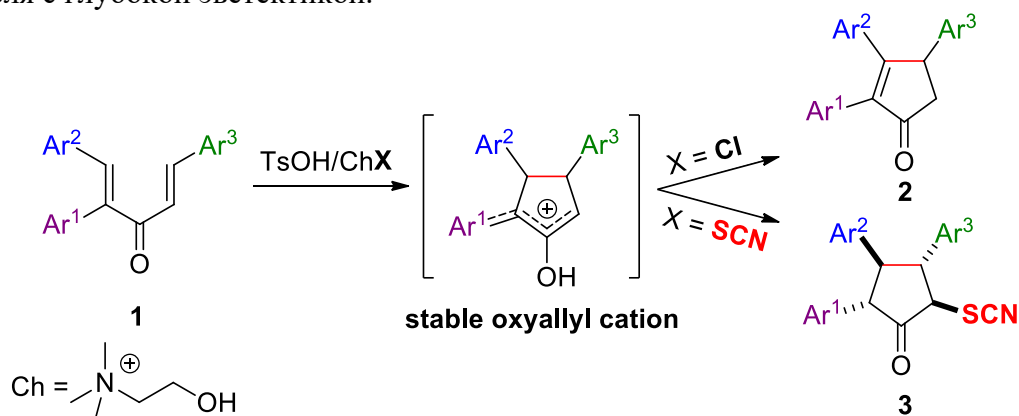
А.Е. Еремченко^{1,2}, А.В. Ядыков¹, В.З. Ширинян¹

¹Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47

²Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева,
125047, г. Москва, Миусская площадь, 9
E-mail: artem.19042003@mail.ru

Реакция Назарова является универсальным методом синтеза замещённых пятичленных карбоциклов из дивинилкетонров. В современном органическом синтезе эта циклизация часто используется как в полных синтезах природных веществ, так и для получения малых биологически-активных молекул. Такому широкому применению предшествуют фундаментальные исследования, связанные с разработкой *эффективных* методов циклизации Назарова. Одна из главных задач таких подходов является снижение энергетического барьера циклизации, а также селективное образование продуктов путём введения заместителей как в α -, так и в β - положения к карбонильной группе. Известные методы используют циклизацию окси-, гало-, силил-, алкил- замещённых субстратов, однако циклизация дивинилкетонров, содержащих в α - положении ароматические остатки была почти не изучена.

Наши недавние исследования по поиску эффективных методов синтеза биологически-активных аналогов комбретастина А-4 (СА-4) показали, что циклизация поляризованных триарилдивинилкетонров протекает нехемоселективно, а в ряде случаев циклизация Назарова была невозможна. С целью поиска альтернативного селективного подхода к синтезу аналогов СА-4 в данной работе мы исследовали циклизацию неполяризованных триарилдивинилкетонров **1**. Было обнаружено, что циклизация протекает с образованием достаточно стабильного оксиаллильного катиона благодаря сопряжению с ароматическим заместителем. Данный эффект позволил нам разработать кислотно-контролируемый метод циклизации Назарова с образованием продуктов **2** и **3** на основе экологически безопасного растворителя с глубокой эвентектикой.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (18-13-00308П).

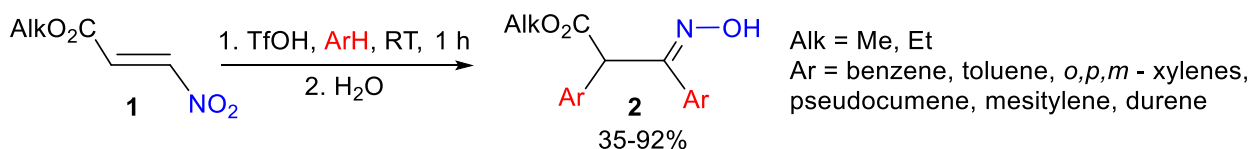
РЕАКЦИИ β -НИТРОАКРИЛАТОВ С АРЕНАМИ В ТfОН

Ю.В. Желонкина,¹ О.В. Хорошилова,¹ В.В. Пелинко,² С.В. Макаренко,² А.В. Васильев¹

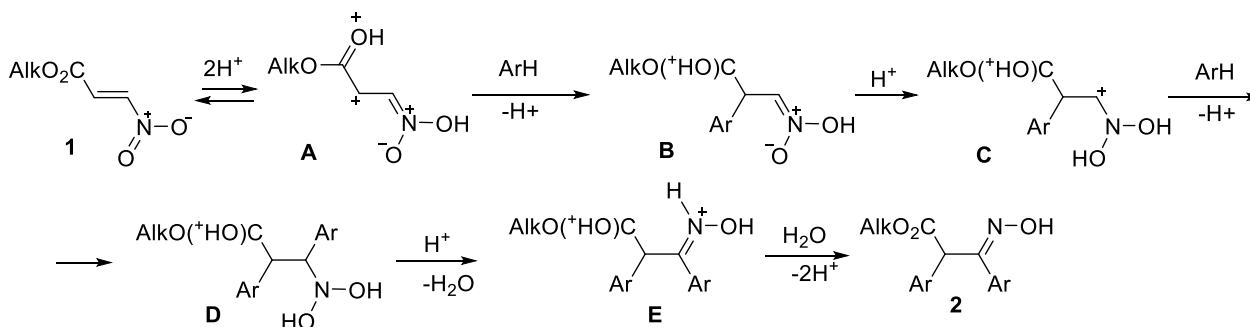
¹Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб. 7–9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация; ²Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, наб. реки Мойки 48, Санкт-Петербург, 191186, Российская Федерация; e-mail: st078379@student.spbu.ru

Алкены, активированные электроноакцепторной нитрогруппой, являются универсальными реагентами в органическом синтезе, реакции которых с нуклеофилами позволяют получать широкий спектр различных соединений – карбо- и гетероциклы, функциональные производные и др.

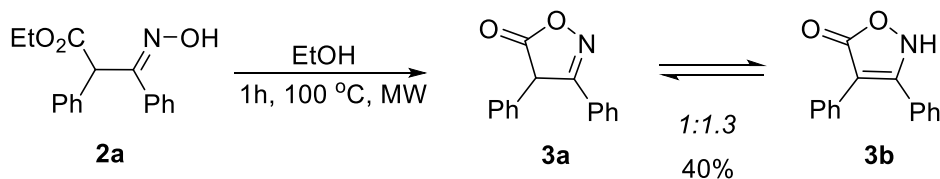
В данной работе найдено, что алкил 3-нитроакрилаты **1** в реакциях с аренами в суперкислоте Бренстеда CF₃SO₃H (трифторметансульфоновая кислота, ТfОН) при комнатной температуре за 1 ч дают соответствующие оксимы **2** с выходами до 92%.



Можно предположить механизм превращения нитроакрилата в оксимы. Протонирование нитро и карбонильной групп в соединениях **1** приводит к генерированию катионов **A**, которые при взаимодействии с аренами образуют интермедиаты **B**. Дальнейшее протонирование по нитрогруппе дает катионы **C**, реагирующих со второй молекулой арена с получением частиц **D**, протонирование и дегидратация которых заканчивается образованием катионов **E**. Гидролиз последних приводит к целевым оксимам **2**.



Оксим **2a** в EtOH под действием микроволнового излучения при 100°C за 1 ч превращается в таутомерную смесь изоксазолонов **3a**, **b**, имеющих большое значение для медицинской химии.



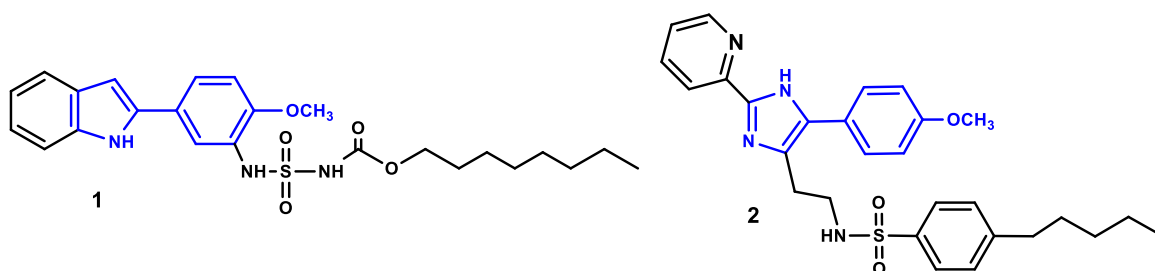
Исследование выполнено при поддержке гранта РФФ 21-13-00006.

АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ ALOX15 МЛЕКОПИТАЮЩИХ

А.М. Журавлев, В.В. Аксенов, А.Б. Голованов, И.В. Иванов

РТУ - МИРЭА Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, пр. Вернадского 86, г. Москва, 119571, Российская Федерация; e-mail: alekszhur95@yandex.ru

15-липоксигеназы млекопитающих (ALOX15) представляют собой ферменты перекисного окисления липидов, которые проявляют различную функциональность в различных моделях рака и воспаления. Патофизиологическая роль метаболитов ALOX15, полученных из линолевой и арахидоновой кислот, сделала этот фермент мишенью для фармакологических исследований. Недавно было показано, что октил(N-(5-(1H-индол-2-ил)-2-метоксифенил)сульфамоил)карбаматы **1** [1] и N-(2-(5-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-2-ил)-1H-имидазол-4-ил)этил)-4-пентилбензолсульфонамиды **2** [2] ингибируют липоксигеназную активность ALOX15 кролика субстрат-специфическим (аллостерическим) образом.



Цель данной работы заключается в поиске основных структурных элементов фармакофора, которые выполняют ключевую роль в аллостерической регуляции активности ALOX15. В ходе проведения исследований мы обнаружили, что замещенные имидазолы вызывают более слабые ингибирующие эффекты по сравнению с производными индола. Эти данные были подтверждены с помощью кинетических исследований, а также моделированием молекулярной динамики с использованием модели димерного аллостерического комплекса фермента, в котором ингибитор занимает субстрат - связывающий карман одного мономера, тогда как жирная кислота находится в каталитическом центре другого мономера в димере ALOX15. Наличие в структуре фармакофоров MeO-арильного фрагмента обеспечивает жесткое связывание ингибитора в активном центре фермента. Различия в природе межмолекулярных контактов, которые образует молекула фармакофора с молекулой белка, транслируются на гидрофобный интерфейс, посредством которого мономеры ALOX15 ассоциированы в димер и, в конечном итоге, изменяют структуры фермент - субстратных комплексов. Полученные данные имеют большое значение, поскольку субстрат - специфические ингибиторы могут способствовать выяснению предполагаемой роли различных метаболитов ALOX15, полученных из различных полиненасыщенных жирных кислот, в патофизиологии млекопитающих.

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации FSFZ-2023-0004.

Литература

- [1] D.S. Weinstein, W. Liu, Z. Gu, C. et al. Tryptamine and homotryptamine-based sulfonamides as potent and selective inhibitors of 15-lipoxygenase // *Bioorg Med Chem Lett* – **2005**. – Vol. 15. – P. 1435-1440.
- [2] A. Golovanov, A. Zhuravlev, A. Cruz, et al. N-Substituted 5-(1H-Indol-2-yl)-2-methoxyanilines are allosteric inhibitors of the linoleate oxygenase activity of selected mammalian ALOX15 orthologs: Mechanism of action // *J Med Chem* – **2022**. – Vol. 65. – P. 1979-1995.

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕМИСУКЦИНАТА АВЕРМЕКТИНА В₁

*Джафаров М.Х.^{1,3}, Полябин С.В.¹, Штро А.А.², Галочкина А.В.², Николаева Ю.В.²,
Чернобурова Е.И.³, Заварзин И.В.³*

¹ *Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии
имени К.И. Скрябина, Москва, Россия*

² *ФГБУ «НИИ гриппа им.А.А.Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург*

³ *Институт органической химии РАН имени Н.Д. Зелинского, Москва, Россия*

Авермектины являются антипаразитарным средством широкого спектра действия (W.C. Campbell, S. Omura; Нобелевская премия в области физиологии и медицины 2015 г).

Ранее нами была получена серия производных природного авермектина В₁ и его полусинтетического аналога - 22,23-дигидроавермектина В₁ (ивермектина) [1]. В дальнейшем был усовершенствован способ получения перспективного нематоинсектоакарицида гемисукцината авермектина В₁ [1].

В настоящей работе проведены исследования цитотоксических свойств гемисукцината авермектина В₁ (С019-1) и его этилового эфира (С019-2) в сравнении с ивермектином, рассматриваемом как многоцелевого противоопухолевого агента [2].

Цитотоксические свойства препаратов оценивали в отношении двух опухолевых культур клеток: Нер-2 (эпидермоидная карцинома гортани) и А549 (карцинома легкого). Каждый исследуемый препарат разводили сначала в ДМСО, далее в культуральной среде до получения концентрации 1000 мкг/мл. Далее готовили серию 2-кратных разведений препаратов и наносили на соответствующую культуру клеток, после чего инкубировали в течение 24 часов.

По окончании инкубации жизнеспособность клеток определяли с помощью МТТ-теста [3]. Для каждого препарата определяли ЦТД₅₀, т.е. концентрацию, при которой жизнеспособность клеточной культуры снижалась вдвое по сравнению с контролем.

В отношении клеточной культуры Нер-2 значения ЦТД₅₀ препаратов ивермектин, С019-1 и С019-2 составили 15,3; 20,1 и 216,3 мкг/мл, соответственно. При исследовании цитотоксичности в отношении культуры А549 препарат С019-2 не проявил никакой цитотоксичности даже в концентрации 1000 мкг/мл, в то время как препарат С019-1 оказался даже более активен, чем ивермектин (ЦТД₅₀ = 37,6 в то время, как у ивермектина – 77,1).

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать вывод о перспективности препарата С019-1, но не С019-2 для дальнейших исследований цитотоксической и противоопухолевой активности.

Литература

[1] Menchikov L G., Dzhaфарov M. Kh., Zavarzin I. V., "Avermectin chemistry: recent advances", Russ Chem Rev, 2022, 91, RCR5051, DOI: <https://doi.org/10.1070/RCR5051>

[2] Dueñas-González A., Juárez-Rodríguez M. Ivermectin: Potential Repurposing of a Versatile Antiparasitic as a Novel Anticancer. IntechOpen/ 2022 (doi: 10.5772/intechopen.99813)

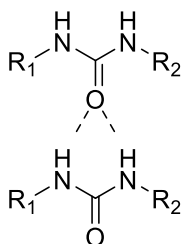
[3] Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. J Immunol Methods. 1983 Dec 16;65(1-2):55-63. doi: 10.1016/0022-1759(83)90303-4. PMID: 6606682.

ПОВЫШЕНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОСТИ 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН ПУТЕМ СОЗДАНИЯ КОМПЛЕКСОВ С ОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

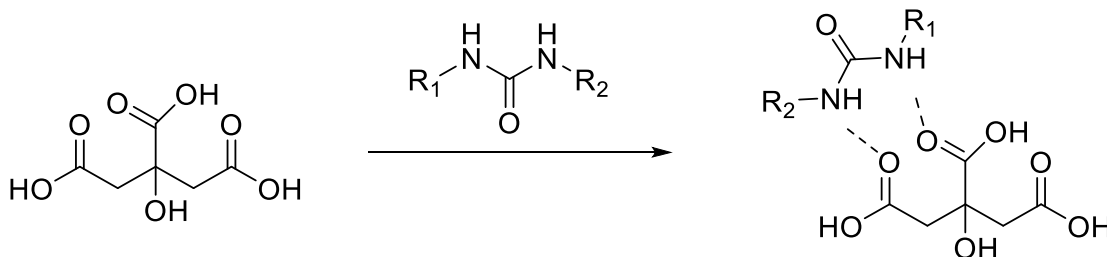
Д.М. Заправдина, В.В. Бурмистров

Волгоградский государственный технический университет, 400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28. E-mail: vburmistrov@vstu.ru

Уреидная группа имеет 2 донора и 1 акцептор водородных связей. 1,3-Дизамещенные мочевины образуют устойчивые межмолекулярные комплексы. Этим и обусловлена низкая водорастворимость данного класса соединений.



Таким образом повысить водорастворимость мочевины можно путем образования комплексов с соединениями, содержащими акцепторы водородных связей, доноры водородных связей или содержащими как акцепторы, так и доноры водородных связей. В качестве комплексообразователей была испытана лимонная кислота (CAS 77-92-9).



Наличие трех карбоксильных групп в лимонной кислоте делает возможным образование комплексов с NH-группами 1,3-дизамещенных мочевины, препятствуя образованию межмолекулярных водородных связей между молекулами мочевины. Кроме лимонной кислоты, были исследованы комплексы с малоновой кислотой и цитратом натрия по аналогичному механизму

Получены комплексы с соединениями, содержащими доноры водородных связей: мочевины, тиомочевина, имидазол, гидантоин, аланин, аргинин, триптофан, глюкоза, фруктоза, никотиновая кислота, желатин, крахмал и глицерин. Наиболее удобными, в плане образования комплексов с мочевины, соединениями, содержащими как акцепторы, так и доноры водородных связей являются аминокислоты. Еще одним классом природных соединений, комплексы с которыми могут повысить растворимость ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы мочевины типа являются углеводы.

В результате исследования водорастворимости 30 комплексов установлено положительное влияние комплексообразования на водорастворимость. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании глюкозы и имидазола. Так при использовании глюкозы удалось повысить водорастворимость 1-(4-фторфенил)-3-(4-оксоадамонтана-1-ил)мочевины в 2 раза. А использование имидазола позволяет повысить водорастворимость 1-(3-хлорфенил)-3-(4-оксоадамонтана-1-ил)мочевины в 2 раза.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРАЛЬНЫХ МОДИФИКАТОРОВ В СТРУКТУРЕ ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫХ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИХ СЕНСОРОВ

И.И. Галимов, И.В. Вакулин, Р.А. Зильберг

*Уфимский университет науки и технологии, ул. Заки Валиди д. 32, г. Уфа 450076, Российская
Федерация; e-mail: ZilbergRA@yandex.ru*

Композитные вольтамперометрические сенсоры содержащих хиральные модификаторы дают широкие возможности для распознавания и идентификации энантиомеров электрохимическими методами. Т.к. энантиоселективность сенсора связана со строением модификатора, то для любого хирального аналита существует «комплементарный» модификатор, обеспечивающий наибольшую разность аналитических сигналов. Теоретическая методика [1] оценки качества модификатора по энергии адсорбции [2] может быть улучшена использованием расчетных значений $E_{Red/Ox}$ потенциалов между парами (R)-аналит*(R)-модификатор и (S)-аналит*(R)-модификатор. В полуэмпирическом методе АМ1, применимость которого для расчета $E_{red/ox}$ показана ранее [3,4], нами рассмотрена возможность оценки качества модификатора и энантиоселективности сенсора по разности $E_{red/ox}$:

$$\Delta E_{Red/Ox}(R/S) = E_{Red/Ox}(R_{Analit} * R_{Mod}) - E_{Red/Ox}(S_{Analit} * R_{Mod})$$

Таблица 1.

Значение $\Delta E_{Red/Ox}(R/S)$ (В), между комплексами энантиомеров с хиральным модификатором

(R,S) Analit	Модификатор, (R)								
	Ala	Asp	Glu	Ile	Leu	Pro	Gln	Arg	Thr
Atenolol	0.14	0.21	0.49	0.32	0.35	0.08	0.09	0.06	0.03
Clopidogrel	0.25	0.29	0.21	0.12	0.22	0.23	0.10	0.39	0.04
Met	0.12	0.02	0.19	0.27	0.13	0.03	0.07	0.01	0.20
Levomeycetin	0.05	0.09	0.07	0.30	0.22	0.25	0.13	0.05	0.50
Naproxen	0.01	0.02	0.15	0.19	0.29	0.15	0.02	0.48	0.03
Ofloxacinum	0.32	0.12	0.10	0.24	0.04	0.21	0.04	0.07	0.03
Penicillamine	0.06	0.14	0.12	0.01	0.20	0.02	0.00	0.01	0.02
Propranolol	0.38	0.16	0.01	0.20	0.18	0.66	0.10	0.05	0.00
Trp	0.07	0.18	0.05	0.20	0.14	0.04	0.13	0.10	0.02
Cys	0.00	0.08	0.07	0.13	0.05	0.25	0.21	0.20	0.49
Glu	0.05	0.06	0.04	0.00	0.03	0.00	0.20	0.23	0.03
Нур	0.02	0.10	0.04	0.02	0.11	0.01	0.08	0.09	0.08
Tyr	0.02	0.09	0.18	0.01	0.12	0.12	0.13	0.12	0.24
Ile	0.01	0.07	0.13	0.07	0.08	0.04	0.03	0.01	0.04
Leu	0.01	0.05	0.01	0.09	0.09	0.09	0.07	0.12	0.16
Mean	0.10	0.11	0.12	0.15	0.15	0.15	0.09	0.13	0.13

Как сами разности потенциалов, так и их средние значения (таблица 1) по каждому модификатору заметно больше ошибки расчета редокс потенциалов полуэмпирическими методами и погрешности современных потенциостатов. С другой стороны значения разностей явно зависят от структуры модификатора. Таким образом, теоретический расчет $\Delta E_{Red/Ox}(R/S)$ может использоваться для оценки качества хирального модификатора путем построения корреляционных зависимостей, связывающих экспериментальные значения энантиоселективности сенсора с расчетными значениями редокс потенциалов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-73-00119, <https://rscf.ru/project/23-73-00119/>)

Литература

1. I. V. Vakulin, R. F. Talipov, P. A. Pasko [et al.] // Microporous and Mesoporous Materials. 270 (2018) 30-33
2. R. A. Zilberg, I. V. Vakulin, Yu. B. Teres [et al.] // Chirality. 34 :11 (2022) 1472-1488
3. И. В. Вакулин, Д. В. Бугаец, Р. А. Зильберг // Бутлеровские сообщения. 52:11 (2017) 53-59
4. I. V. Vakulin, D. V. Bugaets, R. A. Zilberg, V. N. Maistrenko // Electrochimica Acta. 294 (2019) 423-430

СОЗДАНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ КОНСТРУКЦИИ И ПОЛУЧЕНИЕ БЕЛКА REV ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Д.К. Шерман, В.Т. Валуев-Эллистон, А.С. Земская, П.Н. Сольев

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им В.А. Энгельгардта РАН, ул. Вавилова 32, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: a.zemskaya@mail.ru; solyev@eimb.ru

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) остаётся социально значимой проблемой здравоохранения. За последние десятилетия были выявлены основные мишени и разработаны ингибиторы, однако высокая генетическая нестабильность вируса, обусловленная низкой специфичностью его обратной транскриптазы, позволяет быстро вырабатывать резистентность ко многим препаратам и ставит задачу не только создания новых кандидатов в препараты, но и поиска новых мишеней для воздействия. Одной из потенциальных мишеней вируса является низкомолекулярный белок rev (13 кДа), основными задачами которого служат транспорт белков, образование олигомерных комплексов с мРНК вируса и их ядерно-цитоплазматический экспорт для последующей сборки провирусных частиц [1]. Недавно французскими учеными был разработан и доведён до клинических испытаний (Phase IIb) первый в своём роде кандидат в препараты – ингибитор белка rev [2]. Среди нескольких описанных за 20 лет ингибиторов функции белка rev наиболее активны производные хинолина. Ранее нами были получены новые гидразиновые производные на основе новой реакции замещения 8-гидроксихинолина эфирами азодикарбоксилатов в роли электрофила [3], что может служить основой для дизайна анти-rev активных соединений. Отдельные гидразоны на основе данного класса уже показали биологическую активность в отношении бактерий, клеточного белка Ku70 (еще одной новой мишени терапии против репликации ВИЧ), и интегразы ВИЧ, показав ингибирование переноса цепи, но не 3'-процессинг.

Для проведения скрининга соединений рациональным являлось получение системы для проверки ингибирующей активности соединений *in vitro*. Принципиально ингибиторы rev специфично связываются с молекулой белка, ингибируя его олигомеризацию или образование комплекса с вирусной РНК. В целях проверки активности соединений в отношении rev, требовалось создать 2 генноинженерных конструкта. Первый конструкт позволяет нарабатывать рекомбинантный белок rev в *E.coli*, который можно выделить и очистить с помощью афинной хроматографии, второй же конструкт необходим для *in vitro* транскрипции специфичного RRE-элемента (Rev-Response Element) вирусной РНК.

Плазмида для экспрессии rev была получена из коммерчески-доступных векторов (pET-21d и pRSV-Rev) с оптимизацией аминокислотной последовательности rev. Проведена оптимизация методики выделения rev, склонного к олигомеризации и связыванию с бактериальной РНК. Молекулярный вес и чистота рекомбинантного белка подтверждены спомощью SDS-PAGE, Western-блота с антителами к HIV rev и His-tag, а также масс-спектрометрией MALDI.

Проверку соединений в качестве ингибиторов связывания rev–RRE предполагается осуществить посредством физико-химических методов, таких как микрокапиллярный термофорез и STD ЯМР спектроскопия. Кроме того, полученные белок и РНК позволят изучить кинетику образования данного комплекса.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-74-10121).

Литература

- [1] V.W. Pollard, M.H. Malim // Annu. Rev. Microbiol. – 1998. – Vol. 52. – P. 491-532.
- [2] S. Rutsaert, J.-M. Steens, et al. // Virus Erad. – 2019. – Vol. 5. – P. 10-22.
- [3] P.N. Solyev, D.K. Sherman, R.A. Novikov, E.A. Levina, S.N. Kochetkov // Green Chem. – 2019. – Vol. 21. – P. 6381-6389.

НОВЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА КОНДЕНСИРОВАННЫХ [1,2,5]ТИАДИАЗОЛОВ И ИХ РЕАКЦИИ С С-НУКЛЕОФИЛАМИ

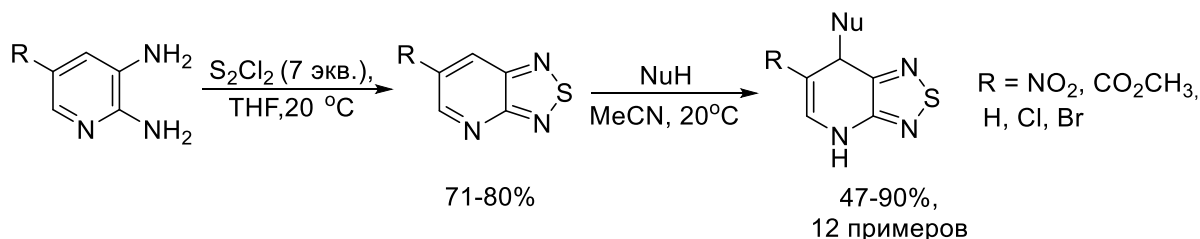
В.В. Иванова^{1,2}, А.К. Федоренко¹, М.А. Бастраков¹, А.М. Старосотников¹

¹Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Ленинский просп., д. 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; ²Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Миусская площадь, д. 9, г. Москва, 125047, Российская Федерация; e-mail: ivvctr11@gmail.com

Производные тиadiaзолов находят широкое применение в современной органической химии, фармации, агрохимии, материаловедении [1,2]. Настоящая работа является продолжением наших исследований в области высокоэлектрофильных гетероароматических систем и посвящена синтезу и изучению реакционной способности [1,2,5]тиadiaзолов, конденсированных с пиридиновым циклом.

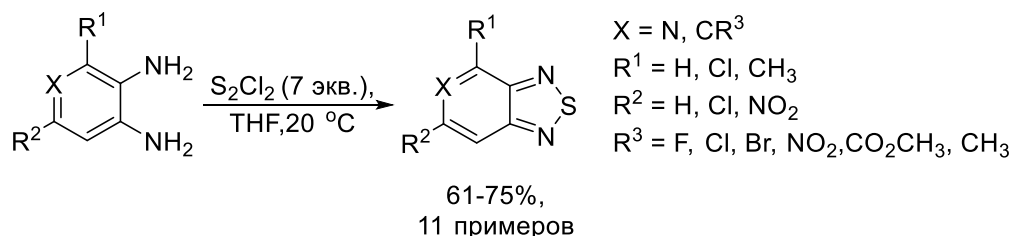
Классическим способом синтеза тиadiaзолов являются реакции о-диаминов с SOCl_2 . Однако, данный метод ограниченно применим к 5-R-2,3-диаминопиридинам. Нами разработан новый подход к синтезу 6-R-[1,2,5]тиadiaзоло[3,4-b]пиридинов. Реакции диаминопиридинов с избытком S_2Cl_2 в ТГФ приводят к целевым соединениям с выходами от средних до высоких. Синтезированные тиadiaзолы были изучены в реакциях с С-нуклеофилами (индолы, СН-кислоты). Скорость и возможность протекания реакции зависят от природы заместителя в положении 6. Так, в случае электроноакцепторных (NO_2 , CO_2Me) заместителей происходит деароматизация пиридинового цикла с образованием аддуктов 1,4-присоединения. Реакции протекают в мягких условиях и без добавления основания. В остальных случаях ($\text{R} = \text{H}, \text{Cl}, \text{Br}$) наблюдается неполная конверсия исходных соединений (схема 1).

Схема 1.



Данный подход был распространен на 3,4-диаминопиридины, а также производные бензола. Были синтезированы бензо[1,2,5]тиadiaзолы и [1,2,5]тиadiaзоло[3,4-c]пиридины с различными заместителями (схема 2).

Схема 2.



Литература

- [1] Vitaku, E., Smith, D. T., Njardarson, J. T. // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57. – № 24. – P. 10257–10274.
[2] О. А. Rakitin // Tetrahedron Lett. – 2020. – Vol. 61 – № 34. – P. 152230.

ФЕРРОЦЕНИЛЬНЫЕ СИДНОНЫ И СИДНОНИМИНЫ

Н.В. Калганова, В.А. Цыганов, Н.Г. Фролова, И.А. Черепанов

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова, Российской академии наук, Российская Федерация, 119991 Москва, ул. Вавилова, 28. E-mail: kalganova-n@mail.ru

Повышение экологической безопасности и производительности современного сельского хозяйства требует комплекса мер, в том числе поиска средств защиты растений, обладающих выраженной физиологической активностью в сверхмалых дозах. Применение подобных препаратов будет способствовать снижению «пестицидного пресса» на окружающую среду. По нашему мнению, поиск соединений, проявляющих высокую активность по отношению к растениям (регуляторы роста, антидоты гербицидов, вещества, влияющие на стрессоустойчивость) было бы перспективно проводить среди новых классов химических соединений, которые ранее мало исследовались для применения в сельском хозяйстве.

Мезоионные соединения не обнаружены в живой природе, однако обладают широким спектром биологической активности и последнее время исследуются как кандидаты для использования в качестве пестицидов. Были выявлены сидноны, обладающие фунгицидной, инсектицидной и росторегулирующей активностью [1, 2]. Многообещающие результаты были получены в недавних исследованиях сиднониминов как регуляторов роста растений и антидотов гербицидов [3, 4].

Известно, что введение ферроценильного фрагмента в биологически активные соединения в ряде случаев оказывает положительное влияние на их свойства, в частности, повышает устойчивость в биологических средах, улучшает проницаемость через мембраны и снижает токсичность [5, 6]. Однако на сегодняшний день мезоионных соединений, содержащих ферроценильный фрагмент, описано не было.

В настоящей работе сообщается о подходах к синтезу ферроценильных мезоионных соединений, содержащих два биологически активных фрагмента – оксадиазольного кольца сиднонов и сиднониминов, и ферроцена, связанных между собой разнообразными линкерами.

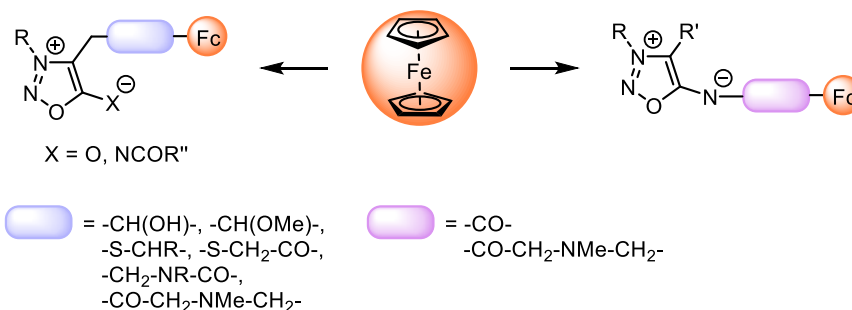


Рис. 1. Дизайн ферроценсодержащих сиднонов (X = O) и сиднониминов (X = NCOR'')

Ферроценильные сидноны и сиднонимины исследованы в вегетационных испытаниях на семенах кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ. Среди них были выявлены вещества, проявляющие росторегулирующую (как ростостимулирующую, так и гербицидную), а также антидотную к гербициду метсульфурон-метил активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-23-00726).

Литература

- [1] S. Dua, X. Hub, X. Shao, X. Qian // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – **2021**. – Vol. 44. – 128114.
- [2] D. Zhang, J. Zhang, T. Liu, S. Wu, et al. // *J. Agric. Food. Chem.* – **2022**. – Vol. 70. – 8598-8608.
- [3] В.А. Ольшевская, И.А. Черепанов, Ю.Я. Спиридонов и др. // *Агрохимия*. – **2017**. – С. 16–21.
- [4] I. A. Cherepanov, E. V. Shevaldina, D. A. Lapshin et al. // *J. Organomet. Chem.* – **2021**. – P. 121841.
- [5] Л. В. Снегур, А. А. Сименел, и др. // *Изв. АН, Сер. хим.* – **2014**. – Т. 1. – 26-36.
- [6] Larik F. A. et al. // *Appl. Organomet. Chem.* – **2017**. – Vol. 31. – С. e3664.

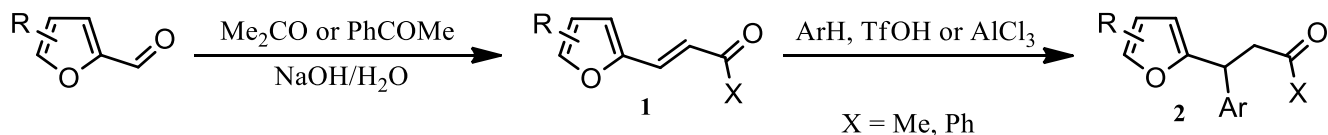
СИНТЕЗ НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ФУРФУРОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

М.В. Каляев,^{1,2} Д.С. Рябухин,¹ Л.Р. Никифорова,³ Ю.В. Салмова,³ А.О. Тараскин,³
К.Е. Боровкова,³ А.В. Васильев^{1,2}

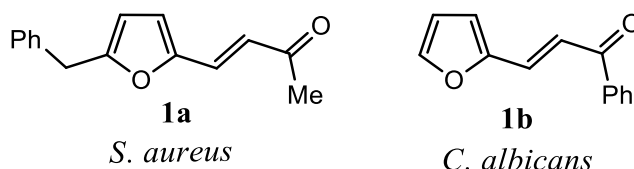
¹Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет, Институтский переулок, д.5, г. Санкт-Петербург, 194021, Российская Федерация; ²Санкт-Петербургский государственный университет, Институт Химии, Университетский проспект, д. 26, г. Санкт-Петербург, 198504, Российская Федерация; ³НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», Заводская улица, 3-245, г.п. Кузьмоловский, Всеволожский район, Ленинградская область, 188663, Российская Федерация; e-mail: kalyaev2017@yandex.ru

В настоящее время большое внимание уделяется химической переработке природного возобновляемого сырья, как источника ценных органических соединений: фурфурола, 5-гидроксиметилфурфурола (5-ГМФ). На основе фурановых соединений возможно получение широкого спектра различных веществ и материалов: фармацевтических препаратов, полимеров, растворителей, топлива. Ранее нами были проведены исследования антимикробной активности соединений на основе фуран содержащих карбоновых кислот и их сложных эфиров [1]. Новые исследования направлены на расширение спектра соединений фуранового ряда, обладающих антимикробной активностью.

В результате конденсации фурфурола, и его производных с ацетоном и ацетофеноном получены 4-(фуран-2-ил)бут-3-ен-2-оны и 3-(фуран-2-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он **1**. Их взаимодействие с аренами в суперкислотах Бренстеда (TfOH) и Льюиса (AlCl₃) приводит к образованию веществ **2** - продуктов гидроарилации двойной связи углерод-углерод исходных субстратов.



Полученные соединения **1** и **2** в ходе испытаний биологической активности продемонстрировали антимикробную активность по отношению к штаммам *Candida albicans*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Минимальная подавляющая концентрация тестируемых объектов составила от 64 мкг/мл до 256 мкг/мл. Наибольшую активность показали препараты **1a** и **1b**.



Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-13-00006).

Литература

1. M.V. Kalyaev, D.S. Ryabukhin, M.A. Borisova, A.Y. Ivanov, I.A. Boyarskaya, K.E. Borovkova, L.R. Nikiforova, J.V. Salmova, N.V. Ul'yanovskii, D.S. Kosyakov, A.V. Vasilyev // *Molecules*. – 2022. – Vol. 24. – P. 4612.

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДАТЧИКОВ ВОДОРОДА

В.А. Килимник¹, А.А. Чеменова^{1,2} М.А. Дмитриенко²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения

² Общество с ограниченной ответственностью «Ассоциация медицины и аналитики»

Определение целесообразности применения электрохимических или полупроводниковых датчиков в анализаторах газового состава выдыхаемого воздуха особенно актуально в настоящее время в связи с увеличением затрат на производство и дальнейшую эксплуатацию анализаторов.

В работе рассмотрены электрохимические и полупроводниковые датчики водорода. Основными достоинствами электрохимических датчиков является стабильность в работе, а также стабильные метрологические характеристики. Но для использования в малогабаритных персонализированных устройствах их применять нецелесообразно из-за небольшого срока службы работы, достаточно больших габаритов, высокой цены и необходимости периодической калибровки. Показания электрохимических датчиков зависят от изменения относительной влажности и температуры; для борьбы с таким явлением ставят специальные фильтры для осушения поступающей воздушной смеси.

Полупроводниковые датчики отличаются длительным сроком работы, чувствительностью к малым концентрациям, небольшими габаритами. Их основными недостатками являются невысокая селективность и чувствительность к изменению относительной влажности анализируемой воздушной пробы.

В практике медицинских учреждений представлено много анализаторов на основе электрохимических датчиков водорода (Gastro+ и GastroCH₄ECK, Lactotest 102, LactoFAN2 и др.), но на основе полупроводниковых датчиков на данный момент существует только FoodMarble AIRE. Основной задачей данной работы является исследование полупроводниковых датчиков водорода с последующим внедрением в разрабатываемое устройство для анализа содержания водорода в выдыхаемом воздухе.

Исследования датчиков были направлены на: 1) определение метрологических параметров (зависимости показаний датчиков от концентрации водорода); 2) выявление зависимости показаний датчиков от изменения относительной влажности окружающего воздуха.

При определении показаний датчика от концентрации водорода использовались баллоны с аттестованными газовыми смесями с содержанием водорода 20 ppm и 500 ppm. Данные газовые смеси разбавлялись для получения низких концентраций водорода от 1 до 19 ppm и для получения концентраций от 20-200 ppm водорода соответственно. Требуемая относительная влажность подаваемой пробы обеспечивалась с помощью барботера с регулируемой температурой. На рисунке представлен выходной сигнал датчика в зависимости от концентрации водорода при разной относительной влажности подаваемой смеси.

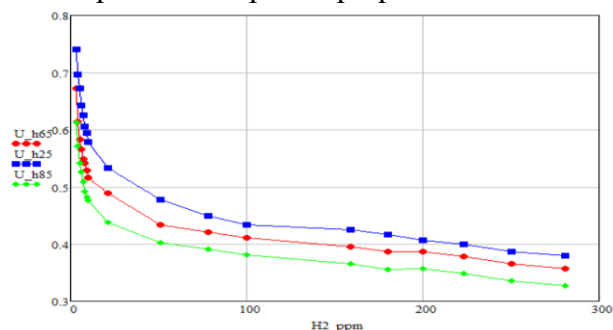


Рисунок. Выходной сигнал датчика в зависимости от концентрации водорода при разной относительной влажности подаваемой смеси. (синий график – при относительной влажности подаваемой смеси 25%; красный график – при 65%; зеленый график – при 85%)

Выводы: проведенные исследования показали возможность применения полупроводниковых датчиков в разрабатываемых устройствах для оценки содержания водорода в выдыхаемом воздухе.

Показания датчика зависят от изменения относительной влажности подаваемой пробы, для корректной обработки данных необходимо в состав устройства включить датчик влажности.

ГЕНЕРАТОР ВОДОРОДА НА ОСНОВЕ ВОДОРОДНОЙ ЯЧЕЙКИ

В.А. Килимник¹, А.А. Чекменева^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения

² Общество с ограниченной ответственностью «Ассоциация медицины и аналитики»

Генератор водорода предназначен для получения в небольших объемах химически чистого водорода. В медицинской практике активно используются газоанализаторы для определения состава выдыхаемого воздуха. При исследовании состояния желудочно-кишечного тракта анализируют концентрацию водорода и метана. По их показаниям диагностируются следующие виды патологии: синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке; нарушение переваривания углеводов, нарушение всасывания углеводов и т.д. [1]. При работе с газоанализаторами необходимо качественно их обслуживать, производить замену чувствительного элемента, а также периодически калибровать для сохранения метрологических характеристик анализатора.

