

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

**Санкт-Петербург, Российская Федерация**

**22-24 апреля 2025 года**

УДК 54+615  
ББК 24+52.8я43  
С23

Сборник тезисов докладов Десятой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – С-Пб. : ООО «Сборка», 2025. – 196 с. Подписано в печать 10.04.25; Формат 60х90х1/16; Усл. печ. л. 12,25; тираж 200 экз.; Заказ № 33 ISBN 585-2-63103-5  
Отпечатано в типографии ООО "Сборка"; 192007, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, дом 64, корпус 2

Взаимодействие и сотрудничество отечественных научных организаций в современных условиях является важным фактором устойчивого социально-экономического развития страны. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года, определяющая основные направления государственной политики в сфере развития отечественной фармацевтической промышленности, направлена на разработку и внедрение новых лекарственных средств, ускорение научно-технологического развития, увеличение количества организаций, внедряющих технологические инновации. МОБИ-ХимФарма рассматривает новейшие достижения химических, биологических и медицинских наук, востребованные в фармацевтических и фармакологических исследованиях и разработках, определяет важность междисциплинарных аспектов при создании инновационных лекарственных средств и медицинских изделий. В аналитическом обзоре "Российская фармацевтическая отрасль в горизонте 2030", подготовленном Российским биофармацевтическим кластером "Северный", Междисциплинарная конференция МОБИ-ХимФарма признана авторитетным российским форумом по тематике разработки лекарств. Программа МОБИ-ХимФарма2025 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-ХимФарма2025.

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

ISBN 585-2-63103-5

© МОБИ-ХимФарма, 2025

## **УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ**

# ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ГИДРОГЕЛИ НА ОСНОВЕ ПЛЮРОНИКОВ F127 И F68 ДЛЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕФЛУНОМИДА

Агафонов М.А., Никитина М.Г., Терехова И.В.

*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук  
153045, г. Иваново, ул. Академическая, 1; email: ama@isc-ras.ru*

В настоящее время медикаментозное лечение ревматоидного артрита основано на применении препаратов для перорального и парентерального введения. Однако эффективность таблетированных форм лекарств ограничена особенностями транспорта через ЖКТ, тогда как внутривенные инъекции имеют короткий период полувыведения и неудобны для пациентов [1]. Это вызывает необходимость разработки новой системы целенаправленной доставки противоревматических лекарственных соединений с пролонгированным высвобождением. Перспективным походом является получение «умных» гидрогелей, процесс гелеобразования которых инициируется под действием стимула, например физиологической температуры, а полимерная матрица может стабилизировать скорость поступления лекарств в организм [2]. Подобными свойствами обладают термообратимые гидрогели на основе плуроники – блок-сополимеров полиэтиленоксида и полипропиленоксида. В водных растворах плуроники образуют мицеллы, способные к солюбилизации гидрофобных лекарств, что является преимуществом использования данных сополимеров [3]. В качестве объекта исследования был выбран один из наиболее известных противоревматических препаратов – лефлуномид. Он присутствует на фармацевтическом рынке только в таблетированной форме и имеет низкую растворимость в воде [4].

Исходя из этого, целью данной работы было получение и исследование термочувствительных гидрогелей на основе плуроники в качестве контролируемой системы доставки лефлуномида. Для получения гидрогелей за основу был выбран плуроник F127, который проявляет наибольшую эффективность солюбилизации лефлуномида. Было показано, что гидрогели F127, содержащие от 14 до 16 мас.% полимера, имеют температуру золь-гель перехода близкую к физиологической, однако данные гидрогели демонстрируют быстрое высвобождение лекарства. Для достижения контролируемого высвобождения лефлуномида были получены композитные гидрогели на основе двух плуроники: F127 и F68. Введение более гидрофильного плуроники F68 позволило варьировать температуру золь-гель перехода и структурно-механические свойства гелей. Состав композитов был оптимизирован для достижения пролонгированного высвобождения лефлуномида в условиях организма.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-73-00323, <https://rscf.ru/project/24-73-00323/>*

## Литература

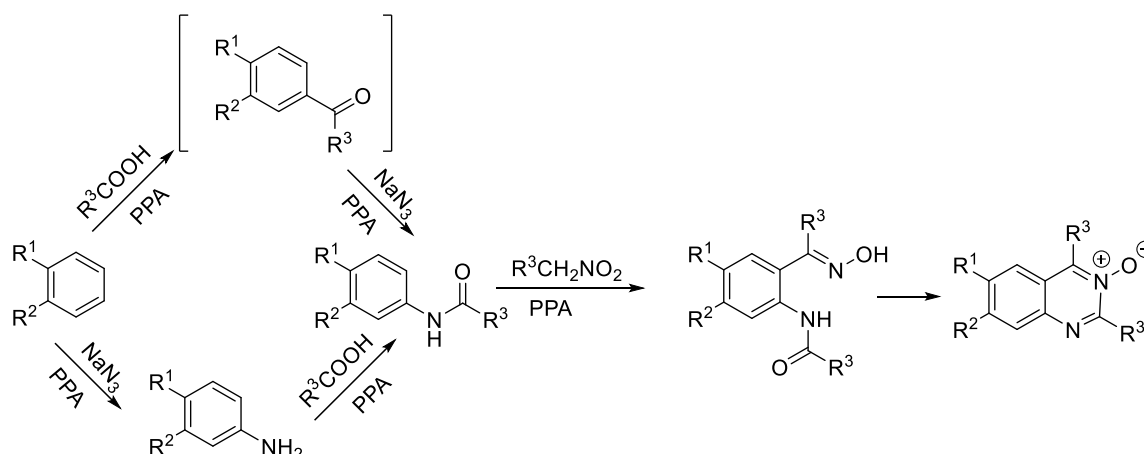
- [1] A.-F. Radu, S.G. Bungau // Cells. – **2021**. – Vol. 10. – N. 11. – P. 2857.
- [2] A. Bordbar-Khiabani, M. Gasik // Int. J. Mol. Sci. – **2022**. – Vol. 23. – N. 7. – P. 3665.
- [3] A. Naharro-Molinero, M.A. Caballo-Gonzalez, F.J. de la Mata, S. Garcia-Gallego // Pharmaceutics. – **2022**. – Vol. 14. – N. 12. – P. 2628.
- [4] J. Cadden, W.T. Klooster, S.J. Coles, S. Aitipamula // Cryst. Growth Des. – **2019**. – Vol. 19. – N. 7. – P. 3923-3933.

# ONE-POТ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ 4-МЕТИЛ-2-АЛКИЛХИНАЗОЛИН-N-ОКСИДОВ ПУТЕМ КАСКАДА РЕАКЦИЙ ЭЛЕКТРОНООБОГАЩЕННЫХ АРЕНОВ С ПЕРВИЧНЫМИ НИТРОАЛКАНАМИ

Аксенов Д.А., Гришин И.Ю., Аксенов А.В., Аксенов Н.А., Леонтьев А.В.

Химический Факультет, Северо-Кавказский Федеральный Университет, 1а ул. Пушкина,  
355017 Ставрополь, Россия  
daksenovncfu@gmail.com

В нашей лаборатории показана возможность одnoreакторной двухстадийной последовательности реакций, приводящая к производным 2,4-диалкилхиназолин-3-оксида. Данный процесс протекает через первоначальное с образование анилидов *in situ*, путем ацетиламидирования электронообогащенных аренов первичными нитроалканами в полифосфорной кислоте. Последующее ацилирование нитрозтаном приводит к образованию соответствующих оксимов, которые реагируют с соседним, ранее введенным *o*-анилидным фрагментом, с образованием целевого циклического *N*-оксида. Также были исследованы возможности получения *N*-окисей хинозалинов комбинацией реакций аминирования азидом натрия/ацилирования и ацилирования/реакции Шмидта с реакцией с алифатическими нитросоединениями в среде ПФК.



Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-73-01025,  
<https://rscf.ru/project/23-73-01025/>



# ВЛИЯНИЕ АРГИНИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ СОЛЮБИЛИЗИРОВАННЫХ ПЛЮРОНИКАМИ ХЛОРИНОВЫХ И НЕПОРФИРИНОВЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

Н.А. Аксенова<sup>1,2</sup>, А.С. Курьянова<sup>1</sup>, В.В. Кардунян<sup>1</sup>, О.В. Садыкова<sup>1</sup>,  
М.А. Савко<sup>1</sup>, И.В. Шершнев<sup>1</sup>, А.Б. Соловьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова  
Российской академии наук, ул. Косыгина, г. Москва, 119991, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Институт регенеративной медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Большая  
Пироговская ул., 2, стр. 4, г. Москва, 119435, Российская Федерация; e-mail: [naksenova@mail.ru](mailto:naksenova@mail.ru)

Метод фотодинамической терапии, ФДТ, заключается в фотодеградации патологических тканей, содержащих фотосенсибилизатор (ФС), под действием синглетного кислорода,  $^1\text{O}_2$ , который генерируют ФС при их фотовозбуждении. В настоящее время ФДТ применяют при лечении ран различной этиологии [1]. Причем антибактериальная фотодинамическая терапия, АФДТ (фотоинактивация бактерий), становится альтернативой антибиотикотерапии, поскольку бактерии приобрели резистентность в отношении большого количества современных антибиотиков и бактерицидных средств. В последнее время в качестве ФС для АФДТ все чаще используют красители, в частности, метиленовый синий, МС, и бенгальский розовый, БР, так как указанные фотосенсибилизаторы проявляет высокую активность при лечении бактериальных инфекций кожи и мягких тканей. Кроме того, использование в таких системах амфифильных полимеров (АП) и биологически активных соединений позволяет усилить их терапевтическую активность. Так, ранее было показано, что использование динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ), являющихся источником оксида азота, и амфифильных полимеров (плюроники F127 и поливинилпирролидона, ПВП), снижающего геморрагические реакции, в сеансах АФДТ при лечении модельных ран у животных позволяет повышать функциональную активность фотосенсибилизирующих полимерных систем (ускоряет заживление ран) [2]. Однако известно, что ДНКЖ в растворах нестабилен. Решением проблемы нестабильности ДНКЖ может стать использование в таких ФС-системах других источников оксида азота, в частности, аргинина (Арг). Кроме того, аргинин интересен тем, что, являясь основной структурной единицей большинства бактерицидных пептидов, обеспечивает сильное связывание пептидов с мембранами бактерий и нарушение их нормального функционирования, тем самым определяя бактерицидность таких пептидов.

В данной работе исследована возможность использования аргинина в качестве биологически активной добавки, повышающей функциональную активность солюбилизованных и несолубилизованных ФС в фотодинамических процессах. В частности, выявлено влияние аминокислоты аргинина на фотосенсибилизирующие свойства ряда фотосенсибилизаторов: фотодитазина, хлорина еб, бенгальского розового и метиленового синего в отсутствие и в присутствии амфифильных полимеров ПВП и плюроники F108.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-43-00084).*

## Литература

- [1] Solovieva A.B., Rudenko T.G., Shekhter A.B., et al. // Photochem. Photobiol., B: Biology – 2020 – Vol. 210 – № 111954.
- [2] O.V. Sadykova, N.A. Aksanova, N.N. Glagolev, et al. // Laser Phys. – 2023 – Vol. 33 – № 046201.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ $\beta$ -ЭСЦИНА С ТРАНСМЕМБРАННЫМ ДОМЕНОМ Е-БЕЛКА SARS-COV-2 В ЛИПИДНОЙ МЕМБРАНЕ

Арбузова М. А., Селютин О. Ю., Поляков Н. Э.

*Институт химической кинетики и горения им В. В. Воеводского СО РАН  
630090, Россия, Новосибирск, Институтская ул., 3; e-mail: [m.arbuzova1@q.nsu.ru](mailto:m.arbuzova1@q.nsu.ru)*

Эсцин является природной смесью тритерпеновых сапонинов, извлекаемых из семян конского каштана. Основным активным компонентом является  $\beta$ -Эсцин. Имеются данные о противовирусной активности эсцина, в том числе в отношении вируса SARS-CoV. Механизмом противовирусного действия считается ингибирование проникновения вирусной частицы в мембрану клетки-хозяина [1]. SARS-CoV-2 относится к оболочечным вирусам, проникающим в клетку-носитель путем слияния липидной оболочки вируса с мембраной клетки-хозяина и последующим выходом вирусной частицы внутрь клетки [2]. Е-белок является оболочечным структурным белком, входящим в состав частицы коронавируса. Е-белок участвует в сборке вирусной частицы. В отсутствии Е-белка проникновение вирусной частицы в клетку значительно снижается. Е-белок, в частности, его трансмембранный домен (ETM), обладает высокой степенью консервативности и эволюционирует значительно медленнее, чем другие белки [2].

Трансмембранный домен Е-белка SARS-CoV-2 использовали для изучения липидопосредованного влияния эсцина на оболочечный белок коронавируса. В качестве модели липидной мембраны использовались малые изотропные липидные бицеллы DHPC/DMPC. Исследование производилось методом ЯМР спектроскопии с ядерным эффектом Оверхаузера (NOESY). Обнаружено, что эсцин и трансмембранный домен Е-белка встраиваются в липидный бислой. Показано, что наличие эсцина приводит к более глубокому погружению остатка фенилаланина ETM в гидрофобную область. Было изучено влияние липидного состава (наличие холестерина, заряженных липидов) на локализацию молекул. Было также изучено влияние эсцина на локализацию ETM в присутствии 1,2-димиристоил-sn-глицеро-3-фосфо-L-серина (DMPS). В присутствии DMPS эсцин меняет свою локализацию, его фрагменты могут находиться как в гидрофильной, так и в гидрофобной области. Пептид ETM в присутствии DMPS фрагментом фенилаланина локализован преимущественно в гидрофильной области. В присутствии эсцина пептид перемещается между гидрофильной и гидрофобной областью. Помимо этого, было обнаружено наличие взаимодействия между эсцином и трансмембранным доменом Е-белка.

## Литература

- [1] D. Mieres-Castro, F. Mora-Poblete// *Pharmaceutics*, 2023, 15, 1 - 35.
- [2] P. A. Kononova, O. Y. Selyutina, V. V. Fomenko, N. F. Salakhutdinov, N. E. Polyakov// *Archives of Biochemistry and Biophysics.*, 2024, 758, 1 - 9.



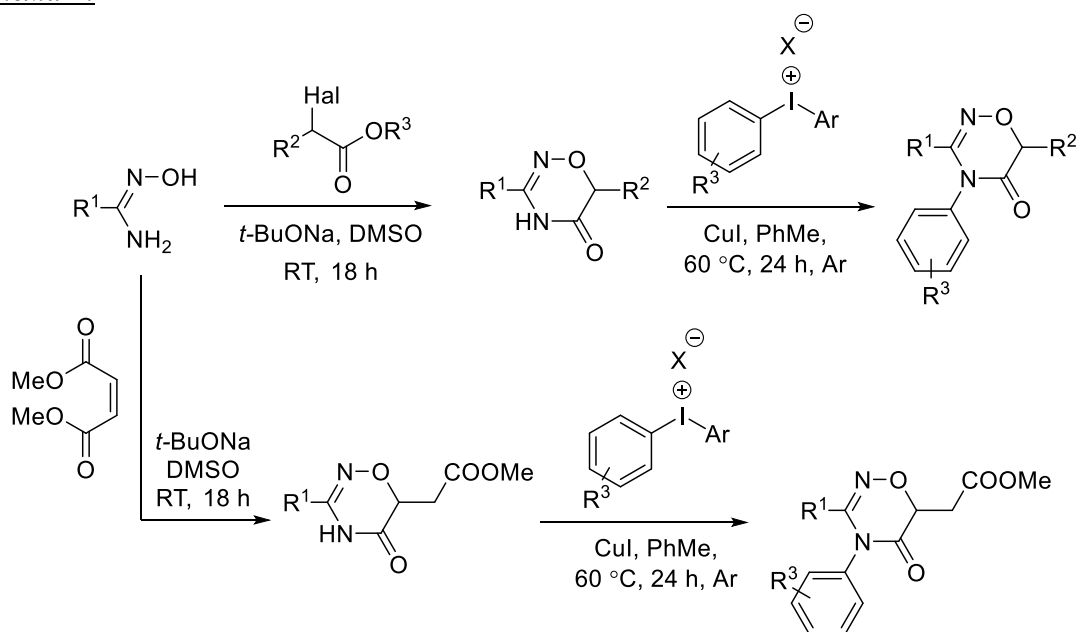
# СИНТЕЗ 1,2,4-ОКСАДИАЗИН-5(6Н)-ОНОВ И ИХ N-АРИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Байков С.В.,<sup>1</sup> Преснухина С.И.,<sup>1</sup> Шетнев А.А.,<sup>2</sup> Боярский В.П.<sup>1</sup>

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

1,2,4-Оксадiazин-5(6H)-оны представляют собой класс гетероциклических соединений, чей терапевтический потенциал изучен лишь поверхностно. Это связано с двумя основными факторами. Во-первых, создание данного гетероциклического фрагмента требует жестких условий, что ограничивает возможности выбора функциональных групп в положении 3. Во-вторых, набор методов модификации 1,2,4-оксадiazинонов крайне ограничен. В частности, отсутствуют методы прямого N-арилирования 1,2,4-оксадiazинонов. Мы последовательно разрешили эти проблемы. Сначала продемонстрировали возможность формирования 1,2,4-оксадiazинонового цикла при комнатной температуре с использованием *t*-BuONa в ДМСО, а затем разработали метод прямого N-арилирования с применением диарилиодониевых солей [1,2].

Схема 1.



Кроме того, серия синтезированных N-незамещённых 1,2,4-оксадiazинонов была протестирована на ингибиторную способность в отношении обеих форм моноаминоксидазы (MAO-A и MAO-B). В результате был идентифицирован ряд селективных обратимых ингибиторов MAO-B.

## Литература

- [1] S.I. Presnukhina, V.D. Kotlyarova, A.A. Shetnev, S.V. Baykov, R. Turmanov, N. Appazov, R. Zhapparbergenov, L. Zhussupova, N. Togyzbayeva, S.J. Cloete, M.K. Korsakov, V.P. Boyarskiy, A. Petzer, J.P. Petzer // *Molecules* – **2024**. – Vol 29(23). – 5550.  
[2] S.I. Presnukhina, M.V. Tarasenko, K.K. Geyl, S.O. Baykova, S.V. Baykov, A.A. Shetnev, V.P. Boyarskiy // *Molecules* – **2022**. – Vol. 27. – 7508.

# НАЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА БИОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА – ИСТОРИЯ, УСТРЕМЛЕННАЯ В БУДУЩЕЕ

К.В. Балакин, А.А. Иващенко

*Группа компаний ХимРар, ЦВТ «ХимРар», ул. Рабочая, д. 2а, к. 1, г. Химки, Московская область, 141401, Российская Федерация; e-mail: [kbalakin@chemrar.ru](mailto:kbalakin@chemrar.ru)*

Биоскрининг является закономерным следствием научно-технического прогресса в химии и биологии. Родоначальником этой стратегии принято считать Нобелевского лауреата П. Эрлиха, который синтезировал и испытал на зараженных спирохетой кроликах более 600 новых веществ, открыв противосифилисный препарат сальварсан. Первый массовый индустриальный скрининг был осуществлен в 1920–30-х годах в Германии, что привело к появлению противомаларийных препаратов плазмохин и хлорохин. С середины XX века и вплоть до наших дней скрининговые подходы стали основными при поиске новых хемотипов лекарственных соединений.

Россия обладает собственным уникальным опытом в этой сфере. В 1970–80-е годы акад. Л.А. Пирузян предпринял попытку реализации концепции потокового комбинированного иерархического скрининга. Впервые в мире было налажено массовое исследование фармакологически значимых свойств всех соединений, синтезируемых в СССР. Этот эксперимент опередил свое время и, к сожалению, не получил должного развития. В постсоветское время вопрос о создании Национальной сети биоскрининга поставили акад. Н.С. Зефилов, а также его ученик и последователь акад. С.О. Бачурин, организовавшие в середине 2000-х годов консорциум «Орхимед» («Органическая химия для медицины»), объединивший ряд профильных академических институтов для проведения скрининговых исследований. В эти и последующие годы негосударственные компании создают в стране масштабные скрининговые библиотеки химических соединений, с тех пор активно востребованные мировой фармотраслью. Например, группа компаний ХимРар сегодня обладает собственной коллекцией из более чем 1,6 млн соединений. К сожалению, уникальные заделы отечественной химической школы мало что дают нашей стране, поскольку в ней по-прежнему отсутствуют условия для систематических исследований собственных соединений на актуальные виды биологической активности. Технологический суверенитет России в лекарственной сфере находится сегодня под серьезной угрозой, и поэтому создание таких условий является настоятельным требованием времени.

Национальная система биоскрининга будет основана на а) передовых инструментах рационального компьютерного профилирования химического и биологического пространства на основе алгоритмов искусственного интеллекта и б) сети высокотехнологичных биолaborаторий, проводящих скрининговые исследования на релевантных тест-системах. В соответствии с современным подходом, будут исследоваться не только большие библиотеки разнообразных веществ, но и компактные дизайнерские мишень-фокусированные ряды. Сетецентричная инфокоммуникационная архитектура обеспечит оптимальные решения в управлении проектами и распределении ресурсов. Объектами исследований будут как уже имеющиеся, так и вновь создаваемые ряды соединений от университетских и академических центров, а также индустриальных компаний; особую роль способны сыграть проектно-образовательные конвейеры университетов. Эффективные консолидирующие принципы взаимодействия всех этих структур позволят вести систематическую деятельность по рациональному освоению создаваемого в стране химического и биологического разнообразия в соответствии с потребностями российского и мирового здравоохранения. Будут обеспечены механизмы трансляции результатов работы инновационного конвейера в клиническую, производственную и рыночную сферы. Ключевым результатом станет смена модели некоординированных усилий отечественных научных коллективов, подогреваемых лишь наукометрическим допингом, на интегративный сетецентричный подход, который обеспечит научные прорывы, а также технологический суверенитет России в лекарственной сфере.

# СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДОКСИНА И ФУМАРОВОЙ КИСЛОТЫ - АКТИВАТОРОВ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NRF2

А.А. Балакина, В.И. Амозова, Т.С. Ступина, В.А. Мумятова, А.Д. Подгурская,  
С.Я. Гадомский

ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН, просп. Акад. Семенова, 1,  
г. Черноголовка, 142432, Российская Федерация; e-mail: [balakina@icp.ac.ru](mailto:balakina@icp.ac.ru)

Белок Nrf2 является редокс-чувствительным фактором транскрипции и 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 в развитии различных патологий, в том числе заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Задача данного исследования состояла в создании нового типа кардиопротекторных соединений – активаторов Nrf2 на основе производных пиридоксина, а также изучении их биологической активности *in vitro*. Новый подход состоит в получении соединений путём различных сочетаний молекул, обладающих антиоксидантными свойствами и свойствами активатора Nrf2. Впервые производные пиридоксина исследованы как активаторы Nrf2 для создания на их основе кардиопротекторных лекарственных средств.

Были получены новые гибридные соединения, а именно производные пиридоксина, эпигида, морфолина и фумаровой кислоты. Впервые предложен новый метод синтеза солей пиридоксина и дикарбоновых кислот, который состоит из двух этапов: 1) предварительная генерация свободного пиридоксина из гидрохлоридной формы путём его обработки раствором триэтиламина в хлороформе; 2) проведение реакции пиридоксина с дикарбоновой кислотой в специально подобранной смеси растворителей (толуол, метанол и ДМСО), из которой по ходу реакции постепенно выпадает целевой продукт реакции, что существенно упрощает процесс его выделения. Полученные соединения являются водорастворимыми в отличие от самой фумаровой кислоты и ее эфиров, что существенно упрощает их использование в биомедицине.

В экспериментах *in vitro* определено, что все синтезированные соединения являются низкотоксичными для клеток различных типов, включая кардиомиоциты, что позволяет проводить их дальнейшее изучение в качестве цито- и кардиопротекторов. Проведенный анализ структура-активность выявил, что уменьшение количества гидроксильных групп в структуре соединений снижает их антиоксидантную активность, а эффективность соединения как активатора Nrf2 зависит не только от присутствия фумаровой кислоты, но и от структуры оксиароматического фрагмента молекулы.

На основе полученных данных выявлено соединение лидер - ди(3-гидрокси-4,5-бис(гидроксиметил)-2-метилпиридиний) фумарат, который является эффективным активатором транскрипционного фактора Nrf2 и проявляет цитопротекторную и антиоксидантную активность *in vitro*, в том числе на модели кардиомиоцитов. Данное соединение вызывало увеличение уровня экспрессии Nrf2 как на уровне транскрипции гена, так и на уровне биосинтеза белка, а также значительно усиливало ядерную транслокацию Nrf2, что приводило к повышению экспрессии цитопротекторных генов антиоксидантной системы.

Уникальные свойства нового производного пиридоксина и фумаровой кислоты как активатора транскрипционного фактора Nrf2 делают его перспективным соединением для создания новых цито- и кардиопротекторных лекарственных средств.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-23-00384, <https://rscf.ru/project/24-23-00384/>.

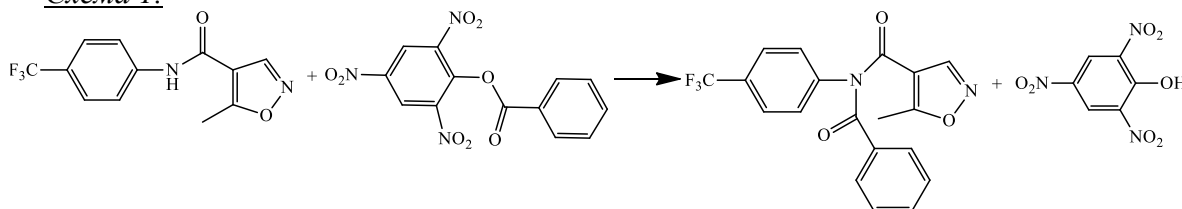
# РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ЛЕФЛУНОМИДА И СУЛЬФАСАЛАЗИНА В РЕАКЦИИ БЕНЗОИЛИРОВАНИЯ

К.А. Батурова, Т.П. Кустова

ФГБОУ ВО "Ивановский государственный университет", ул. Ермака, д. 39, г.Иваново, 153025, Российская Федерация; e-mail: [baturova2001@list.ru](mailto:baturova2001@list.ru)

Лефлуномид и сульфасалазин относятся к группе противовоспалительных лекарственных препаратов, которые используются для лечения аутоиммунных заболеваний, в основном ревматоидного артрита. В настоящее время исследователи повышают биодоступность данных лекарственных препаратов с целью улучшения их биофармацевтических свойств. Одним из подходов к решению этой задачи является получение функциональных производных молекул лефлуномида и сульфасалазина. Оптимизация условий синтеза производных этих соединений предполагает комплексное исследование кинетики и механизма реакций с участием лефлуномида и сульфасалазина. В настоящей работе была изучена кинетика реакций лефлуномида и сульфасалазина с пикрилбензоатом в растворителе вода – 1,4-диоксан.

Схема 1.



Скорость бензоилирования лефлуномида (схема 1) была исследована спектрометрическим методом на приборе СФ-56, который снабжен термостатирующей ячейкой для кювет ( $\lambda = 400$  нм). Реакция протекала в условиях псевдопервого порядка, при этом концентрация лефлуномида была значительно выше концентрации ацилирующего агента. Кинетика бензоилирования сульфасалазина изучена с использованием кондуктометрического метода, на измерителе иммитанса Е7-14 с кольцевым платиновым электродом ОК-9023 на частоте 1 кГц. Результаты кинетических исследований показали низкую реакционную способность лефлуномида и сульфасалазина в бензоилировании. При температуре 313 К в среде водного диоксана с содержанием воды 20 масс. % в реакции бензоилирования лефлуномида константа скорости составила  $k = (1,440 \pm 0,037) \cdot 10^{-3} \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ . В реакции бензоилирования сульфасалазина с содержанием воды 10 масс. %, константа скорости составила  $k = (1,807 \pm 0,090) \cdot 10^{-3} \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ .

Нами выполнен виртуальный скрининг биологической активности бензоильных производных изученных соединений по программе PASS Online, который показал, что производное лефлуномида является, по сравнению с исходным веществом, более сильным ингибитором ряда ферментов: дигидрооротатдегидрогеназы (КФ.3.5.2.3) и киназы рецептора тромбоцитарного фактора роста (КФ.2.7.10.1), это важно для замедления роста опухолевых клеток. Производное сульфасалазина, в отличие от самого сульфасалазина, эффективно усиливает экспрессию аполипопротеина А1 и обладает меньшей токсичностью, что перспективно для дальнейших исследований этого соединения в качестве лекарственного кандидата. Структуры производных лефлуномида и сульфасалазина были подтверждены экспериментально на основе данных  $^1\text{H}$  ЯМР, ИК-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТОВ ТРАНСФОРМИРОВАННЫХ КОРНЕЙ *A. annua* L. И *A. vulgaris* L. НА ГЛУБОКУЮ ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА КРЫС В НОРМЕ И ПРИ СИСТЕМНОМ ВОСПАЛЕНИИ

*Башилов А.В.*

ГНУ «Центральный ботанический сад НАН Беларуси»  
220012, г. Минск, ул. Сурганова, 2В; email: anton.v.bashilov@gmail.com

*Аннотация.* С помощью ультразвуковой обработки получены экстракты трансформированных корней *A. annua* L. и *A. vulgaris* L. Детализован компонентный состав фенольных соединений. Проведено исследование действия экстрактов на глубокую температуру тела крыс в норме и при системном воспалении.

*Ключевые слова:* *A. annua* L., *A. vulgaris* L., противовоспалительная активность.

**Введение.** Полынь однолетняя (*Artemisia annua* L.) и полынь обыкновенная (*Artemisia vulgaris* L.) известны своими лекарственными свойствами. Один из перспективных способов получения фармсырья – биотехнология «бородатых» корней. Выделенные из трансформированных растений вещества требуют детализации химического состава и фармакологической активности.

Цель исследования – оценка состава фенольных соединений в экстрактах трансформированных корней *A. annua* L. и *A. vulgaris* L., полученных с помощью ультразвуковой обработки, и выявление противовоспалительной активности.

**Материалы и методы.** Содержание фенольных соединений и экстрактивных веществ проводилось по общепринятым методикам. Исследование противовоспалительной активности выполнено на крысах самцах линии Wistar.

**Результаты.** Ультразвуковая экстракция трансформированных корней *A. annua* L. и *A. vulgaris* L. была эффективной для извлечения фенольных соединений. В полученных экстрактах определено 8 соединений, в основном идентифицированы кофеилхинные кислоты и производные кофейной кислоты.

Полученные в ходе экспериментов данные указывают на отсутствие выраженных изменений температурных паттернов у здоровых животных, интрагастрально получавших исследуемые субстанции. Внутривентрикулярное введение экстракта трансформированных корней *A. annua* L. за 40 мин до системного введения липополисахарида *E. coli* вызывает изменения паттерна фебрильного ответа, а именно – ослабляет выраженность II фазы лихорадки. Внутривентрикулярное введение экстракта трансформированных корней *A. vulgaris* L. за 40 мин до системного введения липополисахарида *E. coli* не вызывает изменений в развитии фебрильной реакции.

**Заключение.** Ультразвуковая экстракция трансформированных корней *A. annua* L. и *A. vulgaris* L. была эффективной для извлечения фенольных соединений. В полученных экстрактах определено 8 соединений, в основном идентифицированы кофеилхинные кислоты и производные кофейной кислоты. Проведенное исследование действия экстрактов на глубокую температуру тела у крыс в норме и при системном воспалении позволило заключить, что экстрактивные вещества *A. annua* L. оказывают модулирующее действие на терморегуляторные реакции.

Автор выражает благодарность доктору биологических наук Н.А. Матвеевой, кандидату биологических наук А.Г. Шутовой.

# КАРБОЦИАНИНОВЫЕ КРАСИТЕЛИ КАК СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ФОТОДИАГНОСТИКИ И ФОТОТЕРАПИИ

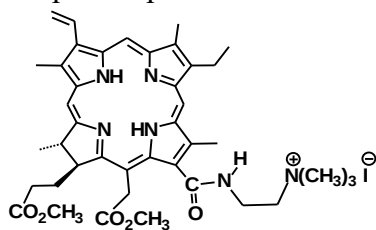
Д.Б. Березин<sup>1</sup>, А.В. Паламар<sup>1</sup>, Т.В. Бондарева<sup>1</sup>, О.В. Шухто<sup>1</sup>, Н.Л. Смирнова<sup>2</sup>,  
Ф.К. Моршнев<sup>2</sup>, М.А. Крестьянинов<sup>2</sup>, Д.В. Батов<sup>2</sup>, А.В. Кустов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет»,  
НИИ Макрогетероциклических соединений, Шереметевский пр-т, д. 7, г. Иваново, 153012,  
Российская Федерация; <sup>2</sup> ФГБУН «Институт химии растворов им Г.А. Крестова РАН», ул.  
Академическая, д. 1, г. Иваново, 153045, Российская Федерация; e-mail: berezin@isuct.ru

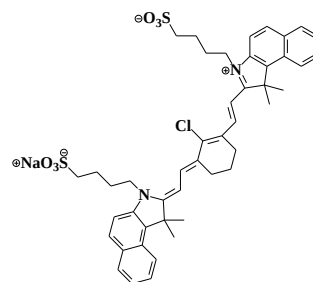
Фототераностика предполагает применение светочувствительных препаратов – сенсibilизаторов (ФС), способных селективно накапливаться в очаге заболевания и при облучении их светом видимого спектра осуществлять как их диагностическую, так и терапевтическую функции посредством реализации флуоресцентной диагностики (ФД), фотодинамической (ФДТ/АФДТ) и/или фототермической (ФТТ) терапии [1]. Для осуществления ФДТ локализованных онкологических и инфекционных патологий ФС должен интенсивно генерировать синглетный кислород или другие его активные окислительные формы (АФК), а ФТТ возможна при поглощении ФС квантов излучения в ИК-диапазоне, вызывая локальный разогрев пораженной ткани.

В клинической практике, наряду с макроциклическими ФС, например, хлоринами (Хл, например, соед. 1) [2,3], применяются красители на основе ряда сложных гетероциклов, проявляющих ряд специфических свойств. Так, малотоксичные и недорогие карбоциклические красители, в частности, Индоцианиновый зеленый (ИЗ) широко применяется при ФД и ФДТ различного генеза за счет способности интенсивно флуоресцировать и генерировать тепловую энергию и/или АФК [1].

В настоящей работе рассматриваются пути химической модификации ИЗ и свойства его мезо-производного, Индоцианинового зеленого нового (ИЗН, соед. 2), особенности его агрегации и взаимодействия с пассивными носителями, проявления термотерапевтического эффекта и связанных с ним термо- и фотоустойчивости, а также гидрофильно-липофильные свойства ИЗН и механизм его транспорта белками плазмы крови.



1



2

В докладе также рассматриваются перспективы создания ковалентно-связанных конъюгатов на основе карбоцианиновых красителей в качестве агентов для комбинированной фототерапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-23-00108).

## Литература

- [1] X. Li, J.F. Lovell, J. Yoon, X. Chen // Nature Rev. Clin. Oncology. – 2020. – Vol. 17. – P. 657-674.
- [2] А.В. Кустов, Д.Б. Березин, А.И. Стрельников, Н.П. Лапочкина, Противоопухолевая и антимикробная фотодинамическая терапия: механизмы, мишени, клиничко-лабораторные исследования. Практическое руководство. Под ред. Гагуа А.К. – Ларго, Москва, 2020. – 108 с.
- [3] A.V. Kustov, D.B. Berezin, V.P. Zorin, P.K. Morshnev, et al. // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15. – P. 61.

# ЭКСТРАКЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ В ГЛУБОКИЕ ЭВТЕКТИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ

Бочко Т.Н., Шишов А.Ю.

Санкт-Петербургский государственный университет, 199034 г. Санкт-Петербург,  
Университетская наб., 7, Российская Федерация, e-mail: tatibochko@yandex.ru

Лекарственные растения играют ключевую роль в современной медицине, поскольку извлекаемые из них вещества обладают широким спектром фармакологических свойств, таких как противоопухолевое, антимикробное, антиоксидантное, противовоспалительное, обезболивающее, антидиабетическое и гипотензивное действие. Экстракты растений, содержащие фитохимические компоненты, используются как в традиционной, так и в современной медицине.

Для более детального исследования влияния природы растворителей и условий извлечения биологически активных веществ (БАВ) из лекарственных трав были использованы методы ВЭЖХ-УФ и фитохимический скрининг. Для количественного определения концентраций извлеченных БАВ были построены градировочные зависимости с использованием стандартных растворов веществ в метаноле (рутин, кверцетин, лютеоин, эпикатехин, апигенин, кемпферол, гесперидин, кофеин, ванилин, п-кумаровая кислота, галловая кислота, катехин, феруловая кислота, кофейная кислота). В качестве растительного сырья были выбраны корень марены красильной (*Rubia tinctorum* L.), овес в стадии молочной спелости (*Avena sativa* L.), корень лопуха (*Arctium lappa* L.), вереск обыкновенный (*Calluna vulgaris*), лабазник обыкновенный (*Filipendula vulgaris*) и исландский мох (*Cetraria islandica*). Для анализа 10 г растительного сырья измельчали, тщательно перемешивали, помещали 50 мг пробы в стеклянный сосуд, добавляли 2 мл соответствующего экстрагента и помещали флаконы в ультразвуковую ванну. Экстракцию проводили в традиционных (метанол, вода) и глубоких эвтектических растворителях (холин хлорид с кислотами, сахарами, амидами и спиртами) при различных температурах от 20°C и 80°C в течение 10, 30 и 50 минут соответственно. Затем экстракты фильтровали в случае традиционных растворителей и центрифугировали в случае использования ГЭР. Была проведена передэкстракционная и послеэкстракционная добавка флавоноидов в растительные экстракты на основе традиционного растворителя (метанол) и глубоких эвтектических растворителей (холин хлорид с кислотами, амидами, спиртами и сахарами).

Установлены оптимальные условия экстракции биологически активных веществ, выбраны эффективные растворители. Результаты получены с использованием математического моделирования.

Таким образом, действующие вещества, которые были идентифицированы в травах, определяют фармакологическую активность исследованных растений как растений с антибактериальным, противотревожным, антидепрессивным, нейротропным, противовирусным, антипролиферативным, антиноцицептивным, антиоксидантным, антигипертензивным и анальгезирующим, противовоспалительным, гипоурикемическим и химиопрофилактическим действием. Представленные травы имеют разный терапевтический потенциал для изучения и в последующем для применения в медицине.

Работа выполнена при поддержке СПбГУ (проект № 115679504).



# НАНОЧАСТИЦЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ЛИПОПЕПТИДЫ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ МЕТКИ, ДЛЯ ТРАНСПОРТА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЛИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ В КЛЕТКИ-МИШЕНИ

***Буданова У.А.<sup>1</sup>, Афанасьева К.А.<sup>1</sup>, Гилева А.М.<sup>2</sup>, Марквичева Е.А.<sup>2</sup>, Себякин Ю.Л.<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>*МИРЭА-Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий)*

*119571, г. Москва, просп. Вернадского, 86; email: bioronic@yandex.ru*

<sup>2</sup>*Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН  
117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10*

*Аннотация. Разработаны катионные и ионизируемые, а также флуоресцентно меченые амфифилы на основе ациламино кислот. Определены свойства полученных липосомальных дисперсий, содержащих синтезированные соединения.*

*Ключевые слова: липопептиды, ионизируемые липосомы. трансфекция, флуоресцентные метки, противоопухолевые липосомы*

Липосомы могут инкапсулировать различные биологически активные вещества, в том числе противоопухолевые препараты и генетический материал, распределять их в водной среде или в гидрофобном бислое в зависимости от их полярности и эффективно доставлять их внутрь клеток-мишеней [1,2]. Придание этим наночастицам необходимых свойств для решения конкретных задач осуществляется с помощью включения в них различных компонентов [3].

Нами получены новые катионные и ионизируемых амфифилы на основе природных аминокислот (L-глутаминовой кислоты, глицина,  $\beta$ -аланина и  $\gamma$ -аминомасляной кислоты). Синтезировано ацильное производное L-карнитина с BDP FL-пропионовой кислотой в качестве флуоресцентной метки в гидрофобном фрагменте.

На основе полученных соединений сформированы липосомы и определены их физико-химические характеристики: стабильные в течение 5-7 суток частицы имеют средний диаметр около 100 нм. Показана способность липосомальных частиц связывать молекулы РНК и формировать комплексы, применимые для транспорта нуклеиновых кислот.

С помощью конфокальной микроскопии *in vitro* продемонстрирована возможность использования флуоресцентно-меченного производного для визуализации процессов проникновения катионных липосом, содержащих лекарственное вещество, в клетки остеосаркомы человека. На модели клеточной линии НОS оценена эффективность накопления и внутриклеточной локализации липосомальных дисперсий. Меченые липосомы распределяются во внутриклеточном пространстве, не проникая в ядра клеток, уже через 15 мин. Исследование цитотоксичности с применением МТТ-теста показало, что липосомы с сунитинибом оказывали цитотоксический эффект после 48 ч инкубации.

## Литература

- [1] P. Shantanu // Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology. V. 2023.1 № 1. P. 428.
- [2] S.H. El Moukhtari, E. Garbayo, A. Amundarain et al. // J. Control Release. 2023. V. 361. P. 130.
- [3] K. Juszkiwicz, A.F. Sikorski, A. Czogalla // Int. J. Mol .Sci. 2020. V. 21. № 24. P. 9559.

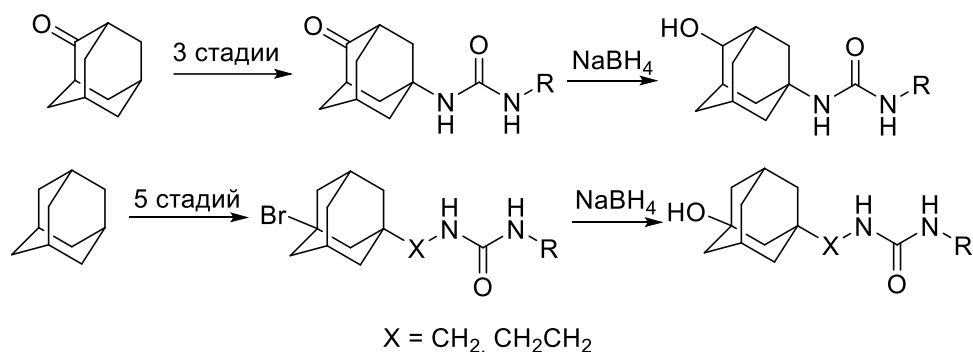


# ИНГИБИТОРЫ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ – НОВОЕ СРЕДСТВО ПРОТИВ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

В.В. Бурмистров

Волгоградский государственный технический университет, пр. им. В.И. Ленина, д. 28,  
г. Волгоград, 400005, Российская Федерация; e-mail: vburmistrov@vstu.ru

В последние годы, на различных моделях *in vivo* было многократной доказано что 1,3-дизамещенные мочевины, содержащие липофильные фрагменты, являются эффективными ингибиторами растворимой эпоксидгидролазы (sEH). Терапевтический эффект таких соединений выражается в заметной анальгетической активности в отношении нейропатической боли. К настоящему моменту синтезированы молекулы способные ингибировать sEH в субнанолярных концентрациях [1], как, например, наше соединение-лидер AMH DU (1-((адамантан-1-ил)метил)-3-(6-(3-((адамантан-1-ил)метил)уреидо)гексил) мочевины,  $IC_{50} = 0.4$  нмоль/л), которое недавно показало ярко-выраженный анальгетический эффект *in vivo* [2]. Однако профиль фармакокинетики таких соединений препятствует их выходу на клинические испытания. В связи с этим нами проводится модификация липофильного фрагмента молекул-лидеров. Например, для адамантильного липофильного фрагмента нами предложено введение оксо- и гидрокси-групп в узловые и мостиковые положения адамантана:



Введение гидроксильной группы в узловое положение увеличивает водорастворимость до 10 раз, а введение оксо-группы в мостиковое положение до 15 раз. Таким образом, разработанные методы модификации адамантильного фрагмента 1,3-дизамещенных мочевины и их прекурсоров, позволяют значительно повысить их водорастворимость. Впервые в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы были изучены 1,3-дизамещенные мочевины и димочевины, обладающие ингибирующей активностью в субнанолярных концентрациях за счет образования дополнительных, ранее не описанных, водородных связей в активном центре фермента.

Другим подходом является замена адамантильного фрагмента, на фрагменты природного происхождения, такие как камфора, фенхон и др.

Работа выполнена при финансовой поддержке научного гранта Волгоградской области (соглашение № 5 от 12 декабря 2024г).

## Литература

- [1] Burmistrov V.V., Morisseau C., Danilov D.V., Gladkikh B.P., D'yachenko V.S., Zefirov N.A., Zefirova O.N., Butov G.M., Hammock B.D. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2023**, 38, 2274797. doi 10.1080/14756366.2023.2274797
- [2] Babkov D., Eliseeva N., Adzhienko K., Bagmetova V., Danilov D., McReynolds C.B., Morisseau C., Hammock B.D., Burmistrov V. *Int. J. Mol. Sci.*, **2024**, 25, 8841. doi 10.3390/ijms25168841

# ВЛИЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ РЯДА ДЕРИВАТОВ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА С АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС С ХРОНИЧЕСКИМ ВВЕДЕНИЕМ ПАРАЦЕТАМОЛА НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ НАГРУЗКИ

Д.Р. Бухтоярова<sup>1</sup>, Е.Ю. Бирик<sup>1,3</sup>, С.Г. Кривоколыско<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г, г. Луганск, 291045, Российская Федерация; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Луганский государственный университет имени Владимира Даля» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кв. Молодежный, 20а, корп. 7, г. Луганск, 291034, Российская Федерация; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, г. Белгород, 85308015, Российская Федерация; e-mail: [darya.rupengey.00@mail.ru](mailto:darya.rupengey.00@mail.ru)

Подавляющее большинство болеутоляющих средств с доказанной эффективностью обладает широким спектром побочных эффектов и противопоказаний, что делает их практическое применение весьма сложной задачей [1]. Перспективным классом соединений являются дериваты 1,4-дигидропиридинов из ряда производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида [2].

Эксперимент реализован в осенне-зимний период на 64 белых беспородных крысах-самцах массой 220-250 г. Крысы были распределены на 8 групп по 8 животных: интактную, контрольную, сравнения (тиотриазолин 50 мг/кг) и 5 опытных групп (производные 1,4-дигидропиридина и тиодиазина **Mar-014**, **d02-123**, **CV-150**, **CV-131**, **TD-0331** 5 мг/кг). Моделировали острое парацетамольно-алкогольное поражение печени, которое развилось после двухнедельного однократного энтерального приема 1 мл 40<sup>0</sup> этанола и парацетамола в дозе 500 мг/кг.

По данным биохимического исследования: показатель общего билирубина контрольной группы увеличен на 65,3%, прямой билирубин - на 37,8%, АЛТ - на 38,85%, АСТ - на 51,54%, щелочная фосфатаза - на 163% по сравнению с интактной группой. У референтной группы в сравнении с контрольной уровень прямого билирубина был на 45% ниже, АСТ - ниже на 22,06 %. Если же сравнивать с интактной группой, то показатель АЛТ увеличен на 44,76%, АСТ - на 18,11%, щелочная фосфатаза - на 19,4%. В группе с шифром Mar-014 прямой билирубин снижен на 42,7%. В группе TD-0331 показатель АСТ увеличен на 35,7%, щелочной фосфатазы снижен на 43,1%. У соединения с шифром CV-131 при сравнении с контрольной группой общий билирубин снижен на 75,3%, прямой билирубин - на 10,1 %, АСТ на 12%. У группы с шифром CV-150 общий билирубин снижен на 51,6%, АСТ - на 18,64%, щелочная фосфатаза - на 272,4% по сравнению с интактными крысами. У крыс после введения производного d02-123 все показатели не превышали значений крыс интактной группы.

Наиболее выраженное гепатопротекторное действие показало соединение с шифром d02-123.

## Литература

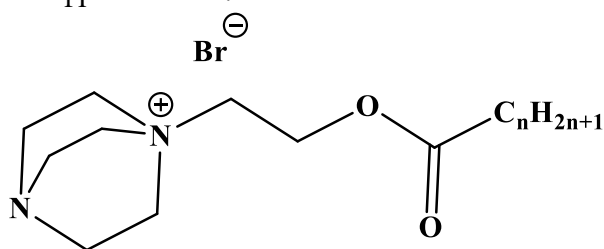
- [1] Т.Т. Мельдеханов, А.Д. Куттыбаев, Ж.А. Иманбекова, Г.А. Терлибаева // Вестник КазНМУ. 2019. Т.№1.С.63-6.
- [2] I.V. Bibik, E.Yu. Bibik, V.V. Dotsenko, K.A. Frolov, S.G. Krivokolysko, N.A. Aksenov et al // Journal of General Chemistry. 2021. Vol. 91(2). P. 190-204.

# АМФИФИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО[2.2.2]ОКТАНА СО СЛОЖНОЭФИРНЫМ ФРАГМЕНТОМ: СИНТЕЗ И САМООРГАНИЗАЦИЯ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Л.А. Васильева, Г.А. Гайнанова, Д.М. Кузнецов, Э.А. Романова, Ф.Г. Валеева, Л.Я. Захарова

Институт 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: lkely@bk.ru

Использование амфифильных соединений в различных сферах, включая биомедицинское применение, привлекает большое внимание из-за их уникальной функциональной активности и способности образовывать различные супрамолекулярные ансамбли. Помимо этого, перспективным представляется введение поверхностно-активных веществ (ПАВ) в качестве модифицирующих добавок в композиции таких наноконтейнеров, как липосомы, ниосомы, твердые липидные наночастицы и т.д. В связи с этим в области синтеза новых амфифилов необходимо соблюдение строгих критериев, а именно получение ПАВ с низким порогом агрегации, биоразлагаемость и низкая токсичность [1]. Среди многообразия ПАВ, синтез катионных амфифилов вызывает большой интерес благодаря их высокому сродству к отрицательно заряженным биологическим мембранам, тогда как включение в их структуру биоразлагаемых фрагментов (сложноэфирные, амидные, дисульфидные, карбаматные и т.д.) позволяет дополнительно влиять на их агрегационную и функциональную активность. Таким образом, целью настоящей работы является синтез и исследование самоорганизации новой гомологической серии катионных ПАВ на основе 1,4-диазацикло[2.2.2]октана с биоразлагаемым сложноэфирным фрагментом.