Проверка и калибровка чувствительных элементов чаще всего заключается в использовании баллонов с поверочными газовыми смесями с фиксированной концентрацией компонентов. При использовании такого решения возникает ряд недостатков: ограниченное количество точек на калибровочной зависимости, влияющее на точность анализа, концентрация компонентов в баллонах со смесями может меняться со временем из-за утечек или химического взаимодействия [2].

На современном рынке существует решение проблемы контролируемой генерации водорода. Фирма Varta занимается производством элементов питания, при разряде которых образуется водород, последний в свою очередь выделяется сквозь отверстия в корпусе батареи (рисунок 1). Основным элементом генератора является электрохимический элемент типа V150H2 (24690), чистота получаемого водорода составляет 99.99% [3].

На рисунке 2 представлен макет генератора водорода на основе водородной ячейки. Разработанный генератор водорода конструктивно состоит из двух шприцов:

1. Шприц на 10 см³ является элементом конструкции с водным затвором для сбора генерируемого водорода.
2. Шприц на 5 см³ служит герметичным корпусом для элемента V150H2, в котором собирается генерируемый водород.

Для индикации готовности служит трехцветный светодиод (синий - напряжение на газогенерирующем элементе больше 0,4В, зеленый – напряжение на газогенерирующем элементе между 0,4 и 0,2В, красный – напряжение на газогенерирующем элементе меньше 0,2В), тумблер включения нагрузочного резистора 100 Ом, вверх - включено, вниз- отключено.

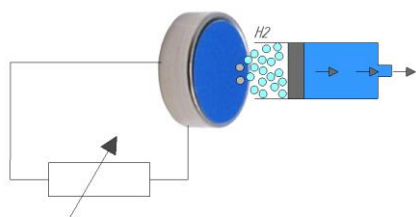


Рисунок 1. Работы электрохимического элемента типа V150H2



Рисунок 2. Макет генератора водорода на основе водородной ячейки

Литература

1. Дмитриенко М.А., Джагацпаян И.Э. Выбор детекторов для проведения водородно-метанового дыхательного теста / Химия и химическая технология. Органический синтез и биотехнологии // Известия СПбГТИ(ТУ). №37. 2016.
2. Электронный ресурс: <https://gazoanalizators.ru/articles/poverochnaya-gazovaya-smes-dlya-kalibrovki-i-poverki-gazoanalizatorov/> (дата обращения 10.03.2023).
3. Электронный ресурс: <https://www.varta-microbattery.com/en/products/hydrogen-generator-cells> (дата обращения 10.03.2023).

СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА ПОРФИРИНОВ В КОМПЛЕКСАХ С ГЕТЕРОПОЛИСОЕДИНЕНИЯМИ

Е.В. Китущина^{1,2}, И.В. Клименко¹, А.В. Орешикина², Г.З. Казиев², А.В. Лобанов^{1,2}

¹ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4;

²ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет, 119991, Москва, ул. Малая Пироговская, 1/1; e-mail: ekat_kit@mail.ru

Спектроскопия порфиринов и их комплексов с металлами представляет собой актуальный раздел химической физики тетрапиррольных соединений (ТС). Молекулы производных ТС, формально представляющие производные порфирина, обладают макроциклической ароматической сопряженной системой двойных связей, которая обеспечивает делокализацию π -электронов по макроциклу. Характерными особенностями данной системы является наличие присутствие гетероатомов в цепи сопряжения [1].

Гетерополисоединения (ГПС) – класс неорганических кислот, содержащих десятки атомов кислорода, а также атомы переходных металлов. Данные атомы образуют различные наноразмерные многозарядные анионы. Общая формула ГПС - $K_t[X_nM_mO_y] \cdot nH_2O$, где М – W, Mo, V, Nb, Ta или смесь этих элементов в высшей степени окисления.

В данной работе проводилось исследование взаимодействия комплекса железа(III) с 1,3,5,8-тетраметил-2,4-дивинил-6,7-дипропионовокислым порфином (гемина) с кристаллогидратом гексамолибденоникелата натрия $Na_4[Ni(OH)_6Mo_6O_{18}] \cdot 8H_2O$ в водных средах. Образование гибридных органо-неорганических структур наблюдали методами электронной абсорбционной спектроскопии и спектрофлуориметрии.

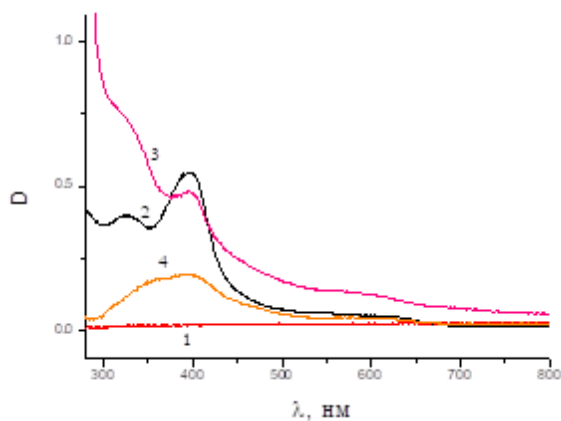


Рис.1. Спектры оптического поглощения ГПС и гемина в воде с добавкой ДМФА: 1 - ГПС в воде; 2 - гемин в ДМФА; 3 - ГПС в воде + гемин в ДМФА, в соотношении 1:1; 4 - гемин в ДМФА + вода, в соотношении 1:1.

Сравнение спектров индивидуальных соединений и их смесей с концентрацией 10^{-5} моль/л показывает, что совместное нахождение в растворе органического и неорганического компонентов приводит к образованию гибридных структур (координационных соединений). Так, в электронных спектрах поглощения смеси гемина и ГПС в воде появляется новая полоса, не характерная для чистого гемина (рис. 1). Подобный эффект не обнаруживается при переводе гемина в водную среду из ДМФА. Исследования, проведенные в этом направлении, позволят значительно расширить спектр применения ГПС и эффективно применять данные соединения.

Работа выполнена в рамках проекта «Исследование проблем утилизации отходов природного происхождения в целях практического использования полученных продуктов» (122122600056-9).

[1] Гуринович Г. П., Севченко А. Н., Соловьев К. Н. Спектроскопия порфиринов // Успехи физических наук. – 1963. – Т. 79. – №. 2. – С. 173-234.

АНТИСЕПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕМИНА В СОСТАВЕ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Китушина Е.В.^{1,2}, Клименко И.В.², Грузнов Д.В.³, Грузнова О.А.⁴, Попов Н.И.³, Алиева З.Е.³,
Степанова С.П.³, Степнова А.Ф.¹, Казиев Г.З.¹, Лобанов А.В.^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет, 119991, Москва, ул. Малая Пироговская, 1/1; e-mail: ekat_kit@mail.ru

²ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4;

³ВНИИВСГЭ – филиал ФГБНУ Федеральный научный центр Всероссийский институт экспериментальной ветеринарии РАН, 123022, Москва, Звенигородское шоссе, 5;

⁴ФГБУН Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, 119991, Москва, ул. Косыгина, 4

На протяжении многих лет порфирины успешно применяются для различных целей, в том числе, и в фармакологии в качестве высокоэффективных лекарственных средств. Одним из наиболее известных представителей порфиринов является гемин, содержащий ион трехвалентного железа (Fe^{3+}) и координирующий хлорид ион (Cl^-). Гемин широко применяется в фармакологии для создания препаратов, корректирующих дефицит гемоглобина в организме.

В настоящей работе для эффективного извлечения гемина из сгустков крови применена предварительная кавитация в различных режимах. Для получения порфирин-полимерной системы готовили растворы гемина в хлороформе. Далее их добавляли к растворам полигидроксibuтирата (ПГБ) в хлороформе при температуре 60 °С, используя автоматическую магнитную мешалку. Концентрация ПГБ в растворе составляла 7% (мас.), содержание гемина в формовочном растворе – 1, 3 и 5% (мас.) относительно массы ПГБ. Волокнистый композитный материал гемин-ПГБ был получен по методике [1]. Отраслевой стандарт мутности для определения общей концентрации микроорганизмов (набор БАК-10, ООО «Арт-Медика»). *Escherichia coli* (штамм 1257) и *Staphylococcus aureus* (штамм 209 P) были взяты из коллекции клеточных культур ВНИИВСГЭ. Учет результатов ингибирующего действия гемин-ПГБ проводился путем измерения зоны задержки роста *E. coli* и *S. aureus* после суточного инкубирования. В качестве контроля использовался образец ПГБ без содержания гемина (0%). Задержки роста микроорганизмов в чашках Петри, в которые был помещен данный образец, не наблюдалось, что подтверждало отсутствие токсичности ПГБ. Степень ингибирования роста микроорганизмов ПГБ с 3 и 1% гемина было ожидаемо ниже: в экспериментах с гемин-ПГБ (3 мас.%) наблюдалась зона ингибирования 8-17 мм (*S. aureus*) и 9-15 мм (*E. coli*). В случае воздействия ПГБ с 1% гемина диаметр зоны задержки роста не превышал 11 мм для *S. aureus* и 10 мм для *E. coli* даже при разведении 10^4 .

Основываясь на полученных данных, можно сделать вывод, что ПГБ с содержанием 5% гемина подавляет рост грамотрицательных и грамположительных бактерий – *E. coli* и *S. aureus*. Данные микроорганизмы широко распространены в окружающей среде и являются потенциальными контаминантами повреждений кожного покрова. Таким образом, полученная порфирин-полимерная система гемин-ПГБ может быть рекомендована для использования в качестве антисептического материала при обработке ран.

Работа выполнена в рамках проекта «Исследование проблем утилизации отходов природного происхождения в целях практического использования полученных продуктов» (122122600056-9).

Литература

[1] Ольхов А.А., Тертышная Ю.В., Лобанов А.В., Иорданский А.Л. // *Материаловедение*. 2022, 6, 9–16.

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ S- И Se-СОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЗАНОВОЙ КИСЛОТЫ В МОДЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ИНДУЦИРОВАННОГО H₂O₂

Л.С. Ключова¹, Н.В. Кандалинцева², А.Ю. Гришанова¹

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (НИИМББ ФИЦ ФТМ), Россия, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2/12

²Новосибирский государственный педагогический университет (НГПУ), Россия, 630126, г. Новосибирск, ул. Виллюйская, д. 28

Окислительно-восстановительный гомеостаз играет ключевую роль в физиологии и патологии клетки, поэтому избыточное накопление или истощение активных форм кислорода (АФК) приводит к развитию клеточной дисфункции и серьезных заболеваний, таких как диабет, рак, нейродегенеративные заболевания и т.д. В большинстве клеток млекопитающих наиболее важным источником АФК являются митохондрии, поэтому митохондриально-адресованные антиоксиданты представляют большой интерес для фармакологической регуляции свободнорадикальных процессов.

Фенозановая кислота, представляющая собой фенольный антиоксидант, обладает широким спектром биологического действия. Модификация фенозановой кислоты S- и Se-содержащими функциональными группами может повысить ее антиоксидантную активность.

В данной работе был проведен многопараметрический скрининг для исследования влияния ряда S- и Se-содержащих производных фенозановой кислоты на жизнеспособность опухолевых (гепатоцеллюлярная карцинома HepG2, карцинома гортани Hep-2 и аденокарцинома молочной железы MCF-7) и неопухолевых (фибробласты MRC-5) клеток человека в стандартных условиях культивирования и в модели окислительного стресса, индуцированного H₂O₂. Также было изучено влияние соединений на митохондриальный мембранный потенциал, как на один из показателей митохондриальной дисфункции.

В результате работы выявлено, что в стандартных условиях исследованные фенольные соединения не влияют на рост и жизнеспособность клеток. В модели окислительного стресса предварительная обработка клеток производными фенозановой кислоты приводит к снижению уровня клеточной гибели. Наибольшей антиоксидантной активностью обладает одно из соединений селена, однако для данного соединения наблюдается концентрационно-зависимая инверсия антиоксидантного действия на клетках MCF-7: при больших концентрациях воздействие H₂O₂ приводит к усилению клеточной гибели. Подобное действие проявляет также одно из серосодержащих соединений на клетках Hep-2. Проявление антиоксидантной активности исследованных фенольных соединений также сопровождается снижением скорости падения митохондриального мембранного потенциала при воздействии H₂O₂.

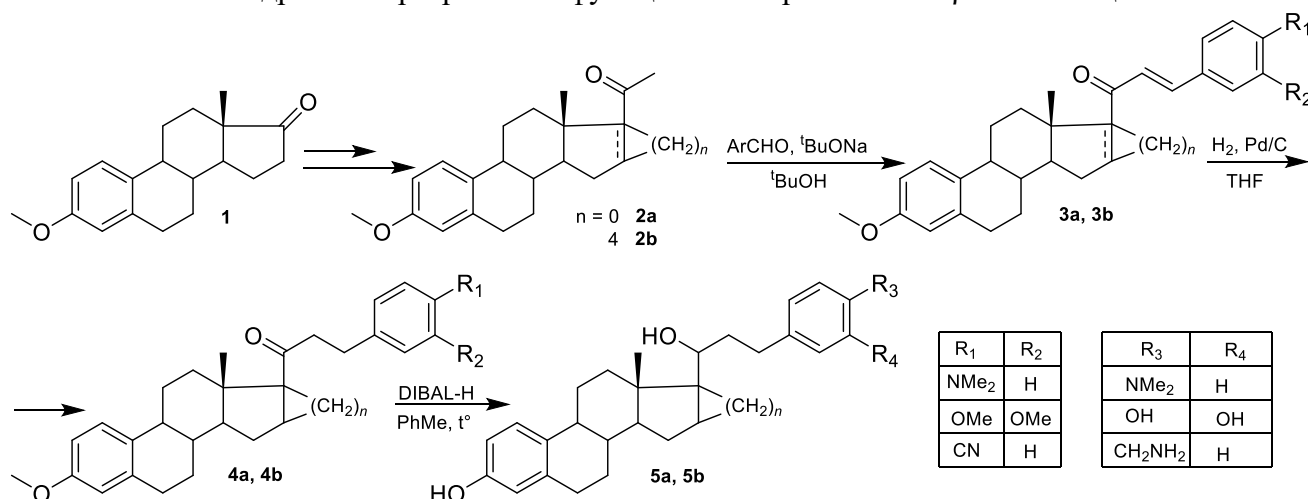
СИНТЕЗ ГИДРОКСИЭСТРАТРИЕНОВ С ФУНКЦИОналиЗИРОВАННОЙ 17 β -БОКОВОЙ ЦЕПЬЮ КАК СТЕРОИДНЫХ АНТИЭСТРОГЕНОВ НОВОГО ТИПА

В.В. Князев, Ю.В. Кузнецов, М.О. Церфас, И.С. Левина

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук, Ленинский проспект, д.47, Москва, 119991, Россия,
e-mail: vadimknyazev@ioc.ac.ru*

Ранее, наши исследования показали, что большинство соединений из серии 3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триенов с 17 β -боковой цепью, несущей вторую гидроксигруппу (3,20-дигидрокси-19-норpregна-1,3,5(10)-триенов), и 16 α -,17 α -конденсированным трех- или шестичленным карбоциклом (или без него) проявляют цитотоксическую и ингибирующую рецептор эстрогенов (ER α) активность на клетках MCF-7 и обладают низкой токсичностью в нормальных эпителиальных клетках MCF-10A [1]. На основании предварительно проведенного докинга (Autodock Vina 4) в лиганд-связывающий домен ER α в агонистической (PDB:1GWR) и антагонистической (PDB:3ERT) конформациях мы предположили, что 3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триены, несущие в 17 β -боковой цепи кроме гидроксильной группы дополнительный замещенный арильный фрагмент, должны проявлять свойства антагонистов ER α .

Для проверки данного предположения на первом этапе исследования была разработана схема синтеза 3-гидроксиэстратриенов с функционализированной 17 β -боковой цепью.



Исходный 17 β -ацетильный стероид **2a**, а также его циклогексановый аналог **2b** были получены по разработанным ранее методикам [1]. Углеродный скелет 17 β -боковой цепи был построен с использованием реакции Кляйзена-Шмидта по оптимизированной методике [2], после чего проводили каталитическое гидрирование двойных связей. Последняя стадия синтеза, включающая в себя одновременное восстановление кето-группы и деметилирование, была разработана нами ранее и успешно применялась на других субстратах [1]. Таким образом, была показана возможность применения методики одновременного восстановления-деметилирования для сложных соединений, имеющих в своей структуре дополнительные функциональные группы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-23-00778).

Литература

- [1] Kuznetsov, Y.V.; Levina, I.S.; Scherbakov A.M. et al // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 143. – P. 670–682.
[2] Tserfas, M.O., Kuznetsov, Y.V., Knyazev, V.V. et al // *Russ. Chem. Bull.* – 2022. – Vol. 71. – P. 1806–1817.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛИДИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ СПЕРМЫ ЛЕНСКОГО ОСЕТРА

А.Д. Колумбет,¹ М.А. Половинкина,¹ В.П. Осипова,¹ М.Н. Коляда,¹ К.В. Кудрявцев²

¹Федеральный исследовательский центр ЮНЦ РАН, просп. Чехова д.41, г. Ростов-на-Дону, 344006, Российская Федерация; ²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, ул. Островитянова д.1, г. Москва, 117997, Россия
e-mail: osipova_vp@mail.ru

Важным фактором повышения фертильности спермы рыб является добавление в базовые среды разведения спермиев антиоксидантов, ингибирующих развитие цепных радикальных реакций. Поэтому актуальны работы по разработке новых синтетических аналогов природных биоактивных соединений, обладающих высокой антиоксидантной активностью и минимальными побочными эффектами. В работе проведена оценка антиоксидантного потенциала (L)- и (D)-1-(2-((1-гидроксифенил)тио)ацетил)пирролидин-2-карбонической кислоты (**1**, **2**) и (L)- и (D)-1-(2-((1-гидроксинафталин-2-ил)тио)ацетил)пирролидин-2-карбонической кислоты (**3**, **4**) в сравнении с ионолом. Также исследовано их влияние на показатели активности нативной спермы ленского осетра. Для всех соединений установлена незначительная Fe^{2+} -хелатирующая активность по сравнению с эталонным хелатирующим агентом ЭДТА, при этом оптические антиподы **1** и **2** демонстрируют значительное различие в способности соединений связывать ионы Fe^{2+} , ингибируя тем самым образование активных радикальных интермедиатов (8 и 47% активности ЭДТА соответственно). Определение возможности соединений восстанавливать Cu^{2+} в комплексе с 2,9-диметил-1,10-фенантролином (неокупроином) (CUPRAC-тест) свидетельствует о том, что активность L-производных **1** и **3** сравнима с тролоксом ($TEAC_{CUPRAC}=1$), а восстанавливающая способность D-производных **2** и **4** сравнима с ионолом (0.87 ± 0.06). В реакции восстановления Fe^{3+} (FRAP-тест) энантимеры **3** и **4** показывают высокую активность, превышающую действие тролокса более чем в 1.5 раза ($TEAC_{FRAP}=1.57\pm 0.12$ и 1.53 ± 0.15 , соответственно), в отличие от пары энантимеров **1** и **2**, активность которых сравнима с ионолом (0.38 ± 0.02).

Далее исследовано влияние соединений **1-4** и ионола на показатели активности спермы ленского осетра до и после эквilibрации (инкубирование в течение 40 мин при +4 °C). До эквilibрации установлено повышение процента клеток с поступательным движением до 95% при добавлении соединений L-ряда и ионола, в присутствии соединения **2** – снижение данного показателя до 85%. Значение данного показателя при добавлении соединения **4** составляет, как и в контрольном варианте, 90%. В то же время продолжительность поступательных движений уменьшается во всех вариантах, кроме опытных групп с добавками соединений **2** и **4**. В данном случае надо отметить различное действие двух пар энантимеров: L-производные пролина повышают выживаемость спермиев, снижая время их жизни, а D-изомеры – снижают или не оказывают влияния на выживаемость клеток, увеличивая при этом время их поступательных движений. После эквilibрации доля живых клеток спермы ленского осетра не изменяется и наблюдается такое же соотношение, как и до. В контрольном варианте время жизни спермиев после эквilibрации увеличивается с 594 до 715 секунд, в опыте с соединением **4** – время жизни сперматозоидов близко к таковому до эквilibрации (612 с и 593 с, соответственно). В вариантах с соединениями **1**, **3** и ионолом время жизни сперматозоидов после эквilibрации увеличивается на 89 с, 70 с и 99 с соответственно. Внесение соединения **2** приводит к сокращению времени жизни сперматозоидов после эквilibрации с 762 до 549 секунд. Таким образом, установлено положительное действие L-изомеров **1** и **3** на показатели качества спермы ленского осетра до и после эквilibрации, что позволяет рекомендовать их дальнейшее исследование в качестве криопротекторов в процессе глубокой заморозки гамет рыб.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-16-00095.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 7'Н-СПИРО[АЗЕТИДИН-3,5'-ФУРО[3,4-D]ПИРИМИДИНА] С 5-НИТРОФУРАНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

К.Ю. Комарова, Л.В. Виноградова, А.Ю. Лукин

МИРЭА – Российский технологический университет, институт тонких химических технологий им. М.В.Ломоносова, пр-т Вернадского, д. 86, г. Москва, 119571, Российская Федерация; e-mail: kristinka-komarova.1999@mail.ru

Сегодня разработка новых антибиотиков для борьбы с лекарственной устойчивостью является актуальной задачей во всем мире. Фармацевтическими продуктами, широко используемыми в клинической практике и содержащими в своем составе азетидин, являются азелнидипин¹, кобиметиниб², ксимелагатран³. Сочетание мотива азетидина, обладающего достаточной химической стабильностью, и спироциклического фрагмента, является привлекательным для целенаправленного дизайна новых лекарств. Это подтолкнуло нас на разработку и синтез серии новых производных 7'Н-спиро [азетидин-3,5'-фуоро[3,4-d]пиримидина] с 5-нитрофурановым фрагментом.

Синтез проводился из структурных блоков 5а-5е, полученных по схеме 1.

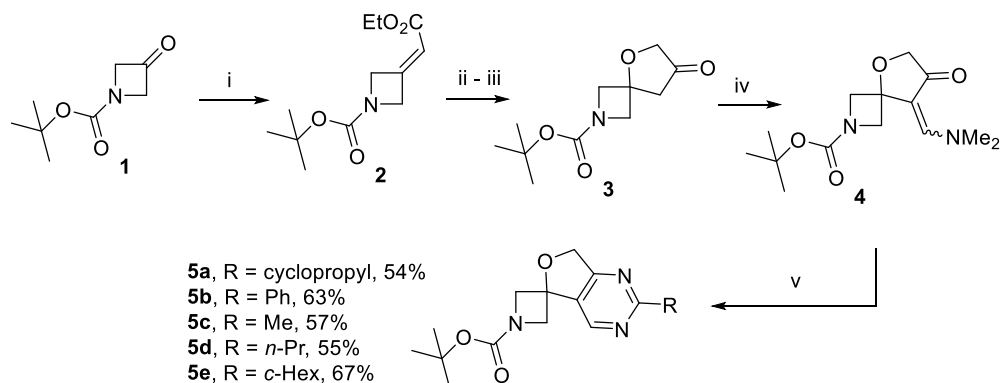


Схема 1. Реагенты и условия: i. $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF, 0 °C → r. t., 18 h (92%); ii. $\text{HOCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, NaH, Et_2O ; iii. DMSO, 0 °C → r. t., 18 h (61%); iv. DMF-DMA, r. t., 18 h; v. $\text{RC}(\text{=NH})\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, MeONa, MeOH, 0 °C → reflux, 18 h.

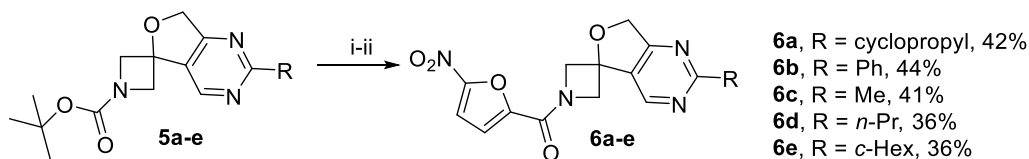


Схема 2. Реагенты и условия: i. 5-nitrofurancarboxylic acid, CDI, DMF, 0 °C, 1h (solution A); ii TFA, CH_2Cl_2 , 0 °C, then dissolve in DMF/ Et_3N and add to solution A, r. t., 18 h.

Структура соединений **6a-6e** подтверждена методами физико-химического анализа.

Литература

- [1] K. Oizumi, H. Nishino, H. Koike, T. Sada, M. Miyamoto, T. Kimura, *Jpn. J. Pharmacol.* **1989**, *51*, 57–64.
 [2] J. Larkin, P. A. Ascierio, B. Dréno, V. Atkinson, G. Liskay, M. Maio, M. Mandalà, L. Demidov, D. Stroyakovskiy, L. Thomas, L. de la Cruz-Merino, C. Dutriaux, C. Garbe, M. A. Sovak, I. Chang, N. Choong, S. P. Hack, G. A. McArthur, A. Ribas, *New Engl. J. Med.* **2014**, *371*, 1867–1876.
 [3] G. Y. Lip, L. H. Rasmussen, S. B. Olsson, E. C. Jensen, A. L. Persson, U. Eriksson, K. F. Wähländer, *Eur. Heart J.* **2009**, *30*, 2897–907.

ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ НАНОЧАСТИЦ С ВРЕМЕННОЙ АМФИФИЛЬНОСТЬЮ ДЛЯ ВЕКТОРНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.П. Кордюкова¹, А.А. Блинкова¹, В.А. Вихляева¹, Т. С. Серегина, В.А. Дятлов^{1,2}

¹*Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева
125047, Россия, Москва, Миусская пл. 9*

²*Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова,
119435, Россия, Москва, Малая Пироговская ул. 1с51
e-mail: kordukovaap@gmail.com*

Современные лекарственные препараты способны эффективно бороться с различными заболеваниями. Однако, использование этих препаратов в традиционных формах – в виде инъекций, капсул и таблеток не исключает распространение этих веществ по всему организму. Системы адресной доставки лекарственных средств были созданы для устранения этого недостатка. Их использование позволяет повысить концентрацию доставляемого вещества в очаге заболевания и блокировать накопление лекарства в здоровых органах и тканях.

За прошедшие годы были предложены различные виды наноносителей для эффективной доставки лекарственного средства к мишени – мицеллы, наночастицы на основе металлов, липосомы и другие. Особый интерес привлекают полимерные частицы. Так, например, наночастицы на основе аддукта этил-2-цианоакрилата являются перспективными системами для доставки физиологически активных веществ, которые могут быть использованы для терапии онкологических и генетически обусловленных заболеваний. Совместимость со многими лекарственными средствами и биосовместимость, способность к биологическому разложению, а также способность полимеризоваться без инициатора (в водной среде) делает этил-2-цианоакрилат альтернативным материалом для получения эффективных систем доставки лекарственных средств.

Целью данной работы является получение водонаполненных наноразмерных частиц на основе аддукта этил-2-цианоакрилата, которые в будущем могут быть использованы для векторной доставки физиологически активных веществ при терапии тяжелых заболеваний, а также изучение их размера на всех стадиях получения.

СЕЛЕКТИВНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ

А.А. Коротаева, Е.В. Самойлова, Д.Р. Миндзаев, С.Н. Насонова, И.В. Жиров, С.Н. Терещенко

*ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика
Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, 15А, г. Москва, Россия;
e-mail: aleks.korotaeva@gmail.com*

На сегодняшний день сохраняется плохой прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Единые подходы к лечению пациентов с ХСН обеспечивают улучшение симптомов только при сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (СНнФВ), в то время как при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) эффективности в отношении снижения смертности не наблюдается. ИЛ-6, который является важным медиатором воспаления, рассматривается в качестве прогностического предиктора у пациентов с ХСН и может оказывать как защитное, так и повреждающее действие на миокард. Многообразие эффектов ИЛ-6 обусловлено наличием двух сигнальных путей: классического и транс-сигнального. При классической передаче сигнала ИЛ-6 образует комплекс со своим рецептором ИЛ-6Р на мембране клеток, а при транс-сигнализации – с растворимой формой рецептора рИЛ-6Р. Предполагается, что в пораженном сердце эффекты ИЛ-6 реализуются транс-сигнальным путем в большей степени, чем классическим, и могут усиливать дисфункцию миокарда. Циркулирующий в крови растворимый гликопротеин sgp130 является естественным ингибитором транс-сигнального пути. Пути и механизмы, связанные с воспалением, различаются при СНсФВ и СНнФВ, что по-разному влияет на течение заболевания.

С целью изучения особенностей передачи сигнала ИЛ-6 у 74 пациентов с СНнФВ и 31 пациента с СНсФВ оценивали компоненты классического и транс-сигнального путей ИЛ-6 (ИЛ-6, рИЛ-6Р и sgp130) в период острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) и через 1 год в стабильном состоянии.

При ОДСН пациенты с СНнФВ по сравнению с СНсФВ имели более высокие уровни ИЛ-6 (10,18 (7,07;16,14) пг/мл и 6,35 (3,52;11,00) пг/мл, соответственно) и sgp130 (543,46 (455,37-634,43) нг/мл и 498,50 (408,16;632,23) нг/мл, соответственно). При этом концентрации рИЛ-6Р были ниже у пациентов с СНнФВ (57,82 (47,55;79,85) нг/мл, чем у пациентов с СНсФВ 61,30 (44,97-78,08) нг/мл. Кроме того, уровень С-реактивного белка, который синтезируется в печени при активации классического пути ИЛ-6, был значительно выше у пациентов с СНнФВ, чем у пациентов с СНсФВ. Через 1 год уровни ИЛ-6 существенно понизились у пациентов с СНнФВ (5,36 (3,35;8,35) пг/мл), в отличие от пациентов с СНсФВ (5,86 (4,05;7,32) пг/мл), и различия между этими группами нивелировались. Уровни sgp130 уменьшились в обеих исследуемых группах (448,06 (357,74;550,67) нг/мл и 385,35 (344,29;523,72) нг/мл, соответственно). Интересно отметить, что при стабильном состоянии пациентов концентрации рИЛ-6Р увеличились как в группе с СНнФВ, так и с СНсФВ (65,75 (54,84;75,39) нг/мл и 70,81 (57,51;82,25) нг/мл, соответственно).

Таким образом, в период ОДСН:

- у пациентов с СНнФВ, более выражена классическая сигнализация ИЛ-6, направленная на активацию механизмов, характерных для острой фазы воспаления, а у пациентов с СНсФВ более выражена активация транс-сигнализации ИЛ-6.

- для пациентов с СНнФВ эффективным может оказаться ингибирование как классического, так и транс-сигнального путей ИЛ-6, а для пациентов с СНсФВ – ингибирование только транс-сигнального пути ИЛ-6.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ ТИПА «ЯДРО-ОБОЛОЧКА» НА ОСНОВЕ PLGA С КЛЕТКАМИ ГЛИОМЫ С ПОМОЩЬЮ КОНФОКАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ СКАНИРУЮЩЕЙ МИКРОСКОПИИ

Ю.О. Котова, Ю.А. Малиновская, Т.С. Ковинова

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская площадь 9, г. Москва, 125047, Российская Федерация; e-mail: juliakot1412@gmail.com

Покрытие наночастиц (НЧ) из сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) функциональной оболочкой является многообещающей стратегией оптимизации их свойств *in vivo* [1-4]. Целостность таких наноносителей типа «ядро-оболочка» при контакте с биологическими объектами, в частности, клеточными мембранами, является важным параметром формы и требует изучения.

В настоящей работе исследовались PLGA НЧ, покрытые оболочками, состоящими либо из человеческого сывороточного альбумина (PLGA-HSA НЧ), либо из сополимера дивинилового эфира и малеинового ангидрида (PLGA-DIVEMA НЧ), либо из полоксамера P188 (PLGA-P188). Целостность структур при их интернализации в клетки глиомы GL261 оценивали с помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) с использованием анализа колокализации между ядром НЧ и оболочкой.

Для визуализации НЧ с помощью КЛСМ как ядро, так и оболочки были помечены ковалентно связанными флуоресцентными красителями. Ядро НЧ было помечено цианиновым красителем (Cy5), оболочка – родамином Б (RhB) в случае НЧ PLGA-HSA и PLGA-P188, или цианиновым красителем (Cy3) в случае НЧ PLGA-DIVEMA. Оболочки из HSA и P188 были образованы путем сорбции на PLGA НЧ, предварительно полученных методом гомогенизации под давлением с последующим удалением органического растворителя («метод простых эмульсий») [5]. НЧ PLGA-DIVEMA были получены методом наноосаждения.

НЧ PLGA-HSA имели средний размер 130-170 нм и отрицательный дзета-потенциал -9-11 мВ. НЧ PLGA-DIVEMA имели средний размер 180-260 нм и отрицательный дзета-потенциал -30-50 мВ. НЧ PLGA-P188 имели средний диаметр 90-100 нм и отрицательный заряд -25-29 мВ. Все НЧ типа «ядро-оболочка» оказались стабильными в бесклеточной среде; однако их целостность при внутриклеточном поглощении зависела от типа оболочки. В случае НЧ PLGA-DIVEMA коэффициент колокализации <0,5 (между PLGA и DIVEMA), а также внутриклеточная флуоресценция DIVEMA-Cy3, наблюдаемая уже в ранние моменты инкубации, свидетельствовали о том, что оболочка была, по крайней мере, частично диссоциирована от ядра. Напротив, НЧ PLGA-HSA и НЧ PLGA-P188 сохраняли свою целостность в течение 45 минут инкубации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания (проект FSSM-2022-0003).

Литература

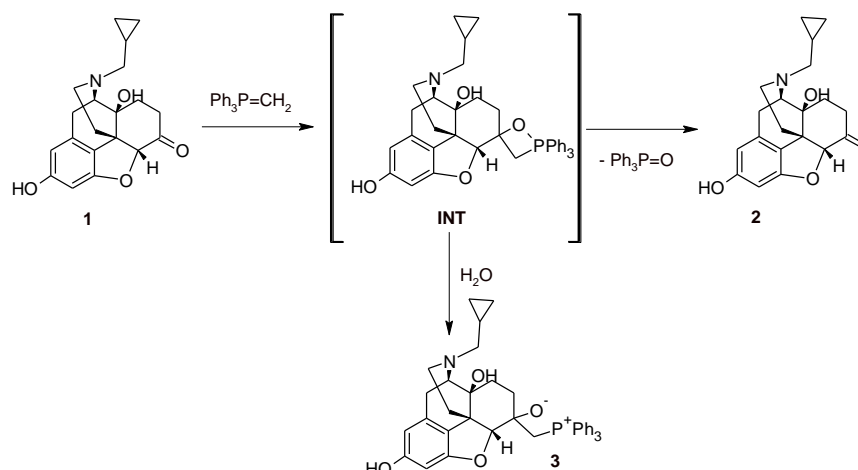
- [1] Miyazawa T. et al. A critical review of the use of surfactant-coated nanoparticles in nanomedicine and food nanotechnology //International journal of nanomedicine. – **2021**. – Vol. 16. – P. 3937-3999.
- [2] Wang X. et al. Formulation and pharmacokinetics of HSA-core and PLGA-shell nanoparticles for delivering gemcitabine //AAPS PharmSciTech. – **2018**. – Vol. 19. – P. 812-819.
- [3] Mahdavi Z., Rezvani H., Moraveji M. K. Core-shell nanoparticles used in drug delivery-microfluidics: A review //RSC advances. – **2020**. – Vol. 10. – №. 31. – P. 18280-18295.
- [4] Jiang J. et al. A novel corona core-shell nanoparticle for enhanced intracellular drug delivery //Molecular Medicine Reports. – **2020**. – Vol. 21. – №. 4. – P. 1965-1972.
- [5] Malinovskaya Y. et al. Delivery of doxorubicin-loaded PLGA nanoparticles into U87 human glioblastoma cells //International journal of pharmaceutics. – **2017**. – Vol. 524. – №. 1-2. – P. 77-90.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА РЕАКЦИИ ВИТТИГА В СИНТЕЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

*Д.В. Криворотов, Ю.В. Челуснова, Л.С. Чистый, В.В. Абзианидзе,
Д.М. Кочура, К.М. Первушина*

ФГУП "Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека"
Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России),
ст. Капитолово, корп. №93, г.п. Кузьмоловский, Ленинградская область,
188663, Российская Федерация; e-mail: denis.krivorotov@bk.ru

Изучение взаимодействия илидов фосфора и серы с лекарственными препаратами, содержащими карбонильную группу, например, налоксон и налтрексон, позволило синтезировать вещества, сегодня находящие применение в качестве лекарственных препаратов для лечения социально значимых заболеваний, таких как алкогольная зависимость [1]. Механизм образования олефинов по реакции Виттига и строение образующихся фосфорорганических интермедиатов остается дискутируемым вопросом органической химии [2]. Методами регистрации спектров ЯМР ^{31}P и масс-хроматографии выполнено изучение образующихся интермедиатов и продуктов реакции Виттига между илидом метилтрифенилфосфония и лекарственным препаратом налтрексон **1**, в качестве карбонильного субстрата.



При анализе реакционной массы методом ЯМР ^{31}P наблюдали сигналы фосфорсодержащих интермедиатов и конечных продуктов реакции Виттига, а также продуктов разложения реакционной массы водой. Показано, что целевой олефин **2** в реакции Виттига получается не из карбонильного субстрата **1** [1], а образуется из квазистабильного при комнатной температуре интермедиата - четырёхчленного циклического оксафосфитана **INT**, который самопроизвольно превращается в молекулу целевого олефина **2** путем отщепления трифенилфосфиноксида по ретро-[2+2] механизму. На стабильность интермедиата указывает тот факт, что при разложении реакционной массы водой в начале проведения реакции, карбонильный субстрат **1** исчезает, а целевой продукт **2** не образуется. В тоже время в продуктах разложения был идентифицирован стабильный продукт **3**, молекулярный вес которого совпадает с молекулярным весом оксафосфитана **INT**, что позволяет предполагать для него структуру фосфониевого бетаина. Таким образом, изучение механизма реакции Виттига дает информацию для оптимизации процессов химического синтеза и контроля качества активных фармацевтических субстанций (АФС) лекарственных препаратов.

Литература

- [1] E.F. Hahn, J. Fishman, R.D. Heilman // J. Med. Chem. – **1975**. – Vol. 18(3). – P. 259–262.
[2] P.A. Byrne, D.G. Gilheany // Chem. Soc. Rev. – **2013**. – Vol. 42(16). – P. 6670–6696.

ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ ПРОЛОНГАЦИИ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЕПТИДОВ

Е.С. Кропотова¹, М.И. Мосевичкий¹, И.С. Ивлева², В.М. Кудринская², М.Н. Карпенко²

¹ *Институт Высокмолекулярных Соединений РАН, Санкт-Петербург, 199034, Россия*

² *Институт Экспериментальной Медицины, Санкт-Петербург, 197376, Россия*

Создание и применение лекарственных пептидов является перспективным направлением развития фармакологии и медицины. В настоящее время в медицине используются несколько десятков пептидов. Особое значение придается антимикробным пептидам, которыми предполагается заменить антибиотики, а также противовоспалительным и обезболивающим пептидам [1,2,3]. Однако применение многих эффективных, в принципе, пептидов оказалось нецелесообразным из-за кратковременности их действия после введения в организм. Наглядным примером такой ситуации и возможности выхода из нее благодаря научно обоснованным модификациям базового пептида являются обезболивающий нейропептид энкефалин и его стабильные в среде мозга модификации [4]. Эти модифицированные формы защищены от разрушения ферментами (экзопептидазами), действующими в этой среде. При создании защищенных модификаций энкефалина было использовано присущее этим ферментам свойство – неспособность нарушить в пептиде связь, если в ней присутствует “необычная” аминокислота бета-аланин (β А) [5]. Это обстоятельство использовано нами при конструировании стабильных модификаций энкефалина (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met). Модифицированная форма МодЭнк2 (β Ala-Tyr-Gly-Gly-Phe-NH₂) в опытах на животных (крысах) при внесении интраназально оказывает обезболивание на порядок дольше, чем энкефалин. Установлено, что МодЭнк2 воздействует на опиоидные рецепторы, как и морфин, но, в отличие от последнего, безвреден.

Аналогичные модификации осуществлены в отношении другого эндогенного обезболивающего пептида эндоморфина.

Доказано, что, по крайней мере, одна из упомянутых выше пептидаз мозга присутствует в других органах и тканях (печень, почки, селезенка и др.). Поэтому способ защиты, успешно примененный к пептидам, функционирующим в мозге, перспективен и в отношении лекарственных пептидов, направляемых и в другие органы.