**Рисунок 1.** Структура ПАВ на основе 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана со сложноэфирным фрагментом (DAB-est-n, где n = 11, 13, 15, 17).

Структура всех представителей гомологической серии DAB-est-n была охарактеризована методами ИК-,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Для новых бициклических амфифилов со сложноэфирным фрагментом и различной длиной алкильного радикала определены значения критической концентрации мицеллообразования (ККМ) в водных растворах набором физико-химических методов, а именно тензиометрия, кондуктометрия, флуориметрия и спектрофотометрия. Установлена линейная зависимость значений ККМ от числа атомов углерода в алкильном радикале ПАВ с коэффициентом корреляции 0.99. Методом спектрофотометрии показана высокая солубилизирующая способность DAB-est-n по отношению к модельному красителю Оранжевый OT (0.039 моль<sub>Оранжевый OT</sub>/моль<sub>ПАВ</sub> для DAB-est-17). На заключительном этапе определены гидродинамический диаметр и дзета-потенциал мицеллярных наноконтейнеров методами динамического и электрофоретического рассеяния света.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-13-00301, <https://rscf.ru/project/24-13-00301/>).

## Литература

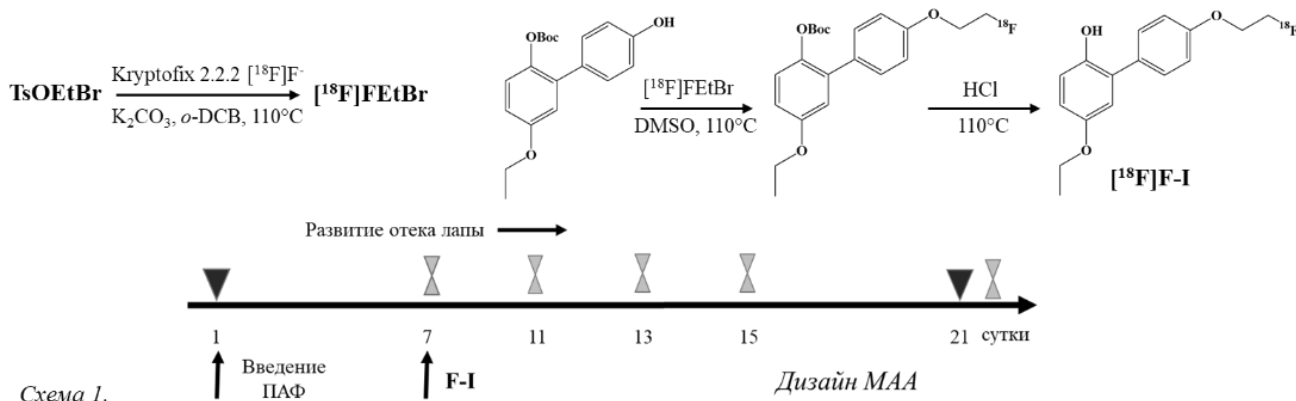
[1] G. Gaynanova, L. Vasileva, R. Kashapov, D. Kuznetsova, R. Kushnazarova, A. Tyryshkina, E. Vasilieva, K. Petrov, L. Zakharova, O. Sinyashin // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26. – P. 6786.

# ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ХОНОКИОЛА НА МОДЕЛИ АДЬЮВАНТНОГО АРТРИТА

Д.Д. Ваулина<sup>1</sup>, К.И. Стосман<sup>2</sup>, К.В. Сивак<sup>2</sup>, Н.Б. Виктор<sup>3</sup>, Н.А. Гомзина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской Академии Наук, ул. Академика Павлова, д.9, г. Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация; <sup>2</sup> ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, ул. Профессора Попова, д. 15/17, г. Санкт-Петербург, 197376, Российская Федерация; <sup>3</sup> ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр. д. 26, 190013, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; e-mail: [uplavice@gmail.com](mailto:uplavice@gmail.com)

Установлено, что хроническое воспаление при ревматоидном артрите (РА) приводит к активации микроглии в мозге и вызывает нейровоспаление. Изучение связи между артритом и нейровоспалением с использованием радиолигандов для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) является новым перспективным направлением исследований, поскольку позволяет выявить механизмы, влияющие на болевые ощущения и когнитивные функции, а также разрабатывать более точные стратегии лечения как воспаления суставов, так и нейровоспаления. С помощью ПЭТ было показано, что энзим циклооксигеназа-2 (COX-2) является биомаркером РА и нейровоспаления. Ранее нами были предложены в качестве потенциальных ПЭТ радиолигандов к COX-2 структурные аналоги хонокиола, меченные углеродом-11 ( $T_{1/2} = 20,4$  мин) и фтором-18 ( $T_{1/2} = 109,8$  мин), и проведена оценка их биологической активности на модели нейровоспаления, индуцированного липополисахаридом. Целью данного исследования является предварительная оценка диагностических возможностей 4'-[ $^{18}\text{F}$ ]фторэтоксид-5-этоксид-1,1'-бифенил-2-ола ([ $^{18}\text{F}$ ]F-I) на модели адьювантного артрита (МАО), которая широко используется для изучения патогенеза РА и тестирования противовоспалительных препаратов. Радионуклид был получен в мишени циклотрона по ядерной реакции  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$  в форме фторид-иона. Радиолиганд [ $^{18}\text{F}$ ]F-I был получен согласно Схеме 1.



РА моделировали введением полного адьюванта Фрейнда (ПАФ) в лапу мышей C57BL/6 (самцы,  $20 \pm 2$  г), см. Схему 1 (Дизайн МАО). Однократное введение немеченого F-I (10 мг/кг) позволило снизить воспалительную реакцию в лапе на  $25 \pm 5\%$  и число поврежденных нейронов в коре мозга на 40%. Результаты биораспределения [ $^{18}\text{F}$ ]F-I показали, что радиолиганд проходит гематоэнцефалический барьер и накапливается в мозге в областях экспрессии COX-2, что подтвердило снижение накопления радиолиганда при предварительном введении F-I или целекоксиба (ингибитора COX-2).

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки для ИМЧ РАН на 2025 год, регистр. № 1024032800203-5.

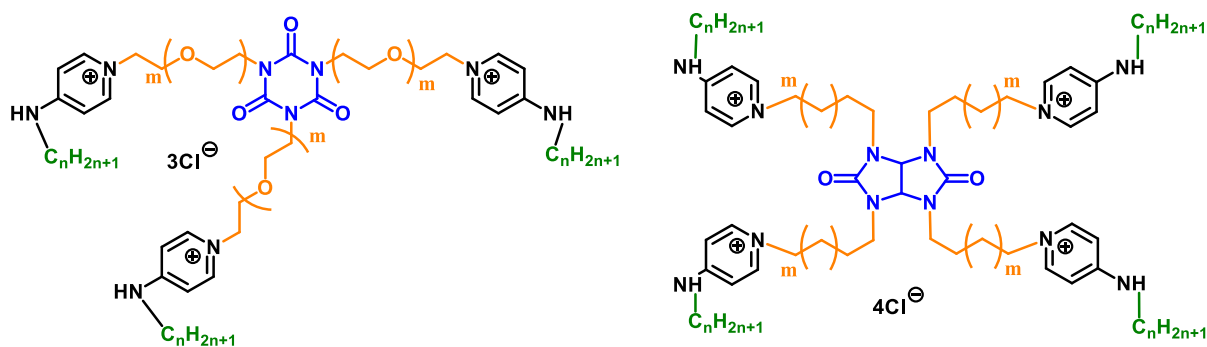
# НОВЫЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ АНТИБИОПЛЕНОЧНЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ МУЛЬТИКАТИОННЫХ ЧАС

А.Н. Верещагин, Н.А. Фролов, М.А. Сеферян, Е.В. Детушева

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

В настоящее время на Российском рынке медицинских изделий значительная часть антисептических средств сделано на основе четвертичных аммониевых соединений (ЧАС). Известно, что различные штаммы бактерий, в том числе патогенных со временем вырабатывают резистентность к противомикробным лекарственным средствам. Разработка новых высокоактивных антисептических препаратов является актуальной и социально-значимой задачей.

В настоящей работе предложен оригинальный подход к синтезу новых типов трис- и тетра-ЧАС на основе гетероциклических линкеров, таких как изоциануровая кислота и гликолурил. Полученные соли превосходят по активности известные коммерческие антисептики [1, 2]. Данные соединения обладают антибактериальной и противогрибковой активностью против широкого спектра высокорезистентных патогенов из группы ESKAPE, а также грибов, являющихся источником многих заболеваний, в том числе социально-значимых. Отметим, что данные соединения эффективны не только против планктонных клеток, но и против биоплёнок.



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

## Литература

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

# ДИТИАДИАЗОЛЫ – НОВЫЙ КЛАСС МОДУЛЯТОРОВ АБЕРРАНТНОЙ КАЛЬЦИЕВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

**В.А. Вигонт,<sup>1</sup> Д.А. Грехнев,<sup>1</sup> Ю.В. Новикова,<sup>1</sup> В.Н. Юсковец,<sup>2</sup>  
Н.М. Чернов,<sup>3</sup> И.П. Яковлев,<sup>2</sup> Е.В. Казначеева,<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, Тихорецкий просп., д. 4, г. Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения РФ, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, г. Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация; e-mail: [vvigand@gmail.com](mailto:vvigand@gmail.com)

Нарушения кальциевой сигнализации отмечены в патогенезе множества заболеваний, включая сердечно-сосудистые, онкологические и нейродегенеративные, влияют на процессы бактериальной, вирусной и грибковой инвазии, а фармакологическая коррекция aberrантной кальциевой сигнализации является привлекательной стратегией для терапии и профилактики множества патологий. Именно поэтому поиск новых модуляторов кальциевых каналов, как важнейших участников кальциевого гомеостаза, является крайне актуальной задачей. Ранее мы показали, что в пациент-специфичных моделях таких заболеваний, как болезнь Хантингтона (БХ), болезнь Паркинсона (БП) и спиноцеребеллярная атаксия 17 типа (СЦА17) наблюдается аномальное увеличение притока кальция через депо-управляемые каналы. Данный тип каналов широко распространен как в электронеовозбудимых клетках, так и в нейронах и кардиомиоцитах, и играет одну из ключевых ролей во внутриклеточной передаче сигналов, включая такие важные пути, как сигнальный путь транскрипционного фактора NF-κB, провоспалительный путь STING, апоптоз, m-TOR сигналинг и аутофагию.

В рамках скрининга на иммортализованной клеточной линии почечного эпителия человека HEK293 синтетических серосодержащих соединений, синтезированных сотрудниками химико-фармацевтического университета, нами был открыт новый класс негативных модуляторов депо-управляемых кальциевых каналов – 1,2,3,4-дитиadiaзолы. Все они оказались способными в различных концентрациях (IC<sub>50</sub> от 6 до 100 мкМ) подавлять вход кальция через депо-управляемые каналы, причем эффективность соединения зависела от введения в одно из бензольных колец различных заместителей. Электрон-акцепторные группы, введенные в мета- и пара-положение усиливали активность дитиadiaзолов в отношении депо-управляемых каналов, а электрон-донорные – ослабляли. Дальнейший анализ, однако, показал, что распределение электронной плотности является не единственным фактором, определяющим активность соединения, а, вероятно, необходимо учитывать стерические характеристики молекул. По итогам скрининга были отобраны два соединения лидера: 3-(4-нитрофенил)-5-фенил-3Н-1,2,3,4-дитиadiaзол-2-оксид и 3-(3,5-дифторфенил)-5-фенил-3Н-1,2,3,4-дитиadiaзол-2-оксид. Дальнейшие исследования на ГАМК-эргических и дофаминергических нейронах, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, специфичных для пациентов с БХ, БП и СЦА17 подтвердили эффективность дитиadiaзолов в отношении депо-управляемого входа кальция и показали их способность защищать клетки от болезнь-ассоциированной экспансии фосфатидилсерина во внешний листок плазматической мембраны, что делает их перспективной фармакологической субстанцией для разработки терапевтических средств, направленных на нормализацию кальциевой сигнализации и нейропротекцию при указанных нейродегенеративных патологиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-14-00218).



# РЕГУЛИРОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ФИНГОЛИМОДА С ПОМОЩЬЮ ЦИКЛОДЕКСТРИНСОДЕРЖАЩИХ МЕТАЛЛ-ОРГАНИЧЕСКИХ КАРКАСОВ

А.А. Гарибян<sup>1</sup>, Е.С. Делягина<sup>1,2</sup>, И.В. Терехова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, ул. Академическая, д.1, г. Иваново, 153045, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Ивановский государственный университет, ул. Ермака, д. 39, г. Иваново, 153025, Российская Федерация;

e-mail: [gaa@isc-ras.ru](mailto:gaa@isc-ras.ru)

В настоящее время циклодекстрины и различные функциональные материалы на их основе широко используются для улучшения физико-химических и биофармацевтических свойств лекарственных соединений, применение которых в терапевтических дозировках затруднено ввиду низкой растворимости, токсичности и, как следствие, проявления побочных эффектов. В данной работе в качестве солюбилизатора и системы доставки таких лекарств был рассмотрен  $\alpha$ -циклодекстрин ( $\alpha$ CD) – природный олигосахарид, представляющий собой макроцикл из 6 глюкопиранозных остатков. В данной работе  $\alpha$ CD был использован не только как солюбилизирующий агент, но и как органический лиганд в составе биосовместимого металл-органического каркаса ( $\alpha$ CD-MOF, рис. 1а), являющегося пористым носителем лекарственных средств. В качестве лекарственного соединения нами был выбран перспективный иммуномодулятор финголимод (FTY720, рис. 1б), который является эффективным антиоксидантом и применяется для лечения рассеянного склероза и онкологических заболеваний.

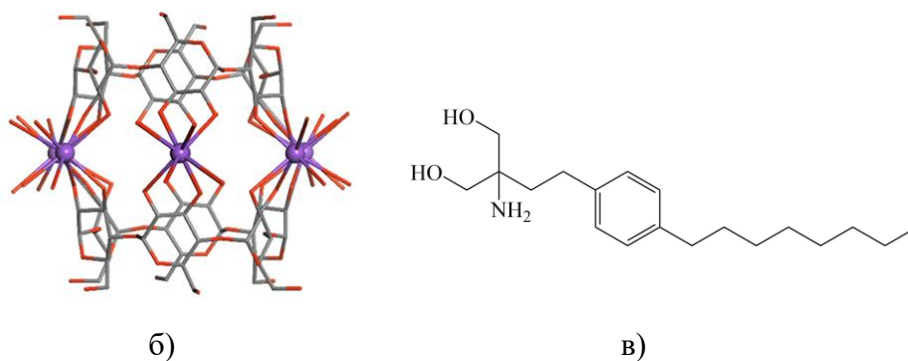


Рисунок 1. Схематичное изображение  $\alpha$ CD-MOF (а) и финголимода (б).

На первом этапе работы было исследовано влияние  $\alpha$ CD на растворимость финголимода, изучены процессы связывания лекарственного соединения с  $\alpha$ CD, определена устойчивость комплексов, образующихся по типу «хозяин-гость». Затем были получены и охарактеризованы с применением методов рентгенофазового анализа, низкотемпературной адсорбции/десорбции азота, ИК-спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии  $\alpha$ CD-MOF, «загруженные» финголимодом. Исследованы процесс адсорбции молекул лекарственного соединения на CD-MOF и высвобождения финголимода из данного композита в среде, приближенной к биологической жидкости организма.

Таким образом, в данной работе была разработана система доставки иммуномодулятора финголимода, которая в дальнейшем может использоваться для создания новых фармацевтических составов данного лекарственного соединения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-73-10085).

# Н-КОНЦЕВЫЕ ДОМЕНЫ ГИСТОНОВ КАК ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ НУКЛЕОСОМНОГО БАРЬЕРА ПРИ ТРАНСКРИПЦИИ

Н.С. Герасимова,<sup>1</sup> Н.А. Пестов,<sup>2</sup> В.М. Студитский<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119992, Российская Федерация; e-mail: shordome@gmail.com; <sup>2</sup> Медицинская школа университета Ратгерса, Пискатауэй, штат Нью-Джерси, NJ 08854, США; e-mail: pestovna@mail.ru; <sup>3</sup> Центр исследований рака Фокс Чейз, Коттман Авеню, д. 333, г. Филадельфия, штат Филадельфия, PA 19111, США; e-mail: vasily.studitsky@fccc.edu

Ядерная ДНК эукариот организована в хроматин – надмолекулярный комплекс нуклеиновых кислот и белков. Его минимальная единица – нуклеосома – представляет собой небольшую дисковидную структуру, в которой участок ДНК длиной ~147 п.н. уложен в 1,67 оборота левозакрученной спирали вокруг октамера белков-гистонов [1]. Все матричные РНК и большая доля регуляторных некодирующих РНК в эукариотических клетках синтезируются ферментом ДНК-зависимой РНК-полимеразой 2 (РНКП 2). Нуклеосомы образуют барьер для продвигающейся вдоль матричной ДНК РНКП 2 и вызывают её замедление [2]. *In vivo* нуклеосомный барьер для РНКП 2 служит мишенью действия регуляторов генной экспрессии, и механизмы его формирования и преодоления активно изучаются.

Известно, что на высоту и структуру нуклеосомного барьера при транскрипции могут влиять различные факторы, включая последовательность ДНК, силу ДНК-гистоновых взаимодействий, обратное смещение РНКП (так называемый «бэктрекинг»), присутствие в ДНК повреждений [3], а также изменения в структуре гистонов – вариации в первичной последовательности и ковалентные модификации. Нами изучена роль неструктурированных N-концевых доменов гистонов в формировании остановок РНКП при продвижении фермента вдоль нуклеосомной ДНК. Обнаружено, что сохранение N-концов гистонов в значительной степени определяет высоту барьера в прилежащей к промотору области нуклеосомной ДНК, в то время как их удаление приводит к ускоренному прохождению ферментом этого участка. Предположительно, наблюдаемый эффект может быть связан со стабилизацией прилежащих к нуклеосомам участков ДНК, а также с участием N-концов гистонов в формировании так называемых внутринуклеосомных петель ДНК – структур, в которых ДНК впереди РНКП и позади неё взаимодействует с гистоновым октамером, и фермент оказывается замкнутым в небольшой петле ДНК [4, 5]. Так как удаление N-концов гистонов является одним из механизмов освобождения РНКП 2 из регулируемой остановки *in vivo* [6], полученные данные могут иметь значение для понимания молекулярных механизмов регуляции генной экспрессии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-74-10012).

## Литература

- [1] K. Luger, A.W. Mäder, R.K. Richmond, D.F. Sargent, T.J. Richmond // *Nature*. – **1997**. – Vol. 389. P. – 251-260.
- [2] V.A. Bondarenko, L.M. Steele, A. Ujvári, D.A. Gaykalova, O.I. Kulaeva, Y.S. Polikanov, D.S. Luse, V.M. Studitsky // *Molecular Cell*. – **2006**. – Vol. 24. – P. 469-479.
- [3] N.A. Pestov, N.S. Gerasimova, O.I. Kulaeva, V.M. Studitsky // *Sci Adv*. – **2015**. – Vol. 1. – N. 6. – P. e1500021.
- [4] N.S. Gerasimova, N.A. Pestov, V.M. Studitsky // *Int J Mol Sci*. – **2023**. – Vol. 24. – N. 3. – P. 2295.
- [5] N.S. Gerasimova, O.I. Volokh, N.A. Pestov, G.A. Armeev, M.P. Kirpichnikov, A.K. Shaytan, O.S. Sokolova, V.M. Studitsky // *Cells*. – **2022**. – Vol. 11. – N. 17. – P. 2678.
- [6] H. Liu, S. Ramachandran, N. Fong, T. Phang, S. Lee, P. Parsa, X. Liu, L. Harmacek, T. Danhorn, T. Song, S. Oh, Q. Zhang, Z. Chen, Q. Zhang, T.H. Tu, C. Hoppoldt, B. O'Conner, R. Janknecht, C.Y. Li, P. Marrack, J. Kappler, S. Leach, G. Zhang // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – **2020**. – Vol. 117. – N. 33. P. – 19888-19895.



# БОРСОДЕРЖАЩИЕ КВАНТОВЫЕ ТОЧКИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА

П.П. Гладышев<sup>1,2</sup>, Е.Д. Грибова<sup>1</sup>, Е.А. Сидоров<sup>1</sup>, С.Ю. Таскаев<sup>2</sup>,  
А.А. Липенгольц<sup>3</sup>, Ю.В. Туманов<sup>4</sup>, Р.Г. Назмитдинов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный университет «Дубна», ул. Университетская 19, г. Дубна, 141982, Российская Федерация; <sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова 2, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; <sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское шоссе 23, г. Москва, 115478, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, 630559, Российская Федерация; ООО «Мезон», ул. Программистов 4, г. Дубна, 4141983, Российская Федерация; e-mail: [pqlad@yandex.ru](mailto:pqlad@yandex.ru)

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают второе место в структуре смертности в России. Несмотря на прогресс в диагностике, сохраняется доля ЗНО, выявленных на поздней стадии, в лечении которых не могут быть применены методы хирургического лечения. В связи с этим перспективными представляются подходы бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) – лечение путём накопления в раковой опухоли стабильного изотопа бор-10 и последующего облучения нейтронами. При поглощении нейтрона бором происходит ядерная реакция с выделением энергии, что приводит к гибели раковых клеток [1,2].

БНЗТ является ярко выраженной междисциплинарной проблемой. В настоящее время проблемы создания относительно компактных источников эпитепловых нейтронов для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) рака преодолены. В связи с этим дальнейший успех БНЗТ будет определяться созданием борсодержащих соединений, наночастиц с высоким удельным содержанием бора-10 и их конъюгатов с биовекторами, обеспечивающих их таргетную доставку преимущественно в раковые клетки. При этом важно реализовать тераностический эффект, когда лекарственные препараты одновременно служат для лечения и диагностики заболеваний.

В докладе представлен обзор мировых достижений по рассматриваемому вопросу, а также результаты собственных исследований. Эффективными носителями бора могут быть модифицированные борсодержащие наночастицы. Мы решаем задачу создания борсодержащих наночастиц с функциями квантовых точек. При этом возможно обеспечить не только их терапевтический эффект, но и возможность диагностики рака с помощью флуоресцентной визуализации раковых тканей и клеток. Для реализации этой возможности важен высокий квантовый выход флуоресценции в ближнем ИК-диапазоне в окне прозрачности биологических тканей. Обычно борсодержащие квантовые точки флуоресцируют в видимой области излучения. В связи с этим были проведены теоретические исследования более сложных наносистем - КТ с дополнительными оболочками, в которых в результате эффекта плазмонного резонанса возникает высокий квантовый выход в ближнем ИК-диапазоне. В докладе рассмотрены различные способы синтеза борсодержащих КТ как снизу вверх, так и сверху вниз, а также представлены их оптические характеристики и другие свойства, включая результаты исследований их токсичности. Обсуждена структура поверхности этих КТ и модификация поверхности КТ для последующего сопряжения с биовекторами, необходимых для адресной доставки КТ к раковым очагам.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (Государственное задание № 124110600041-0 Конъюгаты борсодержащих квантовых точек с биовекторами для диагностики и бор-нейтронозахватной терапии поверхностных злокачественных опухолей).

## Литература

- [1] Advances in boron neutron capture therapy / International Atomic Energy Agency. IAEA, Vienna (2023).
- [2] Таскаев, С.Ю. Бор-нейтронзахватная терапия / С.Ю. Таскаев, В.В. Каныгин. – Новосибирск: Издательство СО РАН, 2016. – 216 с.

# ФОТОФИЗИКА И ФОТОХИМИЯ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНОВЫХ МЕТАЛЛОВ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ФОТОХИМИОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Е.М. Глебов,<sup>1</sup> И.П. Поздняков,<sup>1</sup> Д.Б. Васильченко,<sup>2</sup> А.А. Мельников<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, ул. Институтская, д. 3, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; <sup>2</sup>Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, пр. Лаврентьева, д. 3, г. Новосибирск, 630090; <sup>3</sup>Институт спектроскопии РАН, ул. Физическая, д. 5, 108840 г. Москва, г. Троицк, Российская Федерация;  
e-mail: [glebov@kinetics.nsc.ru](mailto:glebov@kinetics.nsc.ru)

Фотохимиотерапия (ФХТ; английский термин РАСТ – Photo-Activated Chemotherapy) является перспективной технологией лечения злокачественных опухолей, объединяющей преимущества химиотерапии с использованием комплексов платиновых металлов (высокая цитотоксичность) и фотодинамической терапии (ФДТ) – селективность. Основной механизм действия ФХТ заключается в создании под действием света цитотоксичных форм комплексов платиновых металлов, которые связываются с ДНК по типу цисплатина, ингибируя транскрипцию и репликацию. Дополнительный механизм светонидуцированной цитотоксичности связан с действием короткоживущих активных промежуточных частиц. ФХТ, в отличие от ФДТ, не требует наличия в тканях растворенного кислорода, что существенно ввиду гипоксичности многих опухолей. Несмотря на потенциальную востребованность ФХТ фотопревращения перспективных комплексов платиновых металлов исследованы слабо.