Снижение содержания лекарственного пептида в зоне его применения обусловлено не только его разрушением ферментами, но и удалением полного пептида из зоны его действия. Поэтому модификация пептида может быть направлена на упрочнение связи (увеличение константы связывания) с рецептором или иным клеточным компонентом, на который направлено действие лекарственного пептида.

[1]. O’Driscoll NH, Labovitiadi O, Tim Cushnie TP, Matthews KH, Mercer DK, Lamb AJ (2013) Production and Evaluation of an Antimicrobial Peptide-Containing Wafer Formulation for Topical Application. *Curr Microbiol* 66:271–278. DOI 10.1007/s00284-012-0268-3

[2]. Dutta P, Das S (2016) Mammalian Antimicrobial Peptides: Promising Therapeutic Targets Against Infection and Chronic Inflammation. *Curr Top Med Chem* 16(1):99-129. DOI: 10.2174/1568026615666150703121819

[3]. Redkiewicz P, Dyniewicz J, Misicka A (2021) Biphalin—a potent opioid agonist—as a panacea for opioid system-dependent pathophysiological diseases? *Int. J. Mol. Sci.* 22:11347. <https://doi.org/10.3390/ijms222111347>

[4]. Kropotova ES, Ivleva IS, Karpenko MN, Mosevitsky MI (2020) Design of enkephalin modifications protected from brain extracellular peptidases providing long-term analgesia. *Bioorg Med Chem.* 1;28(1):115184. PMID: 31740204 DOI:10.1016/j.bmc.2019.115184

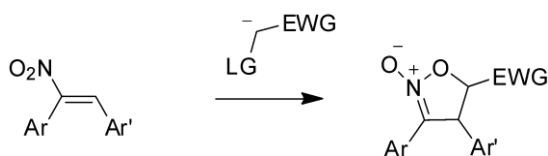
[5]. Kropotova ES, Mosevitsky MI. (2016) A Group of Weakly Bound to Neurons Extracellular Metallopeptidases (NEMPs). *Neurochem Res.* 41, 2666-2674. DOI 10.1007/s11064-016-1979-9

РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ АРИЛИЗОКСАЗОЛИН-N-ОКСИДОВ ИЗ НИТРОАЛКЕНОВ

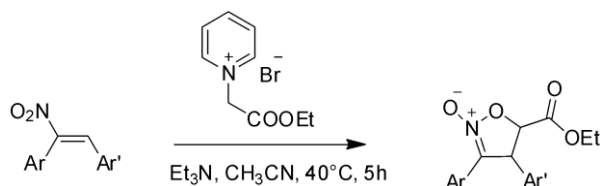
Н.А. Кузнецов¹, А.В. Самет²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования *Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Миусская площадь, д.9,г. Москва, 125047, Российская Федерация,* ²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки *Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Ленинский пр-т., 47, Москва, 119991; e-mail: caltechbuddy@gmail.com*

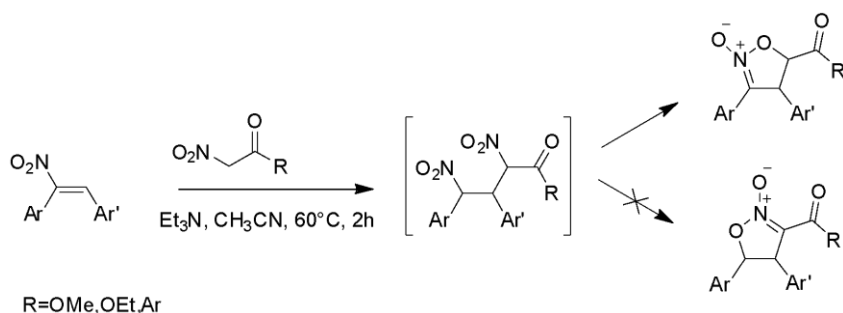
3,4-Диарилизоксазолин-N-оксиды (полупродукты в синтезе ингибиторов полимеризации тубулина) получены по реакции [4+1]-циклоприсоединения нитrostильбенов и молекул, имеющих углеродный нуклеофильный центр, соседствующий с акцепторной и уходящей группами.



Ранее была разработана методика получения изоксазолин-N-оксидов из нитrostильбенов и илидов пиридиния, с использованием триэтиламина в качестве основания [1].



В новых условия реакции, в которых ирид пиридиния заменён на α -нитрокарбонильное соединение, целевые соединения получены с хорошим выходом (50-75%) и за более короткое время (1,5-5ч). В данной реакции реализуется селективное элиминирование нитрогруппы, первоначально входившей в состав α -нитрокарбонильного соединения.



Литература

[1] Chernysheva N.B., Maksimenko A.S., et al. Regioselective synthesis of 3,4-diaryl-5-unsubstituted isoxazoles, analogues of natural cytostatic combretastatin A4 // *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 146, 2018, pp.511-518.

ВЛИЯНИЕ ПЕНТАПЕПТИДА LPRDA НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ МЫШЕЙ В МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

Д.В. Лабутин¹, С.А. Божкова¹, Е.М. Гордина¹, Л.О. Анисимова¹, К.В. Кудрявцев²

¹ФГБУ «Национальный медицинский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Системная инфекция, вызванная *Staphylococcus aureus*, возникает вследствие интернализации бактериальных клеток через защитный эпителиальный слой за счет наличия механизмов адгезии и инвазии, что способствует выживанию бактерий в организме и запуску патологического процесса. Одним из возможных вариантов предотвращения развития инфекции является прямое блокирование процесса прикрепления инфекта к поверхности клеток организма за счет применения специфичных лигандов к рецепторам, регулирующих бактериальную адгезию. Ранее мы показали, что пентапептид LPRDA подавляет адгезию эталонного штамма *S. aureus* ATCC 29213 к эукариотическим клеткам и препятствует образованию биопленок [1].

Целью данного исследования была оценка влияния пентапептида LPRDA на развитие стафилококковой инфекции в модели экспериментального перитонита у мышей.

Материалы и методы. Культуру *S. aureus* ATCC 29213 выращивали в LB-бульоне в течение 20 часов. При достижении оптической плотности взвеси 0.5 (OD₅₄₀) по шкале МакФарланда, бактериальную суспензию центрифугировали и ресуспендировали до концентрации 8×10^8 КОЕ/мл. После проведения анестезии в левый нижний квадрант живота опытным мышам породы C57Bl/6 вводили 250 мг/кг пептида LPRDA, в контрольной группе 100 мкл 0.9% NaCl. Индукцию перитонита проводили через 5 минут с той же стороны введением 50 мкл бактериальной суспензии. В каждой группе по 5 животных. Животных наблюдали 7 дней. Выживаемость оценивали с помощью модели Каплана-Майера. После выведения экспериментальных животных из опыта путем введения летальной дозы тиопентала натрия проводили вскрытие и выполняли макроскопическую оценку состояния внутренних органов брюшной полости.

Результаты. За время наблюдения выживаемость животных после однократного введения 50 мкл микробной взвеси с концентрацией 8×10^8 КОЕ/мл в обеих группах составила 100%. При этом, у животных опытной группы, получивших профилактическую дозу пептида LPRDA 250 мг/кг интраперитонеально, при вскрытии в брюшной полости четко визуализировались петли кишечника, а листки брюшины не были спаяны с органами. В то же время, у животных контрольной группы регистрировали спайки между висцеральным и париетальным листками брюшины, отмечали тусклость брюшины и локальный фибринозный налет на ней, а также наличие множественных петехиальных кровоизлияний, что является выраженными признаками острого перитонита.

Заключение. Таким образом, однократное интраперитонеальное введение пентапептида LPRDA за 5 минут до введения *S. aureus* позволило предупредить развитие острого перитонита у всех животных опытной группы, в отличие от контрольной, несмотря на 100% выживаемость экспериментальных животных обеих исследуемых групп в течение исследуемого периода.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-15-00258).

Литература

[1] Bozhkova, S.A.; Gordina, E.M.; Labutin, D.V.; Kudryavtsev, K.V. Oligopeptide Sortase Inhibitor Modulates *Staphylococcus aureus* Cell Adhesion and Biofilm Formation. *Antibiotics* **2022**, *11*, 1836. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121836>

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПОЭТАПНОМУ СКРИНИНГУ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ОБЪЕКТОВ

И.А. Лупанова, П.Г. Мизина

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

e-mail: lupanova@vilarnii.ru

Применение лекарственных препаратов растительного происхождения для профилактики и лечения различных патологий отличается рядом преимуществ перед другими видами фармакотерапии: они обладают достаточной эффективностью, широким спектром действия, малой токсичностью и связанной с этим возможностью их длительного применения.

В Центре доклинических исследований ФГБНУ ВИЛАР при изучении растительных лекарственных средств используется комплексный подход к поэтапному скринингу их биологической активности. Такой подход позволяет объединить преимущества виртуального скрининга *in silico* (прогнозирование свойств доминирующих БАВ), методов *in vitro* (выявление целевой активности БАВ), с подтверждением полученных результатов *in vivo*, что позволяет выявлять БАВ широкого спектра действия.

На примере сухого экстракта травы цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) [1], разработанного в ФГБНУ ВИЛАР, в котором доминирующими биологически активными веществами (БАВ) являются эскулетин, цикориин и цикориевая кислота [2] и с содержанием суммы фенольных соединений в пересчете на цикориевую кислоту $8,0 \pm 0,38\%$ масс - показана возможность комплексного подхода поэтапного скрининга БАВ.

Основываясь на результатах фитохимических исследований для доминирующих БАВ экстракта на первом этапе с использованием программы PASS с вероятностью $P_a - P_i > 0.5$ спрогнозированы антиоксидантная, противовоспалительная, гепатопротекторная, иммуномодулирующая активность. На втором этапе - для выявления спрогнозированной *in silico* биологической активности, использовали набор специфических ферментных биотест-систем *in vitro*: на основе каталазы (КАТ) и глутатионредуктазы (ГР) для выявления антиоксидантных, индуцибельной NO-синтазы (iNOS) – противовоспалительных, цитохрома P450 (цитP450) и глутатионтрансферазы (ГТФ) – антитоксических, НАДФН-оксидазы – иммуномодулирующих свойств изучаемого экстракта. Полученные результаты показали, что при введении экстракта в инкубационную среду в дозе 3,3 мкг/мл скорость КАТ увеличивалась на 37%, ГР – на 91%, iNOS снижалась на 24% по отношению к контролю; активация НАДФН-оксидазной реакции составляла 38% от эффекта протимозина- α (принимали за 100%); в концентрации 2,0 мкг/мл скорость анилингидроксилазной реакции цитP450 увеличивалась на 31%, деметилазной – на 58%, ГТФ – на 50% по отношению к контролю, что свидетельствует о наличии у него антиоксидантных, противовоспалительных, иммуномодулирующих и антитоксических свойств.

Данные опытов *in vitro* подтверждены на экспериментальных моделях: перекисного и осмотического гемолиза, острого экссудативного воспаления, вызванного введением под апоневроз задних лап лабораторных мышей формалина, токсического гепатита, вызванного введением однократно подкожно крысам тетрахлорметана, азатиоприновой супрессии.

Работа проведена в рамках тематического плана НИР ФГБНУ ВИЛАР по теме: «Направленный скрининг, оценка фармакологической активности и безопасности биологически активных веществ и фармацевтических композиций на их основе» (FGUU-2022-0010).

Литература

[1] *Cichorium intybus* L. // Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. 2007 - 2021. URL: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/10463.html>

[2] Патент № 2771028 Российская Федерация. Способ получения средства, обладающего гепатопротекторным и антигепатотоксическим действием: опубл. 25.04.2022 Бюл. № 12 / Сайбель О.Л., Даргаева Т.Д., Мизина П.Г., Лупанова И.А. и др.-14 с.

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ С ТЕХНЕЦИЕМ-99М ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СТОРОЖЕВЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

А.О. Малышева, Г.Е. Кодина, О.Е. Клементьева

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, ул.Живописная, 46, г. Москва, 12309, Российская Федерация, e-mail: an-malysheva@yandex.ru

В последние годы радионуклидная лимфография используется для выявления сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) – первых лимфатических узлов на пути оттока лимфы от злокачественной опухоли. СЛУ, фильтруя афферентную лимфу, выполняют роль первого барьера на пути регионарного распространения опухоли. Полагают, что если СЛУ не содержит опухолевые клетки, то все остальные регионарные лимфатические узлы также не поражены метастатическим процессом.

Целью работы являлось проведение сравнительной оценки состава, физико-химических свойств и биологического поведения препаратов, изготовленных с использованием элюата из генератора ГТ-4К и наборов реагентов: «Технефит,^{99m}Tc», «Нанотех,^{99m}Tc» (ООО «Диамед») и «Алотех,^{99m}Tc» (современное наименование «Сентискан,^{99m}Tc», ФГАОУ ВО НИ ТПУ). Радиохимическую чистоту препаратов определяли методами бумажной или тонкослойной хроматографии в сочетании с радиометрией. Измерение размеров коллоидных частиц проводили на приборе NICOMP 380 ZLS (фирма PSS NICOMP, США). В качестве тест-систем для оценки функциональной пригодности выбраны интактные крысы линии Wistar массой 200–250 г и кролики (новозеландский белый) массой 1,5–1,8 кг.

«Нанотех,^{99m}Tc» представляет собой неорганический нанокolloид на основе сульфида рения и по составу и размерам частиц (100 нм) является полным аналогом Наноциса (CIS BioInternational), в течение многих лет применявшегося в мире и нашей стране. Накопление препарата в паховом лимфатическом узле лабораторных животных составляло 5,7% от введенной дозы. Во время проведения клинических исследований была доказана высокая диагностическая эффективность. Основой «Сентискана,^{99m}Tc» является взвесь неорганических наночастиц оксида алюминия, на которой осажден гидролизованный восстановленный технеций. Размер частиц в препарате 170 – 200 нм. Накопление препарата в подколенном лимфатическом узле лабораторных животных составляло 0,03 % от введенной дозы. Также наблюдали повышенное по сравнению с Наноцисом накопление в печени (17,7% против 8,6%) и почках (11,4% против 1,3%). Безопасность препарата установлена в результате проведения доклинических исследований, а также введения пациентам образцов РФП, изготовленных непосредственно в Томском НИМЦ на основе Приказа Минздрава России от 12.11.2020 № 1218н. Однако, не исключена вероятность образования в составе препарата значительных количеств свободных пертехнетат-ионов. «Технефит,^{99m}Tc», впервые зарегистрированный в СССР в 1988г., был разработан как РФП для исследования печени и селезенки и представляет собой коллоид на основе фитина, выделяемого из растительного сырья. Размер частиц в препарате может быть от 100 нм до 1 мкм. Накопление препарата в паховом лимфатическом узле составляло 0,5% от введенной дозы. Этот препарат не предназначен для подкожного введения и способен в некоторых случаях вызывать пирогенные реакции.

Выводы: «Нанотех,^{99m}Tc» зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств для медицинского применения (РУ ЛП-008717 от 10.01.2023) и может быть использован для выявления СЛУ у пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы. Преимущества «Сентискана,^{99m}Tc» должны быть установлены в пострегистрационных испытаниях (зарегистрирован в качестве принадлежности к медицинскому изделию). Применение «Технефита,^{99m}Tc» для визуализации СЛУ возможно только после проведения полномасштабных доклинических и клинических исследований.

ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОДУКТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГИДРОКСИЛАМИНА И КАРБОНИЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 6Н-ИНДОЛО[2,3-В]ХИНОКСАЛИНА

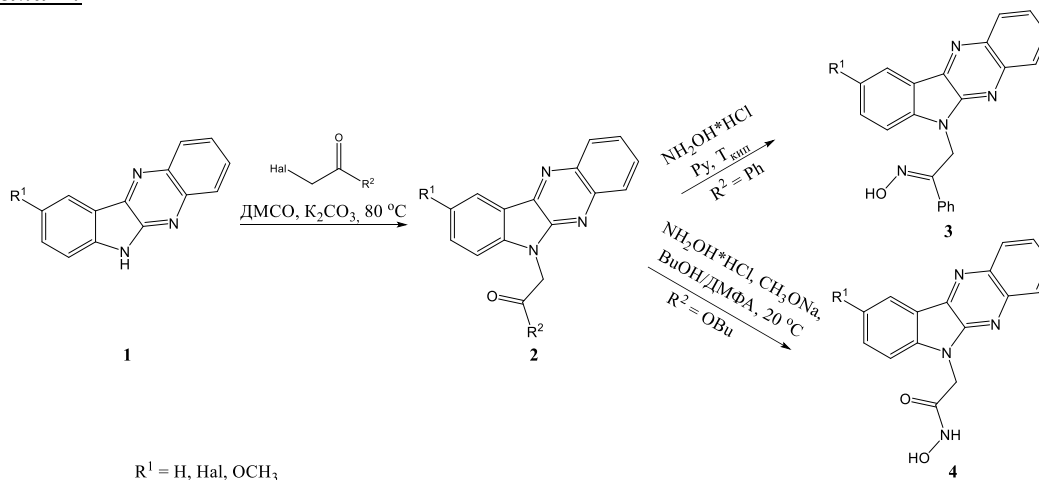
В.Э. Мельниченко,¹ Т.Н. Кудрявцева,¹ Л.Г. Климова²

¹Курский государственный университет, ул. Радищева, д. 33, г. Курск, 305000, Российская Федерация; ²Курский государственный медицинский университет, ул. Карла Маркса, д. 3, г. Курск, 305000, Российская Федерация; e-mail: vasiliyevich@gmail.com

Постоянно возникающая резистентность микроорганизмов по отношению к известным противобактериальным препаратам представляет собой глобальную проблему здравоохранения, сельского хозяйства и пищевой промышленности. В 2020 году ВОЗ объявила резистентность микроорганизмов одной из угроз здоровью человека [1]. Известно, что полиазотсодержащие гетероциклические соединения обладают широким спектром противобактериальной активности [2], поэтому производные 6Н-индоло[2,3-в]хиноксалина представляют интерес как потенциальные противобактериальные агенты.

В данной работе нами осуществлен синтез карбонилсодержащих производных 6Н-индоло[2,3-в]хиноксалина **2** путем его алкилирования различными α -галогензамещенными карбонильными соединениями в среде ДМСО. Полученные соединения подвергали взаимодействию с гидроксидом гидроксиламина с образованием соответствующих продуктов **3** и **4** (Схема 1).

Схема 1.



Согласно прогнозу биологической активности, полученным методом QSAR, биологическая активность уменьшается при наличии заместителя в 9 положении. Поэтому на микробиологическую активность по отношению к стандартным тест-штаммам исследовали *in vitro* только соединения **3** и **4** не содержащие заместителя. Соединение **3** показало наличие активности по отношению к грамм-положительным штаммам *Escherichia coli* и *Proteus Vulgaris*.

Литература

- [1] ВОЗ Устойчивость к противомикробным препаратам. Электронный ресурс: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (дата обращения: 20.03.2023)
- [2] Aatif, M.; Raza, M.A.; Javed, K.; Nashre-ul-Islam, S.M.; Farhan, M.; Alam, M.W. Potential Nitrogen-Based Heterocyclic Compounds for Treating Infectious Diseases: A Literature Review. *Antibiotics* 2022, 11, 1750. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121750>.

СИНТЕЗ ПЕПТИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

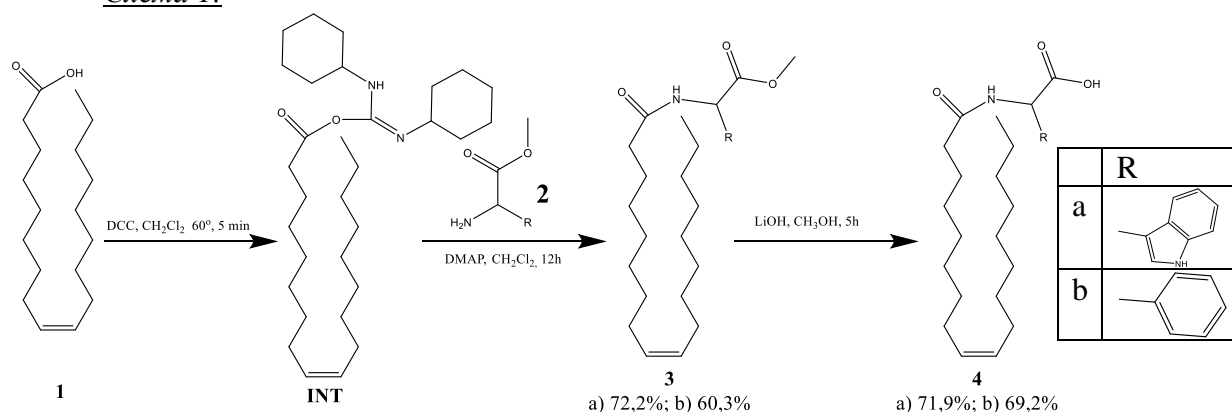
А.А. Морозов, Н.В. Гроза, А.Е. Енина, Е.Г. Шубенкова, Н.С. Серхачева

ФГБОУ ВПО “МИРЭА — Российский технологический университет”, Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова, проспект Вернадского, д. 86, г. Москва, 119571, Российская Федерация; e-mail: morozz3101@gmail.com

Из-за появления все более широкого круга устойчивых к известным антибиотикам штаммов микроорганизмов возникает потребность в поиске новых методов борьбы с ними. Антимикробные пептиды известны своей способностью бороться с микроорганизмами, а их конъюгация с ненасыщенными жирными кислотами может усилить их токсическое действие на клеточные мембраны [1].

Ранее нами были оптимизированы условия получения метиловых эфиров аминокислот с использованием реакции этерификации в присутствии триметилхлорсилана. Полученные метиловые эфиры Trp **2a** и Phe **2b** были введены в реакцию Штеглиха с активированным эфиром олеиновой кислоты **1** в CH_2Cl_2 при комнатной температуре, однако, превращение **1**, **2a** и **2b** было не полным, и амиды **3a** и **3b** образовывались с невысоким выходом. Проведение реакции при нагревании не привело к увеличению выхода продуктов, однако предварительное кипячение олеиновой кислоты с DCC в течение 5 минут при 60° позволило улучшить выход реакций (Схема 1). Вещества **3a** и **3b** омыляли по стандартной методике с LiOH и метанол/вода.

Схема 1.



С целью улучшения фармакологических свойств полученные вещества **3a** и **3b** были включены в липосомы при помощи ультразвуковой обработки в смеси с липидами. Использовали гомогенизованную смесь 2 мл 0,01 М раствора фосфатного буфера и 100 мг соевого лецитина. Нагруженные липосомы готовили исходя из весового соотношения лецитин:наполнитель = 1:0,05. Методом определения оптической плотности растворов липосом в хлористом метиле была вычислена степень включения веществ. Количество включенного вещества определили по градуировочному графику. Нагрузка фосфолипидных частиц **3a** соответствовала 18,7% в расчете на массу взятого лецитина, для **3b** это значение составило 21,52%. Вещества в свободном виде и включенные в липосомы были направлены на биологические исследования.

Исследование поддержано грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (проект №. FSFZ-2003-0004)

Литература

[1] Jenssen H. Peptide antimicrobial agents / H. Jenssen, P. Hamill, R.E. Hancock // Clin Microbiol Rev. – 2006. – Vol. 3, № 19. – P. 491-511.

3-ГАЛОГЕНПИРАЗОЛО[1,5-А]ПИРИМИДИНЫ - ПРЕДШЕСТВЕННИКИ НОВЫХ С-НУКЛЕОЗИДОВ

Е.М. Мухин, В.Л. Русинов, К.В. Саватеев

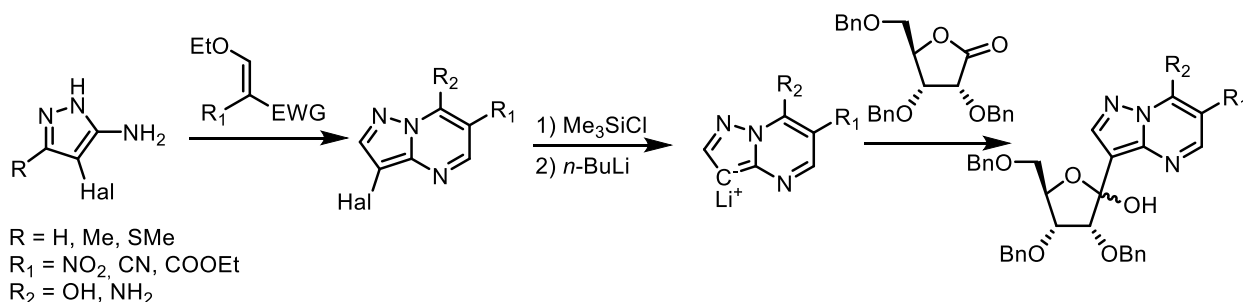
Химико-технологический институт, Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19
E-mail: mukhin.evq.m@gmail.com

В настоящий момент снижение числа инфицированных коронавирусом инфекцией COVID-19 является неоспоримым достижением глобального вакцинирования. Несмотря на это остаются больные, которым необходима экстренная помощь, как и не исключены дальнейшие мутации вируса. Таким образом поиск противовирусных препаратов нового поколения остаётся актуальной задачей.

Ремдесивир, являющийся нуклеотидным аналогом, хорошо зарекомендовал себя в качестве противовирусного препарата [1], который, к сожалению, не лишён побочных эффектов [2].

Вторым препаратом, показавшим активность в отношении SARS-CoV-2, является Триазавирин [3]. Негативного влияния на организм человека после приёма курса Триазавирина не задокументировано.

Нами предлагается объединить две фармакофорные структуры Триазавирина и Ремдесивира для создания ряда С-нуклеозидных аналогов со значимой биологической активностью.



В настоящее время получены галогенированные структурные аналоги Триазавирина на основе аминопиразолов, которые, в свою очередь, получены *one pot* из их 4-этоксикарбонильных производных. Проведён литературный анализ последних синтетических работ и биологических исследований. Выделены перспективные пути построения С-нуклеозидов

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант № 22-23-00282

Литература

- [1] Z. Wang, L. Yang // *New J. Chem.* – 2020. – Vol. 44. – P. 12417–12429.
[2] Y. Wang, D. Zhang, G. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1569–1578.
[3] X. Wu, K. Yu, Y. Wang [et al] // *Engineering.* – 2020. – Vol. 6, Iss. 10. – P. 1185–1191.

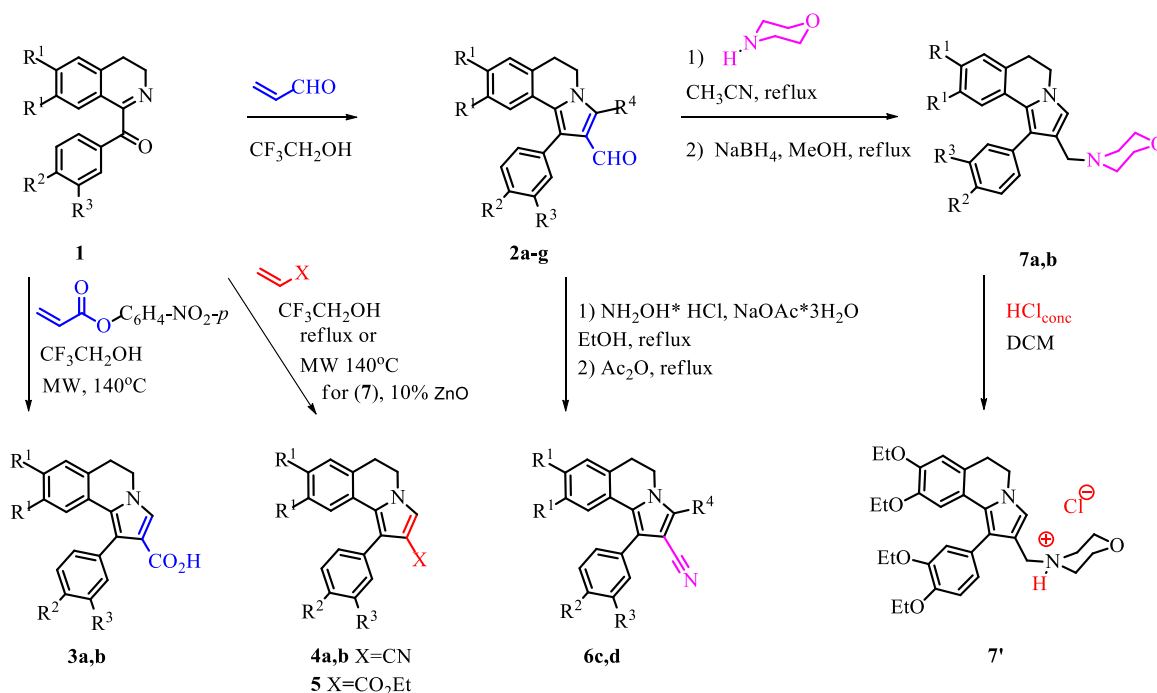
ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 5,6-ДИГИДРОПИРРОЛО[2,1-А]ИЗОХИНОЛИНОВ

А.А.Невская, С.А.Шерварли, Т.Н.Борисова, Е.Ю. Невская, В.В. Давыдов

Российский университет дружбы народов (РУДН), 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Пирроло[2,1-а]изохинолины — одни из важнейших представителей класса гетероциклических соединений. 5,6-Дигидропирроло[2,1-а]изохинолины (DHPIQ) являются аналогами алкалоидов *ламеларинов*, проявляющих различную биологическую активность, в том числе цитотоксическую, а также препятствуют развитию множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в раковых клетках. Нами был разработан метод синтеза ламеллариноподобных DHPIQ (схема 1), которые оценивали на предмет их способности ингибировать *P*-gp и MRP1 в клеточных линиях MDCK-MRP1 (сверхэкспрессирующий белок MRP1) и MDCK-MDR1 (сверхэкспрессирующий белок *P*-gp) и провели биоскрининг на наличие цитотоксической активности для комбинации DHPIQ с *доксорубицином*. Ингибирующая активность производных DHPIQ оказалась высокой ($IC_{50} = 0,19–11,2$ мкМ). Два DHPIQ, показавшие наилучшие результаты в тестах *P*-gp ($IC_{50} = 0,24$ и $0,19$ мкМ), превращали МЛУ опухолевых клеток *in vitro* в *доксорубицин* в нецитотоксических концентрациях. Ингибирующий эффект MRP1 одного DHPIQ был более сильным, чем у верапамила. Анализ взаимосвязи структура-активность показал роль липофильности различных заместителей в повышении биологической активности исследуемых ламеллариноподобных соединений. То, что молекулы, способные ингибировать эффлюксные насосы *P*-gp, могут проникать через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ), побудило провести исследование об их возможном влиянии на мишени для лекарственных препаратов, связанных с неврологическими расстройствами. Мы обнаружили, что некоторые производные DHPIQ были расценены как потенциальные хиты, воздействующие на белки-мишени, связанные с болезнью Альцгеймера, такие как холинэстеразы (ХЭ) и моноаминоксидазы (МАО).

Схема 1



Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

ХИМЕРНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ИНГИБИТОРА MDM2 СПОСОБСТВУЕТ ЗАЩИТЕ ОТ ИНДУЦИРОВАННОГО АПОПТОЗА

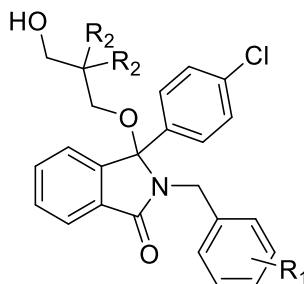
Д.С. Новикова, Т.А. Григорьева, В.Г. Трибулович

НИЛ «Молекулярная фармакология», Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., д. 26, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация; e-mail: dc.novikova@gmail.com

Проапоптотический белок p53 представляет собой фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов, участвующих в остановке клеточного цикла, апоптозе, репарации ДНК и дифференцировке в ответ на генотоксический или клеточный стресс. Терапевтически значимой стратегией создания онкосупрессоров является предотвращение взаимодействия p53 с его негативным регулятором, белком Mdm2. В связи с этим разработка ингибиторов данного белок-белкового взаимодействия представляет собой одно из значимых направлений дизайна лекарственных препаратов.

К настоящему моменту разработано большое количество ингибиторов Mdm2, среди которых можно выделить синтетически доступную серию изоиндолинонов (Рисунок 1), предложенных профессором Хардкастлом [1]. Ранее нами было показано, что структурная оптимизация данных соединений повышает мембранотропность и сродство к мишени, что способствует более интенсивной гибели клеток по апоптотическому пути [2]. Мы провели серию химерных модификаций при использовании омега-аминокислот в качестве линкерных фрагментов и активных соединений различной структуры. Было исследовано влияние сконструированных подобным образом соединений на пролиферацию опухолевых клеток, однако существенной способности индуцировать апоптоз не обнаружено.

Рисунок 1.



Тем не менее, для одной из модификаций была отмечена стимуляция пролиферации клеток. Дальнейшие исследования показали, что подобная модификация не только способствует росту опухолевых клеток, но и существенно повышает выживаемость клеток при обработке такими генотоксическими препаратами, как ресвератрол и доксорубицин. Снижение процента апоптотических клеток и изменения экспрессии p53-опосредованных генов при действии модифицированной структуры говорит о том, что эффект соединения определяется ингибированием p53-индуцированного апоптоза. При этом показано, что стимулирующий эффект отсутствует в случае химиорезистентных клеток, что делает подобные соединения перспективными для защиты нормальных клеток при терапии химиорезистентных опухолей.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-00296).

Литература

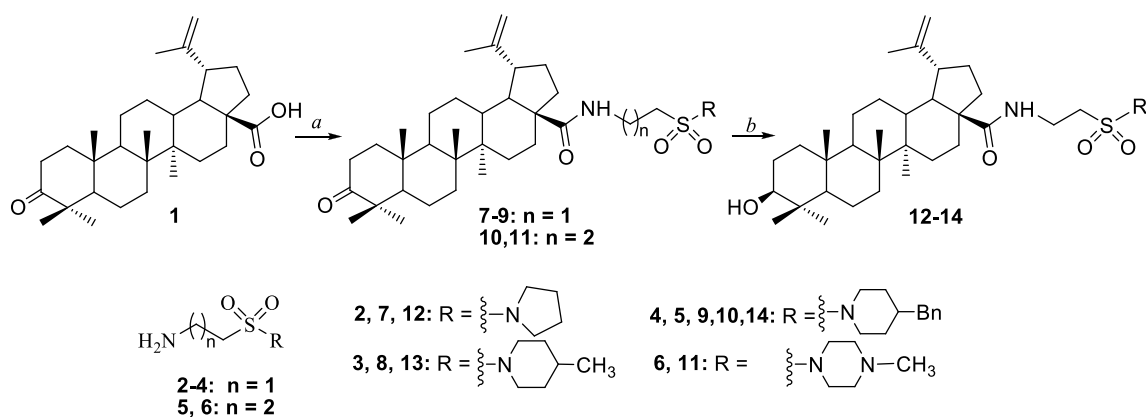
- [1] I.R. Hardcastle, J. Liu, E. Valeur, A. Watson, S.U. Ahmed, et al. // J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 54. – P. 1233-1243.
 [2] Т.А. Григорьева, Д.С. Новикова, А.В. Петухов, М.А. Гуреев, А.В. Гарабадзхиу, Г. Мелино, Н.А. Барлев, В.Г. Трибулович // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2017. – Vol. 27. – P. 5197-5202.

СИНТЕЗ НОВЫХ АМИДОАЛКАНСУЛЬФОНАМИДОВ БЕТУЛОНОВОЙ И БЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТ

Н.Г. Комиссарова, А.В. Орлов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
adler_orel@mail.ru

В продолжение работ по синтезу потенциально биологически активных производных пентациклических тритерпеноидов лупанового ряда, содержащих остатки аминокансульфо кислот [1-3], конъюгацией бетулоновой кислоты **1** с сульфонилаэтан- **2-4** и сульфонилапропанаминами **5, 6** хлорангидридным методом синтезированы сульфоамиды **7-11**, сульфоамидный фрагмент которых связан с тритерпеновым остовом амидоэтановым или амидопропановым спейсером. Сульфоамиды бетулиновой кислоты **12-14** с выходами 70-80 % получены селективным восстановлением 3-кетогруппы в конъюгатах бетулоновой кислоты **7-9** действием NaBH_4 в этаноле.



a: 1. $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 ; 2. **2-6**, CH_2Cl_2 , Et_3N ; *b:* NaBH_4 , EtOH

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №22-43-08002. Спектральная часть исследования проведена на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и ЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

Литература

- [1] N. G. Komissarova, S. N. Dubovitskii, O. V. Shitikova, A. V. Orlov // Chem. Nat. Compd. - 2021. - Vol. 57. - No. 4. - P. 712-716.
 [2] Н. Г. Комиссарова, А. В. Орлов, Л. В. Спирихин // Химия природных соединений. - 2023. - № 2. - С. 266-269.
 [13] N. G. Komissarova, S. N. Dubovitskii, O. V. Shitikova, E. M. Vyrypaev, L. V. Spirikhin, E. M. Eropkina, T. G. Lobova, M. Yu. Eropkin, M. S. Yunusov // Chem. Nat. Compd. - 2016. - Vol. 53. - No. 5. - P. 908-914.

ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ ГИДРОФОБНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ВИТАМИНА В₁₂ НА ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С БЫЧЬИМ СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНОМ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

В.С. Осокин, И.А. Деревеньков, С.В. Макаров

Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Шереметевский, 7, г. Иваново, 153000, Российская Федерация; e-mail: osokin.vladimir33@gmail.com

Кобаламины являются распространенной группой кофакторов, катализирующих в составе ферментов реакции переноса метильной группы, перестройки углеродного скелета и другие процессы. В результате гидролиза боковых цепей кобаламина образуется кобириновая кислота, продуктами этерификации которой являются алкилкобиринаты (С_{бу}; кобэстеры). Применению кобириновой кислоты и кобэстеров в катализе *in vitro* посвящены многочисленные работы. Их превращения *in vivo* изучены значительно менее подробно. Не исследовано, в частности, влияние белков на эти превращения.

Цель настоящей работы - определение влияния длины алкильной цепи в моноцианокобиринатах на их способность реагировать с бычьим сывороточным альбумином (БСА) и растворимость образующихся комплексов в воде, а также синтез водорастворимых нитрозильных производных комплексов указанных кобэстеров с БСА.

Установлено, что наименее и наиболее прочно с БСА связываются аквацианокобириновая кислота и моноцианоккомплекс гептаэтилкобирината, соответственно. Увеличение гидрофобности боковых цепей (длины алкильных цепей) кобиринатов способствует их частичному выпадению в осадок в присутствии бычьего сывороточного альбумина (которое можно предотвратить при использовании высоких концентраций БСА) и связыванию иона Со(III) с гистидиновыми фрагментами БСА. Показано, что нитрозильные комплексы гептаэтил- и гептапропилкобиринатов связываются с бычьим сывороточным альбумином без координации функциональных групп БСА с ионом кобальта; очевидно, комплексообразование (NO)С_{бу} с БСА осуществляется за счет водородных связей или π-π-взаимодействия. Установлено, что комплексы (NO)С_{бу} с БСА способны выделять оксид азота(II), изучена кинетика процессов образования NO.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-10057; <https://rscf.ru/project/21-73-10057/>).

ПРИМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ КАСТАНЬОЛИ-КУШМАНА ДЛЯ СИНТЕЗА ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТА КАРБОАНГИДРАЗА ЧЕЛОВЕКА

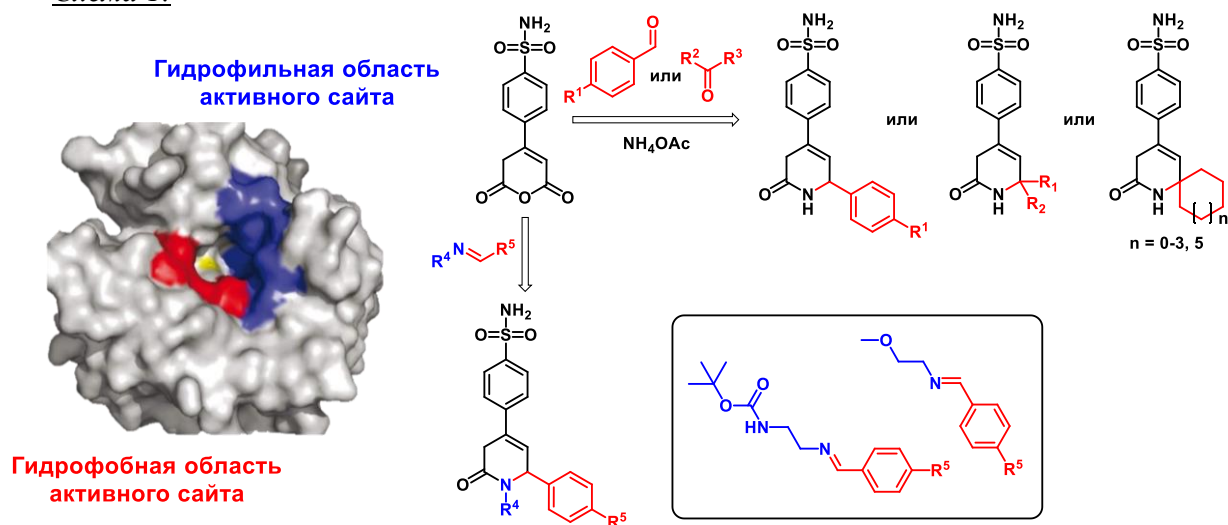
П.С. Парамонова¹, С.А. Калинин¹, О.Ю. Бакулина¹

¹Институт Химии, СПбГУ, Университетский пр., 26, г. Санкт-Петербург, Петергоф, 198504, Российская Федерация; e-mail: paramonova.ps@gmail.com

Карбоангидраза человека (КАЧ) – это цинковый металлофермент, который участвует в регуляции внутри- и внеклеточного pH, а также задействован в развитии некоторых патологических процессов (например, в пролиферации раковых клеток – IX изоформа, развитии глаукомы – II изоформа). На сегодняшний день наиболее изученным классом ингибиторов КАЧ являются соединения, содержащие первичную сульфонамидную группу ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) [1]. Однако многие из них не способны проявлять достаточную селективность между изоформами фермента, поэтому поиск новых молекул является крайне актуальной задачей [2]. Стоит также отметить, что активный сайт КАЧ сложен двумя обширными поверхностями, одна из которых более гидрофильна, а другая более гидрофобна (Схема 1). В связи с этим, нами было решено синтезировать молекулы с первичной сульфонамидной группой, которые бы имели, как и активный сайт фермента, области гидрофильной и гидрофобной природы.

Для синтеза первичных сульфонамидов была использована реакция Кастаньоли-Кушмана: взаимодействие иминов с ангидридами дикарбоновых кислот в результате которого получают полизамещённые лактамы с различным размером цикла. Преимущество данного подхода заключается в том, что возможно независимо варьировать заместители в периферии получаемой молекулы. Так, появляется возможность проводить синтез ингибиторов КАЧ с учётом строения активного сайта фермента (Схема 1).

Схема 1.



Всего синтезировано 25 новых соединений, которые были протестированы на карбоангидразе человека и показали значительную селективность по отношению к ряду терапевтически значимых изоформ фермента – II, IX.

Работа выполнена при финансовой поддержке фонда РФФ № 21-73-20264 с использованием оборудования ресурсных центров МРМИ, МАСВ и РДМИ Научного парка СПбГУ.

Литература

- [1] С.Т. Supuran // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – **2016**. – Vol. 31. – Iss. 3. – P. 345–360.
 [2] М. Krasavin, S. Kalinin, T. Sharonova, С.Т. Supuran, С. Т. // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – **2020**. – Vol. 35. – Iss. 1. – P. 1555–1561.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА С ЛИПОСОМАЛЬНЫМИ МЕМБРАНАМИ

Д.А. Полетаева¹, Ю.В. Солдатова¹, А.В. Смолина¹, М.А. Савушкин², Н.А. Санина^{1,3},
И.И. Файнгольд¹

(1) *Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии
РАН, Черноголовка, Россия*

(2) *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова*

(3) *Научно-образовательный центр «Медицинская химия» Московского государственного
областного университета, Мытищи Московской обл., Россия*

e-mail: dapol@icp.ac.ru

Нитрозильные комплексы железа (НКЖ) являются универсальными регуляторами множества метаболических реакций, будучи формой запасаения и транспорта монооксида азота (NO).

Исследуемые в настоящей работе соединения представляют собой гибридные молекулы, содержащие серосодержащие лиганды природного происхождения и NO группы. Комплекс 1 формулы $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NHCH}_3)_2(\text{NO})_2)\text{Cl}\cdot\text{H}_2\text{O}]$ представляет собой катионный [1Fe-2S] динитрозильный комплекс железа с тиомочевинной. Комплекс 2 – натриевая соль анионного динитрозильного комплекса железа формулы $\text{Na}[\text{Fe}(\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_4\text{S})_2(\text{NO})_2]\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$, в котором тетраэдрический атом железа скоординирован двумя NO группами и двумя 5-(3-пиридил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолами. Комплекс 3 $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_2(\text{NO})_2]_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4]$ – соединение, содержащее два разных по структуре сера-нитрозильных комплексов железа в одном кристалле: катион моноядерного динитрозильного железа с тиокарбамидным лигандом и анион биядерного тетранитрозильного железа с тиосульфатным лигандом “m-S” типа. Все исследуемые НКЖ являются эффективными донорами NO и в основе широкого спектра их биологической активности лежит взаимодействие комплексов с внутриклеточными мишенями.

Основные особенности взаимодействия НКЖ с биологической мембраной можно изучить с помощью простых модельных систем, таких как фосфатидилхолиновые липосомы, имитирующие естественную двухслойную липидную мембрану. В настоящей работе мы исследовали взаимодействие НКЖ с гидрофильными и гидрофобными областями модельных мембран с помощью метода флуоресцентных зондов: 8-анилино-1-нафталинсульфонокислоты (АНС), эозина Y и пирена.

Было показано, что исследуемые НКЖ взаимодействуют с липидным бислоем как в области полярных головок фосфолипидов, так и в области неполярных остатков жирных кислот. В то время как на разделе фаз вода/мембрана исследуемые НКЖ не влияют на подвижность головных групп фосфатидилхолина, в гидрофобной фазе исследуемые комплексы влияют на упорядочение углеводородных цепей жирных кислот. Встраивание комплексов в мембрану вызывает уменьшение свободного объема бислоя, при этом микровязкость мембраны растет. Выраженные мембранотропные свойства НКЖ коррелируют с их способностью влиять на процесс перекисного окисления липидов. При этом комплексы 2 и 3, имеющие высокие константы связывания с гидрофобным зондом пиреном ($38 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}$ и $37 \times 10^{-4} \text{ M}^{-1}$), являются наиболее эффективными антиоксидантами, ингибируя хемилюминесценцию люминола (IC₅₀ составляет $0,22 \pm 0,01$ и $1,7 \pm 0,4$ мкМ соответственно) в несколько раз эффективнее комплекса 1 (IC₅₀ = $6,9 \pm 3,0$ мкМ). Поскольку НКЖ могут действовать как модуляторы свойств бислоя, то вероятно они могут влиять и на активность некоторых мембраносвязанных белков. Это предстоит продемонстрировать в дальнейших исследованиях для лучшего понимания молекулярных механизмов биологического действия данных соединений.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (проект № 22-24-00764).

АНТИОКСИДАНТНАЯ И ФЕРМЕНТАТИВНАЯ АКТИВНОСТИ АЛЬБУМИН СВЯЗАННОГО НИТРОЗИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА С ТИОСУЛЬФАТНЫМИ ЛИГАНДАМИ

*Д.А. Полемаева¹, Ю.В. Солдатова¹, А.В. Смолина¹,
О.В. Покидова¹, А.В. Куликов¹, Н.А. Санина^{1,2}, И.И. Файнгольд¹*

*(1) Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии
РАН, Черноголовка, Россия*

*(2) Научно-образовательный центр «Медицинская химия» Московского государственного
областного университета, Мытищи Московской обл., Россия*

e-mail: dapol@icp.ac.ru

Биядерные сера-нитрозильные комплексы железа являются синтетическими моделями активных центров нитрозильных [2Fe-2S]-белков – природных резервуаров монооксида азота. Благодаря своей способности донировать NO без дополнительной активации в физиологических условиях данные соединения представляют значительный интерес для разработки потенциальных лекарственных препаратов для NO-терапии.

В клинике применение низкомолекулярных доноров NO ограничивается неконтролируемым высвобождением молекул монооксида азота и их нецеленаправленной доставкой. Путем включения NO доноров в липосомы, мицеллы, наночастицы и полимерные частицы можно добиться уменьшения их реакционной способности, увеличения времени полураспада и соответственно усиления терапевтической эффективности. Одними из самых стабильных высокомолекулярных комплексов доноров NO являются комплексы, образующиеся в результате взаимодействия НКЖ с белками, в клетках и тканях они составляют природные «депо» монооксида азота.

Настоящая работа посвящена исследованию биологических эффектов тиосульфатного нитрозильного комплекса железа (ТНКЖ) общей формулы $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, связанного с бычьим сывороточным альбумином (БСА).

Результаты работы показали высокую способность бычьего сывороточного альбумина стабилизировать комплекс ТНКЖ в аэробных (физиологических) условиях. Известно, что альбумин-связанный комплекс формируется за счет быстрой реакции свободных цистеиновых и гистидиновых групп с нитрозильным комплексом железа, что способствует его пролонгированному действию в качестве NO-донора. Кроме того, низкомолекулярные нитрозильные комплексы железа с тиоловыми лигандами и S-нитрозотиолы способны к взаимопревращению, а НКЖ, связанные с альбумином, в условиях окислительного стресса могут образовывать S-нитрозоальбумин, обладающий большим терапевтическим потенциалом.

Было показано, что нитрозильный комплекс железа, находящийся в белок-связанном состоянии, оказывает ингибирующее действие на образование МДА в гомогенате головного мозга мышей (в концентрации 100 мкМ на 22% относительно контроля) и каталитическую активность митохондриальных мембраносвязанных ферментов: цитохром с-оксидазы (в концентрации 10 мкМ на 41% относительно контроля) и моноаминоксидазы А (в концентрации 100 мкМ на 68% относительно контроля). Ингибирование ферментов может объясняться эффектами высвобождающихся молекул NO, а также наличием в структуре комплекса биологически активных тиолов.

Таким образом, стабилизация ТНКЖ альбумином, позволяет пролонгировать выделение монооксида азота, что открывает возможности его практического применения в химиотерапии социально-значимых заболеваний.

Работа выполнена по теме государственного задания АААА-А19-119071890015-6, с использованием оборудования НОЦ МГОУ «Медицинская химия» г. Черноголовка.

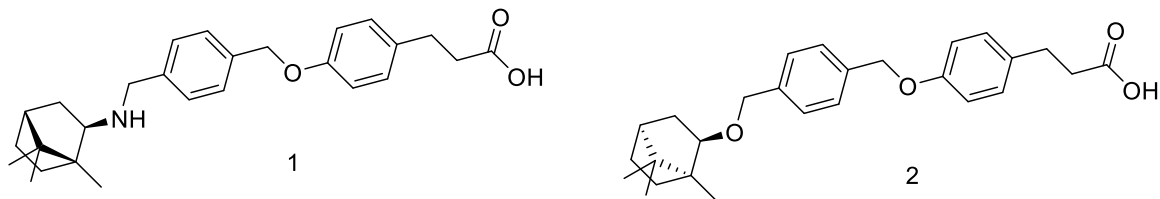
ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВЫХ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА FFA1

Д.А. Понькина, С.О. Куранов, Н.А. Жукова, М.Л. Маренина, Ю.В. Мешкова, М.В. Хвостов,
О.А. Лузина, Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, просп.
Академика Лаврентьева, 9 г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация;
email: daponkina@nioch.nsc.ru

Сахарный диабет 2 типа (СД2) - одно из наиболее значимых эндокринологических заболеваний в настоящее время. Для его лечения применяют разные классы гипогликемических препаратов, однако из-за наличия побочных эффектов зачастую сложно подобрать эффективную терапию. Следовательно, поиск новых гипогликемических средств до сих пор остается актуальной задачей для современной фармакологии.

Одной из мишеней, в отношении которой активно ведется поиск новых антидиабетических средств является рецептор свободных жирных кислот - 1 (FFAR1). Ранее нами было показано, что соединение **1**, являющееся агонистом FFAR1, проявляет гипогликемический [1] и гепатопротекторный эффект [2] в тестах *in vivo* на мышах. Его структурный аналог – соединение **2** продемонстрировал гипогликемический эффект на генетической модели СД2 (линия C57Bl/6J^{Ay}) [3]. В данной работе мы изучали соединения **1** и **2** в дозе 30 мг/кг *per os* в течение 4-х недель на мышах с диет-индуцированным СД2 (линия C57Bl/6J), а также провели более углубленное изучение их механизма действия.



Для определения гипогликемического действия по окончании эксперимента был проведен ОГТТ, в котором искомая активность была обнаружена у соединения **2**. При гистологическом исследовании срезов печени наблюдалось уменьшение стеатоза при введении соединения **1**, что подтверждает наличие у него гепатопротекторного действия. Также было установлено снижение концентрации АЛТ при введении обоих соединений.

Поскольку ранее было показано, что соединение **1** является агонистом FFAR1, мы исследовали способность соединения **2** активировать данный рецептор, что и было обнаружено в исследовании *in vitro*. Так как соединения **1** и **2** являются агонистами FFAR1 мы оценивали их способность повышать концентрацию инсулина и глюкозозависимого инсулиотропного полипептида (GIP) после нагрузки глюкозой (2,5 г/кг). Было установлено, что при введении обоих соединений концентрация этих гормонов в крови мышей возрастала.

Таким образом, полученные результаты указывают на то, что соединения **1** проявляет гепатопротекторное действие, тогда как соединение **2** – гипогликемическое действие. Из-за того, что оба соединения являются агонистами FFAR1 их фармакологические эффекты, вероятно, обусловлены активацией этого рецептора.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-00246).

Литература

- [1] S.O. Kuranov, O.A. Luzina, O. Onopchenko // Bioorg. Chem. – 2020. – V. 99. – P. 103830.
[2] D. Pon`kina, S. Kuranov, M. Khvostov // Molecules – 2023. – V. 28 (1). – P.396-409.
[3] S. Kuranov, O. Luzina, M. Khvostov // Pharmaceuticals (Basel). – 2020. – V. 13 (11). – P. 404-426.

2,7-ДИГИДРОКСИНАФТАЛИН В РЕАКЦИИ БУХЕРЕРА: СИНТЕЗ МОНО-/ДИ-АМИНОНАФТАЛИНОВ, СЕНСОРНЫЕ И ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

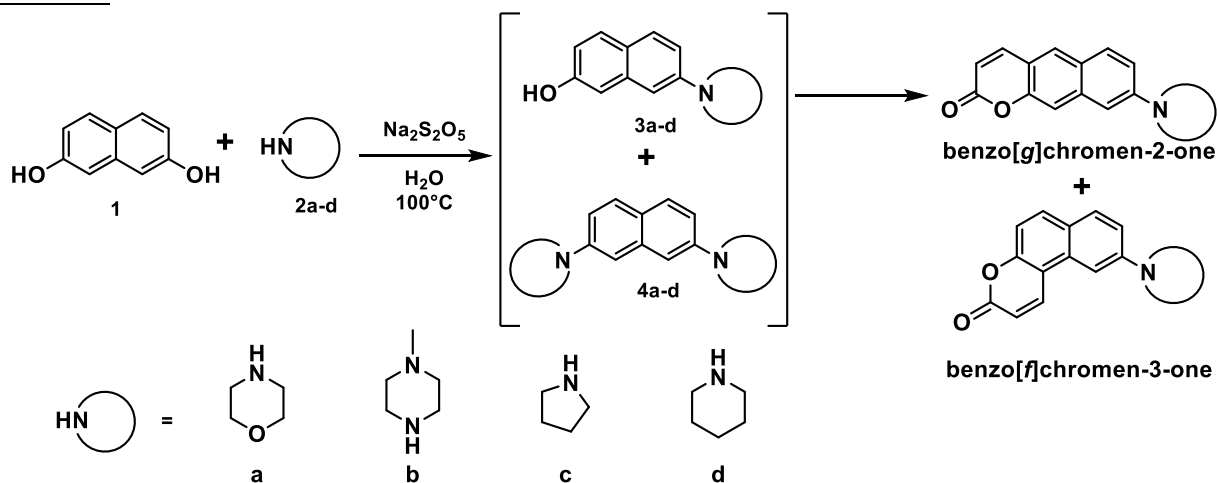
А.П. Потанова, Р.Ф. Фатыхов, И.А. Халымбаджа, А.Д. Шаранов

Уральский Федеральный университет, ул. Мира 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация; e-mail: a.p.potanova@urfu.ru

Молекула 1,8-бис(диметиламино)нафталина (DMAN) является эталонной среди класса «протонных губок», двухцентровых азотистых оснований, которые сочетают сильную основность с низкой нуклеофильностью. До недавнего времени применение протонных губок в основном ограничивалось их использованием как вспомогательные основы в различных органических синтезах [1]. Таким образом, целью представленной работы является получение по реакции Бухерера аминокпроизводных нафталинов, которые могут иметь потенциальные характеристики «протонных губок» и исследование фотофизических и сенсорных свойств полученных соединений.

Ранее нами была изучена реакция Бухерера на примере взаимодействия 2,7-дигидроксиафталина **1** с циклическими алифатическими аминами **2a-d** с целью получения ряда 7-аминозамещенных производных нафталина **3,4**. Реакция проводилась в автоклаве в воде при 100 °С в присутствии Na₂S₂O₅ в течение 16 часов. В результате нами были получены продукты моно- и ди- замещения по гидроксильным группам, которые были очищены с помощью колоночной хроматографии (hexane : EtOAc = 5:1). Все полученные соединения были охарактеризованы с помощью ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии. Ряд полученных 7-аминонафталин-2-олов **3a-d** в дальнейшем будет использоваться для синтеза производных бензо[*g*] и бензо[*h*]кумаринов (Схема 1).

Схема 1.



Соединения **4a-d** были исследованы с помощью UV/Vis спектроскопии и посчитан абсолютный квантовый выход люминесценции.

2,7-Диаминонафталины **4a-d** в среднем имеют максимум поглощения при 353 нм, максимум испускания при 399 нм и имеют квантовый выход люминесценции 32 %.

	λ _{абс} , нм	λ _{эм} , нм	Φ, %
4a	347, 268	398	32.14
4b	350. 270	399	32.64
4c	366. 305	388	32.22
4d	349. 272	401	27.71

Полученные соединения могут быть исследованы на предмет тушения флуоресценции нитроароматических соединений.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 21-73-00214.

Литература

[1] J. Phys. Chem. A 2004, 108, 10623-10631

ВЛИЯНИЕ СТАБИЛИЗИРОВАННОГО ЦИТРАТОМ НАНОРАЗМЕРНОГО ДИОКСИДА ЦЕРИЯ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ ОКСИДАТИВНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТАХ ЛЕГКИХ ЧЕЛОВЕКА

***Е.В. Проскурнина,¹ М.М. Созарукова², Е.С. Ершова¹, Е.А. Савинова¹, Л.В. Каменева¹,
Н.Н. Вейко¹, В.К. Иванов², С.В. Костюк¹***

¹Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Российская Федерация; ²Институт общей и неорганической химии имени Н.С. Курнакова Российской академии наук, Ленинский просп., д. 31, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: proskurnina@gmail.com

Наночастицы диоксида церия обладают уникальными антиоксидантными и нанозимными свойствами, что обуславливает их применение для защиты от оксидативного повреждения и воспаления. Цель работы — изучить эффекты стабилизированных цитратом наночастиц диоксида церия на гены оксидативного метаболизма в эмбриональных фибробластах легких человека, а именно, экспрессию генов и белков NOX4, NRF2, NF-κB, маркеров повреждения и репарации ДНК, пролиферации, апоптоза и аутофагии.

В работе использовали двухстадийный протокол получения наночастиц CeO₂, модифицированных ионами цитрата аммония. Для характеристики наночастиц использовали методы термогравиметрии, рентгеновскую дифрактометрию, просвечивающую электронную микроскопию, спектрофотометрию, спектрофлуориметрию, а также измерение гидродинамического диаметра и дзета-потенциала. Культуры клеток 2–6 пассажей были получены из коллекции МГНЦ. Инкубацию клеток с наночастицами проводили в течение 1, 3, 24 и 72 часов.

По данным МТТ-теста на выживаемость клеток, цитрат-стабилизированные наночастицы CeO₂ не проявляли токсичности в широком диапазоне концентраций вплоть до 0,53 мМ. Для экспериментов были выбраны две концентрации — минимальная эффективная концентрация (5 нМ) и высокая нетоксичная концентрация (1,5 мкМ). По данным флуоресцентной микроскопии, наночастицы быстро проникают в клетки в течение 1–3 часов, внутри клеток проявляют антиоксидантное действие, снижая уровень активных форм кислорода (детектирование с 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетатом). Сдвиг баланса в антиоксидантную область, вероятно, приводит к увеличению экспрессии гена и белка NOX4 в 1,4–2,9 раз, что, в свою очередь, вызывает активацию противовоспалительного пути NRF2 в 1,5–2,0 раза. На экспрессию гена *NFKB1* наночастицы CeO₂ влияния не оказывали. Активация NOX4 приводит к оксидативному повреждению ДНК (по маркеру повреждения 8-оксо-2'-дезоксигуанозину) и возникновению двухцепочечных разрывов (по экспрессии фосфорилированного гистона γH2AX), что, в свою очередь, приводит к активации генов репарации *BRCA1*, ингибированию апоптоза (оценено по соотношению экспрессии генов и белков BCL2/BAX) и активации пролиферации (оценено по экспрессии белка PCNA). Эффекта на аутофагию выявлено не было. Сопоставимые эффекты были получены как для низкой (5 нМ), так и высокой концентрации (1,5 мкМ). Эффект развивался быстро, в течение 24 часов, и исчезал спустя 72 часа, что связано, скорее всего, с выходом наночастиц из клеток.

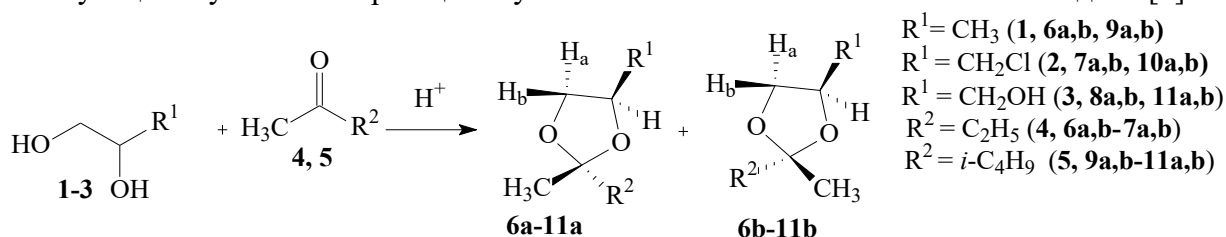
Таким образом, активный участник окислительно-восстановительных биохимических реакций, наноразмерный диоксид церия проявляет свою окислительно-восстановительную активность в клетках, регулируя экспрессию генов оксидативного метаболизма. В перспективе его можно рассматривать как нанофармпрепарат, обладающий краткосрочным противовоспалительным и регенерирующим действием.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2,2,4-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-ДИОКСОЛАНОВ

Г.З. Раскильдина, Ю.Г. Борисова, А.И. Мусин, Р.М. Султанова, С.С. Злотский

ФГБОУ ВО Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, 450064, ул. Космонавтов 1, Россия

Ранее нами было установлено, что соединения, содержащие в своем строении 1,3-диоксолановый фрагмент, влияют на показатели агрегации тромбоцитов и плазменного звена гемостаза [1]. В этой связи мы оценили влияние 2,2,4-тризамещенных 1,3-диоксоланов на антикоагуляционную и антиагрегационную активности *in vitro* по известной методике [2].



Установлено, что при различных заместителях R^1 и R^2 в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C молекул **6-11** для каждого изомера наблюдается удвоенный набор сигналов одинаковой интенсивности, что свидетельствует об образовании диастереомерных пар в соотношении 1 : 1, отличающихся положением заместителей у атомов C^2 .

Хлориды **7** и **10** проявляют антиагрегационную активность, превосходящую значения ацетилсалициловой кислоты. При этом соединения **7**, **10** способны значительно пролонгировать латентный период, удлиняя реакцию высвобождения тромбоцитов относительно контроля. Следует отметить, что 4-метил-1,3-диоксоланы **6**, **9** также проявляют антиагрегационные свойства (3.4-10.4 %), однако уступают ацетилсалициловой кислоте (10.8-16.4 %). Среди изученных препаратов **6-11** не выявлены соединения с проагрегантным эффектом, способных усиливать агрегацию тромбоцитов. Тем не менее, все соединения вызывали гипокоагуляцию, повышая АПТВ на 6.2-12.4% по сравнению с контролем (19.7-21.4 %) и не влияли на концентрацию фибриногена и протрамбиновое время.

«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».

Литература

- [1] Dzhumaev Sh.Sh., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Kuzmina U.Sh., Daminev R.R., Zlotskii S.S. // Fine Chem. Technol. – **2021**. – 16(2). – P. 156–166 (Russ., Eng.). DOI: 10.32362/2410-6593-2021-16-2-156-166.
- [2] Raskil'dina G.Z., Borisova Yu.G., Nurlanova S.N., Bashirov I.I., Fahretdinova A.K., Purygin P.P., Zlotsky S.S., Zarubin Yu.P. // Butlerov Communications. – **2022**. – V. 70. – N. 5. – P. 86-91 (in Rus.).

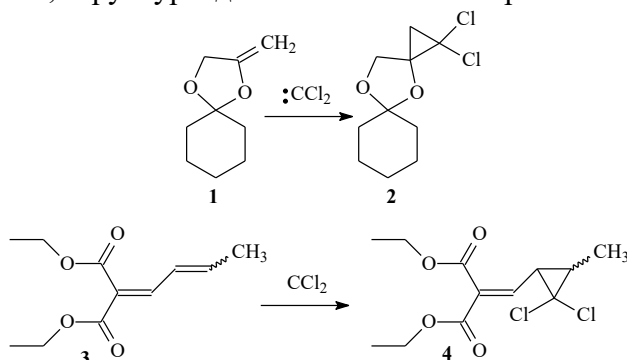
ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ ГЕМ-ДИХЛОРЦИКЛОПРОПАНОВ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

Ю.Г. Борисова¹, Д.В. Ишметова², А.И. Мусин¹, Г.З. Раскильдина¹

¹ФГБОУ ВО Уфимский государственный нефтяной технический университет, Уфа, 450064, ул. Космонавтов 1, Россия,

²Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа, 450054, проспект Октября, д. 71, Россия

Замещенные гем-дихлорциклопропаны, их предшественники и аналоги обладают биологической активностью [1, 2]. В продолжении ранее описанных работ [3] получены непредельные соединения **1**, **3**, которые были дихлоркарбенированы по методу Макоши (хлороформ, 50 % р-р щелочи, ТЭБАХ). Синтезированные вещества **2**, **4** выделены с количественными выходами, структуры доказаны ЯМР-спектроскопией и ХМ-спектроскопией.



Исследование цитотоксических свойств соединений **1-4** осуществляли путем анализа их влияния на жизнеспособность клеток линии НЕК293 (условно-нормальные эмбриональные клетки почки человека), НТС-116 (колоректальная карцинома человека), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы человека), А549 (карцинома легкого человека), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека), Jurkat (Т-лимфобластная лейкемия человека), ТНР-1 (моноцитарный лейкоз человека) с помощью витального красителя PrestoBlue® *in vitro*. Клетки инкубировали с соединениями в концентрации 1, 10 и 100 мкМ в течение 48 часов. Было показано, что среди ряда полученных производных цитотоксическую активность в отношении исследованных клеточных линий проявляет только непредельное производное диэтилмалоната **3**. При этом наиболее чувствительными к данному производному оказались монослойные опухолевые клеточные линии. Для клеток НЕК293 концентрация IC₅₀ составила 26.59 ± 0.24 мкМ, IC₅₀ = 28.63 ± 0.27 мкМ для клеток НТС-116, IC₅₀ = 43.86 ± 0.61 мкМ для клеток MCF-7, IC₅₀ = 33.34 ± 2.26 мкМ для клеток А549, а линия HepG2 не чувствительна к этому производному. Суспензионные опухолевые клеточные линии менее чувствительны к данному производному (IC₅₀ = 70.19 ± 0.87 мкМ для клеток Jurkat, IC₅₀ = 63.10 ± 1.70 мкМ для клеток ТНР-1).

«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».

Литература

- [1] Раскильдина Г.З., Яковенко Е.А., Мрясова Л. М., Злотский С.С. // *Известия высших учебных заведений. Серия химия и химическая технология*. 2019. 62. 1. 91-97.
- [2] Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Михайлова Н.Н., Кузнецов В.М., Злотский С.С. // *Известия высших учебных заведений. Серия химия и химическая технология*. 2017. 60. 1. 95-101.
- [3] Кузьмина У.Ш., Раскильдина Г.З., Ишметова Д.В. Сахабутдинова Г.Н., Джумаев Ш.Ш., Борисова Ю.Г., Вахитова Ю.В., Злотский С.С. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55.12:27-32.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Ф.И. Романихин¹, О.С. Медведев^{1,2}, И.В. Широков³, Г.Н. Бондаренко¹

¹*Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва*

²*Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ Национальный медицинский
исследовательский центр кардиологии МЗ РФ, г. Москва*

³*Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана, Москва
e-mail: viventium.draco@yandex.ru*

Повышение распространенности метаболического синдрома (МС) по всему миру и, прежде всего, в развитых странах заставляет обращать все больше внимания на данную проблему. По меньшей мере, четверть населения большинства развитых стран уже страдает данной патологией, и тенденция распространения МС по всему миру является однозначно положительной.

МС представляет собой сложное многофакторное комплексное заболевание, однако многие ученые и клиницисты однозначно отмечают инсулинорезистентность как ключевой элемент данной патологии. В ходе многих исследований однозначно была подтверждена роль пищевых привычек человека в развитии данной патологии. Ключевым элементом такого питания за последние десятилетия стало повышенное потребление одного из углеводов – фруктозы – прежде всего, в роли подсластителя в составе сахарозы. Сама по себе фруктоза достаточно ограничено всасывается и не оказывает существенного влияния на метаболизм, однако современный человек не употребляет фруктозу в чистом виде. Глюкоза способна воздействовать на её всасывание через транскрипционные факторы, которые, в свою очередь, способствуют встраиванию в цитоплазматическую мембрану энтероцита большего количества основного переносчика фруктозы – GLUT-5. Ввиду этого, фруктоза практически полностью всасывается и через воротную вену попадает в печень, где через ряд последовательных метаболических реакций превращается в избыток жирных кислот и триглицеридов, участвующих в развитии МС.

Целью нашей работы является уменьшение всасывания фруктозы в тонкой кишке при помощи различных фармакологических агентов. Добиться этой цели можно при помощи различных фармакологических групп. Одной из более разработанных фармакологических групп, которая используется на данный момент в медицине, является группа ингибиторов альфа-глюкозидазы, представленная, в первую очередь, акарбозой, а также миглитолом и воглибозой. В тонком кишечнике всасывание углеводов происходит через последовательное разрушение гликозидных связей внутри дисахаридов и дальнейшее всасывание моносахаридов. Данная группа препаратов, ингибируя разрушение связей между моносахаридами, предотвращает их всасывание. Другой важной и потенциально клинически значимой группой являются аналоги фруктозы, в частности, интерес представляет психоза (аллюлоза). Являясь одновременно ингибитором альфа-глюкозидазы, амилазы, сахаразы и некоторых других ферментов, психоза способна эффективно уменьшать всасывание фруктозы и уменьшать постпрандиальную гипергликемию. Третьей немаловажной группой являются ингибиторы GLUT-5, которые препятствуют всасыванию фруктозы в тонком кишечнике. Ввиду действия исключительно на GLUT-5, данная группа препаратов имеет потенциальное преимущество перед остальными, т.к. воздействует исключительно на всасывание фруктозы и способствует накоплению фруктозы в толстом кишечнике. Последнее также имеет значение, поскольку микробиота толстого кишечника превращает избыток данного моносахарида в водород, обладающий антиоксидантным эффектом по отношению к реактивным формам кислорода, которые накапливаются при данной патологии. Эти представления легли в основу проекта по поиску веществ, снижающих всасывание фруктозы в тонкой кишке.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДИФЕНГИДРАМИНА И НАФАЗОЛИНА В ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ПРОЕКЦИЙ НА ЛАТЕНТНЫЕ СТРУКТУРЫ

К.В. Коларькова, Д.В. Силаев, Т.Ю. Русанова

*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, ул. Астраханская 83, г. Саратов, 410012, Российская Федерация;
e-mail: tatyanyars@yandex.ru*

Сочетание двух и более активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), образующих сложную терапевтическую систему в лекарственном препарате (ЛП), пользуется популярностью у потребителей из-за удобства, экономичности, широкого фармакологического эффекта, сниженной степени возникновения побочных эффектов. Для лечения аллергических реакций и воспалительных раздражений глаз в весенне-осенний период применяются глазные лекарственные формы, в которых широко применяется комбинация АФИ, оказывающих противоаллергическое и сосудосуживающее действие. Трудоемкое и сложное предварительное разделение АФИ, входящих в состав комбинированных препаратов и обладающих сходными физико-химическими свойствами, затрудняет проведение экспресс-анализа при контроле качества в лаборатории.

Хемометрические алгоритмы, являющиеся на сегодняшний момент перспективными, экспрессными и не требующие больших трудозатрат являются альтернативой трудоемким процедурам, связанным с предварительным разделением компонентов смеси и использованием дорогостоящего оборудования при анализе. Целью данной работы являлась оценка возможности использования сочетания метода спектрофотометрии с хемометрическими алгоритмами (метод проекций на латентные структуры, ПЛС) для количественного определения АФИ – дифенгидрамина гидрохлорида и нафазолина нитрата – в глазных каплях.

Объектами исследования выбраны глазные капли – "Сигида Дуо" (производитель – ООО "Гротекс"), содержащий в 1 мл препарата дифенгидрамина гидрохлорид 1,0 мг, нафазолина нитрат 0,33 мг; "Полинадим" (ОАО "Синтез") – 1,0 мг и 0,25 мг, соответственно, и "Окуметил" (ООО "Фирма "ВИПС-МЕД") – по 1,0 мг дифенгидрамина и нафазолина, соответственно. Эти препараты относятся к комбинированным противоаллергическим средствам для лечения аллергического конъюнктивита, воспалительных состояний раздраженной конъюнктивы глаз.

Приготовлены 20 модельных смесей, содержащих различные концентрации АФИ, в диапазоне концентраций 67.5-400 мкмоль/л для дифенгидрамина и 245-1570 мкмоль/л для нафазолина. Для анализа препарата его аликвоту помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили дистиллированной водой до метки. Электронные спектры поглощения регистрировали с помощью спектрофотометра Shimadzu UV-1800 в диапазоне 250-330 нм с шагом регистрации в 1 нм. Определение АФИ в глазных каплях проводили двумя вариантами метода проекций на латентные структуры ПЛС-1 и ПЛС-2 с использованием матрицы размерностью 21×81. Методом перекрестной проверки подобрано количество смесей в обучающем и проверочном наборах. Исходя из значений среднеквадратичных ошибок предсказания, выбраны оптимальные числа латентных переменных. Проверку правильности определения проводили методом «введено-найдено».

Показана возможность отдельного спектрофотометрического определения дифенгидрамина гидрохлорида и нафазолина нитрата в глазных каплях с применением хемометрического алгоритма ПЛС. Установлено, что все исследованные модели дают высокие значения коэффициентов корреляции и тангенсы угла наклона зависимостей «измерено-предсказано» близкие к единице, что позволяет рекомендовать предложенный способ для практического использования.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 22-23-00420.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПРОЕКЦИЙ НА ЛАТЕНТНЫЕ СТРУКТУРЫ ДЛЯ РАЗДЕЛЬНОГО СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ В КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Е.В. Юрова, Т.Ю. Русанова

*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, ул. Астраханская 83, г. Саратов, 410012, Российская Федерация;
e-mail: tatyanyars@yandex.ru*

На сегодняшний день выпускается множество многокомпонентных лекарственных препаратов, которые обеспечивают комплексность свойств за счет различных веществ, входящих в их состав. Так, ципрофлоксацин, один из наиболее активных антимикробных препаратов группы фторхинолонов, который широко применяется при лечении больных с хирургической инфекцией, в том числе с инфекцией кожи и мягких тканей, комбинируют с тинидазолом, обладающим выраженным противопротозойным и бактерицидным действием на анаэробные микроорганизмы [1]. Сочетание данных лекарственных веществ (ЛВ) значительно усиливает антибактериальное действие препарата и значительно расширяет спектр чувствительных микроорганизмов.

Широкое применение лекарственных препаратов, содержащих тинидазол и ципрофлоксацин, требует систематического контроля качества лекарственных препаратов и постоянного повышения эффективности методов анализа. Среди современных методов анализа важное место занимают оптические методы контроля, которые применяются, в частности, для количественного определения ЛВ.

Перспективно использование сочетания спектрофотометрии и хемометрических алгоритмов, которое позволяет проводить количественное определение содержания активных фармацевтических ингредиентов как в однокомпонентных, так и многокомпонентных лекарственных препаратах, поэтому целью данной работы стала оценка возможности метода проекций на латентные структуры (ПЛС) для определения тинидазола и ципрофлоксацина при совместном присутствии.

УФ-спектры индивидуальных растворов тинидазола ($C = 2 \cdot 10^{-5}$ моль/л) в ацетоне и ципрофлоксацина ($C = 2 \cdot 10^{-5}$ моль/л) в 0,1М хлористоводородной кислоте в диапазоне длин волн от 200 до 350 нм характеризовались максимумами поглощения при 247 нм и 277 нм, соответственно. Для смесей антибиотиков полосы поглощения имеют максимумы, соответствующие максимумам поглощения индивидуальных компонентов.

Выбрано оптимальное количество латентных переменных (ЛП) с помощью зависимостей среднеквадратичных ошибок предсказания (RMSEP) от числа ЛП, обусловленное минимальным значением RMSEP, определяющем оптимальную сложность модели [2]. Исходя из выбранного числа латентных переменных строили графики «измерено-найдено» для двух методов определения тинидазола и ципрофлоксацина в смеси (ПЛС1 и ПЛС2).

С помощью полученной многомерной градуировки определили содержание данных ЛВ в различных препаратах, содержащих оба компонента.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-23-00420).

Литература

- [1] Разработка и валидация спектрофотометрического метода определения тинидазола в фармацевтической продукции // *Universum: химия и биология: электрон. научн. журн.* Гайбуллаев Ш.Ш. [и др.]. 2021. 10(88). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/12293>.
[2] Померанцев А. Л. / *Хемометрика в Excel*. Томск: изд. ТПУ, 2014. 435с.

ЦИКОРИЙ ОБЫКНОВЕННЫЙ - ИСТОЧНИК ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

О.Л. Сайбель, А.И. Радимич, Г.В. Адамов, Т.Д. Даргаева

Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, ул. Грина, д.7, г. Москва, 117216, Российская Федерация; e-mail: saybel@vilarnii.ru

В настоящее время поиск новых активных соединений и создание на их основе лекарственных средств является одним из приоритетных направлений фармацевтической науки. Среди природных источников получения таких веществ особого внимания заслуживает цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus* L.).

Данное растение в дикорастущем виде распространено практически по всей Европейской части России. Наряду с этим, селекционерами выведены корневые сорта данного растения, которые выращиваются в промышленных масштабах для получения пищевых продуктов, преимущественно из корней.

В результате проведенных фитохимических исследований было установлено, что основными вторичными метаболитами травы, заготовленной в фазу массового цветения, являются вещества фенольного характера: оксикумарины, гидроксикоричные кислоты и флавоноиды. Среди оксикумаринов идентифицированы эскулетин и цикориин. Гидроксикоричные кислоты представлены сложными эфирами кофейной кислоты и её производных с винной и хинной кислотами в различных сочетаниях, доминирующими среди которых являются цикориевая, хлорогеновая и кафтаровая кислоты. Качественный состав флавоноидов характеризуется наличием гликозидов кверцетина и кемпферола.

В отличие от дикорастущего растения, надземная часть культивируемых сортов представлена листьями корневой розетки. Листья имеют схожий с травой качественный состав гидроксикоричных кислот и флавоноидов, однако, оксикумарины обнаруживаются в следовых количествах.

Корни дикорастущих и культивируемых форм содержат сесквитерпеновые лактоны, среди которых идентифицированы лактуцин, лактупикрин, изомеры цикориозида В, крепидиазида В и сончужида А. Наряду с этим, в корнях обнаружены гидроксикоричные кислоты (изомеры хлорогеновой и дикофеоилхинной кислот).

Основным запасующим веществом корней является инулин. Содержание его в подземной части культивируемого растения, в отличие от дикорастущего, составляет около 40 % (по данным литературы – до 60 %).

На основе результатов фитохимических исследований различных частей цикория обыкновенного был предложен комплексный подход к его использованию. На основе травы и листьев разработан способ получения сухих экстрактов, стандартизованных по сумме фенольных соединений в пересчете на цикориевую кислоту, в опытах *in vivo* подтверждена их гепатопротекторная и иммуномодулирующая активность [1, 2]. Корни, послужили сырьем для получения сухого экстракта гепатопротекторного действия с последующим получением из шрота инулина в едином технологическом процессе переработки сырья.

Работа выполнена согласно плану научно-исследовательской работы по теме «Фитохимическое обоснование ресурсосберегающих технологий переработки лекарственного растительного сырья, и рационального использования биологически активных веществ растительного происхождения» (FGUU-2022-0011).