В работе представлены результаты исследования фотофизики и фотохимии ряда комплексов платиновых металлов с помощью комбинации стационарных и времязрешенных методов (наносекундный лазерный импульсный фотолиз, фемтосекундная сверхбыстрая спектроскопия, времязрешенная люминесценция). Обсуждаются следующие системы:

(1) Диазидные комплексы Pt(IV): *цис,транс,цис*-[Pt(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], *транс,транс,транс*-[Pt(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] [1] и *транс,транс,транс* -[Pt<sup>IV</sup>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(py)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>] [2, 3]. Терапевтическое действие основано на комбинации связывания фотопродуктов с ДНК по типу цисплатина и реакций радикала N<sub>3</sub><sup>•</sup>.

(2) Комплексы Ru(II) состава *транс*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>] и *цис*-[RuCl<sub>2</sub>(DMSO)<sub>4</sub>]. Их светонидуцированная цитотоксичная (по типу цисплатина) форма возникает в результате сверхбыстрой реакции фотоакватации / фотоперегруппировки [4, 5].

(3) Комплексы родия, обладающие двойной цитотоксичностью (ФДТ + ФХТ) [6, 7].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-13-00226).

## Литература

- [1] A.A. Shushakov, I.P. Pozdnyakov, V.P. Grivin et al. // Dalton Trans. – **2017** - Vol. 46, № 29. - P. 9440-9450.
- [2] G.I. Zhdankin, V.P. Grivin, V.F. Plyusnin et al. // Mendeleev Commun. – **2023** - Vol. 33, № 1 - P. 61-63.
- [3] G.I. Zhdankin, I.P. Pozdnyakov, A.V. Mikheylyis et al. // Mendeleev Commun. – **2024** - Vol. 34, № 4 - P. 488-491.
- [4] S.G. Matveeva, A.A. Shushakov, I.P. Pozdnyakov et al. // Photochem. Photobiol. Sci. - **2018** - Vol. 17, № 9 - P. 1222-1228.
- [5] A.A. Shushakov, S.G. Matveeva, I.P. Pozdnyakov et al. // Photochem. Photobiol. Sci. – **2020** - Vol. 19, № 9 - P. 1222-1229.
- [6] V.V. Semionova, I.P. Pozdnyakov, V.P. Grivin, et al. // Photochem. Photobiol. Sci. – **2024** - Vol. 23 - P. 153-162.
- [7] Iu. Malakhova, E. Polyakova, D. Vasilchenko et al. // J. Photochem. Photobiol. A: Chem. – **2024** - Vol. 452 - 115621.

# ПОТЕНЦИАЛ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ ПОЛУПРОВОДНИКОВЫХ КВАНТОВЫХ ТОЧЕК В БИОАНАЛИЗЕ

**И.Ю. Горячева, Цюпка Д.В., Дрозд Д.Д., Мещерякова С.А., Коганова Д.Г., В.В. Оломская, О.А. Горячева**

*Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, Астраханская 83, Саратов, 410012, Российская Федерация; e-mail: goryachevaiy@mail.ru*

Люминесцентные полупроводниковые квантовые точки (КТ) - это наночастицы различного строения, оптические и электронные свойства которых отличаются от свойств объемных полупроводников. Люминесцентные КТ широко используются в солнечных батареях, фотоэлектрических устройствах, фотокаталитических процессах, различных экранах. При этом их применение в анализе, и в том числе в области клинического анализа пока находится на стадии разработки. Различными исследователями отмечается, что малый размер, фото- и коллоидная стабильность, яркое излучение, высокая площадь поверхности и широкие возможности создания желаемого дизайна открывают перспективы широкого применения КТ в биоанализе в качестве меток и наносенсоров.

Люминесцентные КТ широко используются в качестве меток для иммуноанализа. Природа КТ позволяет существенно изменять аналитические характеристики методов за счет варьирования модифицирующих агентов, состава, свойств и концентрации конъюгатов, условий проведения анализа. В нашей работе использованы как традиционные наиболее распространенный тип КТ ядро оболочка на основе селенида кадмия (CdSe/ZnS, CdSe/CdS/ZnS), сплавные КТ CdZnSeS/ZnS и тройных КТ AgInS/ZnS, не содержащие тяжелых металлов. Рассмотрены вопросы влияния состава и строения КТ на их люминесцентные свойства и, соответственно, возможности аналитического применения.

В докладе приведены основные результаты по использованию КТ в качестве меток при определении широкого круга аналитов в различных объектах<sup>1,2</sup>. Так же в докладе будут продемонстрированы возможности аналитических наносенсоров, основанных на тушении флуоресценции сплавных КТ CdZnSeS/ZnS и тройных КТ AgInS/ZnS, для оперативного обнаружения антрациклиновых антибиотиков. В оптимизированных условиях разработаны флуоресцентные наносенсоры для прямого определения доxorубина и митоксантрона в плазме крови человека<sup>3,4</sup>.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 23-13-00380.*

## Литература

- [1] Пономарева Т.С., Новикова А.С., Абрамова А.М., Горячева О.А., Дрозд Д.Д., Строкин П.Д., Горячева И.Ю., Применение низкотоксичных квантовых точек нового поколения структуры I-III-VI<sub>2</sub> в анализе. Журнал Аналитической Химии, 2022, 77, 312.
- [2] Goryacheva O.A., Beloglazova N.V., Goryacheva I.Y., De Saeger S. Homogenous FRET-based fluorescent immunoassay for deoxynivalenol detection by controlling the distance of donor-acceptor couple, Talanta, 2021, 225, 121973.
- [3] Tsyupka D.V., Mordovina E.A., Ponomaryova T.S., Drozd D.D., Goryacheva I.Yu., Goryacheva O.A. Luminescence behavior of colloid quantum dots in the presence anthracycline antibiotic mitoxantrone: surface interaction and luminescence quenching, size and composition dependence, potential for clinical study, Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2023, 671, 131648.
- [4] Mescheryakova S.A., Matlakhov I.S., Strokin P.D., Drozd D.D., Goryacheva I.Yu., Goryacheva O.A., Fluorescent alloyed CdZnSeS/ZnS nanosensor for doxorubicin detection, Biosensors 2023, 13, 596.

# ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КАК ПРИКЛАДНОЙ ИНСТРУМЕНТ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Т.А. Григорьева, Д.Н. Киндт, А.В. Сагайдак, В.Г. Трибулович

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

Причиной многих неудач в области терапии онкологических заболеваний становится явление химиорезистентности, характерное как для некоторых видов опухолей, так и для субпопуляций какой-либо отдельно взятой опухоли. В последнем случае выживание этих немногочисленных, но принципиально отличающихся от основной массы, клеток становится причиной рецидивов с развитием нечувствительных к исходной терапии опухолей [1]. Такие клетки, получившие название опухолевые стволовые клетки (раковые стволовые клетки, РСК, CSC), могли бы стать хорошей моделью для тестирования противоопухолевых препаратов, обеспечивающих защиту от рецидивов за счет тотального уничтожения всей популяции.

В данной работе мы исследуем возможность выделения субпопуляций клеток с различными свойствами в рамках клеточной линии колоректального рака и стабильной работы с такими клетками.

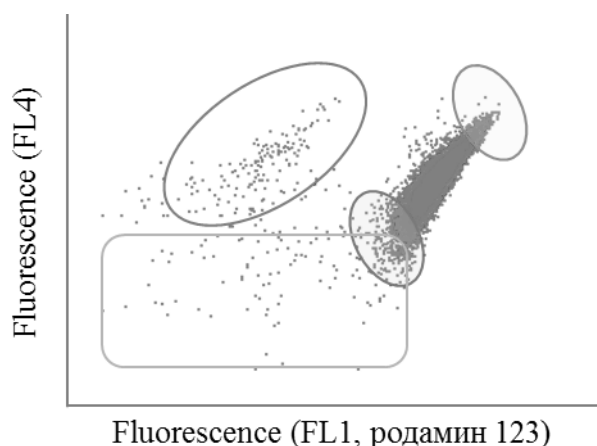


Рисунок – Гетерогенность опухолевых клеток линии НСТ116.

Анализ гетерогенности популяции НСТ116, выявленной при помощи окрашивания родамином 123, позволил нам идентифицировать несколько групп клеток, которые были собраны и культивировались отдельно. Одна из субпопуляций по совокупности свойств соответствует опухолевым стволовым клеткам, при этом стабильно культивируется в обычных условиях.

На полученной субпопуляции исследовали эффективность ряда цитостатиков – паклитаксела и доксорубина и подтвердили, что зафиксированные на такой модели концентрации препаратов обеспечивают полную гибель гетерогенной клеточной линии колоректального рака.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-13-00344).*

## Литература

[1] T.A. Grigoreva, D.N. Kindt, A.V. Sagaidak, D.S. Novikova, V.G. Tribulovich. // Cells. –2025. – Vol. 14. – Iss. 3. – P. 170.

# ГОМОГЕННЫЕ КОНЬЮГАТЫ АНТИТЕЛО-ПРЕПАРАТ С РАЗВЕТВЛЕННЫМИ ЛИНКЕРАМИ

Е.Л. Гуляк<sup>1</sup> К.А. Сапожникова,<sup>1</sup> О.А. Комарова,<sup>1,2</sup> Ю.А. Прокопенко,<sup>1</sup>  
С.С. Терехов,<sup>1</sup> В.А. Коришун<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, г. Москва, 117997, Российская Федерация; <sup>2</sup>Высший химический колледж Российского химико-технологического университета имени Д. И. Менделеева, Миусская площадь, д. 9, стр. 1, г. Москва, 125047, Российская Федерация;  
e-mail: [evgeny.gulyak@gmail.com](mailto:evgeny.gulyak@gmail.com)

Гомогенные конъюгаты антитело-препарат (antibody-drug conjugates, ADC) демонстрируют значительно лучшие фармакологические свойства по сравнению с гетерогенными аналогами. Сайт-специфическая конъюгация препарата с IgG, необходимая для обеспечения гомогенности, может быть достигнута с помощью ферментов. Одним из наиболее популярных вариантов является микробная транслугаминаза (МТГаза), которая может селективно осуществлять переамидирование остатка Q295 человеческого Fc-фрагмента IgG при удалении гликанов с N297. В результате в одну молекулу IgG можно ввести две модификации (по одной на каждую тяжелую цепь), однако для достижения более высокой степени нагрузки антитела препаратом (drug-to-antibody ratio, DAR) необходимо использовать разветвленные линкеры. Несмотря на то, что в литературе описано несколько таких линкеров, на момент исследования имелось крайне мало информации о взаимосвязи между структурой разветвленного линкера, в частности, его длиной, и свойствами ADC.

Чтобы исследовать влияние структуры разветвленного линкера на активность конъюгата антитело-препарат, мы синтезировали два разветвленных аминотриазидных линкера, отличающихся фрагментом ПЭГ4, введенным после точки разветвления. Эти линкеры были использованы для получения на основе трастузумаба (терапевтическое антитело к опухоль-ассоциированному антигену HER2, наиболее популярной мишени для ADC) двух гомогенных ADC («короткого» и «длинного») с DAR, равным шести. Получение конъюгатов было осуществлено путем двухстадийного процесса, состоящего в ферментативной конъюгации линкеров с последующей биоортогональной конъюгацией с расщепляемым линкером, несущим мощный цитостатический агент монометилауристатин Е (ММАЕ). В качестве контролей использовали ещё два конъюгата трастузумаб-ММАЕ: гетерогенный ADC с DAR 6, полученный с помощью классической тиол-малеимидной химии, и полученный ферментативно гомогенный ADC с DAR 2. Мы обнаружили, что хотя все четыре конъюгата имели одинаковую аффинность к HER2, их цитотоксичность существенно различалась: «длинный» гомогенный ADC с DAR 6 был так же активен, как и его гетерогенный аналог, в то время как «короткий» ADC с DAR 6 был на порядок менее эффективен, уступая даже конъюгату с DAR 2. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что длина разветвленного линкера оказывает сильное влияние на цитотоксическую активность ADC, возможно, из-за стерических препятствий, влияющих на скорость расщепления линкера лизосомальными ферментами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2024-536).

## Литература

[1] E.L. Gulyak, O.A. Komarova, Y.A. Prokopenko, E.A. Faizullina, D.M. Malabuiok, A.R. Ibragimova, Y.A. Mokrushina, O.V. Serova, G.P. Popova, M.Y. Zhitlov, T.D. Nikitin, V.A. Brylev, A.V. Ustinov, V.A. Alferova, V.A. Korshun, I.V. Smirnov, S.S. Terekhov, K.A. Sapozhnikova // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25. – 13356.

# ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ БИОДОСТУПНОСТИ АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОСОБЕННЫХ ТИПОВ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ

Е.Г. Давыдова, А.Ю. Шишов

*Санкт-Петербургский государственный университет, Университетский пр., д. 26, г. Санкт-Петербург, Петродворец, 198504, Российская Федерация; e-mail: [davkat@mail.ru](mailto:davkat@mail.ru)*

Современный высокотехнологичный подход к разработкам методик создания препаратов нового поколения предполагает следование принципам «зеленой химии» и минимизацию негативного воздействия на организм человека. Одним из важнейших вопросов является повышение растворимости, биодоступности препаратов и, следовательно, их терапевтической эффективности. Как правило, наиболее используемой является пероральная лекарственная форма, представляющая собой твердые активные фармацевтические ингредиенты (АФИ) и, в этом контексте, интерес вызывают глубокие эвтектические растворители (ГЭР), ввиду их способности повышать растворимость плохо растворимых соединений. Создание новых рецептур на базе ГЭР для таких АФИ позволит решить вопрос биодоступности экологичным, недорогим и эффективным способом. Примером особенных ГЭР, позволяющих обеспечить биосовместимость полученных систем являются природные ГЭР (ПГЭР) на основе аминокислот, которые способны также увеличить стабильность АФИ. Следует уделить внимание особенным ГЭР – терапевтическим, где АФИ – один из компонентов ГЭР [1]. Снижение температуры плавления полученных систем улучшает их проницаемость, кишечную абсорбцию, скорость растворения и профиль растворимости. Выбор правильной формулы АФИ-ПГЭР обеспечит успех производства фармацевтических препаратов. Следует уделить внимание трехкомпонентным системам, составленным из АФИ-ПГЭР и второго малорастворимого АФИ, которые не строго классифицируются как АФИ-ПГЭР, но показывают повышенную биодоступность и могут содержать фиксированную дозу лекарственного вещества [2]. Такие системы могут обладать усиленным направленным действием, благодаря потенциальному синергетическому эффекту составляющих компонентов. Представляется важным изучение структуры и свойств таких особенных настраиваемых ГЭР, подбор оптимальных условий их формирования, оценку биodeградации и токсичности особенно для пероральной формы, так как возможные синергические или антагонистические эффекты могут приводить к различной токсичности по сравнению с отдельными исходными компонентами.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект 22-73-10039). Научные исследования были проведены с использованием оборудования научного парка Санкт-Петербургского Государственного Университета (Методы анализа состава веществ, Центр диагностики функциональных материалов для медицины, фармакологии и наноэлектроники, Термогравиметрические и калориметрические методы исследования).*

## Литература

- [1] Usmani Z. et al. // Science of the Total Environment 881 (2023) 163002.
- [2] Cajnko M. M. et al. // Green Chem., 2023, V. 25, 9045–9062.



# ЦИКЛОАЛКИНОВЫЕ РЕАГЕНТЫ ДЛЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Н.А. Данилкина,<sup>1</sup> А.А. Видякина,<sup>1</sup> С.А. Силонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии, Университетская наб. 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация; e-mail: [n.danilkina@spbu.ru](mailto:n.danilkina@spbu.ru)

Биоортогональная химия – современный уникальный инструмент для селективной модификации молекул в живых системах [1]. Одной из наиболее важных биоортогональных реакций является азид-алкиновое циклоприсоединение, промотируемое напряжением (SPAAC) [2]. Реагентами SPAAC служат циклические алкины, напряжение в которых возникает из-за искажения валентных алкиновых углов. Для настройки реакционной способности циклоалкинов под конкретные задачи используется множество подходов [3].

В своей работе мы скомбинировали два наиболее важных подхода – аннелирование дополнительного гетероцикла для увеличения искажения алкиновых углов, а также введение гетероатома в гомопротаргильное положение циклоалкина для стабилизации переходных состояний SPAAC. Это позволило нам разработать уникальные циклоалкиновые реагенты на основе **BT9N**, обладающие оптимальным балансом между реакционной способностью в SPAAC и стабильностью в биосреде (Рис. 1А) [4].

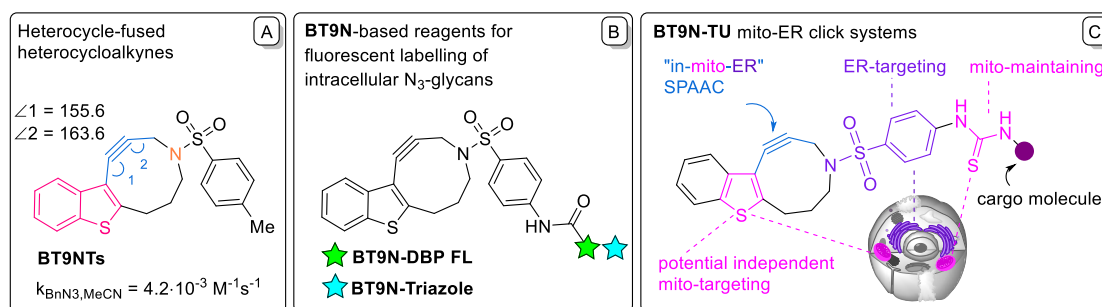


Рис. 1. Циклоалкиновые реагенты на основе циклононина BT9NTs

Нами было показано, что реагенты на основе **BT9N** с флуоресцентными метками через амидный линкер обладают преимуществом перед известными более активными в SPAAC циклооктиновыми реагентами в случае визуализации метаболически меченых мембран внутриклеточных органелл, так как более активные циклооктины дают высокий неспецифичный флуоресцентный сигнал ввиду связывания с внутриклеточными тиолами (Рис. 1В) [5].

Замена амидного линкера на тиомочевинный позволяет раскрыть потенциал **BT9N**-реагентов с новой стороны и использовать такие циклоалкины в качестве мито-ЭР клик-систем – реагентов, способных адресно доставлять карго-молекулы в митохондрии и эндоплазматическую сеть, а также вступать в SPAAC непосредственно внутри этих органелл. Такой тип адресной доставки открывает широкие возможности для внутриклеточной таргетной терапии и биовизуализации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-23-00377).

## Литература

- [1] V. Rigolot, C. Biot, C. Lion // *Angew. Chem., Int. Ed.* – **2021**. – Vol. 60. – P. 23084–23105.
- [2] N.J. Agard, J.A. Prescher, C. R. Bertozzi // *J. Am. Chem. Soc.* – **2004**. – Vol. 126. – P. 15046–15047.
- [3] T. Harris, I.V. Alabugin // *Mendeleev Commun.* – **2019**. – Vol. 29. – P. 237–248.
- [4] N.A. Danilkina, A.I. Govdi, A.F. Khlebnikov., A.O. Tikhomirov, V.V. Sharoyko, A.A. Shtyrov, M.N. Ryazantsev, S. Bräse, I.A. Balova // *J. Am. Chem. Soc.* – **2021**. – Vol. 143. – P. 16519–16537.
- [5] A.A. Vidyakina, S.A. Silonov, A.I. Govdi, A.Yu. Ivanov, E.P. Podolskaya, I.A. Balova, S. Bräse, N.A. Danilkina. // *Org. Biomol. Chem.* – **2024**. – Vol. 22. – P. 7637–7642.

# ВЫЯВЛЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ *IN SILICO* С ЦЕЛЬЮ РАННЕЙ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Д.С. Дружиловский,<sup>1</sup> П.И. Савосина,<sup>1</sup> Д.А. Филимонов,<sup>1</sup> В.В. Пороиков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», ул. Погодинская, д. 10, стр.8, г. Москва, 119121, Российская Федерация; e-mail: dmitry.druzhilovsky@ibmc.msk.ru

Побочные эффекты лекарственных средств (ЛС) являются существенной проблемой в медицине, поскольку прием ЛС пациентами нередко сопровождается нежелательными реакциями. Значительное количество исследований новых препаратов прекращается досрочно в связи с обнаружением серьезных побочных эффектов в клинике, а несколько сотен ЛС были отозваны по этой причине уже после одобрения регуляторными органами. Разработка компьютерных прогностических подходов для оценки как нежелательных эффектов разрабатываемых лекарственных препаратов, так и недостаточно изученных побочных эффектов допущенных к клиническому применению ЛС, позволит повысить безопасность их терапевтического применения, а также сократить финансовые и временные затраты путем «отбраковки» потенциально опасных соединений на ранних стадиях исследований. Однако, прогноз нежелательных лекарственных реакций (НЛР) является сложной задачей, поскольку механизмы их возникновения изучены недостаточно, а при создании обучающих выборок с целью применения машинного обучения могут быть использованы только данные из реальной клинической практики.

Наше исследование направлено на создание базы данных побочных эффектов известных в мире лекарств и разработку комплексной оценки *in silico* для изучения побочных эффектов одобренных к медицинскому применению и разрабатываемых ЛС. На основе собранной информации был разработан подход, основанный на машинном обучении, для выявления потенциальных механизмов возникновения НЛР и прогноза спектра побочных эффектов для исследуемых и разрешенных к клинической практике лекарственных соединений с целью оценки безопасности их применения. Разделение фармацевтических субстанций на группы в зависимости от способа приема препарата, а также дополнительный анализ структурного сходства молекул *in silico* оригинальными методами позволяет преодолеть проблему неполноты существующих данных, вызванную отсутствием результатов тестирования ЛС в отношении многих мишеней. Собранные информация интегрирована в развернутый нами первый в мире единый свободно доступный веб-ресурс World Wide Approved Drug (WWAD) [1-2], агрегирующий информацию о допущенных к клиническому применению медицинскими регуляторами 88 стран мира низкомолекулярных органических соединений, включая их структурные формулы, сведения о фармакодинамике и фармакокинетике, показания к применению, побочных эффектах, а также экспериментально подтвержденных и потенциальных механизмах возникновения нежелательных реакций при их приеме. С использованием созданного нами веб-ресурса широкий круг исследователей сможет анализировать *in silico* спектр нежелательных лекарственных реакций исследуемых фармакологических веществ для оценки их безопасности в клинической практике.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-25-00106 от 26.12.2024 г.).*

## Литература

- [1] P. Savosina, D. Druzhilovskiy, D. Filimonov, V. Poroikov // Front. Pharmacol. – 2024. – Vol. 15:1473279.
- [2] World Wide Approved Drug (WWAD) - <https://way2drug.com/wwad/>



# ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ КОЛИСТИНА С ОПТИМИЗИРОВАННЫМИ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

Н.В. Дубашинская,<sup>1</sup> А.Ю. Боровской,<sup>1</sup> А.Н. Бокатый,<sup>1</sup> С.Г. Журавский,<sup>2</sup> Ю.А. Скорик<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – Институт высокомолекулярных соединений, Большой проспект ВО, д. 31, г. Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация;

e-mail: [dubashinskaya@gmail.com](mailto:dubashinskaya@gmail.com)

Получение полиэлектролитных комплексов (ПЭК) на основе полисахаридов представляет собой перспективную стратегию для разработки систем доставки колистина — антибиотика резерва, используемого для лечения тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [1]. В данном исследовании разработаны полиэлектролитные частицы на основе сульфатированных полисахаридов (каррагинан, хондроитин сульфат) и цианокобаламин-хитозана, направленные на улучшение биофармацевтических свойств колистина [2]. В работе впервые предложен подход к созданию двухкомпонентных ПЭК (колистин + каррагинан или хондроитин сульфат) и трехкомпонентных ПЭК (колистин + каррагинан/хондроитин сульфат + цианокобаламин-хитозан), которые характеризуются гидродинамическим диаметром от 140 до 446 нм и  $\zeta$ -потенциалом от -35,6 до +30,1 мВ, что обеспечивает их стабильность в биологических средах.

Использование каррагинана в качестве полианиона позволило снизить минимальную ингибирующую концентрацию колистина в 2 раза в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, что подтверждает повышение антимикробной активности разработанных систем. Кроме того, проведенные исследования *in vitro* на клеточных линиях НЕК 293 и Т-98G продемонстрировали отсутствие нефро- и нейротоксичности, что делает ПЭК безопасными для применения. Высокая кишечная проницаемость частиц (показано на модели клеток Caco-2) позволяет эффективно абсорбировать их в ЖКТ, что открывает перспективы для создания пероральных форм колистина, особенно важных для пациентов, которым недоступно парентеральное введение.

Исследования *in vivo* на крысах линии Wistar подтвердили стабильность ПЭК в системном кровотоке после внутривенного введения, а также отсутствие острой токсичности, что подчеркивает их безопасность для дальнейшего применения. Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанные ПЭК на основе цианокобаламин-хитозана и сульфатированных полисахаридов представляют собой перспективные системы для создания безопасных и эффективных наноантибиотиков. В перспективе такие системы могут быть использованы для лечения инфекций, вызванных устойчивыми микроорганизмами, а также для снижения побочных эффектов, связанных с применением колистина. Дальнейшие исследования будут направлены на оптимизацию состава ПЭК и проведение доклинических испытаний для оценки их эффективности и безопасности на более сложных моделях.