Литература

[1] Лемясева С. В., Бабенко А.Н., Крепкова Л.В. Гепатопротекторное действие лекарственного средства на основе цикория обыкновенного (*Cichorium intybus* L.) // MedChem-Russia 2021. Мат. 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием. Волгоград, 2021. С. 150.

[2] Phenolic compounds and immunomodulating activity of chicory (*Cichorium intybus* L.) extract / J Pharmacognosy / O. L. Saybel, T. D. Dargaeva, T. D. Rendyuk [et al.]. 2020. 12(5): 1104-1107.

ВЛИЯНИЕ ДЛИН 3'-НЕТРАНСЛИРУЕМЫХ ОБЛАСТЕЙ мРНК НА ИХ ТРАНСЛЯЦИЮ

А. Салман^{1,2}, Н.С. Бизяев¹, Т.В. Егорова^{1,3}, Е.Ю. Шувалова^{1,3}, Е.З. Алкалаева^{1,2,3}

¹ Институт молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН, Москва, Россия

*² Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),
Москва, Россия*

*³ Центр точного редактирования генома и генетических технологий в биомедицине
Института молекулярной биологии им. Энгельгардта РАН, Москва, Россия*

Трансляция мРНК – важный процесс, в результате которого происходит синтез необходимых клетке белков. Трансляция завершается процессом, называемым терминацией. У человека терминация трансляции происходит, когда рибосома достигает одного из трех стоп кодонов (UAA, UAG и UGA). С такой рибосомой связывается фактор терминации 1 (eRF1), который вызывает гидролиз пептидил-тРНК и высвобождение синтезированного белка. Функционирование eRF1 модулируется рядом других факторов, такими как ГТФаза eRF3a и поли(А)-связывающий белок (РАВР). Однако, роль 3'-нетранслируемой области (3'-НТО) мРНК, находящейся между стоп кодоном и поли(А)-хвостом, в терминации трансляции в настоящее время недостаточно изучена. Более того, недавние исследования показали, что инфузории в сравнении с человеком имеют аномально короткие 3'-НТО, а их стоп кодоны могут кодировать аминокислоты. В свете этого возникает вопрос, как связаны длина 3'-НТО и терминация трансляции у эукариот?

Для изучения влияния длины 3'-НТО нами были использованы две модельные системы трансляции. Первой была бесклеточная система трансляции на основе лизата ретикулоцитов кролика (RRL). В ней мы определяли эффективность трансляции модельных мРНК, кодирующих люциферазу, с разной длиной 3'-НТО в присутствии и отсутствие поли(А)-хвоста. Второй модельной системой была реконструированная система трансляции млекопитающих, в которой мы собирали радиоактивно-меченные претерминационные комплексы рибосом, остановленные на стоп кодоне мРНК с разной длиной 3'-НТО. Добавление факторов терминации трансляции позволило измерить скорость процесса терминации трансляции. Мы обнаружили, что скорость трансляции мРНК без поли(А)-хвоста увеличивается в зависимости от длины 3'-НТО: она минимальна в его отсутствие 3'-НТО и максимальна для 3'-НТО с длиной 160 нуклеотидов. В то время как мРНК, имеющая поли(А)-хвост, транслируется с постоянной скоростью, не зависящей от длины 3'-НТО. Данный эффект наблюдается на мРНК со всеми тремя стоп кодонами. Таким образом, наличие поли(А)-хвоста критично для трансляции мРНК в отсутствие 3'-НТО, что характерно для инфузорий.

Мы также обнаружили зависимость эффективности терминации трансляции от длины 3'-НТО для химерных eRF1, несущих кодон-распознающий N-домен разных инфузорий, но не для человеческого. В свете этого мы предполагаем, что длина 3'-НТО критична именно для инфузорий, когда на функционирование стоп кодона сильно влияет его окружение.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда 23-24-00498, <https://rscf.ru/project/23-24-00498/>

КОМПОНЕНТЫ СИГНАЛИЗАЦИИ ИЛ-6 КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Е.В. Самойлова, А.А. Коротаева, Н.В. Погосова, Д.Т. Кучиев, Ф.Н. Палеев

*ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, 15А, г. Москва, Россия;
e-mail: erihter@mail.ru*

Тяжесть COVID-19 связана с развитием гипервоспалительных реакций, медиатором которых является ИЛ-6. Многообразие эффектов ИЛ-6 обусловлено наличием уникальных сигнальных путей, которые могут вносить разнонаправленный вклад в развитие патологического процесса. Так, противовоспалительная активность ИЛ-6, включая синтез С-реактивного белка (СРБ), в большей степени реализуется классической передачей сигнала ИЛ-6, в то время как транс-сигнализация преимущественно опосредует провоспалительные эффекты. В организме существует механизм, регулирующий транс-сигнализацию ИЛ-6. Циркулирующий в крови sgp130 связывается с комплексом ИЛ-6/рИЛ-6Р и тем самым ингибирует транс-сигнальный путь. Концентрационное соотношение между ИЛ-6, рИЛ-6Р и sgp130 является определяющим фактором для инициации либо классического, либо транс-сигнального пути и, следовательно, может оказывать существенное влияние на эффекты ИЛ-6 и прогрессирование COVID-19.

В настоящем исследовании анализировали уровни компонентов сигнальных путей ИЛ-6 (ИЛ-6, рИЛ-6Р и sgp130) при разной степени поражения лёгких у пациентов с COVID-19 первой волны пандемии.

В исследование включены 89 пациентов в возрасте от 24 до 90 лет. Тяжесть COVID-19 оценивали методом компьютерной томографии (КТ) с использованием разработанной во время пандемии шкалы, где **КТ-0** – отсутствие признаков вирусной пневмонии; **КТ-1** – легкая форма пневмонии, выраженность патологических изменений менее 25%; **КТ-2** – умеренная пневмония, поражено 25-50% легких; **КТ-3** – среднетяжелая пневмония, поражено 50-75% легких; **КТ-4** – тяжелая форма пневмонии, поражено >75% легких.

Уровни ИЛ-6 и вч-СРБ многократно повышались при увеличении объёма поражения лёгких. При КТ-0 уровни ИЛ-6 и вч-СРБ составили 7.87(2.74; 16.73) пг/мл и 5.50 (1.00; 25.70) мг/л, соответственно, а при КТ-4 – 173.70 (46.01;333.14) пг/мл и 106.20 (28.85;146.05) мг/л, соответственно. Уровни рИЛ6-Р при КТ-1 практически не отличались от уровней при КТ-0 (46.09 (36.35;55.25) нг/мл) и незначительно возрастали при КТ-2. Значимое повышение рИЛ6-Р наблюдали при КТ-3 (57.93 ((48.97; 72.38) нг/мл). При КТ-4 сохранялись высокие уровни рИЛ6-Р, однако значимых различий выявлено не было. Уровни sgp130 менялись неоднозначно. Концентрации sgp130 уменьшались при КТ-1 (254.96 (239.58;265.45) нг/мл) и КТ-2 (247,25 (229.16;293.42) нг/мл) по сравнению с показателями при КТ-0 (277.66 (243.45;337.03) нг/мл), а при КТ-3 (267.23 (240.87; 310.67) нг/мл) и КТ-4 (335.92 (266.78; 375.04) нг/мл) повышались.

Кроме того, между ИЛ-6 и вч-СРБ выявлена положительная корреляционная связь при КТ-1, КТ-2 и КТ-3. Уровни рИЛ6-Р положительно коррелировали с концентрацией ИЛ-6 при КТ-3. Следует отметить, что при КТ-4 никаких корреляций не обнаружено.

Таким образом, на стадиях КТ-1 и КТ-2 преобладает классический путь сигнализации ИЛ-6, при КТ-3 в большей степени задействован транс-сигнальный путь. При КТ-4 наблюдается нарушение регуляторных механизмов сигнализации ИЛ-6, что препятствует устранению гиперактивности данного цитокина.

При лечении COVID19 использовались препараты, ингибирующие оба сигнальных пути ИЛ-6, что часто приводило к увеличению бактериальной инфекции. Следовательно, специфическое ингибирование только транс-сигнального пути ИЛ-6 представляет собой клинически более безопасную стратегию.

САМОАССОЦИАЦИЯ И КОНФОРМАЦИОННАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ЭКТОДОМЕНА ОБОЛОЧЕЧНОГО БЕЛКА Е ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА.

В.Р. Самыгина^{1,2}, **Власкина А.В.**¹, **Ракитина Т.В.**¹, **Агапова Ю.К.**¹, **Петренко Д.Е.**¹,
Конарев П.В.^{1,2}

¹ НИЦ “Курчатовский Институт”, Площадь Курчатова, д.1, г. Москва, 123182, Российская Федерация; ² ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН; e-mail: lera@crys.ras.ru

Вирусы рода *Flavivirus* (семейство *Flaviviridae*) вызывают ряд тяжелых заболеваний, от эфемерной лихорадки до геморрагической лихорадки и энцефалитов. Ежегодно в мире регистрируется несколько миллионов случаев флавивирусных инфекций. Несмотря на то, что против некоторых из этих инфекций существуют достаточно эффективные вакцины (жёлтая лихорадка, японский энцефалит, клещевой энцефалит), заболеваемость остаётся стабильно высокой [1]. Таким образом, необходимо создание альтернативных традиционным вакцинам средств профилактики и (или) лечения флавивирусных заболеваний, в частности, на основе низкомолекулярных соединений, а также повышение эффективности вакцин и расширение спектра их эффективности. Структурным исследованиям флавивирусов принадлежит ключевая роль в решении этой проблемы. Актуально как получение кристаллических структур с ингибиторами, так и разработка новых подходов к созданию вакцин. Ключевую роль в жизненном цикле флавивирусов играет оболочечный белок Е. Почти 90 параллельных белковых гомодимеров эктодомена этого белка формируют паркетную упаковку на поверхности зрелой (инфекционной) частицы [2].

Рентгеноструктурный анализ - основной метод получения структур комплексов белка Е с ингибиторами или антителами, ключевым этапом которого является получение кристаллов дифракционного качества.

В работе была исследована олигомеризация рекомбинантного эктодомена оболочечного белка Е вируса клещевого энцефалита. Методом малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) с использованием синхротронного излучения было установлено, что укладка полипептидной цепи мономера эктодомена белка Е экспрессированного в *E.coli* сходна с укладкой гомологичных белков. Также было определено, что при концентрации 4 мг\мл в растворе белок является тетрамером (димером димеров) и с помощью *ab initio* метода восстановлена форма тетрамера низкого разрешения. Из данного образца были выращены кристаллы, принадлежащие к тетрагональной сингонии, решена кристаллическая структура при разрешении 3,3 Å. Анализ кристаллической упаковки выявил наличие тетрамеров другой конформации, чем обнаруженные в растворе по данным МУРР.

Таким образом, обнаружена способность эктодомена Е к самоассоциации, а также свойство его олигомеров перестраиваться в процессе кристаллизации вследствие изменения физико-химических условий.

Литература

- [1] Xu Yang, Jianxun Qi, Ruchao Peng et al. // *J. Virology*. - **2019**. - V. 93. - P. e02132.
[2] T. Fuzik, P. Formanova, D. Růžek, K. Yoshii, M. Niedrig & P. Plevka // *Nature Commun.* - **2018**. - V. 9. - P. 436.

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЛИНКЕРЫ ДЛЯ СИНТЕЗА ФЛЮОРЕСЦЕНТНЫХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ

К.А. Сапожникова¹, Е.Л. Гуляк¹, В.А. Брылёв¹, В. А. Мисюрин², В.А. Коришун¹

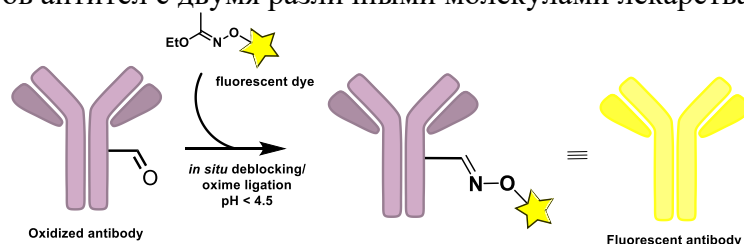
¹ *Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, г. Москва, Россия;* ² *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115522, Каширское ш., 23, Москва, Россия; ksapozh@mail.ru*

Одной из важнейших областей применения линкеров является получение диагностических и терапевтических конъюгатов антител (ADC; antibody-drug conjugate). Последние приобретают все большую популярность: на 2021 год FDA одобрено 11 терапевтических конъюгатов. Их последнее поколение отличается повышенными требованиями к гомогенности. Однако используемые методы пришивки к антителу линкера с фармакофором не позволяют полностью контролировать стехиометрию. Многие методы конъюгации могут затрагивать центр связывания антигена и нарушать аффинность, как в случае статистической модификации боковых аминогрупп лизина. Гомогенность и сохранение аффинности – самые трудные задачи при разработке конъюгатов антител.

Простым способом получения карбонильных групп в антителах является давно известное периодатное окисление углеводных остатков, локализованных в так называемом сайте гликозилирования, в области сочленения тяжелой и легкой цепи иммуноглобулина. Сайт гликозилирования находится вдали от антиген-связывающего домена и его модификация не влияет на аффинность антитела.

В нашем исследовании стоит задача разработки методологии модификации генерируемых с помощью периодатного окисления карбонильных групп на антителах *O*-алкилгидроксиламинами *in situ*, с последующей оценкой стехиометрии конъюгатов. Новшество метода заключается в том, что оксиаминовый фрагмент высвобождается непосредственно *in situ* при инкубировании с окисленным антителом в кислом буфере. Это позволяет получать ранее недоступные из-за нестабильности в присутствии нуклеофилов флуоресцентные красители для получения диагностических антител. Подобным образом нами получены флуоресцентные антитела к опухолевому белку PRAME [1,2,3].

Используя эту методологию, мы разработали бифункциональные линкеры на основе флуоресцентных красителей для контроля нагрузки молекул лекарства на антитело и разветвленные линкеры для увеличения этой нагрузки. Последние так же перспективны для получения конъюгатов антител с двумя различными молекулами лекарства [3,4].



Литература

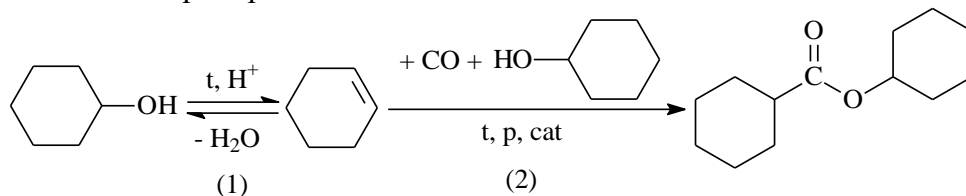
- [1] Sapozhnikova K.A. et al. Detection of the PRAME protein on the surface of melanoma cells using a fluorescently labeled monoclonal antibody. *Rus. J. Bioorg. Chem.*, **2021**, 47, 1077–1085.
- [2] Sapozhnikova K.A. et al. Sensitive immunofluorescent detection of the PRAME antigen using a practical antibody conjugation approach. *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, 22, 12845.
- [3] Sapozhnikova K.A. et al. Branched Linkers for Site-Specific Fluorescent Labeling of Antibodies. *Molecules*, **2023**, 28, 425.
- [4] Sapozhnikova K.A. et al. Aminoxy Click Modification of a Periodate-Oxidized Immunoglobulin G: A General Approach to Antibody-Drug Conjugates with Dye-Mediated Expedient Stoichiometry Control. *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, 24(6), 5134.

РОЛЬ СИЛЬНЫХ Н-КИСЛОТ В СИНТЕЗЕ ЦИКЛОГЕКСИЛЦИКЛОГЕКСАНКАРБОКСИЛАТА НА ОСНОВЕ СОВМЕЩЕННОГО ПРОЦЕССА ИЗ ЦИКЛОГЕКСАНОЛА И СО

Н.Т. Севостьянова, С.А. Баташев, Д.К. Козленко

*Тульский государственный педагогический университет им. Л.Н. Толстого, пр. Ленина, д. 125,
г. Тула, 300026, Российская Федерация; e-mail: sevastyanova.nt@gmail.com*

Сложные эфиры циклогексанкарбоновой кислоты представляют интерес как полупродукты в синтезе лекарственных субстанций [1, 2]. Традиционно реализуемая этерификация карбоновых кислот спиртами уступает методу алкоксикарбонилирования алкенов спиртами и СО. В последнем случае при использовании палладиевых каталитических систем синтез осуществляется из доступных реагентов в мягких условиях с высокими выходами целевых сложных эфиров. Некоторые спирты более доступны по сравнению с соответствующими алкенами, как в случае циклогексанола и циклогексена. Карбонилирование спиртов также приводит к образованию карбоновых кислот и сложных эфиров. Для этих процессов наиболее предпочтительны гомогенные родиевые и иридиевые катализаторы с добавками иодистых соединений. При этом непосредственно карбонилированию подвергается не спирт, а соответствующий алкилиодид. Однако эти процессы осуществляются в более жестких условиях по сравнению с алкоксикарбонилированием даже в случае наиболее простых субстратов – метанола и этанола. Цель данного исследования – разработка синтеза циклогексилциклогексанкарбоксилата (ЦГЦГК) путем совмещения в одном реакторе дегидратации циклогексанола и алкоксикарбонилирования образующегося циклогексена (реакции (1) и (2)) в присутствии каталитических систем Pd(PPh₃)₂Cl₂ – PPh₃ – НА, где НА – сильная кислота из ряда CH₃SO₃H, CF₃SO₃H, п-толуолсульфо кислота (TsOH), бензолсульфо кислота (BzOH), CF₃COOH и H₂SO₄. Известно, что высокие концентрации воды снижают скорость алкоксикарбонилирования, поэтому в качестве возможных агентов для связывания воды были апробированы соли NaA и КА.



Анализ реакционной массы осуществляли с помощью ГЖХ. Во всех пробах реакционной массы, отбираемых в ходе опытов, присутствовал циклогексен как продукт дегидратации циклогексанола, катализируемой кислотами НА. В результате исследования влияния кислот и их солей установлено, что наибольшие выходы ЦГЦГК (82–83 %) могут быть получены при использовании CH₃SO₃H в сочетании с CH₃SO₃Na в соотношении 2,5:1 (мол.) и CF₃SO₃H в сочетании с CF₃SO₃Na в соотношении 1:6 (мол.). Суммарные количества CH₃SO₃H+CH₃SO₃Na были равны CF₃SO₃H+CF₃SO₃Na. Для поддержания стабильности палладиевого катализатора (предотвращения образования палладиевой черни) при использовании CH₃SO₃H и CH₃SO₃Na требовались меньшие концентрации PPh₃ по сравнению с опытами с применением CF₃SO₃H и CF₃SO₃Na. Установлен следующий ряд активности кислот (в зависимости от полученного выхода ЦГЦГК): CF₃SO₃H ≥ CH₃SO₃H > TsOH ≥ BzOH > H₂SO₄ > CF₃COOH, в основном, согласующийся с порядком снижения силы кислот.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (№ 22-23-00102), <https://rscf.ru/project/22-23-00102/>.

Литература

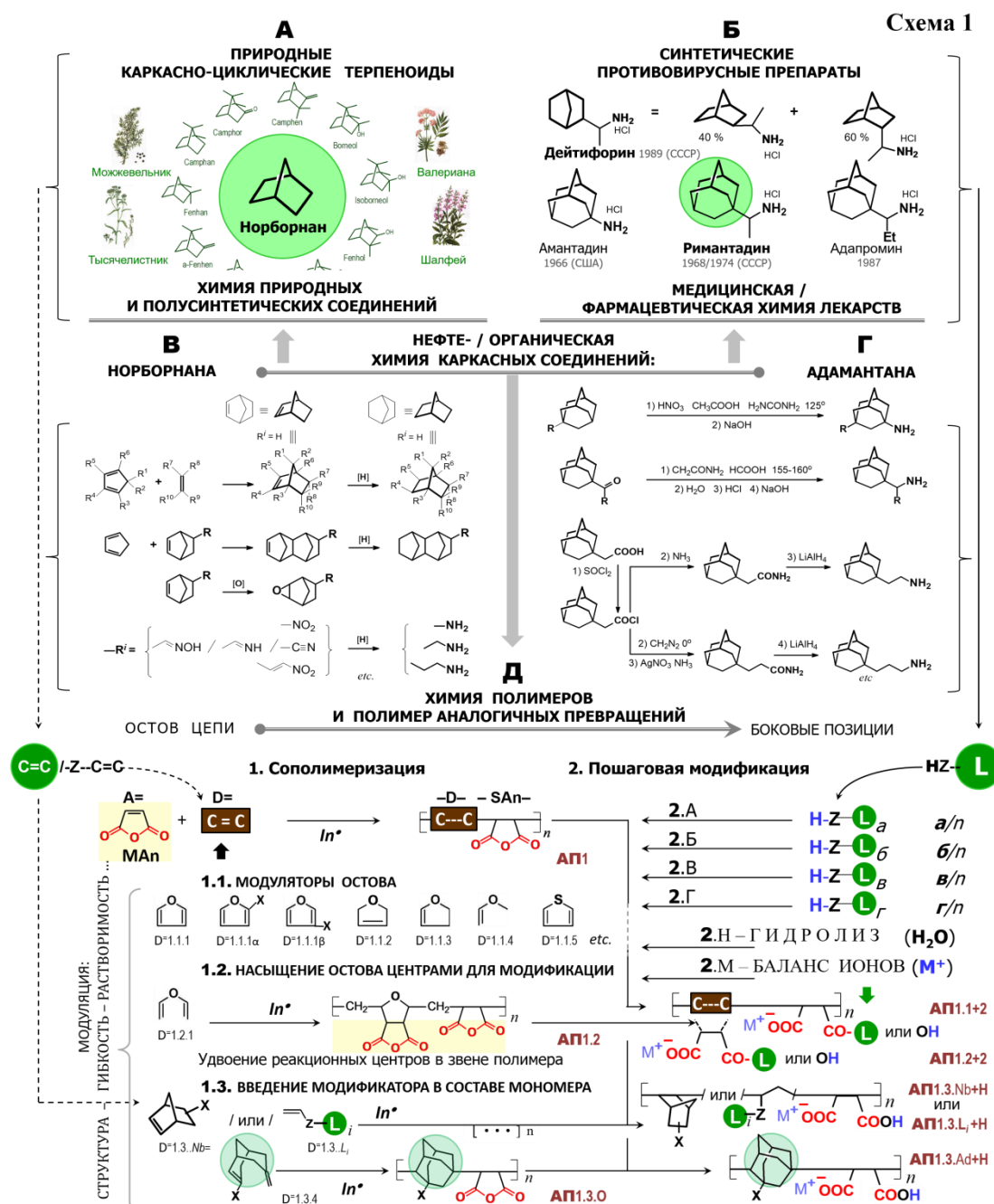
- [1] А.Л. Лapidус, С.Д. Пирожков // Успехи химии. – 1989. – Т. 58. – № 2. – С. 197.
[2] U. Hoffmann, M. Jansen, R. Reents, H. Stahr. Pat. US 20090253927 A1. 2009.

ИНТЕГРАЦИЯ ХИМИИ НЕФТИ, ПРИРОДНЫХ / ОРГАНИЧЕСКИХ И ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СИНТЕЗЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СИСТЕМ

О.Л. Алиханова^{1,2}, А.В. Сербин,^{1,2}

¹ИЦ биомодуляторов и лекарственных систем НИФ Здоровья, бульвар адм. Ушакова, 14-209, г. Москва, 117042; ²Лаборатория химии полиэлектролитов и медико-биологических полимеров ИХС РАН, Ленинский пр-т 29, г. Москва, 119991, Российская Федерация;
e-mail: serbin@ips.ac.ru; heal@aha.ru

Представлены маршруты синтеза (Схема 1) аналогов каркасно-циклических терпенов, кооперированных на платформе растворимых макромолекул полиэлектролитов, ориентированных на вирус-специфические мишени нано-размерного уровня.



Рассмотрены механизмы усиления эффективности и расширения противовирусной защиты.

ОРИЕНТИРОВАННАЯ КОНЬЮГАЦИЯ ХАЛЬКОГЕНИДНЫХ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК С АНТИТЕЛАМИ К ГЛИКОПРОТЕИНУ gB ВИРУСА БОЛЕЗНИ АУЕСКИ

Е.А. Сидоров¹, Е.Д. Грибова¹, Ю.В. Туманов², П.П. Гладышев¹

¹Государственный университет «Дубна», ул. Университетская 19, г. Дубна, 141982, Российская Федерация; ²Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Роспотребнадзора, р.п.Кольцово, Новосибирская область, 630559, Российская Федерация; e-mail: siea.18@uni-dubna.ru

На сегодняшний день, квантовые точки (КТ) широко применяются в биомедицине для диагностики, визуализации и терапии различных заболеваний [1]. Уникальные свойства КТ делают их перспективной альтернативой широко используемым аналитическим меткам белковых молекул в иммунохроматографическом анализе.

На сегодняшний день, при получении комплексов наночастица-антитело остается нерешенной проблема ориентации белковых молекул на поверхности носителя [2]. В результате иммобилизации антител сайтами для связывания антигенов к поверхности наночастицы происходит снижение аналитических характеристик иммунохроматографической тест-системы. Нами предлагается модифицированный метод карбодиимид-сукцинимидного связывания для осуществления ориентированной конъюгации квантовых точек с антителами к гликопротеину gB вируса болезни Ауески.

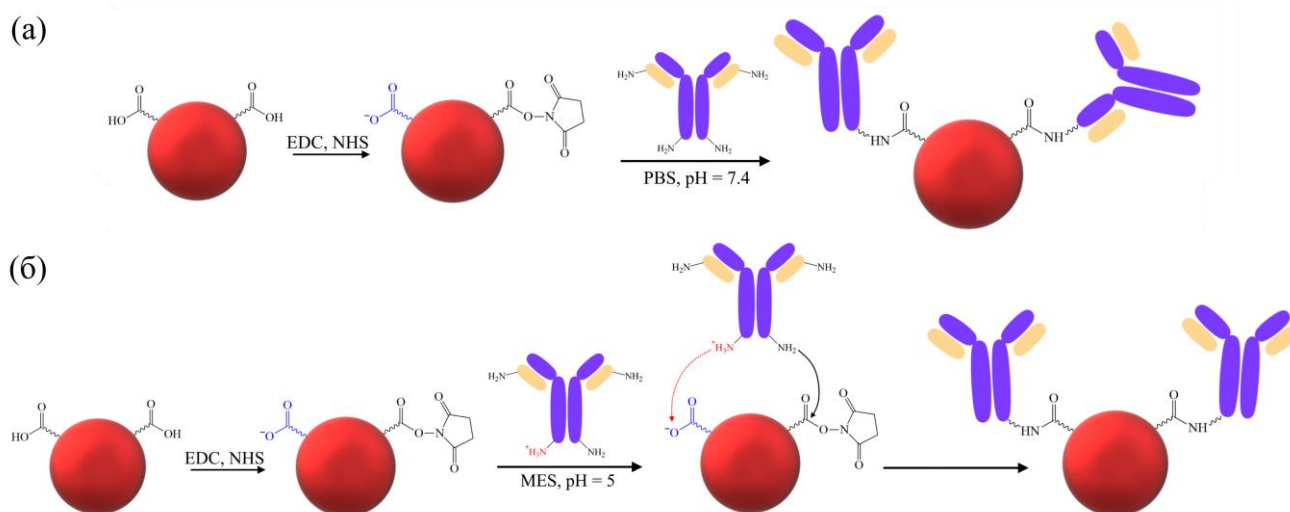


Рисунок 1 – Схема конъюгации КТ с антителами: (а) неориентированная, (б) ориентированная

В данной работе использовались многослойные халькогенидные квантовые точки состава CdTe/CdSe/CdS/ZnS, покрытые сополимером на основе винилпирролидона-малеинового ангидрида-этиленгликольдиметакрилата. При использовании буферного раствора 2-(N-морфолино)этансульфоновой кислоты с pH=5 иммобилизация антител приобретает двойственный характер и представляет собой сочетание электростатических взаимодействий и ковалентного связывания.

Показано, что интенсивность аналитического сигнала флуоресценции с использованием ориентированных конъюгатов выше, чем у неориентированных при одинаковой концентрации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия инновациям по договору 17262ГУ/2022 от 05.04.2022.

Литература

- [1] Campora S., Ghersi G. // Nanotechnology Reviews. – 2022. – Vol. 11. – №. 1. – P. 2595-2631.
[2] Gao S., Guisán J. M., Rocha-Martin J. // Analytica chimica acta. – 2022. – V. 1189. – P. 338907.

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ И ВОЗМОЖНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ ^{177}Lu -DOTA-TATE В ОРГАНАХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

А.В. Смирнова^{1,2}, П.О. Варакса¹, Е.Ю. Григорьева¹, Н.Ю. Кульбачевская¹, Ю.С. Лагодзинская¹, О.В. Максимова¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Россия;

² ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, г. Москва, Россия

Введение.

Использование современных противоопухолевых препаратов на основе радиоизотопа ^{177}Lu клинически востребовано, но объективно затруднено исследование их в стандартном доклиническом регламенте, что мешает своевременному выведению их на фармацевтический рынок. В нашей стране впервые были получены данные о биораспределении радиофармацевтического препарата ^{177}Lu -DOTA-TATE и проведена комплексная оценка его действия на органы пищеварительной трубки в режиме доклинической оценки. Исследования были проведены с радиоактивным лютецием.

Материалы и методы.

Для изучения биораспределения использованы 35 крыс-самцов Wistar, получившие внутривенно однократно ^{177}Lu -DOTA-TATE по 45 МБк. Органы для прямой радиометрии с целью получения фармакокинетических параметров отбирали через 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8; 24; 48; 72 ч.. Для изучения воздействия ^{177}Lu -DOTA-TATE на органы пищеварительной трубки (кишечник, печень, поджелудочная железа) собирали в неполную гистологическую коллекцию на 14 и 28 сутки после окончания введения с последующей морфологической оценкой материала.

Результаты.

Были получены основные параметры биораспределения: Максимальная концентрация препарата (C_{\max} , %ID/г) выявлена в поджелудочной железе (12,07) с длительным временем удержания ($T_{\text{эф}}$, ч, MRT) – 9,03, 10,77 (соответственно) и временем накопления 1 ч.. Для тонкой кишки данные параметры составили 0,75; 10,65; 13,76 и 30 мин. Для толстой кишки – 31,74; 20,14 ч. и за 1 ч. препарат распределяется в органе. Для печени C_{\max} составила 0,3%ID/г, $T_{\text{эф}}$ - 19,86 ч., MRT -10,24 ч.. Время распределения составило 15 мин.. При комплексной морфологической оценке неполной коллекции органов различий с группами интактного контроля обнаружено не было.

Заключение.

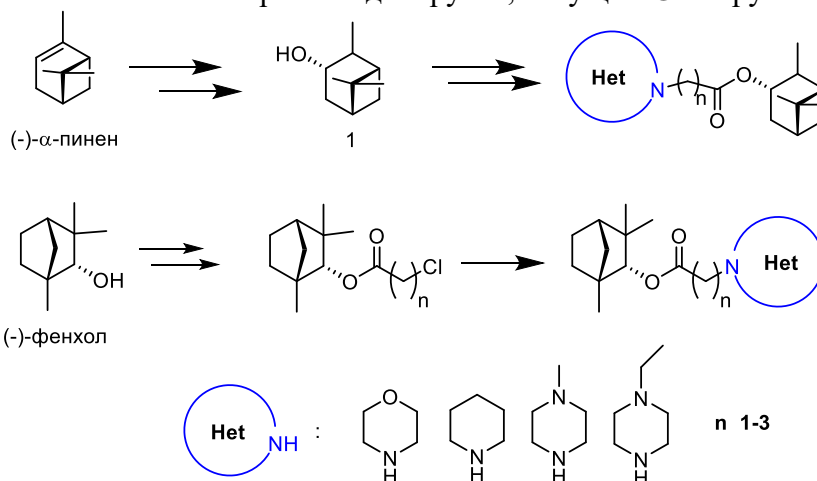
Была проведена оценка биораспределения ^{177}Lu -DOTA-TATE *ex vivo* и получены его основные параметры. На основании данных были выбраны органы для детализированной патологоанатомической и патоморфологической оценки органов ЖКТ. Данные о негативном влиянии препарата на систему ЖКТ отсутствуют.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОПИНОКАМФЕОЛА И ФЕНХОЛА

А.С. Соколова¹, О.И. Яровая¹, Д.Н. Щербаков², Е. Д. Мордвинова², Н.Ф. Салахутдинов¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Лавреньева 9; ²ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора
E-mail: asokolova@nioch.nsc.ru

Вспышки патогенных для человека вирусных инфекций, таких как вирус гриппа, вирус Эбола (EBOV) и Марбург (MARV), коронавирусы SARS и MERS и многие другие представляют серьезную угрозу для здоровья населения всего мира. Противовирусные препараты широкого спектра действия являются важным инструментом в борьбе с вирусными инфекциями. Ранее нами был синтезирован ряд производных (+)-камфоры и (-)-борнеола, которые демонстрировали широкий спектр противовирусной активности. Так, простые эфиры, включающие 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый остов и насыщенный азотсодержащий гетероциклический фрагмент, показали противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1) и псевдовируса Эбола [1]. Сложные эфиры (-)-борнеола были активны в отношении вируса гриппа А [2], EBOV и MARV [3], вируса осповакцины [4], респираторно-синцитиального вируса и вируса SARS-CoV-2 [5]. Детальное изучение корреляции «структура - противовирусная активность» позволило выделить ключевые структурные фрагменты, которые, вероятно, ответственны за проявление противовирусного эффекта: 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый остов и насыщенный азотсодержащий гетероцикл. В рамках данной работы было проведено варьирование бициклического остова для поиска потенциальных противовирусных агентов на основе изопинокамфеола **1** и фенхола (схема 1). Нами исследованы противовирусные свойства в отношении вируса гриппа А и псевдофиловирусов, имеющих на своей поверхности гликопротеины GP филовирусов. Обнаружены эффективные ингибиторы псевдовирусов, несущих GP вирусов Эбола и Марбург.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-00168).

Литература

- [1] Sokolova, A.S. et al. *Molecules* 2021, 26, 223
- [2] Sokolova, A.S. et al. *MedChemComm* 2017, 8, 960–963
- [3] Sokolova, A.S. et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2020, 207
- [4] Sokolova, A.S. et al. *Chem. Biodivers.* 2018, 15
- [5] Yarovaya, O.I. et al. *Viruses* 2022, 14(6), 1295

НОВЫЕ ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ФОРМЫ α -ТОКОФЕРОЛА НА ОСНОВЕ АМФИФИЛЬНЫХ СОПОЛИМЕРОВ N-ВИНИЛПИРРОЛИДОНА С АНТИОКСИДАНТНОЙ И АНТИГЛИКИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

Ю.В. Солдатова, И.И. Файнгольд, С.В. Курмаз

ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН, пр. Академика Семенова, 1, г. Черноголовка, 142342, Российская Федерация; e-mail: soldatovayv@mail.ru

Жирорастворимый α -токоферол (ТФ) является наиболее распространенной и эффективной формой витамина Е – антиоксиданта плазмы и тканей человека. Помимо фармакологии, ТФ широко используют в косметологии и пищевой промышленности. Однако нерастворимость ТФ в воде и нестабильность при воздействии света, температуры и кислорода накладывает существенные ограничения на его применение. Перспективной стратегией повышения растворимости липофильных молекул в воде и повышения их потенциала для различных применений является использование амфифильных полимерных носителей.

Водорастворимые формы α -токоферол (ВТФ) получены его инкапсулированием в наночастицы амфифильных сополимеров N-винилпирролидона с диметакрилатом триэтиленгликоля (С1-ТФ) и N-винилпирролидона с гексилметакрилатом и диметакрилатом триэтиленгликоля (С2-ТФ), синтезированных радикальной сополимеризацией в толуоле. Сополимеры имеют абсолютную молекулярную массу около ~30 кДа и существуют в полярных средах в виде отдельных макромолекул мицеллярной природы и их устойчивых агрегатов выше значений критической концентрации агрегации. Гидродинамические радиусы наночастиц, нагруженных ТФ (3.7 мас.% на сополимеры), составляют около 50 или 80 нм в зависимости от состава сополимера, среды и температуры.

Антигликирующую активность ТФ и ВТФ определяли по уменьшению специфической флуоресценции гликированного альбумина. Антиоксидантную активность изучали по изменению хемилюминесценции (ХЛ) люминола при индуцированном перекисном накоплении липидов (ПОЛ), а также по интенсивности накопления ТБК-активных продуктов при спонтанном ПОЛ в присутствии соединений в гомогенате головного мозга мышей *in vitro*.

Полученные в работе ВТФ проявили выраженные антиоксидантные и антигликирующие свойства. Было показано, что С1-ТФ и С2-ТФ эффективно ингибировали процесс спонтанного ПОЛ в гомогенате мозга мыши. Эффективность ингибирующего действия ТФ зависела от состава исходного сополимера. Изучена кинетика накопления ТБК-активных продуктов в присутствии ТФ и С2-ТФ. Высокая антиоксидантная активность ВТФ обнаружена методом ХЛ. Значения IC_{50} для ТФ, С1-ТФ и С2-ТФ составляли 10.6 ± 1.0 , 9.7 ± 0.7 и 5.1 ± 0.5 мкМ, соответственно.

Показана антигликирующая активность обеих водорастворимых форм ТФ в отношении весперлизиноподобных и пентозидиноподобных конечных продуктов гликирования. С2-ТФ является более сильным ингибитором гликирования белков *in vitro*, чем С1-ТФ.

Полученные в работе данные свидетельствуют о перспективности разработанных водорастворимых форм α -токоферол на основе амфифильных сополимеров N-винилпирролидона как материалов с антиоксидантной и антигликирующей активностью и могут быть использованы в различных биомедицинских приложениях.

Работа выполнена по темам государственного задания АААА-А19-119041090087-4, АААА-А19-119071890015-6.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ВНЕКЛЕТОЧНОГО КОЛЛАГЕНОВОГО МАТРИКСА, ОБРАБОТАННОГО В УСЛОВИЯХ СВЕРХКРИТИЧЕСКОГО CO₂ ПО ДАННЫМ АТОМНО-СИЛОВОЙ МИКРОСКОПИИ

*А.Б. Соловьева¹, В.А. Тимофеева¹, И.В. Шершнев¹, А.С. Копылов¹, Т.С. Зархина¹,
А.А. Акованцева¹, Н.А. Аксенова^{1,2}, П.С.Тимашев^{1,2}*

¹ФИЦ химической физики им. Н.Н.Семенова РАН; ²Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Коллагеновые материалы (КМ) уже несколько десятилетий широко используются в качестве биоматериала, поставляемого в виде пленок, губок, децеллюляризованной ткани во влажном или сухом состоянии, в виде порошка и высоковязкого гидрогеля или раствора с низкой вязкостью. Лиофилизированные пористые губки применяются для достижения гемостаза в хирургии и стоматологии, для лечения ожогов и в качестве матричного материала в регенеративной медицине. Коллаген является основным белком внеклеточного матрикса, определяющим структуру и стабильность многих тканей организма, прежде всего, это кожа, кости, сухожилия. Считается, что коллаген имеет сложную иерархическую организацию, связанную с его специфической функцией – поддержанием механической прочности ткани. Однако, несмотря на наличие большого количества данных о структуре разных коллагенов, окончательной ясности в вопросе о строении коллагеновых фибрилл пока еще нет. В настоящее время традиционными методами исследования морфологии соединительной ткани являются гистологические, иммуноморфологические и электронно-микроскопические методы. Использование АСМ для морфологических исследований на микронном и субмикронном уровнях, в частности, в диагностике заболеваний соединительной ткани, имеет ряд существенных преимуществ: АСМ использует простые и щадящие методы приготовления образцов; метод АСМ позволяет визуализировать биомолекулярные структуры *in situ*. Для производства медицинских изделий из КМ исходные биологические ткани (кожу или сухожилия) обычно очищают и децеллюляризуют. В данной работе предложен метод очистки КМ с использованием сверхкритического (СК) CO₂, поскольку уникальные свойства СК флюидов обеспечивают высокую эффективность и экономичность процессов экстракции, кроме того, СК обработка материалов - экологически чистая технология. В данной работе осуществлена обработка КМ (внеклеточного матрикса, полученного в результате децеллюляризации сухожилий крупного рогатого скота) в среде СК-CO₂ при использовании разных режимов процесса. Выбраны оптимальные условия очистки коллагена. В работе выявлено, что использование изопропилового спирта в качестве соразтворителя позволило не только произвести эффективную очистку коллагеновой матрицы, но и сохранить ее исходную структуру. Эффективность очистки контролировалась методами гравиметрии, АСМ и ИК-спектроскопии.