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

## Литература

- [1] N.V. Dubashynskaya, Y.A. Skorik // Pharmaceuticals. – 2020. – Vol. 13. – № 5. – P. 83.
- [2] N.V. Dubashynskaya et al. // International Journal of Biological Macromolecules. – 2024. – Vol. 263. – P. 130177.

# ФОТОПЕРЕКЛЮЧАЕМЫЕ БИОАКТИВНЫЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ФОСФОНАТЫ И ИХ НАНОГИБРИДЫ ДЛЯ ФОТОФАРМАКОЛОГИИ

А.В. Егорова<sup>1,2</sup>, А.Г. Пилип<sup>1</sup>, Г.И. Бикбаева<sup>2</sup>, Д.В. Панькин<sup>2</sup>, И.Е. Колесников<sup>2</sup>,  
Т.А. Доленко<sup>3</sup>, А.А. Маньшина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский федеральный исследовательский центр (ФИЦ РАН), ул. Корпусная, д. 18, г. Санкт-Петербург, 197110; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская набережная, д. 7/9, г. Санкт-Петербург, 198504; <sup>3</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, ул. Колмогорова, 1, Москва, 119991; e-mail: diekerze54@gmail.com

Проблемы современной фармакологии определяют важность синтеза новых соединений с антихолинэстеразным действием в качестве лекарственных средств для лечения широкого спектра заболеваний. При этом исследования по фотовоздействию на фосфонаты являются новым, мало изученным направлением, имеющим чрезвычайно большую актуальность в связи с бурным развитием фотофармакологии.

Нами были синтезированы новые классы фотофармакологических соединений, обладающих одновременно и фоточувствительностью, и биологической активностью, что выгодно отличает их от классических представителей, полученных на основе комбинаций «фотопереключатель+фармакофор». И в дальнейшем была продемонстрированная возможность лазер-индуцированного изменения биологической активности на примере ингибирования бутирилхолинэстеразы (БХЭ) разными группами семейства фосфонатов: молекулы тиазолотриазола, функционализированные фосфором (PFT), фосфорилированные 2-ариламиноалонаты (PhAM) и диалкил[(Z)-2-хлор-2-фенилэтил]фосфонаты (VP) [1-3].

На основе синтезированных соединений нами впервые были получены методом физической сорбции мультифункциональные гибридные наноструктуры, представляющие собой фотопереключаемое биоактивное соединение, конъюгированное с наноразмерным носителем (углеродные квантовые точки, оксидные частицы с РЗИ), обеспечивающим дополнительные функциональные свойства, в частности, люминесценцию. Полученные гибриды продемонстрировали свои фотопереключаемые биоактивные свойства и возможность визуализации их локализации не только на модельном объекте — куриной грудке, но и на биологических тест системах — дафниях и парамециях (инфузориях) [4-6].

Авторы благодарны ресурсному центру «Оптические и лазерные методы исследования вещества» Научного парка СПбГУ за проведение экспериментов. Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 22-13-00082.

## Литература

- [1] I. Kolesnikov, A. Khokhlova, D. Pankin, I. Kolesnikov, A. Pilip, A. Egorova, E. Erkhitueva, V. Zigel, M. Gureev, A. Manshina // New J. Chem. – **2021**. – Vol. 45. – P. 15195-15199.
- [2] D. Pankin, A. Khokhlova, I. Kolesnikov, A. Pilip, A. Egorova, M. Gureev, G. Leuchs, A. Manshina // Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. – **2021**. – Vol. 246. – P. 118979.
- [3] G. Bikbaeva, A. Egorova, N. Sonin, A. Pilip, I. Kolesnikov, D. Pankin, R. Boroznjak, A. Manshina // ChemPhotoChem. – **2023**. – Vol. 7, Issue 11. – P. e202300131.
- [4] G. Bikbaeva, A. Pilip, A. Egorova, I. Kolesnikov, D. Pankin, K. Laptinskiy, A. Vervald, T. Dolenko, G. Leuchs, A. Manshina // Nano-materials. – **2023**. – Vol. 13. – P. 2409.
- [5] G. Bikbaeva, A. Pilip, A. Egorova, V. Medvedev, D. Mamonova, D. Pankin, A. Kalinichev, N. Mayachkina, L. Bakina, I. Kolesnikov, G. Leuchs, A. Manshina // Nanoscale Advances. – **2024**. – Vol. 6. – P. 4417-4425.
- [6] L.G. Bakina, N.V. Mayachkina, A.G. Pilip, Yu.M. Polyak, A.O. Gerasimov, A.V. Egorova, I.E. Kolesnikov, A.A. Manshina, E.A. Gorbunova // Rus. J. Gen. Chem. – **2025**. – Vol. 9, No. 1. – P. 114-124.

# ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДЕГРАДАЦИИ ПОЛИМЕРНЫХ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ПЛАСТЫРЕЙ С МИКРОИГЛАМИ IN VITRO

Е.В.Едемская<sup>1,2</sup> Д.В.Королёв<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, 194156, Российская Федерация; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)», Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация; e-mail: [evedemskaya@stud.etu.ru](mailto:evedemskaya@stud.etu.ru)

Трансдермальные пластыри с микроиглами представляют собой перспективную технологию для безболезненной и эффективной доставки лекарственных средств через кожный барьер. Микроиглы, изготовленные из биосовместимых материалов, обеспечивают точное проникновение в верхние слои кожи, что делает их удобной альтернативой традиционным методам введения препаратов. Основное внимание в данном исследовании было уделено изучению процессов биodeградации микроигольных пластырей in vitro, что является ключевым аспектом для обеспечения их безопасности.

Для экспериментов были изготовлены пластыри с микроиглами на основе различных биосовместимых полимеров, включая полилактид (PLA), поли-DL-лактид (DL-PLA) и полилактидгликолид (PLGA) с соотношением лактид/гликолид 48-52/48-52%. В качестве растворителя использовались ацетон и диметилформамид. Микроиглы длиной 800 мкм в форме правильных прямоугольных пирамид обеспечивали эффективное проникновение в кожу без повреждения глубоких тканей [1].

Оценка биodeградации проводилась в среде, имитирующей состояние живого организма – фосфатно-солевом буфере (PBS). Образцы помещались в стакан со 100 мл PBS при pH 7,4 и температуре 25 °С. Непрерывное перемешивание обеспечивалось магнитной мешалкой. Пластыри последовательно просушивали и взвешивали с пятиминутным интервалом в течение 2 часов, затем сроки выдержки в буферном растворе увеличивались до 36 и 168 часов. Исследования показали, что полная деградация микроигл in vitro происходит в течение 48–168 часов и находится в сильной зависимости от состава полимера. Наиболее высокую скорость биodeградации имели образцы, изготовленные из 35%-го раствора PLGA в ацетоне.

Таким образом выявлено, что трансдермальные пластыри с микроиглами на основе биосовместимых полимеров представляют собой перспективную платформу для доставки лекарств. Полученные данные открывают возможности для оптимизации состава микроигольных пластырей в зависимости от конкретных медицинских задач.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 24-15-20006 от 12.04.2024) и СПб научного фонда (договор о предоставлении регионального гранта на софинансирование проекта, поддержанного РНФ № 24-15-20006 от 24.05.2024)*

## Литература

[1] M. Abbasi, Z. Fan, Dawson J.A., S. Wang // *Pharmaceutics*. - 2022. - Vol.14(4). - P.879.

# ОДНОРЕАКТОРНЫЙ (ONE-POТ) МЕТОД СИНТЕЗА НОВЫХ 2'-ДЕЗОКСИНУКЛЕОЗИДОВ

И.С. Ершов<sup>1,2</sup>, К.А. Есиков<sup>1</sup>, В.А. Островский<sup>1,2</sup>

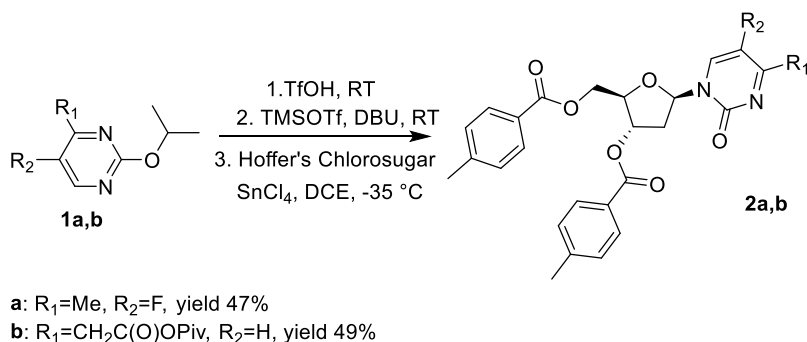
<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., 24-26/49, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация; <sup>2</sup> Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук, 14я линия В.О., 39, г. Санкт-Петербург, 119178, Российская Федерация; e-mail: [ershov2000ivan@mail.ru](mailto:ershov2000ivan@mail.ru)

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

На сегодняшний день самым распространенным методом синтеза пиримидиновых 2'-дезоксинуклеозидов можно назвать реакцию силил-Гильберта-Джонсона [2]. В нашей работе исходными соединениями выступали 2-изопропоксипиримидины **1a,b**, которые могут быть превращены в целевые нуклеозиды **2a,b** в три стадии (удаление изопропильной группы, силилирование и реакция силил-Гильберта-Джонсона), каждая из которых связана со значительными трудностями при выделении и очистке.

Нами была предложена однореакторная схема синтеза нуклеозидов **2a,b** из 2-изопропоксипиримидинов **1a,b**. Суть данного метода заключается в проведении каждой стадии в одной колбе без выделения продуктов. На первой стадии 2-изопропоксипиримидин **1a,b** обрабатывался трифторметансульфоновой кислотой в дихлорэтано при комнатной температуре. Далее в реакционную смесь вводился силилирующий агент TMSOTf и основание, в нашем случае – DBU. Затем реакционная смесь охлаждалась до -35 °С, добавлялся хлорид олова (IV) и хлорсахар Хоффера. По результатам ТСХ, соотношения получающихся аномеров (β/α) составило приблизительно 4/1 – 9/1. После выделения и очистки выходы β-нуклеозидов составили 47-49% (Схема 1).

Схема 1.



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

## Литература

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

# НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ КОРОНАВИРУСА, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА SPIKE-БЕЛОК

**Есаулкова Я.Л.<sup>1</sup>, Хасанов Ш.А.<sup>1</sup>, Чернышов В.В.<sup>2</sup>, Чулаков Е.Н.<sup>3</sup>,  
Яровая О.И.<sup>2</sup>, Краснов В.П.<sup>3</sup>, Зарубаев В.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, ул. Мира, д. 14, г. Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация; <sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, пр. Академика Лаврентьева, д.9, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; <sup>3</sup>Институт органического синтеза им. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20, 620066, Российская Федерация; e-mail: [IanaEsaulkova@gmail.com](mailto:IanaEsaulkova@gmail.com)

Респираторные инфекции человека могут быть вызваны широким спектром патогенов, в том числе вирусов, но наибольшим эпидемическим потенциалом в данный момент обладают коронавирусы, для эффективной борьбы с которыми требуется разработка новых профилактических и терапевтических средств прямого действия. В данном исследовании были использованы новые соединения из химических библиотек производных камфоры и пурина.

Для исследования токсических и прямых противовирусных свойств соединений использовались клеточная культура Vero и коронавирус SARS-CoV-2 штамма 17612 (Уханьский вариант). Жизнеспособность клеток в экспериментах оценивали с помощью МТТ-теста, вычисляя  $CC_{50}$  – 50%-цитотоксическую концентрацию,  $IC_{50}$  – 50%-ингибирующую концентрацию и SI – индекс селективности. Лентивирусы, несущие Spike-белок, получали на клеточной линии HEK293T, оценку их активности проводили с помощью люциферазной системы на модифицированных клетках H1299, несущих на своей поверхности рецептор коронавируса.

При предварительном скрининге для поиска кандидатов для разработки новых лекарственных средств против респираторных инфекций человека нашей научной группой было выявлено 8 перспективных соединений, проявивших высокую противовирусную активность против вируса гриппа. На следующем этапе их исследования – оценке спектра их активности против панели возбудителей респираторных инфекций, – было показано, что одно соединение обладает высокой селективностью (соединение 1A, SI=43). Некоторые соединения хоть и обладали некими цитопротективными свойствами против коронавируса человека ( $IC_{50}$ =34,3 мкг/мл,  $IC_{50}$ =3,8 мкг/мл,  $IC_{50}$ =92,6 мкг/мл для соединений 2C, 1B и 1D соответственно), но являлись токсичными для клеток ( $CC_{50}$  составила от 3,3 мкг/мл до 15,5 мкг/мл) при долгой инкубации (5 суток) в присутствии соединения. Для того, чтобы обойти это ограничение метода, было решено провести оценку противовирусных свойств соединений другим методом, оценив их способность уменьшать производство вирусного потомства. Таким образом, было показано, что соединения 2B, 2C, 1A, 1C и 1D обладают высокой селективностью (SI=104, SI=101, SI=23, SI=65 и SI=32 соответственно), эффективно снижая производство вирусного потомства при 24-часовой инкубации зараженных клеток в присутствии соединения ( $IC_{50}$ =9 мкг/мл,  $IC_{50}$ =10 мкг/мл,  $IC_{50}$ =32 мкг/мл,  $IC_{50}$ =3 мкг/мл и  $IC_{50}$ =27 мкг/мл соответственно).

Одной из самых распространённых мишеней для разработки ингибиторов коронавируса является его Spike-белок, отвечающий за вход вируса в хозяйскую клетку. [1] Чтобы оценить воздействие соединений 2B и 2C конкретно на Spike-белок из всех белков коронавируса, были сконструированы лентивирусы, несущие на своей поверхности Spike-белок коронавируса. Оба соединения угнетали активность лентивирусов, так как их SI составили 13 и 16 соответственно, что говорит о высокой активности соединений против лентивирусов в диапазоне нетоксичных концентраций соединений. Итак, соединения 2B и 2C, вероятно, воздействуют на Spike-белок. Тем не менее, для подтверждения данного утверждения ведутся дополнительные исследования.

## Литература

[1] Y. Huang, C. Yang, X.F. Xu, W. Xu, S.W. Liu // Acta Pharmacol Sin. – 2020 – Vol.41(9) – P.1141-1149.

# НОВЫЕ ПРИРОДНЫЕ ПОТЕНЦИАТОРЫ ПОРООБРАЗУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИЕНОVOГО АНТИБИОТИКА АМФОТЕРИЦИНА Б

С.С. Ефимова<sup>1</sup>, А.И. Малыхина<sup>1</sup>, О.С. Остроумова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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](mailto:efimova@incras.ru)

За последние десятилетия микозы стали одной из важнейших клинических, а, следовательно, и социально-экономических проблем. Системные грибковые заболевания (инвазивные микозы) характеризуются очень высокой летальностью, унося более миллиарда жизней за год. В настоящее время полиеновый антибиотик амфотерицин Б используется как антибиотик последней надежды для лечения тяжелых системных микозов у иммунокомпрометированных пациентов, и расширение спектра показаний к его применению требует решения проблемы высокой токсичности. С целью снижения токсичности разрабатываются подходы, основанные на образовании водорастворимых комплексов антибиотика с нетоксичными малыми молекулами.

В работе дана количественная оценка способности ряда малых молекул растительного происхождения, флавоноидов и алкалоидов, влиять на растворимость и мембранную активность амфотерицина Б. С применением методов адсорбционной спектроскопии, дифференциальной сканирующей микрокалориметрии и молекулярной динамики показано, что, благодаря полиеновому фрагменту из нескольких сопряженных двойных связей и карбонильной группы, растительные флавоны способны взаимодействовать с гептановой цепью амфотерицина Б, что приводит к образованию водорастворимых комплексов. С использованием электрофизиологических методов обнаружено, что растительные флавонолы (3-гидроксилированные флавоны) вызывают многократный рост порообразующей активности антибиотика в липидных бислоях, моделирующих мембраны грибковых клеток. Данные компьютерного моделирования позволили высказать предположение о взаимодействии флавонолов с гидроксильной цепью амфотерицина Б, что приводит к увеличению стабильности полиен-стериновых комплексов, образующих трансмембранные поры. Полученные результаты указывают на возможность снижения токсичности действия амфотерицина Б при совместном применении с растительными флавонами и увеличения терапевтического индекса липосомальных форм амфотерицина Б путем введения в их состав растительных флавонолов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (№ 22-74-10023).*

# ЦИНК-СОДЕРЖАЩИЕ ИОННЫЕ ЖИДКОСТИ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

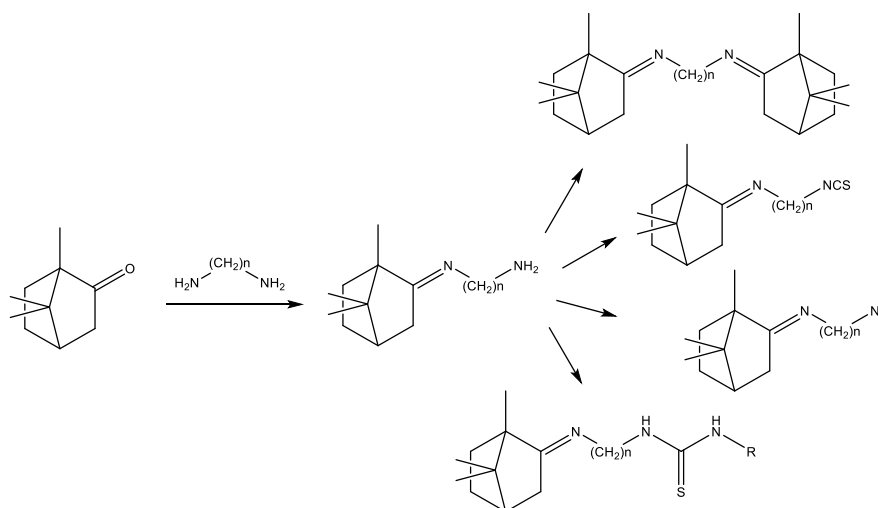
Д.М. Заправдина,<sup>1</sup> В.В. Бурмистров,<sup>1</sup> Д.Р. Байнери<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Волгоградский государственный технический университет, пр. им. В.И. Ленина, д. 28, г. Волгоград, 400005, Российская Федерация; e-mail: zapravdina@vstu.ru

В настоящее время наблюдается повышенный интерес к ионным жидкостям, как «зеленой» альтернативе существующих каталитических систем, в том числе и для синтеза биологически активных соединений и действующих веществ лекарственных препаратов.

По реакции конденсации камфоры с алифатическими и ароматическими аминами, диаминами, а также аминокспиртами получают ряд соединений обладающих противовирусными свойствами. Известно, что данная реакция не идет без использования катализаторов, а традиционно используемые катализаторы (*n*-ТСК,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ) не позволяют достичь высоких выходов продуктов, даже при проведении реакции в жестких условиях. В данной работе нами предложено использовать карбоксилаты цинка (являющиеся ионными жидкостями при комнатной температуре) в качестве катализаторов реакции конденсации [1].

Была исследована каталитическая активность неodecanoата цинка и 2-этилгексаноата цинка в реакции конденсации камфоры с диаминами. Карбоксилаты цинка показали более высокую эффективность по сравнению со стандартным катализатором данного процесса –  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , а также позволяют проводить процесс в мягких условиях. Разработаны методы синтеза симметричных дииминов, а также промежуточных монозамещенных иминов, содержащих аминогруппу в присутствии Zn-содержащих ионных жидкостей с выходами более 90%. Полученные монозамещенные имины были модифицированы по аминогруппе с получением изотиоцианатов, изонитрилов и 1,3-дизамещенных тиомочевин [2]. Для изотиоцианатов и изонитрилов была показана высокая антибактериальная активность *in vitro*.



Работа выполнена в рамках государственного задания на выполнение научных исследований межрегионального научно-образовательного центра Юга России при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (соглашение № FZUS-2024-0001).

## Литература

- [1] Zapravdina D.M., Degtyarenko E., Zotov Y.L., Burmistrov, V.V. *Journal of Ionic Liquids* **2024**, 4(2), 100110. doi 10.1016/j.jil.2024.100110  
[2] Zapravdina D.M., Burmistrov V. *Molbank*, **2024**, 2024(2), M1809. doi 10.3390/M1809



# РАЗРАБОТКА НОВЫХ СРЕДСТВ КОНТРОЛЯ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

**В.В. Зарубаев**

*Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии  
им. Пастера, ул. Мира 14, Санкт-Петербург 197101, Российская Федерация;  
e-mail: zarubaev@pasteurorg.ru*

Несмотря на значительные успехи в области разработки вакцин и терапевтических препаратов, вирусные инфекции продолжают оставаться трудно контролируемыми заболеваниями. Наиболее эффективным способом контроля заболеваемости является вакцинация. В случае же, если инфицирование произошло, применяются противовирусные химиопрепараты – низкомолекулярные соединения, способные блокировать вирусспецифические мишени и тем самым препятствовать размножению вируса и его распространению в популяции.

Вирусные патогены составляют весьма гетерогенную группу патогенов человека. Они филогенетически далеки друг от друга, они различаются по физико-химическим свойствам, наличию оболочки, стратегиям репликации в клетке, составом и организацией генома, ключевым компонентам вириона, в том числе ферментам и рецепторам. В этой связи разные вирусы обладают разной чувствительностью к химиопрепаратам. Дополнительным фактором, затрудняющим разработку и применение специфических средств противовирусной терапии, является способность вирусов вырабатывать к ним устойчивость. На сегодняшний день спектр существующих средств профилактики и терапии вирусных инфекций определенно недостаточен для полноценного контроля за ними. Это обстоятельство диктует исключительную необходимость в разработке максимально широкого спектра противовирусных средств, обладающих разными механизмами действия и направленных на разные вирусные мишени.

Процесс разработки новых противовирусных препаратов включает несколько стадий, используемых в разной последовательности в зависимости от применяемых стратегий исследования. Сюда входят компьютерное моделирование в различных вариантах, эксперименты в клеточной культуре (*in vitro*), опыты на модели вирусной инфекции у животных (*in vivo*), полномасштабные токсикологические исследования, и несколько стадий клинических испытаний. Помимо этого, для полной характеристики нового соединения с показанным противовирусным эффектом необходимо знать механизмы и мишени его действия. Учитывая высокую изменчивость вирусов и их способность к выработке лекарственно-устойчивых вариантов, исключительно важной характеристикой препаратов является генетический порог такой резистентности, т.е. показатель того, насколько быстро вырабатывается устойчивость, и насколько жизнеспособны и патогенны резистентные штаммы.

Важно отметить, что в клинической практике при терапии вирусных инфекций наряду с препаратами прямого действия (этиотропными средствами) используются также препараты патогенетические, действие которых направлено не на вирусные мишени, а на реакции организма на вирусные инфекции. Сюда относятся воспаление, миграция клеток в очаг инфекции, цитокиновый шторм, окислительные процессы и др. Подобные процессы являются факторами патогенеза заболевания, и препараты, тормозящие развитие этих реакций, имеют безусловную клиническую эффективность, хотя и не влияют на вирусную репродукцию. Важную роль в контроле вирусных инфекций играют также средства профилактики, в первую очередь препараты интерферона и его индукторов.

Таким образом, расширение арсенала противовирусных препаратов прямого действия и комплексное использование всех перечисленных групп лекарственных средств позволит добиться существенного прогресса в контроле над вирусными заболеваниями.

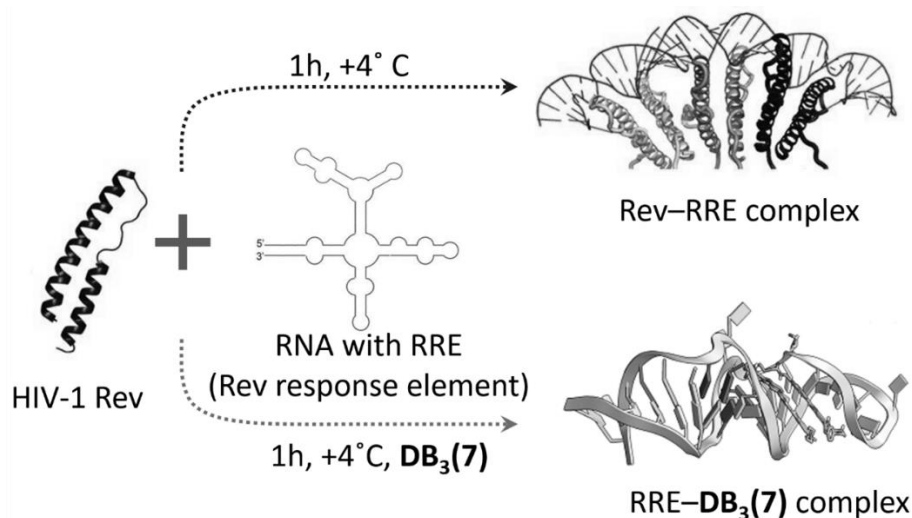
# БИС-БЕНЗИМИДАЗОЛЫ СПОСОБНЫ РАЗРУШАТЬ КОМПЛЕКС RRE-РНК И РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА REV ВИЧ-1

А. С. Земская,<sup>1</sup> Д.К. Шерман,<sup>1</sup> П.Н. Сольев,<sup>1</sup> В.Т. Валуев-Эллистон<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук (ИМБ РАН), ул. Вавилова, д. 32, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: [a.zemskaya@mail.ru](mailto:a.zemskaya@mail.ru)

В настоящее время вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) остается важной социальной проблемой здравоохранения. Малые регуляторные белки ВИЧ (Vpr, Tat, Rev) являются предметом активного изучения и могут служить потенциальной мишенью для новых анти-ВИЧ-соединений [1]. В данной работе предложен эффективный метод экспрессии и очистки рекомбинантного белка HIV Rev с С-концевой (6His)-меткой. Этот метод позволяет обойтись без осаждения белка в виде телец включения и их последующей агрегации в процессе очистки и не требует денатурирующих условий выделения. В результате были разработаны протоколы выделения Rev, позволяющие получать белок с хорошим выходом, высокой чистотой и без примесей бактериальной РНК. Такая высокая чистота стала возможной благодаря использованию высокосолевого буфера для экстракции. Была синтезирована комплементарная [ $\alpha$ - $^{32}$ P]-меченая РНК с необходимым фрагментом RRE (Rev-Response Element) и разработана система тестирования ингибиторов комплекса Rev-RRE. Используя эти результаты, нам удалось выявить новый класс потенциальных ингибиторов Rev-RRE на основе димерных производных бензимидазола (лидерное соединение – DB<sub>3</sub>(7)) и валидировать *in vitro* тест-систему с помощью методов EMSA и STD-ЯМР.