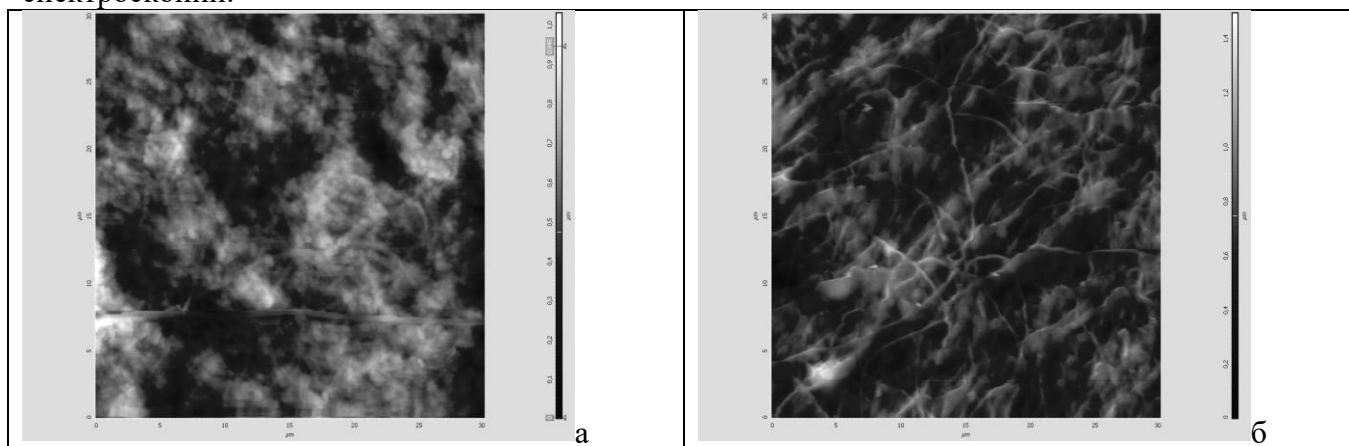


Рис. 1. АСМ-изображения поверхности КМ, обработанного при 35⁰С и 250 бар в СК-среде в отсутствие (а) и в присутствии iPrOH (б).

Работа выполнена в рамках Госзадания ФИЦ ХФ РАН (№ 122040400099-5).

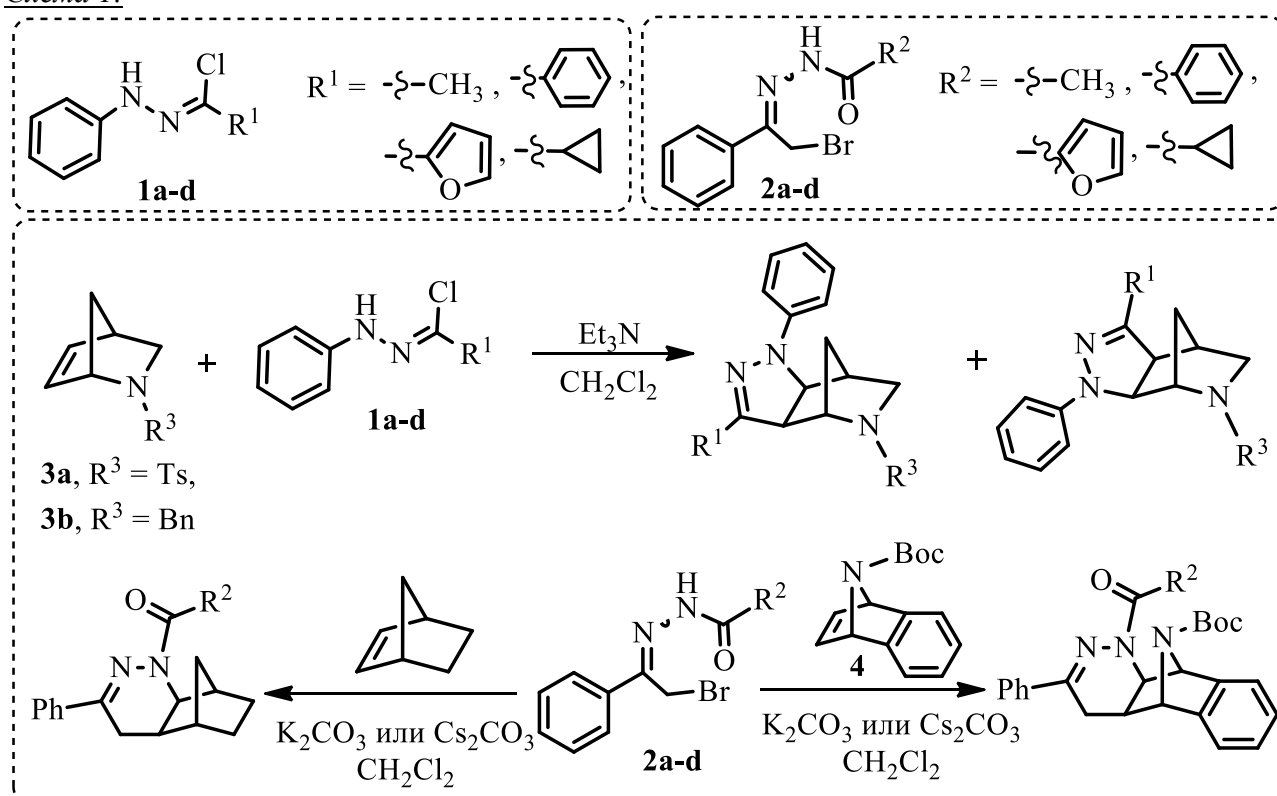
АЗАБИЦИКЛОГЕПТЕНЫ В РЕАКЦИЯХ С ГИДРАЗНОИЛХЛОРИДАМИ И N-АЦЕТИЛГИДРАЗОНАМИ

Т.А. Солодовникова, А.Ю. Гаврилова, Н.В. Зык

*Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1,
стр.3, e-mail: ts15.01.1995@yandex.ru*

Производные пиразолина и тетрагидропиридазина проявляют широкий спектр биологической активности, обладая противовоспалительным, противомикробным, противоопухолевым, нейротропным действиям [1]. С целью синтеза новых бициклических пиразолинов и в продолжение нашей работы по изучению поведения азабициклоалкенов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения [2] нами изучены регио- и стереохимические особенности взаимодействия нитрилиминов, генерируемых *in situ* из соответствующих гидrazоноилхлоридов, с производными 2-аза- и 7-азабицикло[2.2.1]гептенов (Схема 1).

Схема 1.



Было найдено, что присоединение нитрилиминов **1a-d** к азабициклогептенам **3a,b** протекает стереоспецифично с *экзо*-стороны. Образуются два региоизомера в соотношении 1:1. Отметим, что реакция N-ацетилгидразонов с азабензборборнадиеном **4** и норборненом приводила к образованию единственного продукта.

Литература

- [1]. X. Zhong, J. Lv, S. Luo // *Org. Lett.*-**2015**. – Vol. 17. - №6. – P.1561-1564.
[2]. Т. А. Solodovnikova, N. V. Zyk, A. Yu. Gavriloa // *Mendeleev Commun.*-**2022**. –Vol.32. 549-550.

ПОЛУЧЕНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОЛОВ И ЧАСТИЦ НА ИХ ОСНОВЕ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

В.А. Сохранева, А.Е. Енина, Е.Г. Шубенкова, Н.В. Гроза

ФГБОУ ВО МИРЭА – Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, 119571, ЦФО, г. Москва, Проспект Вернадского, д. 86, Российская Федерация; e-mail: sokhraneva.v@mail.ru

Функционализация монофенолов вызывает интерес все большего числа исследователей, поскольку синтез новых биологически активных производных на основе природных соединений является эффективным средством улучшения их свойств. Модификация необходима для преодоления недостатков природных фенолов, таких как токсичность, низкая растворимость в воде, а также смягчения их сильных ароматов, которые часто ограничивают их применение.

Целью исследования является разработка метода получения липосом на основе соевого лецитина, содержащих производные тимола, как потенциальных антибактериальных агентов.

Соединения 2-изопропил-5-метилфенилтиофен-2-карбоксилата (ТТК) и 2-изопропил-5-метилфенилникотината (ТНК) были получены реакцией 2-изопропил-5-метилфенола (timoла) с хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот полученных по описанной методике с выходом 34–45% [1].

Пустые и нагруженные липосомы получали методом ультразвуковой обработки с модификациями. Для приготовления в 2 мл 0,01 М раствор фосфатного буфера (рН 7,5) разводили 100 мг соевого лецитина. Полученную смесь гомогенизировали до однородности, после озвучивали в течение 40 мин на ультразвуковом дезинтеграторе при частоте 22 кГц до полного просветления суспензии. Нагруженные липосомы готовили исходя из весового соотношения лецитин:наполнитель = 1:0,05. Соответствующие навески ТТК и ТНК растворяли в этаноле. Полученные суспензии липосом центрифугировали в течение 10 минут при 6000 об/мин, супернатант сливали, осадок лиофилизировали в 1 мл 10% раствора лактозы.

Размер липосом определяли методом динамического рассеяния на приборе Zetasizer Nano (Malvern, UK) и методом лазерной дифракции на анализаторе LS 133320 MW (Beckman Coulter). Полученные фосфолипидные частицы монодисперсны, размеры пустых частиц, определенные обоими методами, коррелируют между собой и соответствуют 81-88 нм. Нагруженные ТТК и ТНК частицы имеют размер 178 нм и 191 нм в порядке перечисления. Электрокинетический потенциал пустых, наполненных ТТК и ТНК частиц составили 55 мВ, 67 мВ и 37 мВ, соответственно, что характеризует фосфолипидные дисперсии как достаточно устойчивые.

Количество включенного вещества по ТТК и ТНК определяли по оптической плотности растворов лиофилизатов липосом в хлористом метиле на длинах волн 274 нм и 297 нм, соответственно, по заранее полученному градуировочному графику, против контроля, представляющего собой растворенные в хлористом метиле пустые липосомы. Нагрузка фосфолипидных частиц ТТК составляла 12,82% в расчете на массу взятого лецитина, для ТНК это значение составило 21,4%.

Исследование поддержано грантом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (проект No. FSFZ-2003-0004)

Литература

[1] K. Wang, S. Jiang, Y. Yang, L. Fan, F. Su, M. Ye // Synthesis and antifungal activity of carvacrol and thymol esters with heteroaromatic carboxylic acids, Natural Product Research. – 2019 Vol.13 – P.1924-1930.

3D-ПЕЧАТНЫЕ СКАФФОЛДЫ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНЫХ ТКАНЕЙ

М. Степанова,¹ В. Коржиков-Влах,² И. Гофман,¹ Т. Егорова,³ А. Рубинштейн,⁴ А. Трулев,⁴ И. Кудрявцев,^{4,5} Е. Демьянова,³ Е. Коржикова-Влах¹

¹Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, В.О. Большой пр., д. 31, г. Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация; ²Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Университетский пр. 26, Петергоф, г. Санкт-Петербург, 198504, Российская Федерация; ³Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Пудожская ул., д. 7, г. Санкт-Петербург, 197110, Российская Федерация; ⁴Институт экспериментальной медицины, ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; ⁵Дальневосточный федеральный университет, п. Аякс, 10, о. Русский, г. Владивосток, 690922, Российская Федерация; e-mail: maristepanova@gmail.com

Возникающие в результате имплантации костнозамещающих материалов воспалительные реакции и инфекции в области хирургического вмешательства представляют значительную проблему для успешного лечения пациента. Это обусловлено тем, что при используемом в таких случаях профилактическом системном применении противовоспалительных и антибактериальных препаратов не всегда достигается их доставка в зону обладающих плохой проницаемостью воспаленных тканей и образовавшихся бактериальных биопленок. Кроме того, такой подход сопровождается появлением у пациента ряда побочных эффектов. Обеспечения доставки лекарств и нивелирования негативных воздействий на организм можно достичь, используя содержащие противовоспалительные и противомикробные препараты имплантаты.

В рамках данного исследования для регенерации костных тканей предложено получение с применением 3D-печати методом послойного наплавления биосовместимых и биоразлагаемых макропористых матриц (скаффолдов) на основе поли-ε-капролактона (ПКЛ), содержащих в своей массе в качестве наполнителя различные количества противовоспалительного препарата, способствующего также остеогенной дифференциации клеток, дексаметазона (ДЕКС) и антибиотика фторхинолонового ряда – ципрофлоксацина (ЦФЦ). Привлекательность ЦФЦ помимо широкого спектра действия заключается также в использовании его для лечения вызываемого *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* повреждающего все костные структуры и окружающие кость мягкие ткани остеомиелита. Данное заболевание требует массивной системной и зачастую местной антибиотикотерапии. ПКЛ в свою очередь является биосовместимым и биоразлагаемым термопластичным полиэфиром с низкой температурой плавления (70-80 °С), что позволяет использовать большой спектр лекарств, в т.ч. ДЕКС и ЦФЦ, для получения композитов из содержащего их расплава ПКЛ.

Для изготовленных в ходе работы матриц была изучена скорость высвобождения ДЕКС и ЦФЦ в моделирующих физиологические условия средах. Механические свойства (сжатие) композиционных материалов оставались на уровне ненаполненного ПКЛ и демонстрировали пригодность их применения для восполнения трабекулярных костей различных анатомических локаций. Исследование цитотоксичности *in vitro* на нескольких клеточных линиях показало отсутствие токсичности полученных матриц-носителей лекарств. В случае скаффолдов, содержащих ДЕКС, было также обнаружено большее количество маркеров раннего процесса остеодифференцировки мезенхимальных стволовых клеток и наличие противовоспалительного эффекта. Исследование бактерицидных свойств скаффолдов с ЦФЦ продемонстрировало практически полное подавление *P. aeruginosa* через 48 ч совместного культивирования. Такой результат в совокупности с данными по высвобождению ЦФЦ свидетельствует о возможности обеспечения необходимой терапевтической концентрации с использованием полученных предлагаемым способом скаффолдов для эффективного местного лечения инфекций.

БИОСОВМЕСТИМЫЕ И БИОРАЗЛАГАЕМЫЕ КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ–НОСИТЕЛИ БОРСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОСАРКОМ МЕТОДОМ БНЗТ И ВОСПОЛНЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ

**М.А. Степанова¹ А.В. Добродумов,¹ И.В. Гофман,¹ И.Н. Клюкин,² А.П. Жданов,²
Е.Г. Коржикова-Влах,^{1,3} К.Ю. Жижин²**

¹Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, В.О. Большой пр., д. 31, г. Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация; ²Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, Ленинский пр., д. 31, г. Москва, 119991, Российская Федерация; ³Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Университетский пр., д. 26, Петергоф, г. Санкт-Петербург, 198504, Российская Федерация; e-mail: maristepanova@gmail.com

В отличие от традиционной системной терапии системы адресной доставки лекарственных средств (ЛС) и их активация по месту патологического процесса способны решить проблему побочных эффектов низкоселективных препаратов. Особенно важное значение это имеет при противоопухолевой терапии, когда дозы ЛС превышают пределы токсичности для здоровых органов и тканей. В свою очередь такой метод радиотерапии, как бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ), позволяет целенаправленно уничтожать содержащие стабильный изотоп бор-10 опухолевые клетки под действием потока тепловых нейтронов, не затрагивая здоровые ткани, и является более безопасным по сравнению со стандартной лучевой терапией. Кроме того, БНЗТ представляет значительный интерес для лечения радиорезистентных видов опухолей, в особенности таких, как остеосаркома (онкологическое заболевание костей), поражающей, как правило, детей и подростков и характеризующейся высокой степенью злокачественности (раннее метастазирование, быстрый рост). На сегодняшний день стандартом лечения остеосарком является комбинация используемой для уменьшения размеров опухоли предоперационной химиотерапии и последующего хирургического удаления пораженных и во избежание рецидивов здоровых участков костей вплоть до ампутации конечности. Снизить наносимый урон организму возможно за счет применения содержащих противоопухолевые препараты биоразлагаемых имплантатов-скаффолдов, минимизируя таким образом количество удаляемой ткани, позволяющее, как следствие, избежать вовсе или же существенно сократить курс химиотерапии, а также приводящее к тканеинженерному восстановлению костного дефекта.

Цель настоящего исследования состояла в разработке композиционных материалов на основе биосовместимых и биоразлагаемых полимеров (полилактид, ПЛА, и поликапролактон, ПКЛ), содержащих замещенные *клозо*-боратные анионы (КБ), представляющие большой интерес для БНЗТ благодаря содержанию в их составе большого количества атомов бора ($n = 10, 12$). В ходе работы было опробовано 2 подхода, а именно получение материалов, содержащих КБ на предварительно модифицированной поверхности или же в объеме ПЛА- и ПКЛ-материалов, и изготовлен ряд двумерных (пленки) и трехмерных (3D-печатные макропористые матрицы с требуемыми для регенерации кости характеристиками пор) полимерных материалов, допированных различным количеством КБ. Для всех типов 2D- и 3D-матриц в модельных физиологических условиях наблюдалось взрывное высвобождение КБ, однако диспергирование КБ в полимерной массе позволило обеспечить его пролонгированное высвобождение. Проведенные исследования механических свойств (растяжение и сжатие), биосовместимости с клетками остеосаркомы человека (MG-63), уровня высвобождения КБ из массы разработанных композитов и наличие возможности регулирования скорости деградации материалов свидетельствуют о перспективности их применения в регенерации костной ткани и БНЗТ.

Сканирующая электронная микроскопия выполнена с использованием оборудования ресурсного центра «Нанотехнологии» Научного парка СПбГУ при поддержке Минобрнауки РФ (Мегагрант № 075-15-2021-637).

СТРУКТУРО-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ПРОИЗВОДНОГО-ЛИДЕРА ПРИРОДНОГО ФЕОСФЕРИДА А

Д.С. Супонина,¹ В.В. Абзианидзе,¹ Л. А. Лалетина,² Г.В. Каракашев,¹ Д.В. Криворотов,¹
А.В. Гарабаджису³

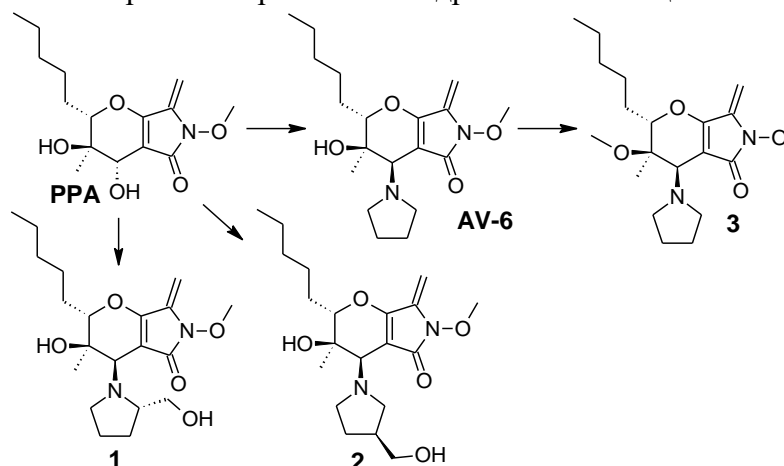
¹Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека" Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России), ст. Капитолово, корп. №93, г.п. Кузьмоловский,

Ленинградская область, 188663, Российская Федерация; e-mail: yvaavv@mail.ru

²Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина" Минздрава России, (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ), 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

³Санкт-Петербургский государственный Технологический институт (Технический университет), 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 лит. А

В наших предыдущих работах мы успешно применили современные синтетические подходы при модификации феосферид А (PPA) – аддукта природного происхождения [1]. Исследованное ранее соединение **AV-6** показало *in-silico* предпочтительную активность в ингибировании киназ MAPK-11, MAPK-12, AKT-1. Мы реализовали иной путь модификации исходного скаффолда PPA, затрагивающий положение 2- и 3- в пирролидиновом цикле, а также впервые провели метоксилирование третичного гидроксила в кольце самого феосферид А.



На данном этапе оценивали уровень цитотоксичности полученных соединений на панели из линейных опухолевых культур различного гистогенеза (HCT-116, MCF-7, PC3, NCI-H929, H9).

Оказалось, что полученные соединения обладают цитотоксичностью, которая, в большинстве случаев, выше контрольного вещества - этопозида, однако их цитотоксическая активность аналогична активности **AV-6**. Полученные модификации исходного скаффолда PPA, связанные с вводом в его структуру полярных групп, не оказывают существенного влияния на цитотоксичность по сравнению с **AV-6**. Поскольку активность соединения **3** практически аналогична **AV-6**, можно предположить, что третичная OH группа не участвует в связывании из-за ее низкой стерической доступности.

Литература

[1] Abzianidze V., Zakharenkova S., Kuznetsov V., Beltyukov P., Moiseeva N., Mejia J., Holder A., Trishin Y., Berestetskiy A. Synthesis and biological evaluation of phaeosphaeride A derivatives as antitumor agents // *Molecules* 2018, 23, 3043.

ТОНКОПЛЕНОЧНЫЕ СТРУКТУРЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНОГО КОМПЛЕКСА (ХИТОЗАН)*(СУКЦИНАМИД ХИТОЗАНА) С ДОБАВЛЕНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОЧАСТИЦ

Ю.Б. Терес, Е.О. Булышева, Р.А. Зильберг

*Уфимский университет науки и технологий, химический факультет ул. Заки Валиди, д.32,
г. Уфа, 450076, Российская Федерация; e-mail: TeresUB@yandex.ru*

Как известно, для создания гибких полевых транзисторов и сенсоров необходимо подбирать материал, удовлетворяющий всем требованиям: гибкость, эластичность, а также высокая подвижность зарядов, которая влияет на скорость работы микроэлектронной системы. Однако, немногие материалы сочетают в себе все эти характеристики, в связи с чем возникает задача по разработке различных материалов, отвечающим всем вышеперечисленным требованиям. Большой потенциал для создания активного слоя в гибких полевых транзисторах и сенсорах представляют наноконструктивные тонкопленочные структуры на основе полиэлектролитного комплекса (хитозан)*(сукцинамид хитозана) (ПЭК) [1-4] с добавлением различных углеродных наночастиц [5-6]. Такие структуры имеют ряд преимуществ: они обладают лучшей электропроводностью, прочностью, а также изменением вольтамперных характеристик.

В данном исследовании нами были разработаны наноконструктивные тонкопленочные структуры на основе ПЭК с добавлением одностенных углеродных нанотрубок (ОУНТ), оксида графена (ОГ), углеродсодержащих сорбентов с различной удельной поверхностью (Carboblack C и Carborack). Электрохимические исследования были проведены в стандартной трехэлектродной ячейке с использованием стеклоуглеродного электрода (СУЭ) в качестве рабочего. По влиянию концентрации углеродных наночастиц в составе наноконструктивов на токи окисления 5.0 мМ раствора $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ установлено оптимальное соотношение композита углеродные наночастицы (мг) : ПЭК (мл) – 2:1 для CarboblackC и Carborack и 3:1 для ОГ и ОУНТ. По полученным циклическим вольтамперограммам сделан вывод, что значительный рост токов пиков окислительно-восстановительной пары $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ на СУЭ/ПЭК-ОУНТ и СУЭ/ПЭК-ОГ связан с высокой электропроводностью углеродных материалов. Для изучения эффективной площади поверхности и характеристики эффективного сопротивления переносу электрона были использованы методы спектроскопии электрохимического импеданса (СЭИ) и циклической вольтамперометрии (ЦВ). Установлено, что данные СЭИ и ЦВ коррелируют между собой: наблюдалось значительное снижение сопротивления переносу заряда по сравнению с СУЭ (в 3.07 раза для СУЭ/ПЭК, в 5.94 раз для СУЭ/ПЭК-CarboblackC, в 8.31 раз для СУЭ/ПЭК-Carborack, в 9.13 раз для СУЭ/ПЭК-ОГ и в 16.27 раз для СУЭ/ПЭК-ОУНТ) и увеличение эффективной площади поверхности Рэндлса Шевчика (для СУЭ/ПЭК в 1.30 раз, для СУЭ/ПЭК-Carboblack C в 1.33 раза, для СУЭ/ПЭК-Carborack в 1.43 раза, для СУЭ/ПЭК-ОГ в 1.59 раз, для СУЭ/ПЭК-ОУНТ в 1.69 раз). Разработанные пленки послужили основой для создания гибких полевых транзисторов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-13-00169.

Литература

- [1] R.A. Zilberg, T.V. Berestova, R.R. Gizatov et al. // Inorganics, 2022, 10 (8), 117.
- [2] R.A. Zilberg, I.V. Vakulin, Yu.B. Teres et al. // Chirality, 2022, 34 (11), 1472-1488.
- [3] R.A. Zilberg, L.R. Zagitova, I.V. Vakulin et al. // J. Anal. Chem., 2021, 76 (12), 1438-1448.
- [4] Ю.А. Яркаева, Д.И. Дубровский, Р.А. Зильберг и др. // Журн. аналит. химии, 2020, 75 (12), 1108-1118.
- [5] R.B. Salikhov, R.A. Zilberg, I.N. Mullagaliev et al. // Mendeleev Commun., 2022, 32 (4), 520-522.
- [6] Р.А. Зильберг, Ю.Б. Терес, Л.Р. Загитова и др. // Аналитика и контроль, 2021, 25 (3), 193-204.

СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ 5-R-СУЛЬФИНИЛ И 5-R-СУЛЬФОНИЛ-1H-ТЕТРАЗОЛОВ

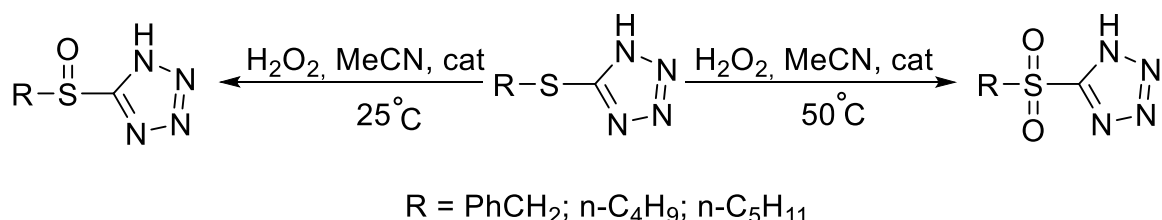
Е.А. Тищенко, Л.В. Мызников

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский проспект 26, Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация;
e-mail: lizatishchenko@gmail.com*

В ряду тиотетразолов реакция окисления наиболее изучена для 1-замещенных-5-алкилсульфанил-1H-тетразолов. В качестве окислителей для таких реакций широко используются: оксон, м-хлорпероксибензойная кислота и периодат натрия в присутствии хлорида рутения [1]. В тоже время окисление алкил и арилсульфанил тетразолов, не содержащих заместителей в тетразольном цикле практически не изучены. Единственный представленный в литературе способ окисления таких соединений требует применения в качестве окислителя перманганата калия и межфазного катализа [2]. При этом образуются исключительно продукты полного окисления - 5-алкил-сульфонил-1H-тетразолы. В тоже время продукты частичного окисления - алкил-сульфинил тетразолы ранее получены не были.

5-Алкил-сульфонил- и 5-алкил-сульфинил-1H-тетразолы могут найти применение в качестве полупродуктов тонкого органического синтеза, и, в частности, для получения разнообразно замещённых тетразолов.

Схема 1



Мы нашли, что при взаимодействии 5-алкилсульфанил-1H-тетразолов с 60% H₂O₂ в среде ацетонитрила присутствии фосфорномолибденовой кислоты в зависимости от температуры реакции возможно образование 5-алкил-сульфинил- и 5-алкил-сульфонил-1H-тетразолов соответственно.

Разработка метода получения этих соединений позволила изучить их реакционную способность при взаимодействии с алкилирующими агентами и нуклеофилами.

Литература

- [1] Мызников, Л.В. Тетразолы с кислород-, серо- и селенсодержащими заместителями / Л.В. Мызников, С.В. Ворона, Т.В. Артамонова, Ю.Э. Зевацкий // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2016. – №4. – С. 923 – 938.
- [2] Алам, Л.М. Тетразолы XXXIV. Химические свойства 5-алкил(арил)тиотетразолов / Л.М. Алам, Г.И. Колдобский // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 33. – №8. – С. 1224 – 1230.

ДИЗАЙН ПНК ДЛЯ БОРЬБЫ С РНК-ВИРУСАМИ

С.В. Ворона, В.Г. Трибулович

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., д. 24-26/49 лит. А, Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация; e-mail: tribulovich@gmail.com

Благодаря своим уникальным биофизическим свойствам искусственные генетические полимеры, в число которых входят пептидные нуклеиновые кислоты (ПНК) (схема 1), в настоящее время используются в терапии и диагностике различных заболеваний [1]. Например, были синтезированы олигомеры ПНК, нацеленные на 5'-нетранслируемую область геномной РНК SARS-CoV-2, которые снижали вирусный титр более чем на 95% в анализе на живую вирусную инфекцию (IC50 = 0,8 мкМ). Таким образом, ПНК обладают большим потенциалом в качестве противовирусных агентов [2].

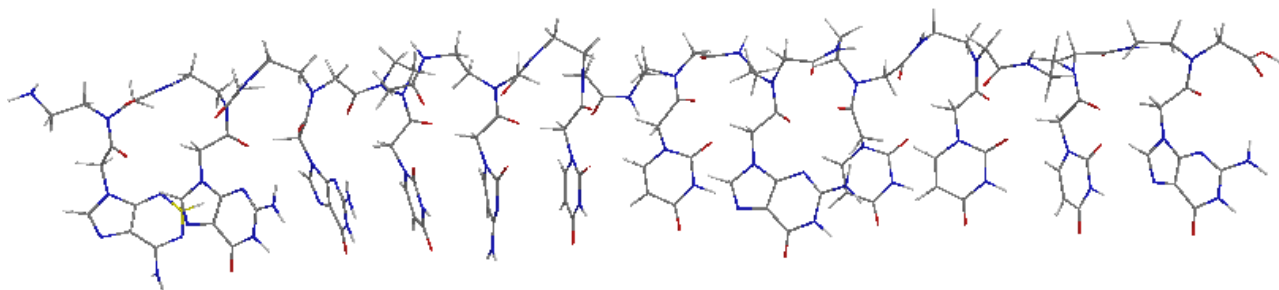


Схема 1. Третичная структура ПНК

Антисмысловые лекарственные препараты на основе ПНК еще предстоит внедрить в клиническую практику для лечения инфекций, вызванных РНК-вирусами. В связи с этим целью нашей работы было установление пространственной структуры высококонсервативных фрагментов РНК вируса SARS-CoV-2 с последующим проектированием библиотеки комплементарных олигомеров ПНК, содержащих заместители преимущественно в γ -положении *N*-(2-аминоэтил)-глицинового скелета, а также конформационно затрудненных карбо- и гетероциклическими фрагментами. Проводилось компьютерное моделирование взаимодействия предлагаемых ПНК с фрагментами вирусной РНК как методом молекулярной динамики, так и методом макромолекулярного докинга, в результате чего были отобраны наиболее перспективные олигомеры, которые были синтезированы с помощью твердофазного пептидного синтеза.

Для верификации связывания полученных нами ПНК с мишенью – специфической шпильчатой структурой вирусной РНК, нами будет использован метод ретардации комплексов ПНК-РНК в акриламидном геле.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда, проект № 22-73-00328.

Литература

- [1] G.S. Ivanov, V.G. Tribulovich, N.B. Pestov, I.D. Temitope, A.-S. Amoah et al. // *Biol. Direct.* – 2022. – V. 17. – Article № 39, doi: 10.1186/s13062-022-00353-7.
 [2] C. Li, A.J. Callahan, K.S. Phadke, B. Bellaire, C.E. Farquhar et al. // *ACS Cent. Sci.* – 2022. – 8, 205-213, doi: 10.1021/acscentsci.1c01019.

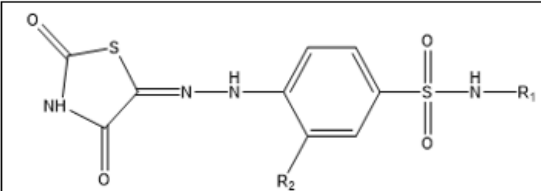
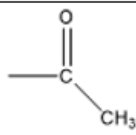
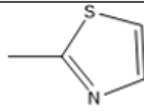
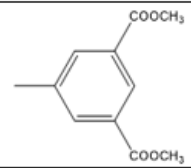
СИНТЕЗ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ТИАЗОЛИДИН-2,4-ДИОНА И ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ. IN SILICO СКРИНИНГ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ

И.У. Турсунов¹, Н.А.Бокарева¹, О.В. Ковальчукова^{1,2}

¹Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство), Москва, Россия, ²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; e-mail: islomzhon2505@mail.ru

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-2,4-диона привлекают большое внимание из-за разнообразия их биологических активности. Производные тиазолидин-2,4-диона обладают антидиабетической, противовоспалительной, противовирусной, противосудорожной, противоопухолевой, антимикробной и другими видами активности[2-6]. Известно, что введение в молекулу дополнительных функциональных групп может в значительной степени изменять фармакологические свойства. С целью изучения влияния заместителей на биологическую активность тиазолидин-2,4-диона были проведены реакции азосочетания с разными производными сульфаниламидными фрагментами и впервые выделены новые азосоединения (Таблица 1). Строение азосоединений подтверждены совокупностью спектральных методов (MS, ¹H ЯМР, ИК, электронная спектроскопия). Обсуждаются вопросы ионных и таутомерных равновесий, биологическая активность и токсичность синтезированных азосоединений.

Таблица 1.

	R1				-H
	R2	-H	-H	-Cl	-H

Литература

- Jeyaraman R., Avila S. Chemistry of 3-azabicyclo [3.3. 1] nonanes //Chemical Reviews. – 1981. – V. 81. – №. 2. – P. 149-174. <https://doi.org/10.1021/cr00042a002>
- Day C. Thiazolidinediones: a new class of antidiabetic drugs // Diabetic Medicine. -1999. V. 16, № 3. –P. 179-192
- Kapoor G., Pathak D.P., Bhutani R., Kant R. Thiazolidinone as a pharmacologically active molecule // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2016, № 8(4). p. 151-168.
- Tripathi A.C., Gupta S.J., Fatima G.N., Sonar P.K., Verma A., Saraf S. K.4-Thiazolidinones: the advances continue... //European Journal of Medicinal Chemistry. 2014, №72. p. 52-77.
- Maccari R., Ottana R., Curinga C., Vigorita M.G. Structureactivity relationships and molecular modelling of 5-arylidene-2, 4-thiazolidinediones active as aldose reductase inhibitors // Bioorganic & Medicinal Chemistry. -2005. V. 13, № 8. –P. 2809-2823
- Nazreen S., Alam M.S., Hamid H., Yar M.S. Design, synthesis, in silico molecular docking and biological evaluation of novel oxadiazole based thiazolidine-2, 4-diones bis-heterocycles as PPAR- γ agonists // European Journal of Medicinal Chemistry. -2014. V. 87. –P. 175-185

ФУРАНКАРБОКСИЛАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ МЕТАЛЛОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ЛЮМИНОФОРЫ

М.А. Уварова, И.А. Луценко, М.А. Шмелев, М.А. Кискин, И.Л. Еременко

Институт Общей и Неорганической химии им. Н.С.Курнакова, г. Москва, Россия
yak_marin@mail.ru

Разработка терапевтических агентов с точным воздействием и возможностью оценки их распределения, клеточной локализации и клиренса являются фундаментальной проблемой современной медицинской химии. Комплексы лантаноидов с хелатирующими органическими лигандами являются перспективными терапевтическими агентами, поскольку их люминесцентные свойства могут использоваться для мониторинга доставки препаратов и происходящих терапевтических процессов. Ранее было показано, что комплексы переходных 3d металлов, содержащие анионы фуранкарбоновых кислот и олигопиридиновые лиганды проявляют высокую активность *in vitro* против модельного непатогенного штамма *Mycobacterium smegmatis* и патогенного штамма *M. tuberculosis*, а также в тестовой линии рака яичников SKOV3.

В данной работе представлены синтетические подходы к получению гомо- и гетерометаллических комплексов лантаноидов с анионами фуранкарбоновых кислот и 1,10-фенантролином (Phen), изучение их антибактериальной активности и оптических свойств. При взаимодействии ацетатов редкоземельных металлов с 5-нитрофуранкарбоновой (NO₂HFur) или 3-фуранкарбоновой (HFur) кислотой в ацетонитриле с последующим добавлением Phen образуются биядерные комплексы [Phen₂Ln₂(Fur)₄(OAc)₂] (Ln=Eu(III) (1), Gd(III) (2), Sm(III) (3)) и [Phen₂Ln₂(NO₂Fur)₆] (Ln=Eu(III) (4), Gd(III) (5), Sm(III) (6)) (рис.1а). В реакции [PhenZn(Fur)₂] с трифторацетатом гадолиния получен гетерометаллический комплекс [Phen₂Zn₂Gd₂(μ-Fur)₈(OOCF₃)₂] (7) (рис.1б).

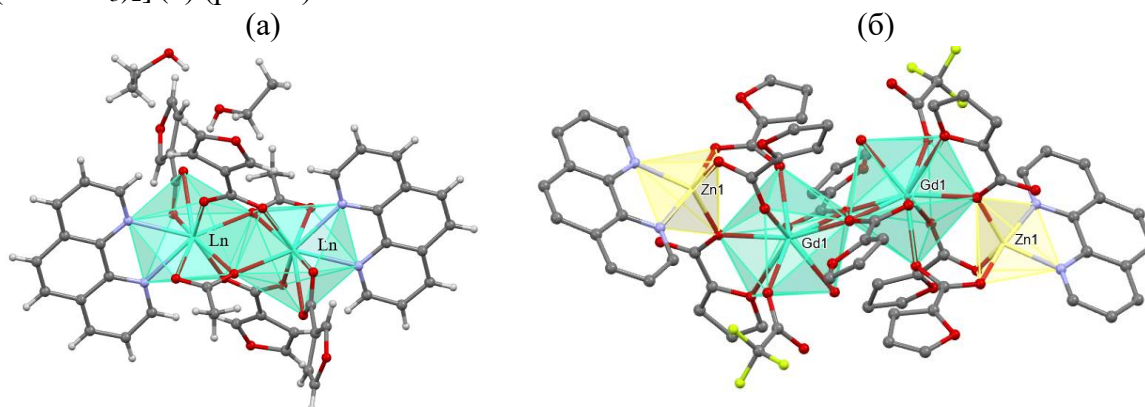


Рис.1.Строение комплексов 1-3 (а) и 7(б)

Исследование биологической активности полученных соединений показало высокую биоэффективность *in vitro* против непатогенного микобактериального штамма *Mycobacterium smegmatis*, и патогенного *M. Tuberculosis*, сопоставимую с противотуберкулезными препаратами рифампицином и изониазидом. Также показано, что комплексы европия и самария проявляют выраженные люминесцентные свойства, что позволяет рассматривать их как потенциальных агентов для биовизуализации локализации веществ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ - Грант 22-13-00175.

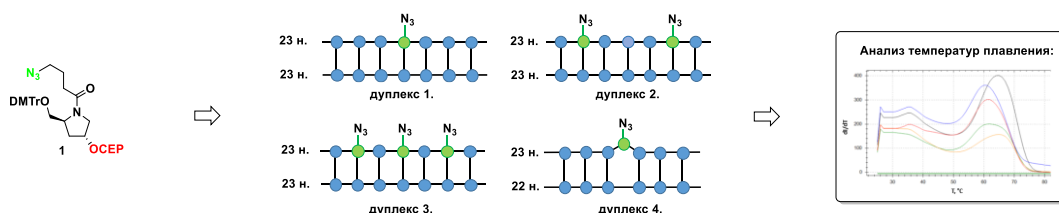
ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕМПЕРАТУР ПЛАВЛЕНИЯ АЗИД-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ДНК-ДУПЛЕКСОВ

Е.А. Улащик¹, А.Е. Гилевская², П.Ю. Борищук¹, В.В. Шманай¹

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

2. ОДО «Праймтех», 220072, г. Минск, ул. Сурганова 13, Беларусь

Модифицированные олигонуклеотиды широко применяются в биотехнологии и терапии [1]. Одним из подходов постсинтетической модификации является использование реакции азид-алкинового присоединения как CuAAC, так и SPAAC [2]. Для такой модификации необходимы олигонуклеотиды, несущие алкиновые или азидные функции. И если алкиновая модификация достаточно распространена, то введение азидной группы сопряжено с определенными трудностями, и лишь недавно нами был разработан удобный подход для ее введения с помощью ненуклеозидного реагента **1** [3]. Введение таких модификаций влияет на эффективность комплементарного взаимодействия, поэтому при разработке новых модифицирующих реагентов важно исследовать влияние вводимой функции на стабильность олигонуклеотидных дуплексов. Целью этой работы является синтез олигонуклеотидных дуплексов с азидными модификациями и исследование их свойств посредством измерения температур плавления (т.пл.).



С использованием реагента **1** нами была получена серия модифицированных ДНК-дуплексов, стабильность которых анализировалась методом измерения т.пл. Было показано, что при введении азидных модификаций в дуплексы 23 н./23 н. происходит их дестабилизация, которая приводит к уменьшению их т.пл. Однако при использовании укороченной комплементарной последовательности (22 н.) с «пропуском» напротив модификации, происходит стабилизация дуплекса 4 - 23 н./22 н. - относительно дуплекса 1 - 23 н./23 н. Такая стабилизация может быть объяснена выводом азидной модификации из зоны комплементарного взаимодействия с парным нуклеотидом.