Предложенные протоколы для скрининга и изучения взаимосвязи «структура-активность» новых ингибиторов связывания Rev с вирусной РНК расширяют круг потенциальных кандидатов для разработки анти-ВИЧ-препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-74-10121-П).

## Литература

[1] Pai S, Mudgal J, Kamath BV, Pai KSR. An insight on promising strategies hoping to cure HIV-1 infection by targeting Rev protein-short review. *Pharmacol Rep.* 2021 Oct;73(5):1265-1272. doi: 10.1007/s43440-021-00257-9. Epub 2021 Apr 11. PMID: 33840054.

# БИОАКТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МЕДИ(II), КОБАЛЬТА(II) И ЦИНКА(II) С АЦИЛГИДРАЗОНАМИ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗГИДРАЗИДОВ

Е.Н. Зорина-Тихонова,<sup>1</sup> А.К. Матюхина,<sup>1</sup> А.Е. Владимирова,<sup>1</sup> М.А. Кискин,<sup>1</sup>  
И.Л. Еременко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова, Ленинский проспект,  
д. 31, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: [ezorinatikhonova@igic.ras.ru](mailto:ezorinatikhonova@igic.ras.ru)

Ацилгидразоны – это органические соединения, которые могут быть получены взаимодействием соответствующих гидразидов с альдегидами и содержащие фрагмент –CO-NH-N=CH-. Варьирование заместителей в ацилгидразонах позволяет целенаправленно синтезировать соединения, которые могут служить основой для создания материалов с необходимыми свойствами. С точки зрения координационной химии ацилгидразоны являются удобными полидентатными лигандами для синтеза комплексов 3d- и 4f-металлов [1,2]. Ацилгидразоны и комплексы 3d-металлов на их основе обладают ярко выраженной и разнообразной биологической активностью, в частности, антибактериальной, противогрибковой, противоопухолевой.

В нашей работе была получена серия ацилгидразонов на основе изониазида, нитро-, amino- и тозилзамещенных бензгидразидов и координационные соединения меди(II), кобальта(II) и цинка(II) с ними. Используемые в работе ацилгидразоны проявляют себя как хелатирующие преимущественно тридентатные лиганды. Полученные комплексы переходных металлов являются моно- или биядерными соединениями, в ряде случаев наблюдалось образование координационных полимеров.

Для полученных ацилгидразонов, а также комплексов на их основе была исследована антибактериальная активность в отношении патогенов группы ESCAPE. Показано, что координационные соединения показывают более высокую антибактериальную активность, чем исходные ацилгидразоны. Была определена цитотоксичность синтезированных соединений при помощи МТТ-теста в отношении опухолевых клеточных линий Hela, A549 и в отношении нормальной культуры клеток Vero.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-10199).

## Литература

- [1] A.R. Melnikov, M.Yu. Ivanov, A.A. Samsonenko, Y.V. Getmanov, I.A. Nikovskiy, A.K. Matiukhina, E.N. Zorina-Tikhonova, J.K. Voronina, A.S. Goloveshkin, K.A. Babeshkin, N.N. Efimov, M.A. Kiskin, I.L. Eremenko, M.V. Fedin, S.L. Veber // J. Chem. Phys. – **2024**. – Vol. 160. – № 224201.  
[2] N.V. Gogoleva, A.K. Matiukhina, M.T. Metlin, I.V. Taydakov, L.D. Popov, P.G. Morozov, K.A. Babeshkin, N.N. Efimov, E.N. Zorina-Tikhonova, M.A. Kiskin, I.L. Eremenko // J. Rare Earth. – **2025**. – doi: 10.1016/j.jre.2024.03.023.

# **ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОВ ЧЕЛОВЕКА, СВЯЗАННЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ БОЛЬШОГО ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА, ПРИ ПОМОЩИ АНАЛИЗА ГЕНОМНЫХ И ТРАНСКРИПТОМНЫХ ДАННЫХ**

**С.М. Иванов, В.С. Сухачёв, О.А. Тарасова, В.В. Поройков**

*ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Погодинская ул., 10с8, г. Москва, 119121, Российская Федерация; e-mail: smivanov7@gmail.com*

Большое депрессивное расстройство (БДР) — одно из наиболее распространённых заболеваний, которым страдают миллионы людей во всем мире. Использование существующих антидепрессантов во многих случаях не позволяет добиться устойчивой ремиссии, вероятно, из-за недостаточного понимания этиопатогенеза заболевания. Целью данной работы являлось определение ключевых генов человека, изменение функции которых может повышать риск развития БДР. Для этого был выполнен комплексный анализ геномных и транскриптомных данных с использованием методов анализа молекулярных сетей.

Сводная статистика по связям между однонуклеотидными полиморфизмами и БДР была получена из исследования D.M. Howard et al. [1], включавшего сотни тысяч пациентов и здоровых людей. Анализ сводной статистики с использованием инструментов Variant Effect Predictor и MAGMA позволил выявить 843 гена человека, ассоциированных с БДР, и установить, что полиморфизмы преимущественно картируются в интроны генов, а функции и экспрессия генов связаны с различными структурами мозга. Для оценки того, как полиморфизмы влияют на транскрипцию отдельных генов в тканях мозга, нами был выполнен полнотранскриптомный поиск ассоциаций (англ. transcriptome-wide association study, TWAS) с использованием программы S-PrediXcan и данных по локусам количественных признаков экспрессии из Genotype-Tissue Expression (GTEx). В результате нами были получены оценки направления изменения транскрипции 684 генов в разных структурах мозга под влиянием полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском развития БДР.

Анализ функций выявленных генов позволил установить, что риск развития БДР ассоциирован с изменением регуляции транскрипции генов, сплайсинга, модификации и транспорта РНК; нарушением регуляции трансляции, фолдинга, транспорта белков; процессов репарации ДНК. Выявленные гены также были связаны с изменением энергетического метаболизма клеток мозга, включая пути гликолиза, окислительное фосфорилирование в митохондриях; изменением процессов синтеза и транспорта нейромедиаторов.

Для верификации результатов TWAS нами был выполнен анализ данных по транскрипции генов в разных структурах мозга при БДР и в норме. Процессы, характерные для изменения транскрипции генов, в большинстве случаев, совпали с функциями генов, найденных нами в ходе TWAS.

При помощи алгоритмов, реализованных в пакетах R VIPER и CausalR нами были установлены транскрипционные факторы, которые предположительно вызывают изменение транскрипции выявленных 684 генов. Далее были выявлены мастер-регуляторы — белки на вершине сигнальной сети, ответственные за изменение активности транскрипционных факторов, включая толл-подобные рецепторы, рецептор гормона роста и фактор роста / дифференцировки 9 (GDF9). Эти белки потенциально играют ключевую роль в развитии БДР и могут рассматриваться как перспективные мишени для лекарственной терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-25-00453).

## **Литература**

[1] D.M. Howard, M.J. Adams, T.K. Clarke, et al. // Nat. Neurosci. – 2019. – Vol. 22. – P. 343-352.

# ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МОНОМЕРНЫХ ЭЛЛАГОТАННИНОВ НА РАЗНЫЕ ТИПЫ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Кабанов Д.С., Шейченко О.П., Балеев Д.Н.

ФГБНУ Всероссийский научно-исследовательский институт  
лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР)  
117216, г. Москва, ул. Грина, д.7, стр.1; email: kabanovd1@rambler.ru

*Аннотация.* На основании собственных данных и при анализе литературных источников выявлено, что опухолевые клетки человека более чувствительны к цитотоксическому действию мономерных эллаготаннинов в сравнении со своими неопухолевыми аналогами.

*Ключевые слова:* эллаготаннины, гидролизуемые галлоэллаготаннины, биологическая активность, листья *Hipporhae rhamnoides*, цитотоксическое действие, HeLa

Эллаготаннины – группа полифенольных соединений растений с широким спектром биологического действия, включая противовирусное [1], ранозаживляющее [2], антибактериальное [3], противовоспалительное [4] и цитотоксическое действие на опухолевые клетки [5]. Некоторые эллаготаннины обнаруживают плеiotропное действие [6], т.о. оказывая комплексное благотворное влияние на организм человека. Выраженное цитотоксическое действие эллаготаннинов специфичное для опухолевых клеток человека может стать основанием для введения эллаготаннинов в состав противоопухолевых лекарственных препаратов. Эллаготаннины являются неотъемлемой составляющей растительной пищи человека и при участии микробиоты толстого кишечника метаболизируются в уролитины, абсорбирующиеся и достигающие других внутренних органов человека с кровотоком [7]. Листья облепихи круциновидной (*Hipporhae rhamnoides* L.) семейство Лоховые (Elaeagnaceae) – важный источник гидролизуемых галлоэллаготаннинов, на основе которых в ФГБНУ ВИЛАР разработан и введен в производство Акционерным обществом «Фармацентр ВИЛАР» эффективный противовирусный препарат «Гипорамин®» (ЛП-000619) [1]. В связи с этим мы продолжили исследования биологической активности гидролизуемых галлоэллаготаннинов из листьев *H. rhamnoides* L. и изучили их влияние на опухолевые клетки человека линии HeLa [6], а также провели скрининг литературных данных о цитотоксическом действии мономерных эллаготаннинов, обнаруженных в листьях *H. rhamnoides* L. на разные типы опухолевых клеток человека. Полученные нами экспериментальные данные и анализ литературных источников позволили сделать заключение, что опухолевые клетки человека чувствительнее к цитотоксическому действию мономерных эллаготаннинов в сравнении со своими неопухолевыми аналогами. Работа выполнена согласно темам НИР FGUU-2025-0005, FGUU-2025-0002 и FGUU-2025-0001.

## Литература

- [1] О.П. Шейченко, О.Н. Толкачев, В.И. Шейченко и др. // патент RU2197978C1. – 2003.
- [2] R. Illescas-Montes, M. Rueda-Fernandez, A. Gonzalez-Acedo, et al. // *Nutrients*. 2023. V. 16(1). P. 23.
- [3] E. Puljula, G. Walton, M.J. Woodward // *Molecules*. 2020. V. 25(16). P. 3714.
- [4] P. Harper // *Cureus*. 2023. V. 15(8). P. e43156.
- [5] Д.С. Кабанов, Т.А. Рубцова // VIII Междисциплинарная Конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии». 2023. С. 51.
- [6] Ch. Agyare, M. Lechtenberg, A. Deters, et al. // *Phytomedicine*. 2011. V. 18(7). P. 617.
- [7] J.M.L. Iranzo // *Food. Res. Int.* 2011. V. 44(5). P. 1150.

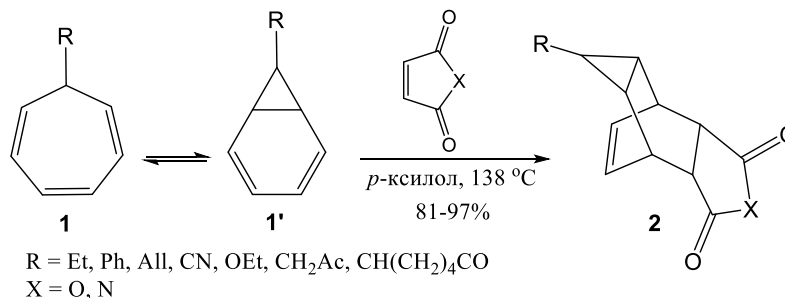
# РЕАКЦИИ ДИЕНОВОГО СИНТЕЗА ЦИКЛОГЕПТАТРИЕНОВ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ 4-ОКСА(АЗА)ТЕТРАЦИКЛО[5.3.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]ДОДЕЦ-11-ЕН-3,5-ДИОНОВ

Г.Н. Кадикова, Е. С. Мещерякова, Л. М. Халилов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, просп. Октября, 141, г. Уфа, 450075,  
Российская Федерация;  
e-mail: [Kad.Gulnara@gmail.com](mailto:Kad.Gulnara@gmail.com)

Ранее нами были разработаны эффективные каталитические методы синтеза широкого спектра новых мостиковых карбо(гетеро)циклических соединений на основе реакций циклоприсоединения с участием циклогептатриенов, циклооктатри(тетра)енов и азепинов [1]. Некоторые представители полученных нами карбо(гетеро)циклов проявили высокую противоопухолевую активность *in vitro* по отношению к опухолевым клеточным линиям Jurkat, K562, HL60, и U937 [2, 3]. В развитие исследований по синтезу практически важных биологически активных мостиковых соединений мы впервые изучили реакции диенового синтеза замещенных 1,3,5-циклогептатриенов с малеиновым ангидридом и *N*-фенилмалеимидом. Нами обнаружено, что в разработанных условиях (*p*-ксилол, 138 °С, 3 ч) в реакцию [4+2] циклоприсоединения с малеиновым ангидридом и *N*-фенилмалеимидом вступает бицикло[4.1.0]гепта-2,4-диен **1'** (валентный таутомер 1,3,5-циклогептатриена) с образованием 4-окса(аза)тетрацикло[5.3.2.0<sup>2,6</sup>.0<sup>8,10</sup>]додец-11-ен-3,5-дионов **2** с выходами 81-97% [4, 5] (Схема 1).

Схема 1.



В результате реакции происходит исключительное *эндо*-присоединение малеинового ангидрида или *N*-фенилмалеимида к циклогептатриену с образованием *эндо*-аддуктов, что доказано на основании анализа данных 1D (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) и 2D (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) экспериментов ЯМР, а также рентгеноструктурного анализа соединений **2**. Циклопропановое кольцо в циклоаддуктах **2** характеризуется *син*-ориентацией относительно двойной связи.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-23-00011).

## Литература

- [1] В.А. Дьяконов, Г.Н. Кадикова, У.М. Джемилев // Успехи химии. – **2018**. – Т. 87. – Р. 797-820.
- [2] V.A. D'yakonov, G.N. Kadikova, R.N. Nasretdinov, L.U. Dzhemileva, U.M. Dzhemilev // J. Org. Chem. – **2019**. – Vol. 84. – Р. 9058-9066.
- [3] V.A. D'yakonov, G.N. Kadikova, R.N. Nasretdinov, L.U. Dzhemileva, U.M. Dzhemilev // Eur. J. Org. Chem. – **2020**. – Is. 5. – Р. 623-626.
- [4] G.N. Kadikova, E.S. Meshcheryakova, L.M. Khalilov // Mendeleev Commun. – **2023**. – Vol. 33. – Р. 847-849.
- [5] G.N. Kadikova, E.S. Meshcheryakova, L.M. Khalilov // Mendeleev Commun. – **2024**. – Vol. 34. – Р. 701-702.

# АНАЛИЗ РЫНКА НЕОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Т.Ю. Калюта, А.С. Федонников

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Б. Казачья, д. 112, г. Саратов, 410054, Российская Федерация; e-mail: [tatianakaluta@yandex.ru](mailto:tatianakaluta@yandex.ru)

Анальгетики группы НПВП обладают побочными эффектами, связанными с блокадой циклооксигеназы (эрозия ЖКТ, гипертензию, отеки, нарушение функции почек). Современные неопиоидные анальгетики, не относящиеся к группе НПВП, в нашей стране относят к 4 подгруппам: N02BA, - салициловая кислота и ее производные; N02BB, - пиразолоны; N02BE, - анилиды; N02BG, - прочие анальгетики и антипиретики. В данных 4 группах существует 56 зарегистрированных наименований (МНН), из которых в Российской Федерации зарегистрировано к применению как монопрепараты всего 8 действующих веществ. На рынке широко представлены салициловая кислота (АСК) и ее производные (3 МНН, 105 РУ на готовые лекарственные формы, - «ГЛФ») и пиразолоны (3 МНН, 113 РУ на ГЛФ). Салициламид и Холина салицилат используются лишь для местного применения. Феназон и Пропифеназон в России входят в состав 10 торговых наименований (ТН) каждый, при этом оба применяются исключительно в комбинациях. Метамизол натрия выпускается в составе 93 моно- и комбинированных ТН, самые распространенные из которых – «анальгин» и «баралгин». Парацетамол продается в России в составе 247 ТН. АСК выпускается в составе 101 моно- и комбинированного лекарственного средства (например, «Аспирин» и «Цитрамон»), занимая 2 место в РФ по числу РУ после Парацетамола [1]. Парацетамол и АСК делят между собой основной рынок, при этом парацетамол используется чаще как антипиретик при ОРЗ, а АСК клиницисты знают как широко используемый препарат в низкодозовой терапии ИБС. К сожалению, они часто дают нежелательные реакции (НР), среди которых для АСК наиболее серьезным является риск кровотечений из ЖКТ (24 %), «аспириновая» астма, НР со стороны органов дыхания (8 %), нарушения со стороны нервной системы (8 %), отравления (8 %) [2]. Для парацетамола характерны расстройства ЖКТ (10 %), отравления (15 %), психические нарушения (6 %) и аллергические проявления (до 18 %). Среди НР на Метамизол натрия преобладают аллергические реакции (до 30 %), нарушения функции костного мозга (до 8 %), ЖКТ (9 %). Нефопан зарегистрирован в качестве 10 ТН, и среди НР часто встречаются нарушения ЖКТ (47 %), поражения нервной системы (20 %). Всего в мире зарегистрировано 218.637 НР на АСК, 40.392 НР на метамизол, 72.517 НР на Парацетамол, 27.291 НР на Нефопан. Число НР пропорционально объемам продаж этих ЛС в мире и развитию системы фармаконадзора в странах, где они маркируются. Огромное число случаев НР на имеющиеся на рынке анальгетики, в совокупности с известными нежелательными явлениями, частота которых достаточно высока, а серьезность часто определяется смертельным исходом и риском смерти (кровотечения, анафилаксии, гепатиты и нефриты), заставляет продолжать поиск соединений с большей терапевтической широтой и меньшим числом НР. При этом, анальгетики нового поколения, которые потенциально могут иметь более сильный обезболивающий эффект, могут заменить в ряде случаев слабые опиоиды. Работа выполнена при финансовой поддержке Минздрава России (государственное задание «Разработка нового неопиоидного анальгетика для лечения болевых синдромов у пожилых»).

## Литература

- [1] <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
- [2] <https://www.vigiaccess.org/>



# СИНТЕТИЧЕСКИЕ ГЛИКОЛИПИДНЫЕ КОНСТРУКТЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ МИКРОВЕЗИКУЛ К КЛЕТКАМ

Д.С. Канусткина, Е.В.Сливка, И.М.Рыжов, Н.В. Бовин, Е.М. Рапопорт

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН); e-mail: [darja25darja@mail.ru](mailto:darja25darja@mail.ru)

Внеклеточные везикулы (ВВ, микровезикулы и экзосомы) переносят молекулы мембраны и цитоплазмы материнских клеток на другие клетки. ВВ встречаются во всех биологических жидкостях человека. В последние годы активно разрабатываются системы адресной доставки лекарственных препаратов с участием ВВ. В отличие от других наночастиц, они неиммунногенны и способны преодолевать биологические барьеры [1].

Взаимодействие ВВ с рецепторами адресных клеток играет определяющую роль в дальнейшей судьбе переносимых внеклеточными везикулами биомолекул. Лектины адресных клеток, связываясь со своим лигандом в составе ВВ, способствуют интернализации последних. Из литературных данных известно, что ВВ, модифицированные дополнительным гликаном («вектором»), интенсивнее поглощаются адресными клетками, чем ВВ из нативных клеток [2]. Перспективным является введение в состав ВВ синтетических липидов, гликан которых действует как вектор.

В лаборатории углеводов ИБХ РАН синтезируются липидные конструкции, получившие название FSL (function spacer lipid), которые легко встраиваются в мембрану клетки, не влияя на ее жизнеспособность [3]. В данном исследовании были получены два вида микровезикул с FSL: в первом варианте липидный конструкт с флуоресцеином FSL-Fluo встраивали в клетки, из которых далее выделяли микровезикулы (MB1), во втором варианте микровезикулы выделяли из нативных клеток, далее в них встраивали FSL-Fluo (MB2). Показано, что перенос FSL-Fluo на клетки Jurkat (Т-лимфоциты человека) наблюдался с MB2, но не с MB1. Чтобы объяснить полученное различие, была измерена флуоресценция MB2 и MB1 после обработки их трипсином, который расщепляет гликопротеины, входящие в состав мембраны микровезикул. Флуоресцентный сигнал выявлялся в дисперсии MB2, но не MB1. Мы объясняем это тем, что в MB2 липидный конструкт FSL связывается с гидрофобной частью белка, а не закоривается в мембрану микровезикул. Так как в MB2 белок-связанный FSL легко сбрасывается, для гликан-опосредованной доставки лучше подходят микровезикулы первого типа (MB1). Чтобы подтвердить это, было исследовано связывание MB1, полученных из клеток со встроенным FSL-(GalNAc $\beta$ )<sub>3</sub>, с гепатоцитами (на этих клетках экспрессируется асиалогликопротеиновый рецептор, лигандом которого является (GalNAc $\beta$ )<sub>3</sub>). Показано, что такие микровезикулы связывались с гепатоцитами сильнее, чем полученные из нативных клеток.

## Литература

- [1] V. Agrahari, P.A. Burnouf, C.H. Chew, T. Burnouf. Extracellular Microvesicles as New Industrial Therapeutic Frontiers// Trends Biotechnol. – 2019. – V. 37(7). – P. 707-729.
- [2] Dusoswa S.A, Horrevorts S.K., Kalay H., Paauw N.J., Nieuwland R., Pegtel M.D., Würdinger T., Van Kooyk Y., Garcia-Vallejo J.J. Glycan modification of glioblastoma-derived extracellular vesicles enhances receptor-mediated targeting of dendritic cells// J. Extracell. Vesicles. – 2019. – V. 8. – P. 1648995.
- [3] S. Henry, N. Bovin. Kode technology – a universal cell surface glycan modification technology// J. Roy. Soc. NZ 49. – 2018. – P. 100–113.

# ПРИМЕНЕНИЕ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ КАРБОКСИПЕПТИДАЗЫ

А.А. Киселева,<sup>1</sup> Т.С. Герасимова<sup>1</sup>, Д.А. Гусаров<sup>1</sup>, И.А. Луценко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Герофарм», тер. «Квартал А», стр. 4. к. 82, р. п. Оболенск, г.о. Серпухов, Московская обл., 142279, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, Ленинский пр., 31, Москва, 119071, Российская Федерация; e-mail: [kiselevahimik@mail.ru](mailto:kiselevahimik@mail.ru)

Карбоксипептидаза – фермент класса гидролаз, синтезируется клетками поджелудочной железы, далее в составе сока поступает в кишечник, где катализирует отщепление С-концевых аминокислотных остатков от пептидов. Она является важным компонентом при биохимическом производстве инсулина и его аналогов на биофармацевтическом предприятии. Определение активности фермента в сырье, поступающем на производственную стадию ферментативного гидролиза, является важной задачей службы контроля качества. Для определения активности ферментов широкое распространение получили спектрофотометрические методы анализа [1], в том числе и для карбоксипептидазы - ОФС.1.2.4.0013.15 [2]. Однако, с развитием физико-химических методов анализа, возникает необходимость усовершенствования уже существующих методик (имеющих низкую прецизионность), позволяющая значительно повышать качество экспериментальных данных, а также открывать новые методы анализа. В последние годы капиллярный электрофорез (КЭ) приобретает все большую популярность в фармацевтической и биотехнологической промышленности, благодаря скорости, наглядности, точности, высокой разрешающей способности и экономичности метода [3-4]. Именно поэтому для разработки методики определения активности карбоксипептидазы мы выбрали КЭ.

Для подбора фонового электролита мы использовали 12 экспериментальных буферных растворов различного состава из которых лучшее распределение по примесям наблюдалось при использовании 40 мМ фосфатного буфера с рН 7.1. Анализ проводили на системе Капель 105 М (Люмекс, Россия) оснащенной спектрофотометрическим детектором и кварцевым капилляром с геометрией  $L_{\text{общ}}/L_{\text{эфф}}$  40/30 и  $d = 50$  мкм. Подобранные режимы анализа:  $t = 25$  °С,  $\lambda - 280$  нм, ввод пробы при 30 мбар – 5с,  $U - 15$  кВ, время анализа 10 мин; время миграции фермента около 5.5 мин (рис. 1); подтверждена линейность методики (рис. 2). Активность карбоксипептидазы определяется путем сравнения площади пика фермента в образце с площадью пика стандартного образца (СО) с утвержденной активностью.