Таким образом, были получены азид-содержащие ДНК-дуплексы и исследованы их температуры плавления. Использование реагента **1** позволяет не только функционализировать олигонуклеотиды для их последующей модификации, но и регулировать их т.пл., что может быть использовано для целенаправленного снижения т.пл. дуплексов в случаях, где это необходимо.

Литература

- Ochoa S., Milam V.T. Modified nucleic acids: Expanding the capabilities of functional oligonucleotides // *Molecules*. 2020. Vol. 25, № 20. P. 1–23.
- Fantoni N.Z., El-Sagheer A.H., Brown T. A Hitchhiker's Guide to Click-Chemistry with Nucleic Acids // *Chem. Rev.* 2021.
- Fomich M.A. et al. Azide phosphoramidite in direct synthesis of azide-modified oligonucleotides // *Org. Lett.* 2014. Vol. 16, № 17. P. 4590–4593.

РАЗРАБОТКА МИКРОФЛЮИДНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ УЗКОДИСПЕРСНЫХ ПОЛИСТИРОЛЬНЫХ МИКРОСФЕР С МОДИФИЦИРОВАННОЙ ПОВЕРХНОСТЬЮ

***Ю.В. Ульянова¹, Д.В. Бейгуленко¹, М.М. Антонова¹, Ю.В. Ермоленко¹, В.М. Трухан²,
С.Э. Гельперина¹***

¹Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская площадь 9, г. Москва, 125047, Российская Федерация; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4, г. Москва, 119435, Российская Федерация; e-mail: ulianova.i.v@muctr.ru

Среди большого количества методов, используемых в настоящее время для высокопроизводительного и экспрессного обнаружения нескольких аналитов в одном образце, особое место занимает мультиплексный иммуноанализ на основе полимерных микросфер с интегрированной флуоресцентной меткой, который позволяет селективно определять вплоть до 500 аналитов в одном образце. В данном случае полимерные микросферы должны удовлетворять ряду требований: (1) узкое распределение по размерам (воспроизводимая площадь поверхности); (2) содержание на поверхности микросфер функционально активных групп для ковалентного связывания с ними антител и/или флуоресцентных меток; (3) стабильность в водных средах при физиологических значениях pH. Широкое применение в качестве полимера для получения таких микросфер нашел полистирол ввиду его химической инертности и высокой гидрофобности, которая не позволяет даже физически включенному в микросферы флуоресцентному красителю вымываться из них в ходе анализа. Как правило, полистирольные микросферы получают методами полимеризации с использованием высоких температур, токсичных мономеров и инициаторов. Напротив, применение микрофлюидных технологий для получения полистирольных микросфер из готового полимера позволяет избежать указанных недостатков. Кроме того, важным преимуществом микрофлюидики перед традиционными методами является получение калиброванных по размеру микросфер с возможностью широкого варьирования размеров за счет прецизионного контроля технологических параметров, а также высокая воспроизводимость результатов и легкость масштабирования.

Целью настоящего исследования являлась разработка метода получения узкодисперсных полистирольных микросфер, содержащих на поверхности карбоксильные группы, со средним размером меньше 10 мкм.

В результате исследования установлено, что с увеличением отношения Qv/Qo, то есть с увеличением расхода водной фазы от 100 до 140 мкл/мин, и с уменьшением содержания полистирола в органической фазе с 2,0 до 0,5 масс.% размер микросфер уменьшался с 16 до 10 мкм. Тогда как дальнейшее снижение концентрации полистирола (меньше 0,5 масс.%) не привело к формированию микросфер. Также установлено, что добавление 5 об.% этилового спирта в непрерывную фазу приводит к снижению среднего размера микросфер с 10 мкм до 8 мкм и снижению CV от 7,0% до 4,4%. Для модификации поверхности микросфер карбоксильными группами в непрерывную фазу вводили полиметакриловую кислоту в концентрации 10 мг/мл. Согласно полученным данным, содержание карбоксильных групп на поверхности составило $0,16 \pm 0,08$ мкмоль/мг микросфер.

Таким образом, разработанная методика позволяет получить карбоксилированные полистирольные микросферы размером $9,7 \pm 0,7$ мкм и узким распределением по размерам (CV 7,0%).

Работа выполнена при финансовой поддержке РХТУ им. Д.И. Менделеева, прикладной научно-исследовательский проект молодых штатных работников РХТУ им. Д.И. Менделеева в рамках программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030» № ВИГ-2022-051.

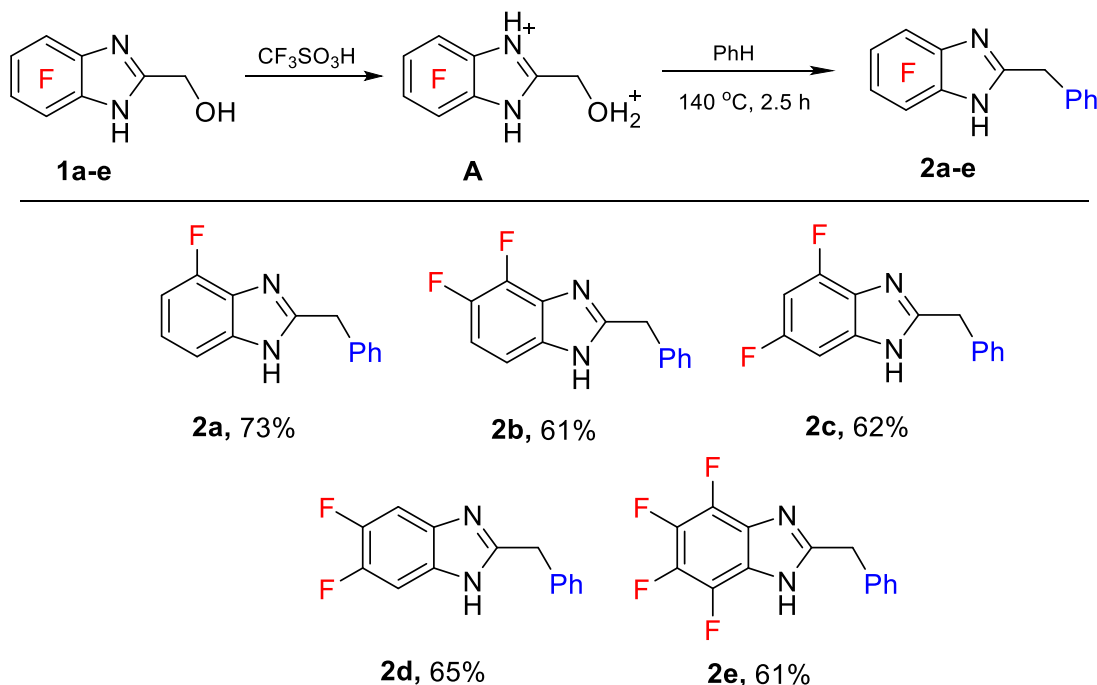
СИНТЕЗ ФТОРИРОВАННЫХ 2-БЕНЗИЛБЕНЗИМИДАЗОЛОВ

**В.И. Фадеева¹, Д.С. Рябухин^{1,2}, Л.В. Политанская³, В.Е. Романов³, Н.М. Трошкова³,
А.В. Васильев^{1,4}**

¹Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет им. С.М. Кирова, Институтский пер., д. 5, корп. 1, г. Санкт-Петербург, 194021, Российская Федерация; ²ВНИИПД – филиал «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН, Литейный проспект, д. 55, г. Санкт-Петербург, 191014, Российская Федерация; ³Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; ⁴Санкт-Петербургский государственный университет, Институт Химии, Университетский проспект, д. 26, г. Санкт-Петербург, Петергоф, 198504, Российская Федерация; e-mail: veronika2001@list.ru

Бензимидазолы широко и активно используются в качестве лекарственных препаратов, фунгицидов, пестицидов и пр. Разработка методов получения новых производных бензимидазола является актуальной задачей для органической химии. Введение в структуру бензимидазолов атомов фтора может привести к усилению биологически активных свойств таких веществ.

В данной работе осуществлен синтез 2-бензилзамещенных имидазолов **2a-e** с выходами 61-73% по реакции фторированных 2-гидроксиметилбензимидазолов **1a-e** с бензолом в трифторметансульфоновой кислоте CF₃SO₃H при 140°C за 2.5 ч. Реакция протекает через промежуточное генерирование соответствующих дикатионов **A**, которые реагируют с бензолом по реакции Фриделя-Крафтса. Аналогичные реакции с электронодонорными аренами (*орто*-, *мета*- и *пара*-ксилолами) в таких же условиях привели к образованию олигомерных веществ.



Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-13-00006).

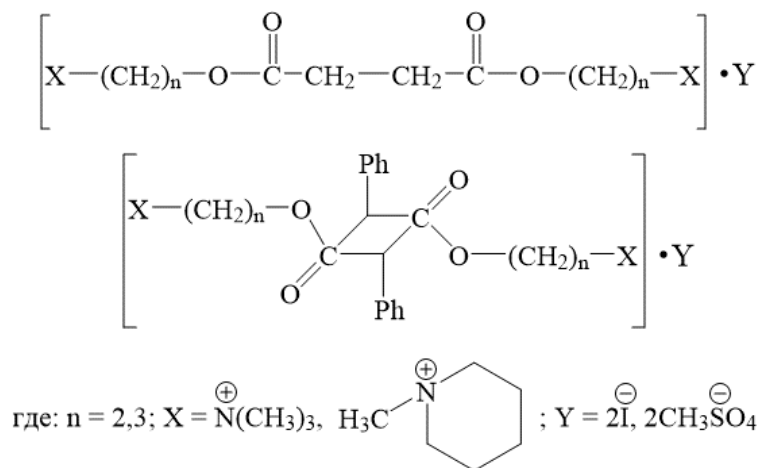
СИНТЕЗ БИС-АММОНИЙНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЯНТАРНОЙ И ТРУКСИЛОВОЙ КИСЛОТ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИХ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

И.М. Фицев,¹ М.С. Хакимов,¹ В.Г. Урядов,¹ Р.М. Асланов,¹ И.И. Стойков,^{1,2} Э.Н. Якупова,^{1,2} Г.Н. Низматулин,¹ А.А. Ахмедов,^{1,2} Ф.А. Бекмуратова,¹ А.В. Маланьев¹

¹Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, ул. Научный городок-2, г. Казань, 420075, Российская Федерация; ²Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Российская Федерация;
e-mail: fitzev@mail.ru

Бис-аммонийные соединения представляют значительный интерес с точки зрения практического применения. Среди них найдены соединения, являющиеся биостимуляторами [1], вещества, обладающие антибактериальными свойствами [2], а также соединения со свойствами миорелаксантов [3].

Эффективными лекарственными средствами, снижающими тонус скелетной мускулатуры, являются производные янтарной и труксилловой кислот. Нами синтезирован ряд соединений, приведенных ниже:



Строение полученных соединений подтверждено методами спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и ESI-масс-спектрометрии. Прогнозирование спектров биологической активности осуществляли с использованием программы PASS [4]. *In silico* скрининг синтезированных соединений и опыты на биологических объектах подтвердили, что бис-аммонийные производные янтарной и труксилловой кислот обладают миорелаксирующим и анальгезирующим действием. Производные янтарной кислоты обладают свойствами деполаризующего, а труксилловой кислоты - недеполяризующего миорелаксантов.

Литература

- [1] Shtyrlin, N.V. Synthesis and antibacterial activity of novel quaternary ammonium pyridoxine derivatives / N.V. Shtyrlin, S.V. Sapozhnikov, S.A. Koshkin, A.G. Iksanova, A.H. Sabirov, A.R. Kayumov, A.A. Nureeva, M.I. Zeldi, Y.G. Shtyrlin // *Med. Chem.* – **2015.** – V. 11. – № 7. – P. 656–665.
- [2] Vereshchagin A.N. Synthesis and microbiological properties of novel bis-quaternary ammonium compounds based on 4, 4'-oxydiphenol spacer / A.N. Vereshchagin, N.A. Frolov, V.Y. Konyuhova, K.A. Hansford, M.P. Egorov // *Mendeleev Communications.* – **2019.** – V. 29. – №. 5. – P. 523-525
- [3] Харкевич, Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. – М.: ГЭОТАР-Медиа, **2015.** – 760 с.
- [4] Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ PASS № 2006613275 от 15 сентября 2006 г. / Д. А. Филимонов и др. // Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. Москва. **2006.**

СИНТЕЗ СУЛЬФОКСИДОВ НА ОСНОВЕ БИЦИКЛА, НЕСУЩЕГО ФРАГМЕНТЫ НЕНАСЫЩЕННОГО γ -ЛАКТОНА И 1,4-ДИТИЕПИНА

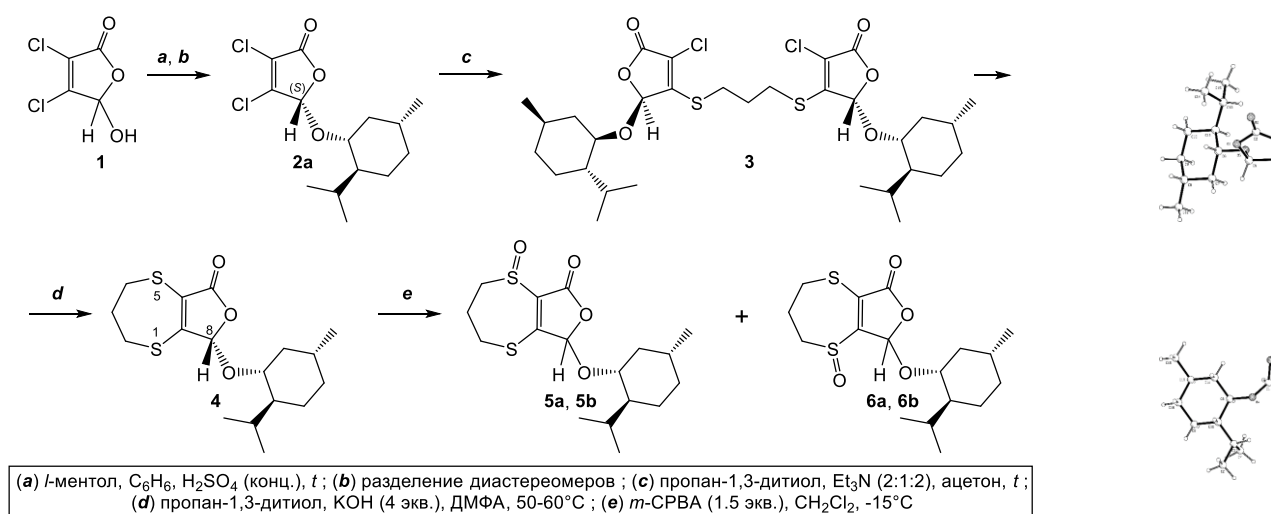
А.М. Хабибрахманова,¹ Э.С. Раббаниева,¹ Е.Г. Анполонова,¹ Д.П. Герасимова,² О.А. Лодочникова,^{1,2} А.Р. Курбангалиева¹

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Российская Федерация; ²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, ул. Академика Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Российская Федерация; e-mail: AMHabibrahmanova@kpfu.ru

2(5H)-Фураноны являются важными строительными блоками в органическом синтезе и проявляют большое разнообразие биологически активных свойств. Особую ценность представляют сернистые производные фуранона. Данная работа посвящена разработке метода синтеза сульфоксидов на основе бицикла, несущего фрагменты γ -лактона и 1,4-дитиепина.

В реакции мукохлорной кислоты **1** с *l*-ментолом в условиях кислотного катализа получен ментиловый эфир фуранона **2**, в молекулу (*S*)-стереоизомера **2a** которого далее введен фрагмент пропандитиола (Схема 1) [1]. При взаимодействии бис-тиоэфира **3** с тем же дитиолом в присутствии КОН выделено новое бициклическое соединение **4**. Окисление последнего *m*-CPBA привело к получению хиральных региоизомерных моноссульфоксидов **5a**, **5b**, **6a** и **6b**, различающихся конфигурацией атомов C⁸, S¹ и S⁵. Строение новых гетероциклов охарактеризовано методами спектроскопии ИК, ЯМР и рентгеноструктурного анализа.

Схема 1.



Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № FZSM-2023-0018).

Литература

[1] А.М. Хабибрахманова, Э.С. Раббаниева, Д.П. Герасимова, Д.Р. Исламов, Л.З. Латыпова, О.А. Лодочникова, А.Р. Курбангалиева // Журн. орг. химии. – 2022. – Т. 58. – С. 886–896.

ТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ 2,4-ДИНИТРОФЕНОЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Хасханова И.М.,¹ Нестерова А.И.,¹ Шеленкова И.Е.,¹ Островерхов П.В.,¹ Абакумов М.А.²

¹ Институт тонких химических технологий, МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия; ² Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ³ Национальный Исследовательский Технологический Университет «МИСиС», Москва, Россия; e-mail: ihashanova@yandex.ru

На сегодняшний день неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных хроническим заболеванием печени и затрагивает, в основном, пациентов, страдающих от сахарного диабета второго типа (СД-2). По данным исследований DIREG1 и DIREG2 (более 50 тысяч участников) совокупная распространенность НАЖБП во всем мире составляет 32,4% по данным на 2022 [1]. Для эффективного контроля и лечения этого метаболического расстройства существует ограниченное количество медикаментозных методов, специфичных для НАЖБП. При возникновении осложнений таких как: фиброз и цирроз печени возможно оказание лишь паллиативной помощи или использование трансплантации. В связи с этим возникает необходимость разработки лекарственного средства для успешного лечения НАЖБП.

Так, 2,4-динитрофенол (2,4-ДНФ) способный изменять активность митохондрий является довольно многообещающей молекулой и может быть использован для безопасного и эффективного лечения НАЖБП. 2,4-ДНФ действует как переносчик протона через мембрану митохондрий, рассеивая градиент митохондриальных протонов и способствуя тепловому рассеянию энергии в результате окисления митохондриального субстрата.

В 30-х годах вещество широко применялось, как средство борьбы с лишним весом, однако в силу проявления препаратом кардио- и гепатотоксичности от его использования пришлось отказаться. Серьезные побочные эффекты от использования 2,4-ДНФ требует разработки эффективной лекарственной формы для снижения токсического действия и доставки препарата в печень.

В настоящее время имеется мало экспериментальных работ, направленных на разработку лекарственной формы 2,4-ДНФ для перорального и инвазивного введения. Шульманом и коллегами было замечено, что эфиры 2,4- ДНФ показали сравнительно меньшую токсичность [2]. В исследовании было продемонстрировано, что метиловый эфир 2,4-ДНФ может безопасно обратить вспять печеночный стеатоз, гипертриглицеридемию и инсулинорезистентность у крыс с НАЖБП, не вызывая гипертермии и сопутствующих токсических эффектов. Однако неблагоприятные фармакокинетические показатели ограничивают его дальнейшее применение.

В данной работе был разработан и синтезирован ряд сложноэфирных производных 2,4-ДНФ с повышенной липофильностью для снижения токсичности и адресной доставки в печень. Для идентификации полученных соединений был разработан метод на основе газовой хроматографии. Активность полученных производных подтверждали в ходе испытаний *in vitro* [3].

Литература

1. Quek, J., et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 8(1), 20–30 (2023).
2. Goedeke L, Shulman GI. Therapeutic potential of mitochondrial uncouplers for the treatment of metabolic associated fatty liver disease and NASH. *Mol. Metab.* 101178 (2021).
3. Vlasova, K. Y., Ostroverkhov, P., Vedenyapina, D., Yakimova, T., Trusova, A., Lomakina, G. Y., Vodopyanov, S. S., Grin, M., Klyachko, N., Chekhonin, V., & Abakumov, M. Liposomal Form of 2,4-Dinitrophenol Lipophilic Derivatives as a Promising Therapeutic Agent for ATP Synthesis Inhibition. *Nanomaterials*, 12(13), 2162 (2022).

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИТЕЛ, НАПРАВЛЕННЫХ ПРОТИВ ТРАНС-СИАЛИДАЗЫ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ

О.А. Хохлова¹, И.А. Хохлов²

¹Московский физико-технический институт, 141701 г. Долгопрудный, Московская область, Институтский пер., 9; ²Сибирский государственный медицинский университет, 634050 г. Томск, Московский тракт, 2; e-mail: olga.khokhlova@mail.ru

На сегодняшний день нерешенной проблемой онкологии является лечение метастазов раковых больных. Ранее нами было показано, что в моче таких больных достоверно в разы увеличено, а иногда и в десятки раз, количество микровезикул размера среднего и малого (экзосом), о чем мы судили по концентрации в них нуклеиновых кислот, сравнивая с теми же показателями здоровых людей (полученные результаты опубликованы не были).

Хорошо известно, что на разные виды стресса, клетки отвечают образованием экзосом. По-видимому, этот эффект является универсальным. Так, нами недавно на червях *Caenorhabditis elegans*, было показано, что они продуцируют экзосомы в окружающую среду, как ответ на остановку их развития из-за стресса, вызванного голодом; наличие экзосом было подтверждено электронной микроскопией.

Агрессивное лечение раковых больных с метастазами приводит к гибели только делящиеся клетки, в результате чего появляются апоптические тела и, как нами было показано, экзосомы. В метастазировании, как многими считается, участвуют, кроме экзосом, и стволовые опухолевые клетки, которые, находясь вне клеточного цикла, не только не гибнут в ходе лечения, но еще обладают способностью дирижировать возникновением метастазов через, возможно, заглатывания экзосом с грузом погибших клеток, что будет приводить к появлению у них потомства не только устойчивых к предыдущему лечению, но и к новому, еще более агрессивному.

Не является новостью, что только метастатические клетки способны выживать в кислой агрессивной среде и помогают им в этом их отрицательно заряженные сиаловые кислоты, располагающиеся на концах поверхностных мембранных гликопротеинов и гликолипидов. Не нами, но были сделаны попытки лечения метастазов с помощью бактериальных сиалидаз, ожидаемого эффекта не только не было получено, но, и наоборот, произошло усиление экспрессии сиаловых кислот, что подтверждало их необходимость для выживания метастазов. Некоторые предложили использовать совместно и сиалидазы, и сиалилтрансферазы.

Мы же планируем использовать антитела против одной транс-сиалидазы – фермента, который и разрезает, и переносит сиаловые кислоты от их доноров к своим субстратам. Фермент будем выделять из простейшего *Trypanosoma cruzi* или из дифтерийной бактерии. Предполагаем, что клетки дистальных метастазов не синтезируют сами сиаловые кислоты, а отнимают их с внешней поверхности клеток региональных метастазов. Если наше предположение верно, то антитела против транс-сиалидазы будут вмешиваться в де- и сиалирование, приводя к замедлению метастатической прогрессии и ожидаемому увеличению продолжительности жизни больного.

Литература

C. Xiao et al. Glycolysis in tumor microenvironment as a target to improve cancer immunotherapy. *Frontiers in Cell and Development Biology*, 2022, 10: 1013885; L. Zhao et.al. Exosomes and organ-specific metastasis. Review. *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development*, 2021, 22, 133-137; S. Boukouris, S. Mathivanan. Exosomes in bodily fluids are a highly stable resource of disease biomarkers. *Proteomics. Clinical applications*, 2015, 9(3-4): 358-367; C. Dobbie, D. Skropeta. Insights into the role of sialylation in cancer progression and metastasis. *BJC*, 2021, 124, 76-90; K.M. da Costa et al. *Trypanosoma cruzi* trans-sialidase as a potential vaccine target against Chagas disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11, 768450; A.L. Mattos-Guaraldi et.al. Trans-sialidase activity for sialic and incorporation on *Corynebacterium diphtheriae*. *FEMS Microbiology Letters*, 1998, 168, 167-172.

СОСТОЯНИЕ МИКРОСОМАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕССА КОМБАТАНТОВ У КРЫС С АКТИВНОЙ И ПАССИВНОЙ КОПИНГ-СТРАТЕГИЕЙ

В.Э. Цейликман², О.Б. Цейликман^{2,3}, В.А. Шатилов^{2,3}, М.С. Жуков^{2,3}, Ю.О. Федотова^{1,2}

¹ФГБНУ Институт Физиологии им И.П.Павлова РАН, Санкт-Петербург, РФ; ²ФГАОУ Южно-Уральский государственный университет (НИУ), Челябинск, РФ; ³ФГБОУ ВО Челябинский государственный университет, Челябинск, РФ

Выяснение патогенеза боевого стресса и посттравматического стрессорного расстройства (ПТСР) комбатантов – одна из наиболее актуальных проблем фундаментальной медицины, особенно в реалиях нашего времени. Адаптироваться в сложной боевой обстановке в значительной степени помогают копинг-стратегии, под которыми понимают поведенческие реакции, направленные на удержание психологического равновесия и стабилизации гомеостаза. Стратегии преодоления можно разделить на две базисные категории, основанные на активных или пассивных попытках реагирования на стрессор. Отдаленным последствием используемой копинг-стратегии может быть как развитие ПТСР, так и формирование устойчивости к этому заболеванию. В свою очередь, исходный метаболический статус существенно влияет на характер используемой копинг-стратегии. Поэтому его заблаговременная прижизненная оценка дает основание для персонального прогноза не только наличия поведенческих расстройств и поражения внутренних органов, но и эффективности используемой фармакологической коррекции. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗ) являются основными препаратами, используемыми в коррекции ПТСР комбатантов. Они метаболизируются в печени изоформой цитохрома P450 CYP2A2. Важно отметить, что побочные эффекты СИОЗов проявляются гепатотоксичности, основанной на их вызывать апоптоз гепатоцитов. Поэтому для снижения побочных эффектов СИОЗов важно ориентироваться на исходный уровень микросомального окисления.

Установлено, что используемый для прижизненной оценки микросомального окисления гексеналовый тест, также может быть эффективен для прогнозирования исходов боевого стресса. Так, группа медленных метаболизеров (МБ), в ходе хронического предаторного стресса характеризовалась использованием пассивной копинг-стратегией и подверженностью к развитию ПТСР. При этом для МБ характерно снижение активности CYP1A2. Важно, что именно эта изоформа цитохрома P450 вовлечена в метаболизм СИОЗов. Кроме того, были снижены активности и других изоформ, а именно CYP1A1/2, CYP2B1/2, CYP2C, CYP3A. Сниженная активность изоформ CYP1A1/2 и CYP3A положительно коррелировали с приростом интенсивности ПОЛ и с интенсивностью про-воспалительных изменений в органе. Кроме того, для стрессированных МБ характерен прирост содержания провоспалительного цитокина ИЛ-1в печени. Отмечено наличие негативных корреляций между содержанием ИЛ-1 и активностями этих изоформ цитохрома P450. Для быстрых метаболизеров (БМ) характерно использование активного копинг-стиля. Тем не менее, уровень тревожности у для этой группы выше чем в контроле, но меньше чем у стрессированных М.М. При этом у стрессированных БМ крыс отмечено снижение содержания ИЛ-1, повышение активности данных изоформ цитохрома P450 при повышенном уровне ПОЛ в печени. Для умеренных метаболизеров (УМ) характерен сниженный уровень тревожности при сниженном уровне ПОЛ в печени и при отсутствии статистически значимых изменений исследованных изоформ цитохрома P450.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности учета исходного состояния и характера используемой копинг-стратегии для фармакологической коррекции как боевого стресса, так и ПТСР комбатантов.

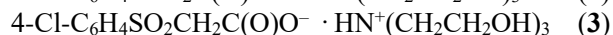
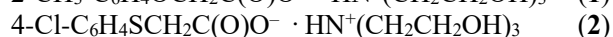
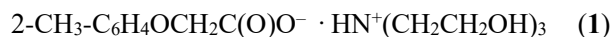
Исследование поддержано грантом РФФ, № проекта 23-15-00115.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТОТРАНОВ В АКВАКУЛЬТУРЕ

**Д.А. Цивань,¹ А.Н. Воробьева², О.Ю. Глызина², Ю.П. Сапожникова², Т.Н. Авезова²,
В.М. Яхненко², М.Л. Тягун², Л.А. Глызин², А.А. Кармаданова², Т. В. Сидорова²,
В.М. Черезова², Л.В. Суханова², В.В. Смирнов³, Е.Н. Оборина⁴, М.Д. Катеринич⁴,
И.М. Гриценко⁴, С.Н. Адамович⁴**

¹Иркутский государственный университет, г. Иркутск; ²Лимнологический институт СО РАН, г. Иркутск; ³Байкальский музей СО РАН, п. Листвянка; ⁴Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, г. Иркутск; e-mail: civandara4@gmail.com

В Иркутском институте химии СО РАН синтезирован широкий ряд биологически активных соединений – «Атранов» [1], в частности, «Протатранов» (1-3):



Ранее нами впервые предложено применение протатранов (1 и 3), в качестве стимуляторов развития (СР) мальков сиговых рыб. Установлено, что добавление в корм для рыб микроколичеств (0,001 %) протатранов (1 и 3) увеличивает их жизнестойкость на 6 %, рост - на 10 %, а вес - на 14 % [2].

Сейчас мы сообщаем об исследовании действия (1-3) на икру лососеобразных рыб (пелядь, форель, хариус). Протатраны (1-3) добавляются на стадии оплодотворения и набухания икры, после чего развитие проходит в воде в их присутствии или без. Присутствие (1-3) во внешней среде на стадии оплодотворения и всего последующего эмбриогенеза (инкубация в культуральных планшетах) достоверно положительно влияло на жизнестойкость эмбрионов [3].

Предполагается, что высокая биологическая активность «протатранов» (1-3) обусловлена их легким проникновением через клеточные мембраны внутрь клеток. Для доказательства этой гипотезы, с помощью сканирующего электронного микроскопа ТМ 3000, определен элементный состав внутренности икры контрольной и экспериментальной партий при добавлении *серосодержащего* протатрана (3) только на стадии оплодотворения и набухания. На 14-е сутки инкубации образцах икры, оплодотворенной в присутствии *серосодержащего* протатрана (3) содержалось 0.45 вес. % серы, по сравнению с контролем (0 вес. %), что свидетельствует об эффективном проникновении (3) через оболочки и мембрану яйцеклетки. Вместе с тем, достоверного повышения выживаемости икры при добавлении (1-3) только на стадии оплодотворения, не выявлено.

Эксперименты с рыбами выполнялись на базе УНУ «Экспериментальный пресноводный аквариумный комплекс байкальских гидробионтов» ЛИН СО РАН при финансовой поддержке РФФИ и МОКНСМ в рамках проекта № 20-54-44017 Монг_а»; синтез протатранов и анализ элементного состава с использованием сканирующего электронного микроскопа выполнены на базе Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН.

Литература

[1] Sergey N. Adamovich. New atranes and similar ionic complexes. Synthesis, structure, properties // Appl. Organometal. Chem. 2019, 33(7), e4940. <https://doi.org/10.1002/aoc.4940>

[2] О.Ю. Глызина, С.Н. Адамович, О.А. Белых, Л.В. Суханова, Е.Н. Оборина, Л.А. Глызин, В.М. Яхненко, М.Л. Тягун, Ю.П. Сапожникова. Перспективы Использования Синтетических Биостимуляторов При Развитии Аквакультуры Сиговых Рыб Озера Байкал // Bull. Baikal State University, 2020, 30(3), pp. 463-471. DOI 10.17150/2500-2759.2020.30(3).463-47

[3] Глызина О.Ю., Суханова Л.В., Адамович С.Н., Оборина Е.Н., Сапожникова Ю.П., Яхненко В.М., Тягун М.Л. Способ повышения жизнестойкости эмбрионов рыб в аквакультуре. Патент на изобретение №2734835. Заявка №2020106330, Опубликовано: 23.10.2020г.

РАБОТА С УСТРОЙСТВАМИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА FOODMARBLE AIRE и AIRE 2

А.А. Чекменева^{1,2}, В.А. Килимник¹, М.А. Дмитриенко², В.О. Пазенко²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения

² Общество с ограниченной ответственностью «Ассоциация Медицины и Аналитики»

FoodMarble AIRE (рисунок 1) [1] является первым в мире персонализированным портативным устройством для отслеживания состояния желудочно-кишечного тракта. Данное устройство работает совместно с приложением для iOS или Android, в котором есть возможность записывать показатели ферментации, регистрировать продукты, отслеживать симптомы, стресс и сон, а также проверять переносимость продуктов.

Данное устройство не применяется в медицинских учреждениях и не является диагностическим, а предназначен для домашнего использования.

На рынке также появилась усовершенствованная версия FoodMarble AIRE 2 (рисунок 2), позволяющая помимо водорода в выдыхаемом воздухе определять наличие метана.



Рисунок 1. Внешний вид устройства AIRE

Рисунок 2. Внешний вид прибор AIRE2

Результат проверки выдыхаемого воздуха устройствами AIRE и AIRE2 выражается в условном коэффициенте ферментации. При использовании усовершенствованной версии AIRE2 помимо коэффициента есть информация о соотношении водорода и метана.

Лабораторные исследования устройств AIRE показали:

- При сравнении трех устройств AIRE результаты схожи между собой;
- При подаче водорода от 0 до 14 ppm зависимость показаний AIRE от концентрации условно линейная. Получение необходимой концентрации водорода осуществлялось с помощью разбавления газа известной концентрации из баллона с помощью шприца.
- Устройства AIRE практически не реагируют на влажный воздух;
- Устройства реагируют на метан (50 ppm), и ацетон (20 ppm), и аммиак с повышенной относительной влажностью (каждый из трех AIRE на разные газы реагирует по-разному);

Таблица. Результаты перекрёстной чувствительности трех устройств AIRE

Подаваемый газ	1 устройство	2 устройство	3 устройство
Метан (50 ppm)	0.27	0.43	0.94
Ацетон (20 ppm)	0.6	1.07	0.67
Аммиак (15 ppm)	0.2	0.1	0.2

Исследования AIRE2 на добровольцах показали, что **показатели** относительного содержания водород/метан в выдыхаемом воздухе у обследуемых, полученные на AIRE2 и на медицинском приборе **GastroCheck Gastrolyzer [2]**, похожи.

По сравнению с устройством AIRE устройство AIRE2 дольше готовится к работе, имеет небольшое время работы без подзарядки. Эти недостатки, вероятно, связаны с добавлением сенсора для анализа метана в выдыхаемом воздухе.

Вывод: персонализированные устройства FoodMarble AIRE и AIRE 2 позволяют быстро определить присутствие водорода и метана в выдыхаемом воздухе и провести корректировку питания, большим преимуществом также является приложение для смартфона с возможностью анализировать полученные результаты.

Библиографический список

1. Электронный ресурс: <https://foodmarble.com/comparison-chart/> (дата обращения 10.03.2023).
2. Электронный ресурс: <https://www.gastrolyzer.com/gastroch4eck/> (дата обращения 10.03.2023).

СОСТОЯНИЕ КОСТНОМОЗГОВОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-НИКОТИНАМИДНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС И ЕГО КОРРЕКЦИЯ СОЕДИНЕНИЕМ РЯДА ЗАМЕЩЕННЫХ 6Н-1,3,4-ТИАДИАЗИНОВ

И.А. Шадрин¹, В.В. Емельянов¹, С.А. Бриллиант², И.Ф. Гетте²,
Л.П. Сидорова¹, Т.А. Цейтлер¹, И.Г. Данилова^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», ул. Мира, 19, г. Екатеринбург, 620002, Российская Федерация;

²ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН» ул. Первомайская, 106, г. Екатеринбург, 620049, Российская Федерация;

e-mail: i.a.shadrin@urfu.ru

Исследования на аллоксановой модели сахарного диабета (СД) 1 типа показали способность 2-морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазина, гидробромида (соединение L-17) корригировать гипергликемию, гипоинсулинемию, оксидативный стресс и содержание гликированных белков в крови и тканях, а также концентрации про- и противовоспалительных цитокинов плазмы, картину красной и белой крови животных [1]. Однако влияние соединения L-17 на кроветворение при моделировании СД 2 типа остается неизученным.

СД 2 типа моделировали на крысах-самцах линии Wistar путем последовательного с интервалом в 15 минут внутрибрюшинного введения раствора никотинамида в воде для инъекций в дозе 110 мг/кг и раствора стрептозотоцина в цитратном буфере рН 4,5 в дозе 65 мг/кг [2]. Соединение L-17 вводили внутримышечно в дозе 40 мг/кг 3 раза в неделю в течение 1 месяца. Исследование миелограммы крыс с СД показало увеличение числа клеток-предшественниц эритроцитов на всех стадиях развития. Введение соединения L-17 не влияло на количество клеток эритроидного ростка у здоровых животных. Соединение L-17 уменьшало число клеток-предшественниц эритроцитов на всех стадиях развития у животных с СД до уровня интактной группы.

При моделировании СД наблюдались изменения лейкопоза: уменьшение количества клеток лимфоцитарного ряда на 23% и моноцитарного ряда на 49% при увеличении количества нейтрофилов на поздних стадиях развития на 64%. Введение соединения L-17 крысам без СД вызывало увеличение количества миелоцитов на 16% и не затрагивало другие клетки-предшественницы лейкопоза. Исследуемое соединение повышало содержание клеток моноцитарного и лимфоидного рядов у животных с СД до уровня интактной группы, но не влияло на количество нейтрофилов.

Моделирование стрептозотоцин-никотинамидного СД и введение соединения L-17 не оказывало влияния на количество мегакариоцитов в костном мозге.

Таким образом, несмотря на незначительное влияние на костномозговое кроветворение у здоровых животных, соединение L-17 из ряда замещенных 6Н-1,3,4-тиадиазинов проявило способность корригировать нарушения гемопоэза у крыс со стрептозотоцин-никотинамидным СД. Вероятно, данное соединение оказывает влияние не столько на костный мозг, сколько на метаболические и эндокринные факторы, вызывающие изменения гемопоэза при СД.

Литература

[1] Емельянов В.В., Данилова И.Г., Бриллиант С.А., Гетте И.Ф., Сидорова Л.П., Цейтлер Т.А., Ключева Ю.Н. Сравнительная характеристика влияния замещенных 1,3,4-6Н-тиадиазинов на показатели периферической крови крыс с аллоксановым сахарным диабетом // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13 (22), № 3. – С. 1134-1139.

[2] Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., Чепляева Н.И., Чепурнова М.В. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2 // Биомедицина. – 2011. – №3. – С. 12-18.

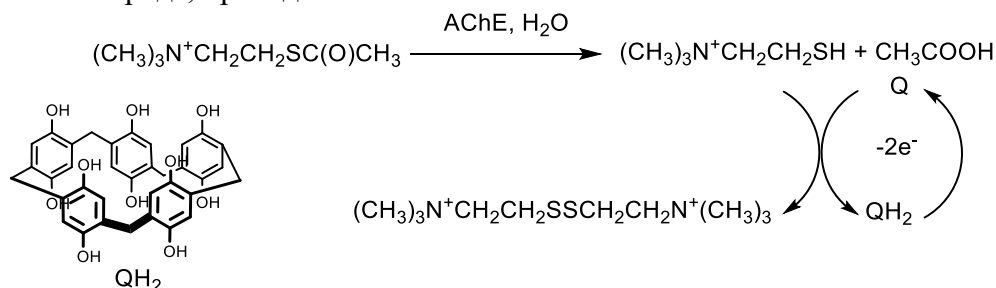
МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ В СОСТАВЕ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ БИОСЕНСОРОВ НА ОБРАТИМЫЕ ИНГИБИТОРЫ-ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Р.В. Шамагсумова, Г.А. Евтюгин

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М.Бутлерова

Создание электрохимических ферментных сенсоров требует применения медиаторов электронного переноса для снижения рабочего потенциала и исключения мешающего влияния компонентов матрицы. Пилларарены (ПА) – новый класс соединений, способных к образованию комплексов гость-хозяин и катализу переноса электрона с участием молекул гостя в поверхностном слое сенсора. Сочетание этих свойств повышает чувствительность определения биологически активных соединений, обладающих фармацевтическим действием, и дает возможность их прямого определения в биологических жидкостях с минимальной пробоподготовкой.

В данной работе проведен сравнительный анализ характеристик ацетилхолинэстеразных биосенсоров на обратимые ингибиторы, используемые для лечения нейродегенеративных заболеваний (донепезил, берберин, галантамин, гуперзин А), в зависимости от состава поверхностного слоя, включающего пиллар[5]- и пиллар[6]арены, а также их композиты с углеродными наноматериалами (восстановленный оксид графена, углеродная чернь, многостенные углеродные нанотрубки) или наночастицами серебра, получаемыми *in situ* в реакции нитрата серебра с макроциклами. Сигналом биосенсора на медицинские препараты служило уменьшение тока окисления тиохолина, образующегося в реакции ферментативного гидролиза ацетилтиохолина в присутствии вышеприведенных ингибиторов. Схема реакций, протекающих на электроде, приведена ниже.



Установлено, что при определении донепезила, гуперзина А и галантамина наилучшие аналитические характеристики достигаются при модификации электрода композитом восстановленного оксида графена и пиллар[5]арена. Дополнительное внесение углеродной черни сужает интервал определяемых концентраций и повышает пределы обнаружения ингибиторов. Для берберина наблюдалась обратная закономерность: наименьшие пределы обнаружения были получены на электродах, модифицированных углеродной чернью. В случае пиллар[6]арена чувствительность определения донепезила ухудшается по сравнению с использованием пиллар[5]арена, для берберина заметного влияния замены не выявлено, характеристики определения галантамина и гуперзина А улучшаются. Включение наночастиц серебра позволяет повысить абсолютную величину регистрируемых токов, но не чувствительность сигнала к фармпрепаратам. Обсуждены основные причины влияния матрицы на сигнал и пути оптимизации конструкции биосенсоров.

Исследования выполнены при поддержке гранта РФФ 22-13-00070.

ДЫХАТЕЛЬНЫЙ ТРЕНАЖЕР ПРИ АНАЛИЗЕ ГАЗОВОГО СОСТАВА ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА

Д.С. Шамрицкая¹, В.А. Килимник¹, А.А. Чекушева^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения

² Общество с ограниченной ответственностью «Ассоциация Медицины и Аналитики»

В настоящее время большое внимание уделяется влиянию метода сбора выдыхаемого воздуха при анализе газового состава на водород и метан. Для проведения корректного анализа газового состава выдыхаемого воздуха при проведении водородно-метанового дыхательного теста (ВМДТ) необходимо оценивать именно альвеолярный воздух. Альвеолярный воздух отличается от выдыхаемого более высоким уровнем углекислого газа и меньшим - кислорода. В среднем состав альвеолярного воздуха: кислорода 14,2 – 14,0%, углекислого газа 5,5 – 5,7% [1]. Таким образом, по уровню кислорода или углекислого газа в выдыхаемом воздухе можно сделать вывод о степени его альвеолярности и пригодности для проведения ВМДТ. Это позволяет разработать дыхательный тренажер.

В мировой практике нет единого мнения, какой газ целесообразнее использовать для данных целей, поэтому выбор производился, исходя из наличия датчиков на рынке. На территории России разработан и производится датчик кислорода серии Oksik. (ООО «Оксоний», Санкт-Петербург. [2]. На рисунке представлен дыхательный тренажер на базе датчика Oksik 3, состоящий из канала с датчиком кислорода и устройства вывода данных.



Рисунок. Дыхательный тренажер при анализе газового состава выдыхаемого воздуха

Разработанный дыхательный тренажер может использоваться непосредственно перед взятием пробы с целью обучения пациентов методике взятия пробы, так и подключаться в магистраль при взятии пробы.

Практика забора проб в отборочные пакеты, показала необходимость использования данного устройства. Были проведено предварительное исследование, в котором проводились серии отбора проб в пакеты для дальнейшей оценки на приборе GastroCHECK и прямой оценки на приборе ЛактофаН₂. В предварительные исследования принимало участие шесть испытуемых.

В первой случае обследованные инструктировались перед началом исследования, но тренажер не был использован перед началом тестирования и не подключался в магистраль отбора пробы (СКО = 0,5). Во втором случае проводилась инструкция перед началом и была проведена тренировка на тренажере (СКО = 0,4). В третьем случае проводилась инструкция перед началом, была проведена тренировка на тренажере и также канал с датчиком кислорода был подключен к магистрали отбора пробы (СКО = 0,17). По результатам исследований получилось, что перед проведением анализа выдыхаемого воздуха целесообразно использовать дыхательный тренажер, но лучше всего подключать его в магистраль отбора пробы и визуализировать уровень кислорода во время отбора пробы.

Литература

1. Каюмова А.Ф., Габдулхакова И.Р., Шамратова А.Р., Инсарова Г.Е. Физиология системы дыхания: учебное пособие / Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2016. – 60 с.
2. Электронный ресурс: <http://oxonsens.ru/oksik-3> (дата обращения 10.03.2023).

НЕКАТАЛИЗИРУЕМОЕ МЕТАЛЛАМИ СОЧЕТАНИЕ 7-АМИНОКУМАРИНОВ С 3,6-ДИАРИЛ-1,2,4-ТРИАЗИНАМИ

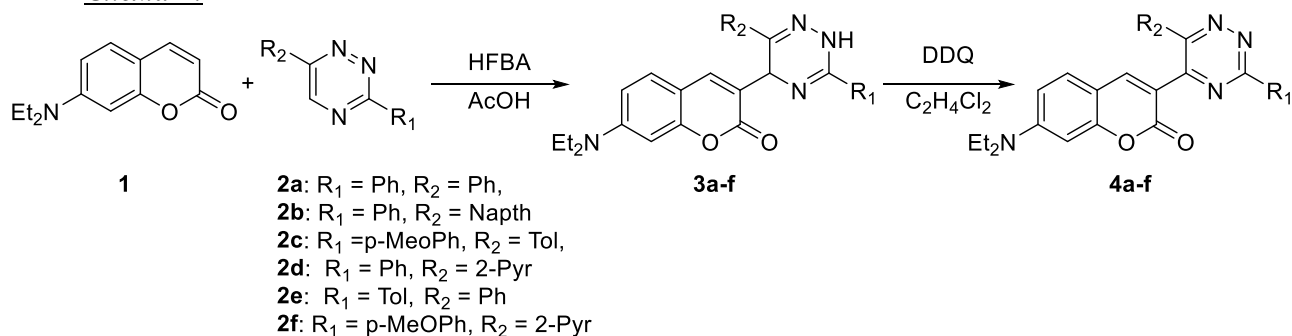
А.Д. Шарпов, Р.Ф. Фатыхов, И.А. Халымбаджа, А.П. Потапова

Уральский Федеральный университет, ул. Мира 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация; e-mail: a.d.sharapov@urfu.ru

Поиск новых эффективных синтетических методологий кросс-дегидрогенизационного сочетания производных кумарина, в частности, 7-аминокумаринов, вызывают большой интерес как новые флуоресцентные красители, сенсоры и «push-pull» хромофоры [1]. Особенность предлагаемых синтетических методологий сочетания заключается в удешевлении конечных продуктов за счет отказа от металлокомплексных катализаторов, дополнительных стадий предфункционализации реагентов и снижения количества отходов. Кроме того, предлагаемые подходы могут характеризоваться как безопасные с экологической точки зрения и могут стать основой создания новых ресурсосберегающих производственных технологий.

В ходе работы нами был предложен удобный подход сочетания 7-аминокумаринов с 3,6-диарил-1,2,4-триазинами при помощи кислотного катализируемой реакции. В качестве наиболее оптимального катализатора (активатора) была выбрана гептафторбутановая кислота (HFBA) в уксусной кислоте. В результате сочетания 7-диэтиламинкумарина **1** с 3,6-диарил-1,2,4-триазинами **2a-f** были получены аддукты **3a-f** по С-3 положению кумаринового фрагмента. Полученные аддукты **3a-f** были окислены при помощи DDQ (1.1 eq) в дихлорэтане при кипячении до ароматических производных **4a-f** (Схема 1).

Схема 1.



В дальнейшем у полученных соединений **4a-f** предполагается исследовать сенсорные и фотофизические свойства, а также исследовать трансформацию 1,2,4-триазинового фрагмента в пиридинный при помощи реакции Богера.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-00214).

Литература

[1] Duxia Cao, Zhiqiang Liu, Peter Verwilst, Seyoung Koo, Paramesh Jangjili, Jong Seung Kim, and Weiying Lin. Chemical Reviews 2019 119 (18), 10403-10519. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00145

РАЗРАБОТКА ПОДХОДА К СИНТЕЗУ 6,7-ДИГИДРО-5Н-ПИРРОЛО[2,1-А][2]БЕНЗАЗЕПИНОВ

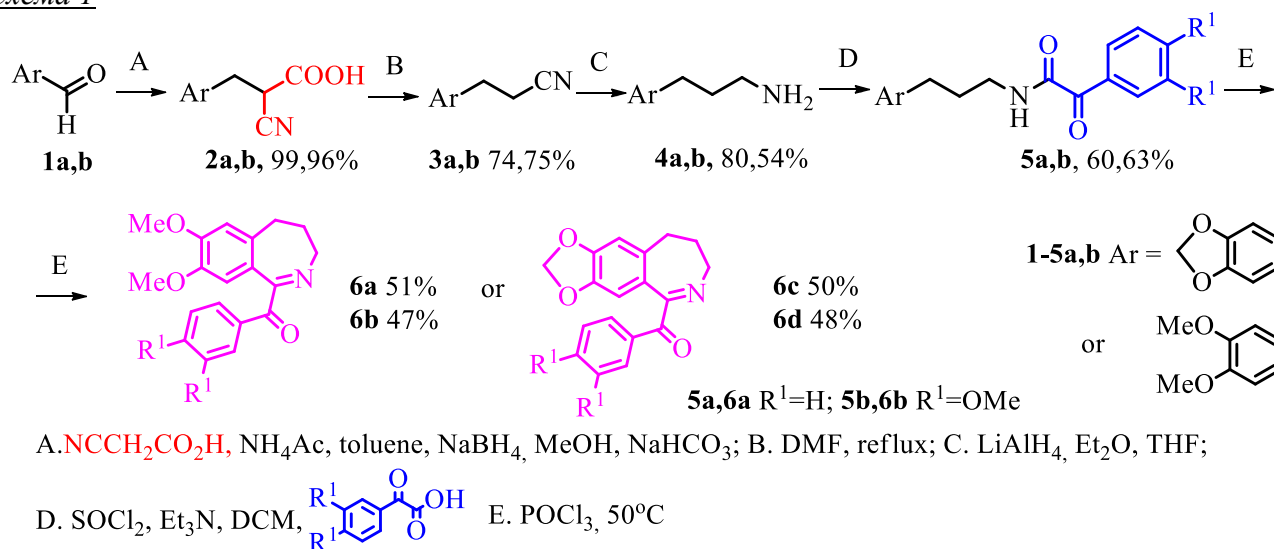
С.А. Шерварли, П.Е.Хвостова, А.А.Невская, Т.Н.Борисова

Российский университет дружбы народов (РУДН), 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Научная литература содержит ограниченное количество методов синтеза пирролобензоазепинов, однако этот класс соединений обладает спектром биологических свойств. Так, пирроло[2,1-а][2]бензазепин является структурообразующим фрагментом алкалоидов ряда *гомоэритрина*, которые проявляют цитотоксическую активность.

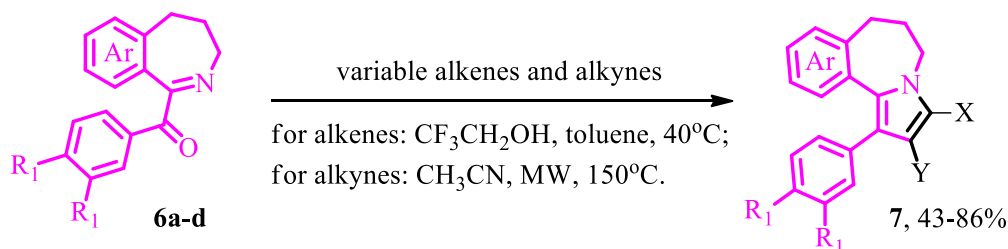
Для синтеза исходных 1-ароил-4,5-дигидро-3Н-бензо[с]азепинов, имеющих иминокетонный фрагмент, была осуществлена следующая последовательность реакций, представленная на схеме 1. Вначале получают фенилпропиламины **4a,b** из вератрового альдегида **1a,b** в три стадии. Арилпропиламины **4a,b** образуются в процессе ацилирования с помощью ароилмуравьиных кислот диметоксифенилпропиламина в дихлорметане с участием хлористого тионила и триэтиламина. Заключительный этап циклизации проводят в присутствии хлороксида фосфора. В результате 1-ароилбензазепины **6a,b** были получены со средними выходами 47-51% (схема 1).

Схема 1



Установлено, что домино-реакции 1-ароил-4,5-дигидро-3Н-бензо[с]азепинов **6a-d** с участием электронодефицитных алкенов и алкинов успешно приводят к синтезу ожидаемых 6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-а][2]бензазепинов **7** с высокими выходами (схема 2).

Схема 2



Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ АРТЕРИАЛЬНОГО БАРОРЕФЛЕКСА ПРИ ДОКЛИНИЧЕСКОМ ИЗУЧЕНИИ ВЕГЕТОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

М.Э. Ширинян

*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА,
пр. Азатутян 26, г.Ереван, 0014, Республика Армения; e-mail: mshirinian@physiol.sci.am*

Артериальный барорефлекс (АБР) является одним из основных механизмов нейрогенной регуляции артериального давления (АД), который направлен на уменьшение variability АД при его скачкообразном изменении, контролируя сердечно-сосудистую деятельность путем модуляции симпатических и вагусных влияний. Определение чувствительности АБР (ЧБР) входит в число необходимых задач по доклиническому изучению антигипертензивной активности фармакологических средств, а сам параметр ЧБР служит предиктором в программах медицинской диагностики и прогнозирования артериальной гипертензии. Традиционным (инвазивным) способом определения чувствительности АБР при доклинических исследованиях является оценка изменений величин АД и ЧСС на фоне введения вазоактивного препарата, где показателем ЧБР принимается угловой коэффициент линейной регрессии, связывающий изменения АД и ЧСС (частоты сердечных сокращений) в течение первых 10-15 секунд тестирования (Оксфордский тест). Ограничение данного метода связано с оценкой лишь кардиохронотропной составляющей АБР, что не позволяет определить величину ЧБР в случае отсутствия или искажения данных о рефлекторных изменениях ЧСС.

В работе предложена математическая модель АБР, позволяющая определять ЧБР по величине отклонения АД в случае отсутствия данных о рефлекторных изменениях ЧСС (рис.1а). Модель описывает принцип взаимодействия центрального $f(p)$ и эфферентного $f(c)$ звеньев в системе депрессорного АБР, условия равновесного состояния (точка А), в том числе на фоне вегетотропных соединений. Сдвиг в системе АБР (в частности, сдвиг влево $f(p)$) вызывается за счет введения α_1 -адреномиметика фенилэфрина (ФЭ, 15мкг/кг, в/в), тангенс угла наклона $f(p)$ – функции зависимости вагусной реакции (выраженной в ЧСС) от величины АД, – отражает степень ЧБР. В качестве примера показано влияние синтезированных в ИТОХ им.А.Л.Мнджояна НТЦОФХ НАН РА ганглиоблокатора Ганглера (3 мг/кг, в/в) и находящегося на стадии доклинических исследований β -адреноблокатора Фобуфола (0,5 мг/кг, в/в) на ЧБР и наклон функциональных кривых $f(p)$ и $f(c)$. Ганглерон улучшил ЧБР за счет увеличения угла α наклона $f(p)$ и уменьшил отклонение АД при введении ФЭ (рис.1б). Построение кривых основано на экспериментальных данных (наркотизированные крысы, 250-270г, нембутал 40мг/кг, в/б, общая выборка n=20). На фоне фобуфола повышение АД не сопровождалось рефлекторными изменениями ЧСС; оценка ЧБР на фоне препарата была дана с применением модели АБР по отклонению АД на 10 секунде тестирования (точка К, рис.1в).

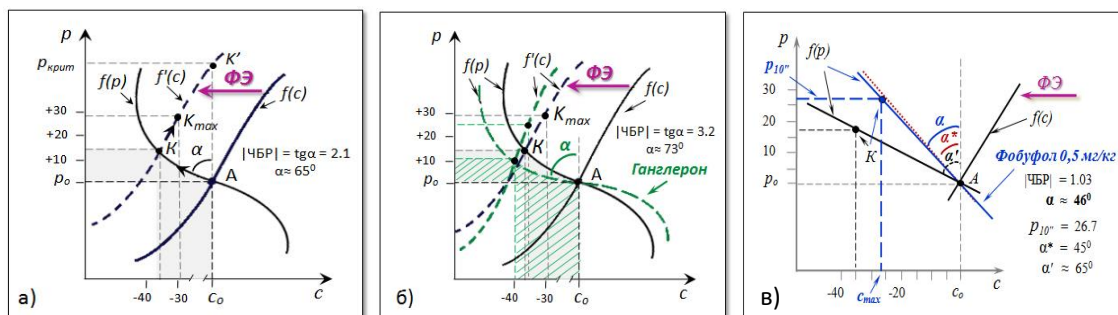


Рисунок 1. Отклонение в модели АБР при Оксфордском тесте а) в норме, б) на фоне ганглера, в) на фоне фобуфола. При $\alpha < 45^\circ$ – АБР считается угнетенным.

Предлагается применение данной математической модели АБР для определения параметра ЧБР на фоне вегетотропных средств в случае возникновения сложности с оценкой вагусной реакции во время Оксфордского тестирования ЧБР при доклинических исследованиях.

КРОСС-КАПЛИНГ ПО ЧАНА-ЭВАНСУ-ЛАМА В СИНТЕЗЕ 2-АРИЛ- И 2-ГЕТАРИЛПРОИЗВОДНЫХ 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛА

*Н.Т. Шманёва, И.С. Ершов, И.С. Чернов, А.В. Храмчихин, М.А. Скрыльникова,
Р.Е. Трифонов, Ю.Н. Павлюкова, Е.В. Сивцов, В.А. Островский*

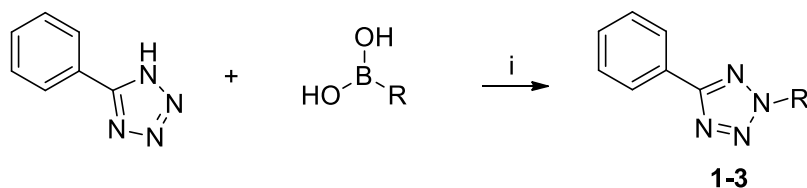
*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., 24-26/49, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация;
e-mail: haper_7@mail.ru*

2-Арил- и 2-гетарил производные 5R-тетразолов являются перспективными ингредиентами лекарственных средств, а также объектами исследования фотохимических превращений, протекающих с их участием [1,2].

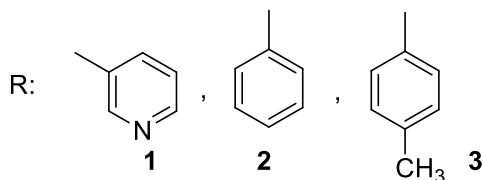
Синтез 2,5-дизамещенных тетразолов до настоящего времени представлял серьёзную проблему в связи с многостадийностью, низкими выходами, а также потенциальной взрывоопасностью некоторых стадий.

С учетом данных современной библиографии, а также результатов собственных исследований мы синтезировали некоторые 2-арил- и 2-гетарилпроизводные 5-фенилтетразола с высокой селективностью в условиях кросс-каплинга по Чана-Эвансу-Лама (Схема 1).

Схема 1.



i: Cu₂O (5 mol.%), O₂ (1 atm.), DMSO (dry), 100 °C, 4Å MS, 15h



По данным компьютерного прогноза соединение **1** может представлять интерес в качестве неопиоидного анальгетика. Комплексное исследование фотохимических превращений 2-арилтетразолов **2** и **3** в настоящее время выполняется в рамках совместной работы в Химико-технологическом институте ФГАОУ ВПО УрФУ им. Б.Н. Ельцина.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Комитета по науке республики Армения в рамках научного проекта № 20-53-05010 Arm_a/20RF-138.

Литература

[1] Ostrovskii, V.A.; Popova, E.A.; Trifonov, R.E. Tetrazoles. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 4th ed.; Black, D., Cossy, J.; Stevens, C., Eds.; Elsevier: Oxford, UK, 2022; Volume 6, pp. 182–232, doi: 10.1016/B978-0-12-818655-8.00131-1.

[2] Li, Z., Qian, L., Li, L., Bernhammer, J. C., Huynh, H. V., Lee, J.-S., & Yao, S. Q. Tetrazole Photoclick Chemistry: Reinvestigating Its Suitability as a Bioorthogonal Reaction and Potential Applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016; Volume 55(6), pp. 2002–2006; doi:10.1002/anie.201508104.

СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА С ЛИНКОМИЦИНОМ И ЦЕФАЗОЛИНОМ ДЛЯ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩИХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

М.В. Шумило^{1,2}, Г.А. Шмельмейстер¹, А.И. Мишанин¹, А.С. Головкин¹,
А.А. Спиридонова³, О.Я. Кулагина³

¹ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, улица Аккуратова, 2, Санкт-Петербург, 197341, РФ; ²СПбГЭТУ «ЛЭТИ», улица Профессора Попова, 5к5, Санкт-Петербург, 197022, РФ; ³ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, улица Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург, 197022, РФ; e-mail: shumilo.mischa@gmail.com

Наночастицы серебра (AgNP) - хорошее противомикробное средство, способное бороться с бактериями, вызывающими инфекции *in vitro* и *in vivo*. Органические оболочки усиливают антибактериальный эффект AgNP, например оболочка из хитозана [1] или альбумина. Объединение антимикробных пептидов с AgNP в композитный материал может создать новые свойства, такие как повышенная антибактериальная активность, более низкая цитотоксичность и хорошая стабильность в водном лекарственном препарате [2].

Химическая конъюгация функционализированных AgNP с обычно используемыми антибиотиками, такими как цефазолин (CEZ) и линкомицин (LCM) может приводить к взаимному усилению их эффективности. Целью работы был синтез наночастиц серебра и их конъюгация с CEZ и LCM, изучение физико-химических и биологических свойств полученных конъюгатов для проверки эффекта синергетического усиления антимикробного действия. Глутатион (GSH) и альбумин (Alb) соответственно использовали в качестве спейсеров для иммобилизации CEZ и LCM.

Таблица - Зоны задержки роста штаммов

Препарат	Зоны задержки роста (мм)				
	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	
Образец # 1—AgNP–Alb– LCN (стерильный раствор)	Контроль	9 *	9	9	9
	LCN**	50 ± 1	32 ± 1	35 ± 1	18 ± 1
	AgNP–Alb–LCN**	50 ± 1	32 ± 2	35 ± 2	12 ± 1
Образец # 2—AgNP–GSH– CEZ (стерильный раствор)	Контроль	9 *	9	9	9
	CEZ**	45 ± 1	41 ± 1	50 ± 1	9
	AgNP–GSH–CEZ**	45 ± 2	40 ± 2	48 ± 2	9

* Отсутствие микробной зоны задержки роста соответствует диаметру отверстия 9 мм.

** концентрация свободных антибиотиков в 2 раза больше концентрации конъюгатов.

50-нм AgNP были синтезированы путем химического восстановления с последующей функционализацией либо глутатионом (GSH, AgNPs-GSH), либо альбумином (Alb, AgNPs-Alb). Цефазолин (CEZ) или линкомицин (LCM) были конъюгированы с функциональными группами GSH (AgNPs-GSH-CEZ) или Alb (AgNPs-Alb-LCM) соответственно. AgNPs, AgNP-GSH, AgNP-Alb, AgNP-Alb-LCM проявляли минимальную гемолитическую активность, тогда как AgNPs-GSH-CEZ вызывали значительный гемолиз через 1 и 24 ч инкубации. Кроме того, как AgNPs-GSH-CEZ, так и AgNP-Alb-LCM продемонстрировали дозозависимое цитотоксическое действие на мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани человека, с несколько более выраженной цитотоксичностью у последних. Антимикробные эффекты AgNPs-GSH-CEZ и AgNP-Alb-LCM в отношении *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa* были значительно выше, чем эффекты свободных антибиотиков. Мы пришли к выводу, что конъюгация AgNP либо с CEZ, либо с LCM приводит к повышению антимикробной активности, что может способствовать снижению доз антибиотиков и ограничению их побочных эффектов.

Литература

[1] Ruiz, F.; Zavala-Alonso, N.V.; Lara, R.H.; Reyes-López, S.Y. Bovine Serum Albumin and Chitosan Coated Silver Nanoparticles and Its Antimicrobial Activity against Oral and Nonoral Bacteria. *J. Nanomater.* **2015**, *2015*, 420853, <https://doi.org/10.1155/2015/420853>.

[2] Xu, J.; Li, Y.; Wang, H.; Zhu, M.; Feng, W.; Liang, G. Enhanced Antibacterial and Anti-Biofilm Activities of Antimicrobial Peptides Modified Silver Nanoparticles. *Int. J. Nanomed.* **2021**, *16*, 4831–4846, <https://doi.org/10.2147/ijn.s315839>.

СУБСТРАТЫ НА ОСНОВЕ ТЕРМО- И pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ СОПОЛИМЕРОВ ИМИДАЗОЛА ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

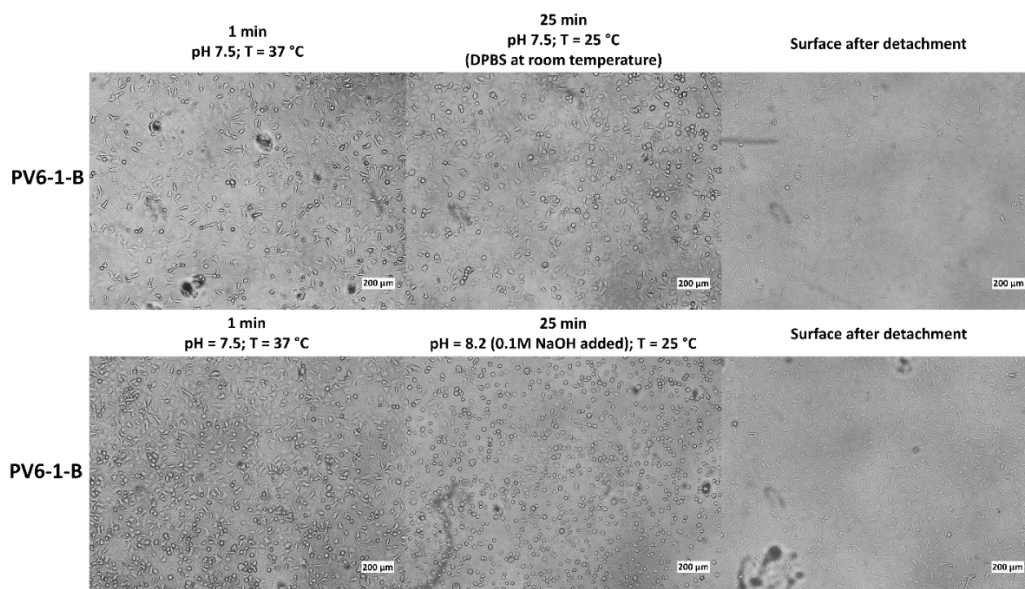
А.М. Савин¹, М.С. Стрелова²

¹Университет ИТМО, Кронверкский пр., д. 49, лит. А, г. Санкт-Петербург, 19701, Российская Федерация; e-mail: artmksvn@gmail.com

²Лимнологический институт, Сибирского отделения Российской Академии Наук, Улан-Баторская ул., 3, Иркутск, 664033, Российская Федерация;

Ранее нами были получены сополимеры на основе имидазола, чувствительные к изменению температуры и pH. Применение таких полимеров в культивировании клеток млекопитающих может стать новым шагом для термочувствительных полимеров в этой области. Такие полимеры способствуют более мягкому бесферментативному откреплению клеток от поверхности субстрата без повреждения поверхностных рецепторов, получению клеточных листов для трёхмерного культивирования, а также для клеточного сортирования [1-2]. В данной работе тестировался сополимер с разным отношением мономеров и разной толщиной покрытия на эпителиальной клеточной линии карциномы лёгкого A549. Сополимер PV6-1-B продемонстрировал хорошую клеточную адгезию к субстрату и не показал токсичности при длительном культивировании. Кроме того, клетки A549 оказались чувствительны к термо- и pH- лабильным свойствам полимера и продемонстрировали открепление в течение 25 минут (Рисунок 1).

Рисунок 1. Характеристики открепления клеток A549 в ответ на изменение температуры и pH от полимерных субстратов. PV6-1-B продемонстрировал значительное отслоение клеток в ответ на изменения температуры и pH на поверхности.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-24-00474).

Литература

- [1] Akiyama Y., Okano T. 2015. Temperature-responsive polymers for cell culture and tissue engineering applications. Switchable and Responsive Surfaces and Materials for Biomedical Applications: 203–233. DOI: 10.1016/b978-0-85709-713-2.00009-2
- [2] Kurashina Y., Hirano M., Imashiro Ch. et al. 2017. Enzyme-free cell detachment mediated by resonance vibration with temperature modulation. Biotechnology and Bioengineering 114(10): 2279–2288. DOI: 10.1002/bit.26361

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬУстные доклады

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2023	Страница
Абуова Жанар	4
Авдеев Дмитрий Викторович	5
Аверков Максим Александрович	6
Алферова Вера Александровна	7
Амозова Вера Игоревна	8
Бабенко Александра Николаевна	9
Баев Дмитрий Сергеевич	10
Байков Сергей Валентинович	11
Бакулин Дмитрий Александрович	12
Бакулина Ольга Юрьевна	13
Балакин Константин Валерьевич	14
Балакина Анастасия Александровна	15
Барсегян Яна Артуровна	16
Белоглазова Юлия Александровна	17
Белякова Юлия Юрьевна	18
Божкова Светлана Анатольевна	19
Бойко Светлана Андреевна	20
Боярский Вадим Павлович	21
Бурмистров Владимир Владимирович	22
Вацадзе Сергей Зурабович	23
Верещагин Анатолий Николаевич	24
Видякина Александра Александровна	25
Винокуров Андрей Денисович	26
Вихляева Виктория Анатольевна	27
Волкова Юлия Алексеевна	28
Волобуева Александрина Сергеевна	29
Выштакалюк Александра Борисовна	30
Горина Дарья Сергеевна	31
Горшкова Марина Юрьевна	32
Григорьева Татьяна Алексеевна	33
Гуляк Евгений Леонидович	34
Данагулян Геворг Грачевич	35
Демидов Виктор Николаевич	36

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2023	Страница
Дмитриенко Марина Александровна	37
Дубашинская Наталья Владимовна	38
Евменов Константин Сергеевич	39
Егорова Анастасия Валерьевна	40
Еремин Сергей Александрович	41
Ермакова Екатерина Андреевна	42
Ефимова Светлана Сергеевна	43
Зеленцова Мария Валерьевна	44
Земская Анастасия Сергеевна	45
Земскова Вероника Андреевна	46
Зильберг Руфина Алексеевна	47
Иванов Сергей Михайлович	48
Иванова Анастасия Юрьевна	49
Иванова Дарья Викторовна	50
Кабанов Дмитрий Сергеевич	51
Калюта Татьяна Юрьевна	52
Каракозова Марина Викторовна	53
Карлинский Богдан Янович	54
Кирсанов Виктор Юрьевич	55
Клюшова Любовь Сергеевна	56
Коврижина Анастасия Руслановна	57
Козлов Сергей Александрович	58
Коржиков-Влах Виктор Александрович	59
Коржикова-Влах Евгения Георгиевна	60
Королев Дмитрий Владимирович	61
Королёва Полина Игоревна	62
Коршун Владимир Аркадьевич	63
Кошенскова Ксения Андреевна	64
Краснов Виктор Павлович	65
Кривовичева Василиса Сергеевна	66
Курбангалиева Альмира Рафаэловна	67
Куропаткина Татьяна Анатольевна	68
Лагунин Алексей Александрович	69
Лапа Сергей Анатольевич	70

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2023	Страница
Ластовка Анастасия Валерьевна	71
Левит Мария Леонидовна	72
Левшин Игорь Борисович	73
Лейченко Елена Владимировна	74
Лидер Елизавета Викторовна	75
Луценко Ирина Александровна	76
Макаров Дмитрий Александрович	77
Максименко Александр Васильевич	78
Масамрех Рами Ахмад	79
Медведев Олег Стефанович	80
Миколайчук Ольга Владиславовна	81
Мокров Григорий Владимирович	82
Мосевицкий Марк Исаакович	83
Мосина Анна Алексеевна	84
Мухаметова Лилия Инилевна	85
Никитин Евгений Николаевич	86
Нилов Дмитрий Константинович	87
Образцова Надежда Александровна	88
Окладников Илья Владимирович	89
Оленников Даниил Николаевич	90
Осипов Василий Николаевич	91
Осипова Виктория Павловна	92
Ословский Владимир Евгеньевич	93
Островский Владимир Аронович	94
Остроглядов Евгений Сергеевич	95
Остроумова Ольга Сергеевна	96
Панов Алексей Александрович	97
Парамонова Полина Сергеевна	98
Парфенова Людмила Вячеславовна	99
Перлович Герман Леонидович	100
Покровский Вадим Сергеевич	101
Половинкина Мария Александровна	103
Попугаева Елена Александровна	104
Поройков Владимир Васильевич	105

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2023	Страница
Порфирьева Анна Вениаминовна	106
Посвятенко Александра Викторовна	107
Проскурнина Елена Васильевна	108
Пустогаров Николай Андреевич	109
Рахимов Кайролла Дюсенбаевич	110
Рогожин Евгений Александрович	111
Рубцова Светлана Альбертовна	112
Рязанова Татьяна Константиновна	113
Саватеев Константин Валерьевич	114
Сайгитбаталова Елена Шириповна	115
Самодурова Наталья Юрьевна	116
Севостьянова Надежда Тенгизовна	117
Сегиди Олег Олегович	118
Селищева Алла Анатольевна	119
Сербин Александр Владимирович	120
Сеферян Мэри Андрониковна	121
Симонова Юлия Александровна	122
Синегубова Екатерина Олеговна	123
Синицына Екатерина Сергеевна	124
Смирнова Анна Вячеславна	125
Смолянинов Иван Владимирович	126
Солдатова Юлия Валериевна	127
Судариков Денис Владимирович	128
Сулова Евгения Викторовна	129
Сухачёв Владислав Сергеевич	130
Терес Юлия Борисовна	131
Титов Владимир Юрьевич	132
Трибулович Вячеслав Генрихович	133
Трубчанина Юлия Александровна	134
Туманов Юрий Васильевич	135
Тюренков Иван Николаевич	136
Тюрин Антон Павлович	137
Ураков Григорий Владимирович	138
Усачев Константин Сергеевич	139

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2023	Страница
Федонников Александр Сергеевич	140
Федотова Юлия Олеговна	141
Филиппова Татьяна Андреевна	142
Фомина Юлия Андреевна	143
Хабибрахманова Алсу Мунавировна	144
Халикова Дарья Александровна	145
Хафизова Айгуль Зульфаровна	146
Хвостов Михаил Владимирович	147
Хмелевская Екатерина Алексеевна	148
Храмчихин Андрей Владимирович	149
Чекменева Анна Александровна	150
Черепанов Илья Александрович	151
Черногор Любовь Ивановна	152
Чингизова Екатерина Александровна	153
Шашурин Денис Александрович	154
Шевченко Михаил Игоревич	155
Шестопалова Наталия Борисовна	156
Ширинян Маринэ Эдгаровна	157
Юхин Юрий Михайлович	158
Ярёменко Иван Андреевич	159

Постерные доклады

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2023	Страница
Абзианидзе Виктория Вадимовна	161
Авдеев Дмитрий Викторович	162
Аксенова Надежда Анатольевна	163
Александрова Людмила Александровна	164
Аль Шейх Валаа	165
Андров Сергей Валерьевич	166
Бабенко Александра Николаевна	167
Бакулин Дмитрий Александрович	168
Баравиков Дмитрий Евгеньевич	169
Баранова Анна Александровна	170
Баташев Сергей Александрович	171, 172

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2023	Страница
Блинкова Анна Андреевна	173
Богаченков Александр Сергеевич	174
Бурмистров Владимир Владимирович	175
Бурмистрова Дарья Александровна	176
Васина Янина Александровна	177
Виноградова Любовь Владимировна	178
Волобуева Александрина Сергеевна	179
Выштакалюк Александра Борисовна	180
Гамалей Светлана Георгиевна	181, 182
Гершкович Карина	183
Гордина Екатерина Михайловна	184
Грибова Елена Дмитриевна	185
Григорьева Татьяна Алексеевна	186
Гринёв Вячеслав Сергеевич	187
Даниленко Надежда Викторовна	188
Данилов Дмитрий Владимирович	189
Джужа Аполлинария Юрьевна	190
Дубашинская Наталья Вадимовна	191
Евтушенко Диана Николаевна	192
Еремченко Артем Евгеньевич	193
Желонкина Юлия Валерьевна	194
Журавлев Александр Михайлович	195
Заварзин Игорь Викторович	196
Заправдина Дарья Михайловна	197
Зильберг Руфина Алексеевна	198
Земская Анастасия Сергеевна	199
Иванова Виктория Валерьевна	200
Калганова Наталия Владимировна	201
Каляев Михаил Владимирович	202
Килимник Вячеслав Александрович	203, 204
Китушина Екатерина Витальевна	205, 206
Клюшова Любовь Сергеевна	207
Князев Вадим Витальевич	208

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2023	Страница
Колумбет Анастасия Дмитриевна	209
Комарова Кристина Юрьевна	210
Кордюкова Анна Павловна	211
Коротаева Александра Алексеевна	212
Котова Юлия Олеговна	213
Криворотов Денис Викторович	214
Кропотова Екатерина Сергеевна	215
Кузнецов Никита Александрович	216
Лабутин Дмитрий Владимирович	217
Лупанова Ирина Александровна	218
Мальшева Анна Олеговна	219
Мельниченко Василий Эрикович	220
Морозов Артем Алексеевич	221
Мухин Евгений Максимович	222
Невская Алиса Александровна	223
Новикова Дарья Сергеевна	224
Орлов Андрей Владимирович	225
Осокин Владимир Сергеевич	226
Парамонова Полина Сергеевна	227
Полетаева Дарья Александровна	228, 229
Понькина Дарья Андреевна	230
Потапова Анастасия Павловна	231
Проскурнина Елена Васильевна	232
Раскильдина Гульнара Зинуровна	233, 234
Романихин Филипп Игорьевич	235
Русанова Татьяна Юрьевна	236, 237
Сайбель Ольга Леонидовна	238
Салман Али	239
Самойлова Елена Виленовна	240
Самыгина Валерия Ролановна	241
Сапожникова Ксения Андреевна	242
Севостьянова Надежда Тенгизовна	243
Сербин Александр Владимирович	244

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2023	Страница
Сидоров Евгений Александрович	245
Смирнова Анна Вячеславна	246
Соколова Анастасия Сергеевна	247
Солдатова Юлия Валериевна	248
Соловьева Анна Борисовна	249
Солодовникова Татьяна Александровна	250
Сохранева Вера Александровна	251
Степанова Мария Анатольевна	252, 253
Супонина Дарья Сергеевна	254
Терес Юлия Борисовна	255
Тищенко Елизавета Алексеевна	256
Трибулович Вячеслав Генрихович	257
Турсунов Исломжон Уктамжонович	258
Уварова Марина Александровна	259
Улащик Егор Александрович	260
Ульянова Юлия Вячеславовна	261
Фадеева Вероника Ильинична	262
Фицев Игорь Михайлович	263
Хабибрахманова Алсу Мунавировна	264
Хасханова Иман Магомедовна	265
Хохлова Ольга Анатольевна	266
Цейликман Вадим Эдуардович	267
Цивань Дарья Андреевна	268
Чекменева Анна Александровна	269
Шадрин Илья Алексеевич	270
Шамагсумова Резеда Вакифовна	271
Шамрицкая Дарья Сергеевна	272
Шарапов Айнур Диньмухаметович	273
Шерварли Светлана Анатольевна	274
Ширинян Маринэ Эдгаровна	275
Шманёва Н. Т.	276
Шумило Михаил Викторович	277
Савин Артемий Михайлович	278

**Программный комитет Восьмой Междисциплинарной конференции
«Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и
Фармакологии»
(МОБИ-ХимФарма2023)**

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

Коршун Владимир Аркадьевич, доктор химических наук, Институт
биоорганической химии им. М.М.Шемякина и
Ю.А.Овчинникова

Краснов Виктор Павлович, доктор химических наук, профессор, Институт
органического синтеза им. И.Я. Постовского
УрО РАН

Покровский Вадим Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ

Поройков Владимир Васильевич, член-корреспондент РАН, доктор
биологических наук, профессор, Научно-
исследовательский институт биомедицинской
химии имени В.Н. Ореховича

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

Восьмая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» – МОБИ-ХимФарма2023 проводится в период 24.04.2023–27.04.2023. МОБИ-ХимФарма2023 организована *Российским национальным исследовательским медицинским университетом имени Н.И. Пирогова и Российским государственным педагогическим университетом имени А.И. Герцена*. Соорганизатором МОБИ-ХимФарма2023 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.

Председатели Организационного комитета МОБИ-ХимФарма2023:
д.х.н. Кудрявцев Константин Викторович (Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, kudryavtsev@mobi-chem.org)

д.х.н. Макаренко Сергей Валентинович, (Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена)

Адрес сайта конференции в сети Интернет www.mobi-chem.org .

Издательство «Перо»
109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29–33, стр. 27, ком. 105
Тел.: (495) 973–72–28, 665–34–36
Подписано в печать 07.04.2023. Формат 60×90/16.
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 18. Тираж 286 экз. Заказ 316.
Отпечатано в ООО «Издательство «Перо»