Методику апробировали на лиофилизатах собственного производства ООО «Герофарм». Полученные результаты коррелировали с результатами спектрофотометрического определения по утвержденной методике [2]. Таким образом разработанная методика может быть использована для определения активности карбоксипептидазы в сырье поступающем на завод.

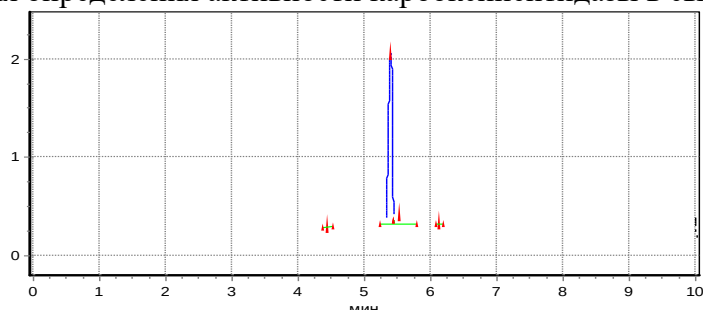


Рисунок 1. Электрофореграмма карбоксипептидазы

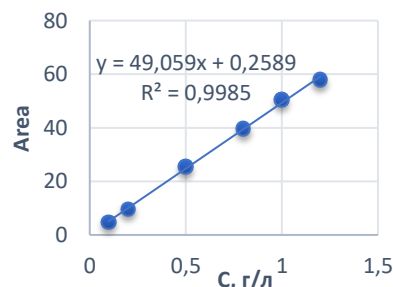


Рисунок 2. Линейность методики

## Литература

- [1] Z. Glatz // J. Chromatogr. B Analyt. Biomed. Life Sci. – **2006**. – Vol. 841. No. 1-2. – P. 23-37.
- [2] Государственная фармакопея РФ. XIV изд. Т. 1. – М., **2018**. – С. 1814.
- [3] M. J. Perron, M. Pade // J. Chromatogr. A. – **1994**. – Vol. 662. No. 2. – P. 383-388.
- [4] A. Vinther, K. Adelhorst, O. Kirk // Electrophoresis. – **1993**. – Vol. 14. No. 5-6. – P. 486-491.

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВТОРИЧНЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ РАДИОЗАЩИТНЫХ СРЕДСТВ

Д.А. Киселёва<sup>1</sup>, С.В. Аньков<sup>1</sup>, Т.Г. Толстикова<sup>1</sup>, М.А. Мельченко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; <sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, ул. Пирогова, д. 1, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; e-mail: [dasha.halikova@mail.ru](mailto:dasha.halikova@mail.ru)

Лучевая терапия включена наряду с хирургическим вмешательством и химиотерапией в список трех основных методов лечения рака и используется в лечебных и паллиативных целях практически при всех видах опухоли. Однако эффективность лучевой терапии ограничена из-за её токсичности по отношению к здоровым тканям [1]. На данный момент количество радиопротекторных препаратов крайне ограничено, причём их эффективные дозы сублетальны с точки зрения токсичности, что ставит под вопрос клиническую целесообразность их применения. В связи с этим, исследователи радиопротекции сосредоточили своё внимание на изучении агентов природного происхождения из-за обилия их источников, комплексной активности и низкой токсичности. В качестве потенциального радиозащитного средства нами рассмотрена урсоловая кислота – полифункциональный вторичный метаболит, обладающий противовоспалительными, антиоксидантными, гепатопротекторными, нейропротекторными и противоопухолевыми свойствами. Низкая биодоступность при приеме внутрь ограничивает клиническое применение урсоловой кислоты. Для эффективного преодоления данного ограничения нами использован приём увеличения растворимости путём создания супрамолекулярных комплексов-включений, где в качестве носителя урсоловой кислоты выступает полисахарид арабиногалактан ввиду своей гидрофильности, хорошей стабильности, низкой токсичности и адгезивным свойствам [2].

Работа выполнена на 120 самцах мышей CD-1 массой 20-25 г, полученных из вивария ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН, Россия. После 7-дневного адаптационного периода животных случайным образом делили на 6 групп (n=20): (1) Интактный контроль; (2) Отрицательный контроль; (3) Урсоловая кислота в дозе 100 мг/кг; (4) Арабиногалактан в дозе 100 мг/кг; (5) Композиция урсоловой кислоты и арабиногалактана в дозе 100:100 мг/кг; (6) Композиция урсоловой кислоты и арабиногалактана в дозе 100:200 мг/кг. Через две недели ежедневного введения соединений, животных 2-6 групп облучили однократно, тотально полулетальной дозой 5 Гр, установленной ранее экспериментальным путём. Далее, на 0, 4, 7, 11 и 14 сутки у животных фиксировали массу тела, производили забор крови для анализа гематологических показателей, отслеживали процент выживаемости животных. На 14 день всех мышей умерщвляли, кровь забирали для биохимического анализа, органы (тимус, сердце, селезенка, почки, печень, кишечник) взвешивали для расчета индекса их масс и забирали для гистологического исследования.

Применение композиции урсоловой кислоты и арабиногалактана уменьшало токсическое воздействие рентгеновского излучения на организм мышей CD-1 в сравнении с отрицательным контролем и было более эффективно, чем отдельно взятые компоненты.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-25-00119).

## Литература

- [1] K.L. Yun, Z.Y. Wang // Biomed Pharmacother. – **2017**. – Vol. 91. – P. 1122-1151.
- [2] R. Kong, X. Zhu, E.S. Meteleeva, N.E. Polyakov, M.V. Khvostov, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, A.V. Dushkin, W. Su // Drug Delivery and Translational Research. – **2018**. – V. 8. – P. 1200-1213.

# ВЛИЯНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ(II) С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ НА ГЕНЕРАЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Л.С. Ключова,<sup>1,2</sup> Ю.А. Голубева,<sup>2</sup> Е.В. Лидер<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ), ул. Тимакова 2, г. Новосибирск, 630060, Российская Федерация; <sup>2</sup>Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (ИНХ СО РАН), пр. Академика Лаврентьева 3, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; e-mail: [klyushovals@mail.ru](mailto:klyushovals@mail.ru)

Активные формы кислорода (АФК) участвуют в клеточной сигнализации и реакции на стресс, контролируют и определяют путь клеточной гибели в зависимости от уровня и типа АФК, а также типа клеток [1, 2]. Индукция окислительного стресса посредством избыточной продукции АФК является важным механизмом токсичности различных ксенобиотиков, в том числе комплексов металлов [3]. В большинстве клеток млекопитающих почти 90 % от общего количества клеточных АФК генерируют митохондрии [4]. Митохондриальная дисфункция сопровождается изменением мембранного потенциала, что в конечном итоге может привести к апоптозу. Опухолевые клетки обладают высоким мембранным потенциалом по сравнению с нормальными клетками одной и той же ткани, поэтому митохондрии рассматривают в качестве мишени для противоопухолевой терапии [5].

В данной работе было изучено влияние разнолигандных комплексов меди(II) с производными тетразола и 1,10-фенантролина/ 2, 2'-бипиридина, обладающих высокой дозозависимой цитотоксической/ цитостатической активностью и селективностью действия, на уровень АФК в опухолевых клетках человека: аденокарциноме молочной железы MCF7, карциноме гортани Нер2 и гепатоцеллюлярной карциноме НерG2.

Для оценки образования АФК в клетках под действием исследуемых соединений клетки обрабатывали красителем 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеин диацетатом (H2DCFDA) после инкубации с соединениями в концентрациях, пропорциональных ранее полученным значениям LC<sub>50</sub> для каждого комплекса на каждой клеточной линии. Влияние комплексов на мембранный потенциал митохондрий оценивали с помощью метилового эфира тетраметилродамина (TMRM). Для мониторинга цитотоксических эффектов использовали смесь красителей Hoechst/ пропидий йодид.

В результате исследования было показано, что механизмы цитотоксической активности комплексов меди(II) включают генерацию АФК, нарушение мембранного потенциала митохондрий и индукцию апоптоза в опухолевых клетках. Тип лиганда и химическая структура тестируемых комплексов оказывают влияние на уровень АФК, генерируемых в опухолевых клетках, а также на митохондриальный мембранный потенциал.

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

## Литература

- [1] P. D. Ray, B.-W. Huang, Y. Tsuji // Cell Signal., **2012**. – Vol. 24. – P. 981–990.
- [2] G. E. Villalpando-Rodriguez, S. B. Gibson // Oxid. Med. Cell Longev., **2021**. – № 9912436. P. 1–17.
- [3] P. Chinmay // Results in Chemistry, **2023**. – V. 6. – 101149.
- [4] S. Kausar, F. Wang, H. Cui // Cells, **2018**. – V. 7., № 12. P. 274.
- [5] S. Wen, D. Zhu, P. Huang // Future Medicinal Chemistry. **2013**. – V. 5, № 1. P. 53–67.

# ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ С АСПИРИНОМ НА ФАГОЦИТОЗ

Князева О.А.<sup>1,2</sup>, Мусина Л.Р.<sup>2</sup>, Конкина И.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы,  
450000, г. Уфа, ул. Октябрьской Революции, 3А; email: olga\_knyazeva@list.ru

<sup>2</sup>Уфимский институт химии УФИЦ РАН, 450054, г. Уфа, проспект Октября, 69

*Введение композиционного препарата глицирризиновой и ацетилсалициловой кислот мышам с миеломой Sp 2/0 Ag14 вызывает значительное повышение метаболической активности нейтрофилов, сопровождающееся снижением опухолевой прогрессии.*

*Ключевые слова:* глицирризиновая кислота, ацетилсалициловая кислота, мыши BALB/c, миелома Sp 2/0 Ag14, фагоцитоз, нейтрофилы.

Глицирризиновая кислота (ГК) – основной тритерпеновый гликозид корней *Glycyrrhiza glabra* широко изучается для разработки новых молекулярных форм и систем доставки лекарственных средств. В литературе также есть указания на связанное с фагоцитарной активностью положительное действие ацетилсалициловой кислоты (АСК) при лечении новообразований [1]. Ожидается, что включение соединения АСК-ГК в терапию новообразований может усилить противоопухолевые свойства базисных препаратов. **Цель исследования** - оценка влияния композиции ГК-АСК на фагоцитоз у мышей BALB/c с экспериментальной миеломой Sp 2/0 Ag14.

Соединение ГК-АСК в виде водного раствора с концентрацией  $10^{-2}$  моль/л, вводили мышам перорально в объеме 0,2 мл, начиная со следующего дня после трансплантации миеломы в течение 22 дней. В группе сравнения мыши получали цитостатик циклофосфамид в рекомендованной по инструкции дозе, в контрольной группе - такое же количество дистиллированной воды. На следующий день после завершения терапии отбирали кровь на анализы у 50% мышей. За остальной частью животных вели наблюдение до 3 месяцев от начала эксперимента. В образцах крови определяли показатели поглотительной и метаболической активности нейтрофилов: фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ), интегральный фагоцитарный индекс (ИФИ), показатели теста с нитросиним тетразолием (НСТ) – спонтанный (сп НСТ) и стимулированный (ст НСТ), средние цитохимические коэффициенты – спонтанный (сп СЦК) и стимулированный (ст СЦК), а также индекс стимуляции (ИС). Опухолевую прогрессию оценивали по приросту массы тела, объему асцита и средней продолжительности жизни за 3 месяца наблюдений.

Показано, что при миеломе по сравнению с интактными мышами происходит подавление фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов: ФЧ – на 52,5%, ФИ – на 51%, ИФИ – на 76,5%, сп НСТ и ст НСТ на 41,7% и 61,6%; сп СЦК и ст СЦК – на 42,9% и 66,7%; ИС – на 28% ( $p < 0,05$ ). После лечения циклофосфамидом значения ФЧ и ФИ оставались без изменений, а ИФИ снижался на 10%, при этом метаболическая активность увеличивалась: ст НСТ – на 17,3%, сп СЦК – на 14,3 и ст СЦК – на 15% ( $p < 0,05$ ). После введения ГК-АСК метаболическая активность нейтрофилов значительно возростала: сп НСТ почти на 100%, сп СЦК – на 43%, что сопровождалось снижением показателей опухолевой прогрессии.

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

## Литература

1. Elwood PC, Morgon G, Pickering JE, Galante I, Weightman AL, Morris D. Aspirin in the treatment of cancer: Reductions in metastatic spread and in mortality: A systematic review and meta-analysis of published studies. PLoS ONE, 11(4). 2016. С. 345-348.

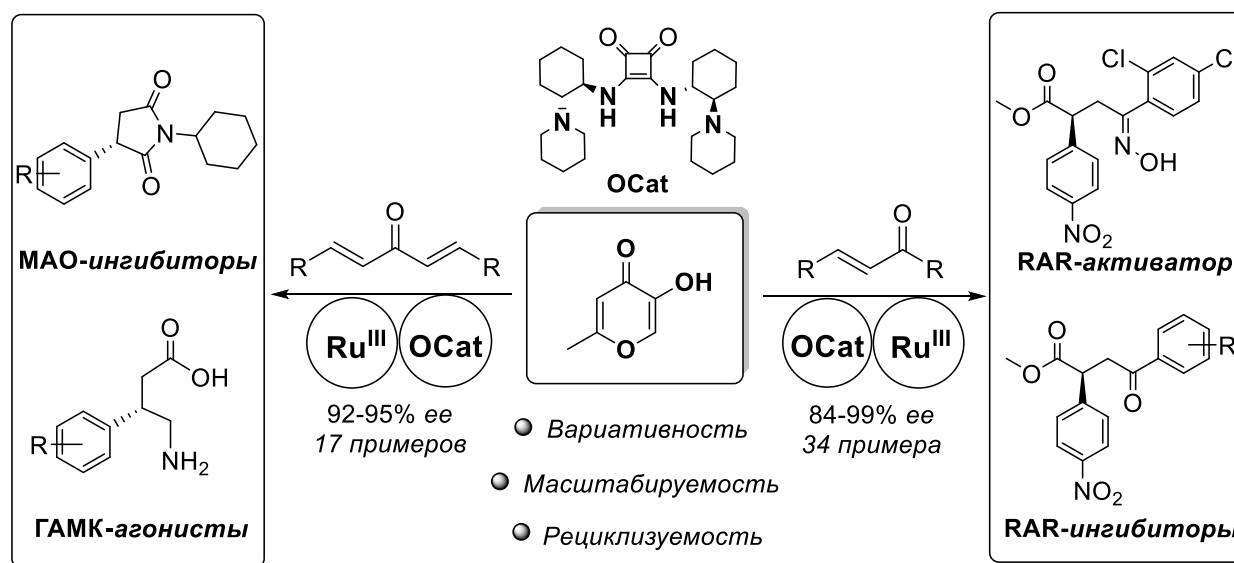
# ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ 2,4-ДИАРИЛ-ОКСОМАСЛЯНЫХ И 2-АРИЛ-ЯНТАРНЫХ КИСЛОТ И ЛЕКАРСТВ НА ИХ ОСНОВЕ МЕТОДОМ АСИММЕТРИЧЕСКОГО ОРГАНОКАТАЛИЗА

Р.А. Ковалевский,<sup>1</sup> К.В. Васечкин,<sup>1</sup> М. Жанабаева,<sup>1</sup> А.О. Тымкован,<sup>1</sup> А.С. Кучеренко,<sup>1</sup> С.Г. Злотин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук, Ленинский пр. д. 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: [ruskov2000@gmail.com](mailto:ruskov2000@gmail.com)

Разработан новый подход к получению энантимерно обогащенных оксо-2,4-диарилбутиратов и производных янтарной кислоты [1]. Предлагаемая методология основана на последовательном энантиоселективном присоединении алломальтола, полученного из возобновляемой и недорогой койевой кислоты, к халконам или дибензилиденацетонам с последующей окислительной фрагментацией пиранового кольца [2]. Процедура легко масштабируется, а используемый органокатализатор может быть восстановлен и повторно использован в каталитической реакции до 8 раз. Полученные структуры были использованы в синтезе известных биоактивных веществ – агонистов В-рецепторов гамма-аминомасляной кислоты, антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы, а так же активаторов и ингибиторов RAR-рецепторов.

Схема 1.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-13-00250).

## Литература

- [1] R.A. Kovalevsky, A.S. Kucherenko, S.G. Zlotin // Adv. Synth. & Catal. – 2024. – Vol. 367. – e202400817.  
[2] R. A. Kovalevsky, A. S. Kucherenko, S. G. Zlotin // New J. Chem. – 2023. – Vol. 47. – P. 20814-20817.



# **ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАК МЕТОД ПОИСКА МОЛЕКУЛ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВНЕДРЕНИЯ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ**

***П.А. Галенко-Ярошевский<sup>1</sup>, Д.И. Осмаков<sup>2</sup>, М.М. Шаматова<sup>2</sup>, Б.А. Трофимов<sup>3</sup>,  
Л.Н. Паришина<sup>3</sup>, С.А. Козлов<sup>2</sup>***

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; <sup>2</sup> ГНЦ ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;

<sup>3</sup> ФГБУН Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН 664033. г. Иркутск ул. Фаворского 1. ;e-mail: [serg@ibch.ru](mailto:serg@ibch.ru)

Широкое разнообразие таргетов или по-другому клеточных мишеней для регулирования с помощью внешних лигандов напрямую или с помощью регуляторных молекул через внутриклеточные каскады, позволяет выбирать различные способы оценки будущей активности молекул кандидатов *in vitro*. Использование таргетного подхода к разработке прообразов лекарственных средств активно используется в наступившую эру постгеномных технологий. Интересными молекулярными мишенями для терапии являются ионные каналы, распознающие закисление внеклеточной среды, для которых можно производить оценку их биологической активности разнообразными методиками. Однако, так как ионные каналы при активации обеспечивают направленный поток ионов через клеточную мембрану, наиболее информативным способом регистрации биологического эффекта молекул модуляторов/ блокаторов ионных каналов стала электрофизиология на клетках. Используя как природные нейроны млекопитающих, так и линейные культуры с гетерологической экспрессией было изучено несколько препаратов, выведенных на рынок, и модифицированные эндогенные лиганды. Именно электрофизиологическими методами была обнаружена их способность влиять на чувствительные к кислотности каналы и определены способы влияния на изучаемые каналы. Дальнейшее исследование этих молекул в доклинических и клинических испытаниях позволит надеяться на их введение в практику как анальгетических и противовоспалительных препаратов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-75-10021).*



# **НОВАЯ СТРУКТУРА СТАТЕЙ И УСЛОВИЯ БЫСТРОЙ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК. СЕРИЯ ХИМИЧЕСКАЯ» (RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN)**

*Г. Н. Коннова*

*Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского Российской академии наук,  
Российская Федерация, 119991 Москва, Ленинский просп., 47.*

*E-mail: [izvan@ioc.ac.ru](mailto:izvan@ioc.ac.ru)*

Журнал издается на русском и английском языках. Издателем английской версии остается издательство Springer and Business Media LLC. Журнал выходит в электронном и печатном виде. Электронная русскоязычная версия доступна на сайте e-library ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)), англоязычная — на сайте Springer (<http://link.springer.com/journal/11172>). Ежегодно публикуется не менее 350 статей из 130 российских и зарубежных научных центров. Журнал включен в список ВАК, индексируется и реферируется ведущими реферативными журналами, в том числе Science Citation Index, SCOPUS, ChemWeb и др. Импакт-фактор составляет 1.7. Высокое качество статей достигается в результате тщательного отбора материала путем двойного рецензирования и научного редактирования. Хорошо подготовленные статьи публикуются за 2–4 месяца.

В журнале публикуются обзоры, аналитические и исследовательские статьи, а также краткие сообщения. Тематика журнала охватывает все направления химической науки и смежных областей.

Статьи прикладного и технологического характера, по аналитической химии, а также посвященные исключительно организации и проведению доклинических и клинических исследований, таргетной терапии, трансляционным исследованиям и фармацевтике в журнале «Известия Академии наук. Серия химическая» не публикуются.

С 2023 г. в публикациях перед списком литературы приводятся разделы «Благодарности» (если есть), «Финансирование», «Соблюдение этических норм», «Конфликт интересов». Правила и примеры оформления новых разделов размещены на сайте журнала: <http://www.russchembull.ru>.

Редакцией подготовлены материалы, содержащие информацию о статьях по тематике конференции, которые были опубликованы в 2022—2024 гг. в журнале «Известия Академии наук. Серия химическая». В печатном виде их можно будет получить во время конференции, в электронном — по запросу в редакции по адресу [izvan@ioc.ac.ru](mailto:izvan@ioc.ac.ru).

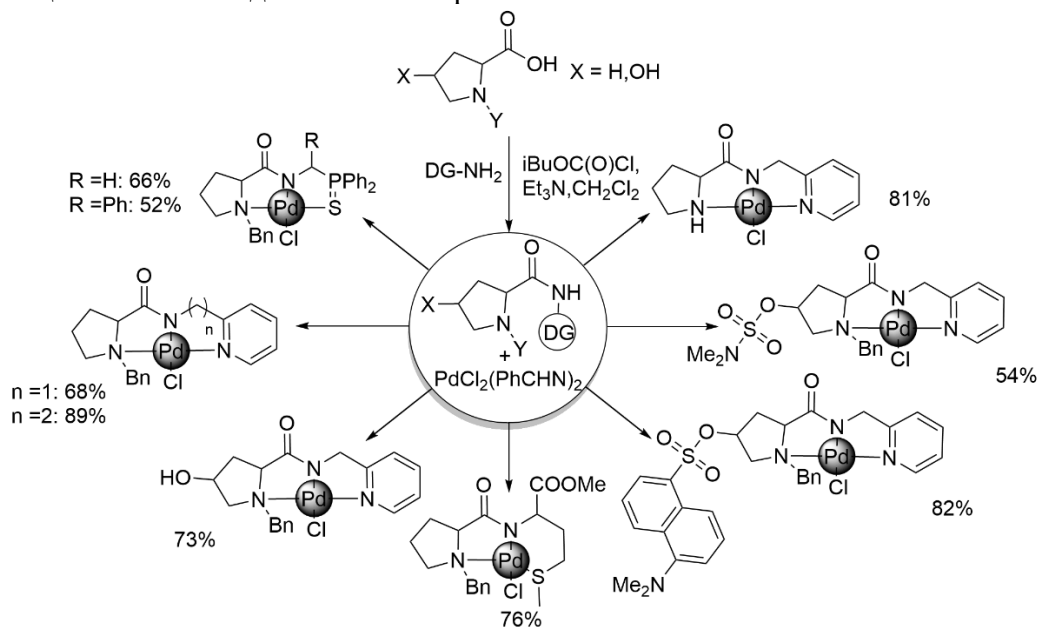
Правильное и своевременное цитирование позволит улучшить библиометрические показатели как самих авторов и институтов, так и журналов, в которых статьи опубликованы.

# ПРОИЗВОДНЫЕ ПРОЛИНА В СИНТЕЗЕ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ Pd(II) ПИНЦЕРНОГО ТИПА: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

**Коновалов А.В., Чурусова С.Г., Алексанян Д.В., Козлов В.А.**

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук,  
ул. Вавилова, д. 28, стр. 1, г. Москва, 119334, Российская Федерация,  
e-mail: [prospectsovetov@gmail.com](mailto:prospectsovetov@gmail.com)

Производные пролина — универсальные строительные блоки, благодаря своей циклической структуре, обеспечивающие структурную жесткость, повышенную активность и биодоступность БАВ на их основе.[1] Среди аналогов пролина, (4R)-гидроксипролин, часто образующийся в природных пептидах, представляет собой ключевой компонент комбинированных молекул протеолиза белка (PROTAC), успешно продемонстрировавших противораковую активность в клинических испытаниях. Учитывая вышеперечисленное, нами было изучено влияние пролинового фрагмента на реакционную способность полифункциональных лигандов пинцерного типа, а также на потенциальную биологическую активность палладоциклов на их основе. В качестве исходных синтонов взяты незамещенный пролин, а также N-бензил-и 4-гидрокси-N-(бензил)-пролины. Функционализированные амиды карбоновых кислот были получены с применением конденсирующего агента изобутилхлорформиата в присутствии основания в мягких условиях с высокими выходами. С целью визуализировать распределение синтезированных комплексов палладия(II) в опухолевых клетках в исследуемый карбоксамид на основе 4-гидроксипролина был введен флуорофорный фрагмент. Координационные свойства полученных лигандов исследованы в реакции прямого циклопалладирования, результатом которой были металлокомплексы  $\kappa^3$ -N,N,N(S)-типа, полученные с высокими выходами. Пинцерная координация в комплексах доказана с помощью спектральных методов и рентгенодифракционного исследования монокристаллов.



Все полученные комплексы были протестированы на противоопухолевую активность в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина и показали, как правило, высокий уровень эффективности. Основные закономерности «структура–активность» будут представлены в докладе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-10044).

## Литература

[1] V. Kubyshev, P. K. Mykhailiuk //J. Med. Chem. – 2024. – №. 22. – P. 20022-20055.

# ВЛИЯНИЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЁ ПРОИЗВОДНЫХ НА ЛОКАЛИЗАЦИЮ ТРАНСМЕМБРАННОГО ДОМЕНА Е-БЕЛКА SARS-COV-2

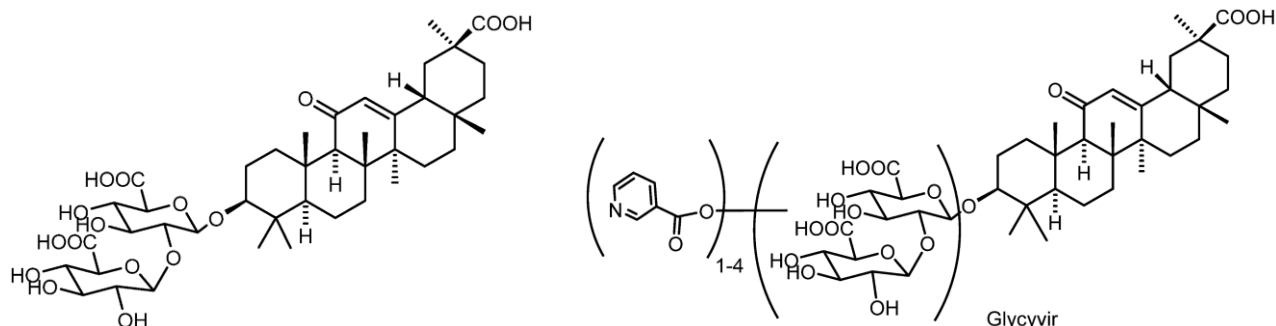
***Кононова П.А.<sup>1</sup> Селютина О.Ю.<sup>2</sup>, Поляков Н.Э.<sup>2</sup>, Фоменко В.В.<sup>3</sup>, Салахутдинов Н.Ф.<sup>3</sup>***

<sup>1</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630090 г. Новосибирск, ул. Пирогова 1, e-mail: p.kononova9@g.nsu.ru

<sup>2</sup> Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, 630090 г.Новосибирск, ул. Институтская 3

<sup>3</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск, Россия 630090

Вирусные инфекции остаются одной из ключевых проблем современной медицины. Одним из направлений в разработке противовирусных препаратов является модификация физических свойств липидных оболочек вирусов, что может снижать их инфекционность. Глицирризиновая кислота (ГК) и её производные представляют интерес благодаря их способности взаимодействовать с липидными мембранами и проявлять противовирусную активность. Целью данной работы стало изучение влияния ГК и её производных на свойства липидных мембран, содержащих трансмембранный домен (ТМД) Е-белка коронавируса SARS-CoV-2, с целью выявления механизмов их противовирусного действия. Объектом исследования являлись модельные липидные мембраны (бицеллы), содержащие ТМД. Для изучения взаимодействия ГК и её производных с мембранами использовались методы ЯМР-спектроскопии, включая измерение времен релаксации, а также селективный NOESY. Эти методы позволили получить данные о локализации молекул ГК в липидном бислое, а также о влиянии ГК на подвижность и локализацию трансмембранного домена Е-белка.



Структурная формула глицирризиновой кислоты и глицивира

Установлено, что протонированная форма ГК проникает в липидный бислой, тогда как депротонированная форма локализуется на поверхности мембраны. Присутствие ТМД способствует более глубокому проникновению ГК в бислой. Депротонированные молекулы ГК напрямую взаимодействуют с остатками фенилаланина ТМД внутри липидного бислоя, однако протонированные молекулы ГК оказывают опосредованное липидами влияние на Е-белок. Показано, что производная ГК – Глицивир – в присутствии ТМД проникает в бислой и закрепляется никотиновыми группами в гидрофобной области мембраны. Присутствие глицивира приводит к более глубокому проникновению остатка фенилаланина ТМД в бислой. Полученные данные показывают, что ГК и её производные способны модифицировать свойства липидных мембран и изменять локализацию трансмембранного домена Е-белка SARS-CoV-2.

## Литература

- [1] Kononova P.A. et al // Archives of Biochemistry and Biophysics, 2024. V. 758
- [2] Kononova P.A. et al // Membranes, 2023, 13(5), 505

# НАНОФОРМЫ ДИОКСАДЭТА И миРНК НА ОСНОВЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ АМФИФИЛЬНЫХ БЛОК-СОПОЛИМЕРОВ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

*И.О. Багаева,<sup>1</sup> Е.С. Сеницына<sup>1,2</sup>, С.А. Силонов<sup>1</sup>, Ю.Г. Змитриченко<sup>3</sup>, Г.В. Точильников<sup>3</sup>,  
Е.Г. Коржикова-Влах<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Университетский пр. 26, Петергоф, г. Санкт-Петербург, 198504, Российская Федерация; <sup>2</sup>НИЦ «Курчатовский институт»-ПНФ-ИВС, Большой пр. 31, г. Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация;

<sup>3</sup>НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Ленинградская ул., 68, Санкт-Петербург, 197758, Российская Федерация; e-mail: [vlakh@hq.macro.ru](mailto:vlakh@hq.macro.ru)

Проблема резистентности опухолей к традиционной монотерапии химиотерапевтическими агентами является одной из ключевых причин низкой эффективности лечения онкологических заболеваний. В связи с этим, в последние годы активно разрабатываемым направлением, нацеленным на повышение эффективности лечения рака, стало создание комбинированных систем, включающих не одну противоопухолевую субстанцию, а несколько, или, сочетающих агент химиотерапии с агентом генной или иммунотерапии. Возможные синергетические эффекты, обусловленные воздействием на несколько мишеней в опухолевых клетках и тканях, а также использование систем доставки лекарств, способны обеспечить повышение эффективности ингибирования опухоли, снижение дозы токсических лекарств и побочных эффектов, и, как следствие, привести к увеличению продолжительности жизни.

В рамках данного исследования разработаны новые полимерные наносистемы для комбинированной доставки цитостатической и генотерапевтической субстанций. В частности, синтезированы новые биodeградируемые триблок-сополимеры, содержащие блоки полиэтиленгликоля (ПЭГ), поли(ε-капролактона) (ПКЛ) и поли(L-лизина) (ПЛиз) различной длины и с различным чередованием блоков в сополимере. На основе полученных сополимеров оптимизированы методики формирования узкодисперсных наночастиц диаметром 70-100 нм с индексом полидисперсности 0.06-0.09. В качестве химиотерапевтического агента использовали диоксадэт – алкилирующий цитостатик триазинового ряда. В оптимизированных условиях эффективность загрузки превышала 80% при начальной загрузке диоксадэта 100-400 мкг/мг частиц. Для оптимизации загрузки миРНК использовали модельную миРНК, содержащую 23 пары оснований. Характеристики полиплексов существенно зависли от состава сополимеров и соотношения сополимер/миРНК. Соотношение сополимер:миРНК варьировали в пределах 6-25. Полнота связывания миРНК при тех или иных соотношениях подтверждалась методом агарозного гель-электрофореза. Для получения системы комбинированной доставки цитостатической и генотерапевтической субстанций проводили двухстадийное инкапсулирование терапевтических агентов. На первом этапе загружали диоксадэт, а на втором этапе – миРНК. Все полученные конечные и промежуточные системы были тщательно охарактеризованы с точки зрения гидродинамического диаметра, индекса полидисперсности и дзета-потенциала поверхности. Показано, что увеличение количества инкапсулированного цитостатика способствовало более эффективному соинкапсулированию миРНК.

Для изучения эффективности разработанных систем в условиях *in vivo* получены масштабированные количества наночастиц, содержащих одновременно диоксадэт и mTERT миРНК. На модели эпидермоидной карциномы легких Льюис у мышей C57Bl/6 показан высокий терапевтический эффект комбинированной системы (торможение роста опухоли до 100% и снижение площади под кинетической кривой роста опухоли в 14 раз) по сравнению со свободным диоксадэтом и наночастицей, содержащей только диоксадэт.

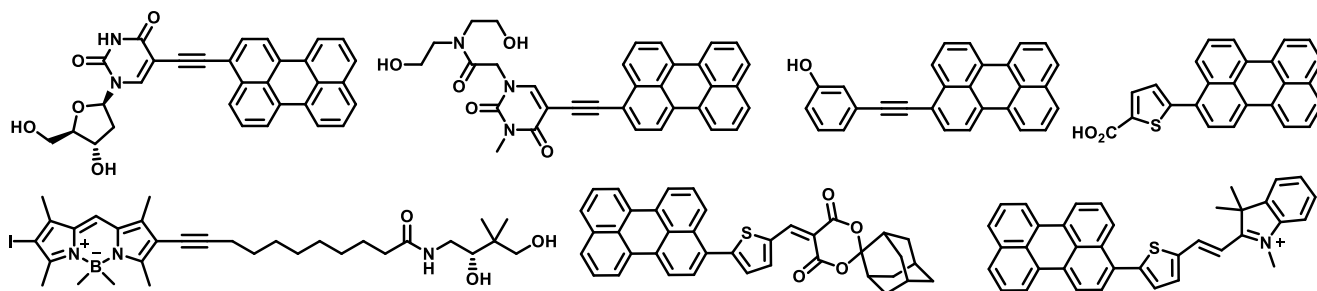
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-20104).

# МЕМБРАНОАКТИВНЫЕ ФОТОГЕНЕРАТОРЫ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА КАК ПАРАДИГМА ДЛЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ШИРОКОГО СПЕКТРА

***В.А. Коршун,<sup>1</sup> М.С. Красильников,<sup>1,2</sup> В.С. Денисов,<sup>1,2</sup> Р.В. Мазур,<sup>1</sup> Т.Д. Никитин,<sup>1</sup> Я.Д. Орехов,<sup>1,2</sup> А.А. Чистов,<sup>1</sup> Я.И. Николаенко,<sup>1,2</sup> П.С. Орничева,<sup>1,3</sup> Е.А. Гольденберг,<sup>1,2</sup> С.П. Чумаков,<sup>1</sup> И.С. Панина,<sup>1</sup> Д.А. Гвоздев,<sup>4</sup> В.А. Алфёрова,<sup>1</sup> А.В. Устинов<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>ГНЦ Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая 16/10, Москва, 117997, Российская Федерация; <sup>2</sup>Химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Ленинские Горы 1-3, Москва, 119991, Российская Федерация; <sup>3</sup>Институт фармации им. А.П. Нелюбина, Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая 8/2, Москва, 119991, Российская Федерация; <sup>4</sup>Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Ленинские Горы 1-12, Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: [v-korshun@yandex.ru](mailto:v-korshun@yandex.ru)

Давно известно, что красители–фотосенсибилизаторы проявляют антивирусную активность. В 2013 г. В. Lee с сотр. постулировали механизм [1] этой активности: липофильный краситель–фотосенсибилизатор локализуется в липидной мембране вириона оболочечного вируса и на свету генерирует синглетный кислород, повреждающий ненасыщенные липиды; в результате меняется реология мембраны, и последняя теряет способность к слиянию с мембраной клетки–хозяина. Таким образом, феноменологически краситель выступает в качестве ингибитора слияния вириона и клетки. Фотоиндуцированное повреждение мембранных белков вириона при этом незначительно, что позволяет этим способом инактивировать вирус для эффективной иммунизации [2]. Мы синтезируем липофильные фотогенераторы синглетного кислорода на основе различных сопряжённых производных перилена и галогенированных красителей BODIPY (рисунок), которые проявляют высокую ингибирующую активность в отношении различных оболочечных вирусов [3–9]. Антивирусный эффект зависит не только от фотохимических свойств хромофора, но и от его локализации в липидной мембране [6, 7].



Работа выполняется при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-15-00158).

## Литература

- [1] A. Vigant et al. // *PLoS Pathog.* **2013**, 9, e1003297 [10.1371/journal.ppat.1003297]
- [2] L. Zeng et al. // *Redox. Biol.* **2020**, 36, 101601 [10.1016/j.redox.2020.101601]
- [3] A.A. Chistov, S.P. Chumakov et al. // *Antivir. Res.* **2023**, 209, 105508 [10.1016/j.antiviral.2022.105508]
- [4] P. Straková et al. // *Virus Res.* **2023**, 34, 199158 [10.1016/j.virusres.2023.199158]
- [5] K.A. Mariewskaya et al. // *Molecules* **2023**, 28, 6278 [10.3390/molecules28176278]
- [6] I.E. Mikhnovets et al. // *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 16483 [10.3390/ijms242216483]
- [7] X.A. Maryewski, M.S. Krasilnikov et al. // *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2025**, 17, 4502–4528 [10.3390/ijms26031187]
- [8] M.S. Krasilnikov, R.V. Mazur et al. // *ChemBioChem* **2025**, 26, e202401019, in press [10.1002/cbic.202401019]
- [9] M.S. Krasilnikov, V.S. Denisov et al., submitted.



# ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ(II) И КОБАЛЬТА(II)

К.А. Кошенкова,<sup>1</sup> И.А. Луценко<sup>1</sup>

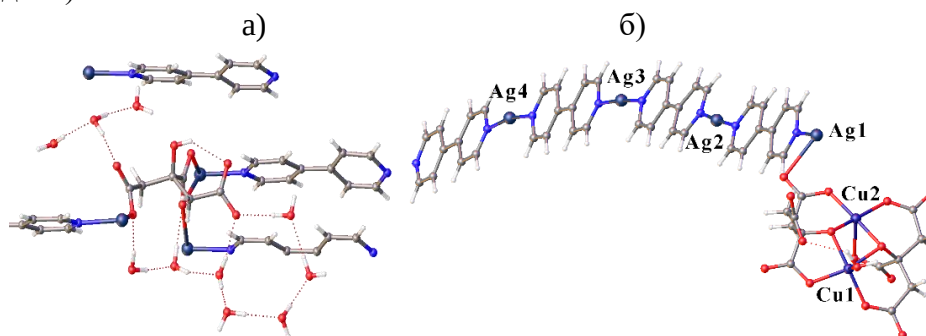
<sup>1</sup>Институт общей и неорганической химии имени Н. С. Курнакова РАН,  
Ленинский просп., д. 31, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: [ksenia-18.11.99@mail.ru](mailto:ksenia-18.11.99@mail.ru)

Сегодня бионеорганическая химия актуальная и развивающаяся область медицинской химии. Соединения на основе металлов активно применяются в качестве противомикробных, противораковых, диагностических и других лекарственных средств. Существуют несколько основных подходов к созданию биологически активных молекул на основе металлов. В данной работе представлены результаты реализации двух стратегий: «следующие в классе» и «комбинация нескольких активных фрагментов в одной молекуле».

**Целью данного исследования** была разработка подходов к созданию карбоксилатных комплексов на основе меди(II) и кобальта(II) с олигопиридинами, изучение физико-химических свойств и биологической активности.

В результате различных синтетических вариаций была получена серия моно- $[M(An)_2L(H_2O)_x]$  ( $M = Cu, Co$ ;  $L = bpy, 1,10\text{-phen}, neoc, nphen$ ;  $x=0,1$ ), би-  $[Cu_2(An)_4L_2]$  ( $L = 1,7\text{-phen}, nphen, bpy, 1,10\text{-phen}$ ) и трехядерных  $[Co_3(An)_6L_2]$  ( $L = phen, neoc$ ) комплексов, строение которых расшифровано методом РСА, чистота подтверждена данными РФА. Исследование антипролиферативной эффективности на опухолевых клеточных линиях: НСТ116 (рак кишечника), А549 (рак легкого), SKBR3 (рак молочной железы), SKOV3 (рак яичников), а также неопухоловой линии HDF (дермальные фибробласты) в качестве контроля, показали высокую биологическую активность полученных соединений; установлено, что замена комплексообразователя меди(II) на кобальт(II) при одинаковом лигандном окружении привела к увеличению активности и снижению токсичности. Так для комплекса кобальта  $[Co(3fur)_2neoc]$  –  $IC_{50}$  составила  $0.02 \mu M$  на линии SKOV3, HDF –  $>100 \mu M$  ( $SI > 500$ ) в отличие от аналогичного медного  $[Cu(3fur)_2neoc]$ , для которого  $IC_{50} = 2.6 \mu M$ , HDF –  $>10.4 \mu M$  ( $SI = 4$ ).

В реакции ацетата серебра с лимонной кислотой и мостиковым N-донорным лигандом 4,4'-бипиридином был получен серебряный полимер  $[Ag_3citr(bpy)_3]_n$  (рис. 1а), структура которого была определена методом РСА, антибактериальная активность определена в отношении модельного непатогенного штамма *M. smegmatis* – МИК составила 50 нмоль/диск. Введение в реакционную смесь ацетата меди привело к сборке гетерометаллического  $\{Cu-Ag\}$  полимера состава  $[Cu_2(citr)_2(H_2O)]\{Ag(bpy)_2\}_n$  (рис. 1б), минимальная ингибирующая концентрация которого составила 10 нмоль/диск, что в 5 раз превышает активность гомометаллического комплекса, а также сопоставима с препаратом сравнения рифампицином (МИК – 5 нмоль/диск).



**Рисунок 1.** Молекулярные фрагменты комплексов  $[Ag_3citr(bpy)_3]_n$  (а) и  $[Cu_2(citr)_2(H_2O)]\{Ag(bpy)_2\}_n$  (б).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-23-00469).

# ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НОВЫХ N-АКРИДИНОВЫХ ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ С ЛИПИДНОЙ МЕМБРАНОЙ: ЯМР И МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

***В.Е. Кошман,<sup>1,2</sup> О.Ю. Селютина<sup>1</sup>, А.А. Дмитриев<sup>1</sup>, Н.Э. Поляков<sup>1</sup>, В.А. Тимошников<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Институт химической кинетики и горения СО РАН, ул. Институтская 3, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; <sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, ул. Пирогова 1, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; e-mail: kosmanvova2010@mail.ru

Тиосемикарбазоны (ТСК) - важный класс N-, S-донорных соединений, проявляющих широкий спектр химической и биологической активности, в том числе противораковой, и представляют большой интерес для ученых из различных областей науки. Их общая структурная формула представлена на рисунке 1.

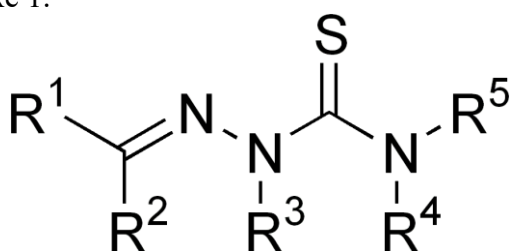


Рисунок 1. Общая структурная формула тиосемикарбазонов

Методами ЯМР и моделирования молекулярной динамики выявлены различия в локализации новых акридин содержащих тиосемикарбазонов: 2-бензоил ((E)-N-(акридин-9-ил)-2-(фенил(пиридин-2-ил)метил)гидразин-1-карботиоамида (АОБР) и 2-дипиридил ((E)-N-(акридин-9-ил)-2-(ди(пиридин-2-ил)метил)гидразин-1-карботиоамида (АОДР) в модельной липидной мембране.

Было показано, что оба тиосемикарбазона могут проникать внутрь липидной мембраны. При этом АОБР способен проходить в центр гидрофобной области липидного бислоя, тогда как АОДР располагается ближе к поверхности и свободно покидает мембрану, выходя в водную среду. Полученный с помощью комбинации методов ЯМР и моделирования молекулярной динамики результат хорошо согласуется с данными в недавно опубликованной статье [1], в которой, в том числе, говорится о том, что АОБР продемонстрировал большую антипролиферативную активность против опухолевых клеточных линий BE(2)-C, KELLY, SH-SY5Y и SK-N-MC в сравнении с АОДР. Это означает, что АОБР, проникая глубже в клеточную мембрану, является более эффективным против опухолевых клеток. В целях приближения к более физиологическим условиям липидной мембраны нативной клетки были проведены эксперименты с добавлением холестерина, являющегося важным компонентом клеточных мембран, и охарактеризовано его влияние на локализацию молекул АОБР и АОДР в модельной липидной мембране. Было показано, что присутствие холестерина препятствует проникновению обоих тиосемикарбазонов внутрь мембраны.

Поскольку механизм противораковой активности тиосемикарбазонов связан с их проникновением в лизосомы, полученные результаты важны для лучшего понимания механизмов активности этих соединений и разработки новых лекарственных агентов.

## Литература

- [1] Kaya B. et al. Innovative N-Acridine Thiosemicarbazones and Their Zn(II) Complexes Transmetallate with Cu(II): Redox Activity and Suppression of Detrimental Oxy-Myoglobin Oxidation // Inorg Chem. 2024. Vol. 63, № 43. P. 20840–20858



# МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННЫЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В ДИЗАЙНЕ ЦНС-АКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Д.В. Криворотов

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Всеволожский м.р-н,  
Кузьмоловское г.п., г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, зд. 6/2, корп. 93, e-mail:  
[denis.krivorotov@bk.ru](mailto:denis.krivorotov@bk.ru)

Мишень-ориентированный подход является современным путем к дизайну ЦНС-активных препаратов включающий, в том числе, *in silico* и *in vitro* оценку связывания фармакологических средств с целевыми мишенями (рецепторами, ферментами и др.) [1]. Однако эффективность ЦНС-активных лекарственных препаратов, опосредуется не только факторами, определяющими степень их влияния на мишени в головном мозге, но и факторами, определяющими перенос веществ из центрального кровотока в головной мозг. Каналом для диффузии органических молекул через гематоэнцефалический барьер выступают мембраны, разделяющие клетки его слоев, для перемещения по которым растворенная в крови молекула должна трансформироваться в ходе многоэтапного физико-химического процесса десольватации и потери заряда. Поэтому для проникновения в головной мозг молекулы должны обладать набором определенных физико-химических свойств. Ранее, для классификации ЦНС-активных соединений по выраженности их фармакологического действия, нами были предложены функции классификации CF1 – CF3, основанные только на их физико-химических свойствах [2]:

$$CF1 = 0,276 \cdot MW + 22,406 \cdot \text{LogP} - 23,622 \cdot \text{LogD}_{7,4} + 0,906 \cdot \text{Polar} - 0,160 \cdot \text{TPSA} - 66,585$$

$$CF2 = 0,137 \cdot MW + 20,566 \cdot \text{LogP} - 21,906 \cdot \text{LogD}_{7,4} + 2,657 \cdot \text{Polar} - 0,105 \cdot \text{TPSA} - 88,554$$

$$CF3 = 0,034 \cdot MW + 11,248 \cdot \text{LogP} - 15,200 \cdot \text{LogD}_{7,4} + 3,963 \cdot \text{Polar} + 0,013 \cdot \text{TPSA} - 97,835$$

Результат расчета данных функций для веществ, представленных в таблицах лекарственных препаратов с эквивалентной обезболивающей активностью, выраженной в морфиновых единицах (МЕ) (эквивалентных), позволил отнести их к группам CF1 – CF3 отличающихся выраженностью фармакологического действия:

| №<br>п/п | Активность групп<br>эквивалентных | Общее количество<br>веществ в группе | Отнесение в-в к группам CF1 – CF3 |                 |                 |
|----------|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|
|          |                                   |                                      | Группа CF1                        | Группа CF2      | Группа CF3      |
| 1.       | 0-9 МЕ                            | 56                                   | <b>36 (64%)</b>                   | 10 (18%)        | 10 (18%)        |
| 2.       | 10-100 МЕ                         | 27                                   | 1 (4%)                            | <b>15 (56%)</b> | 11 (41%)        |
| 3.       | более 100 МЕ                      | 25                                   | 4 (16%)                           | 3 (12%)         | <b>18 (72%)</b> |

Показанное отнесение представителей различных классов ЦНС-активных веществ, сгруппированных по величине обезболивающей активности, к группам CF1 – CF3 только на основании их физико-химических свойств показал более существенную связь их фармакологических эффектов с физико-химическими свойствами, чем можно было бы ожидать. Полученный результат в большей степени согласуется с классическими работами Н.В. Лазарева о проявлении наркотических свойств у углеводов (неэлектролитов) [3], чем с чистыми принципами мишень-ориентированного подхода к дизайну ЦНС-активных препаратов, что целесообразно учитывать при разработке таких лекарств.

## Литература

- [1] Г.В. Мокров // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т. 86, № 11S. – С. 108а.
- [2] Д.В. Криворотов, А.И. Николаев, А.С. Радилов и др. // Медицина экстремальных ситуаций. – 2025. – Т. 27, № 1, – С. 15-25.
- [3] Н.В. Лазарев // Наркотики. Л.: Ин-т гигиены труда и профзаболеваний Ленгорздравотдела. 1940.

# IN SILICO ИССЛЕДОВАНИЕ И СИНТЕЗ НОВЫХ 1,2-ДИАРИЛИНДОЛИЗИНОВ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ЛИПОПРОТЕИН-АССОЦИИРОВАННОЙ ФОСФОЛИПАЗЫ A2

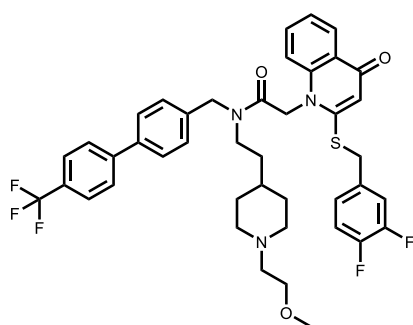
Н.А. Кузнецов,<sup>1</sup> Д.А. Русанов,<sup>1</sup> А.В. Самет<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, 119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47, Российская Федерация; e-mail: [kuznetsov.ioc@gmail.com](mailto:kuznetsov.ioc@gmail.com)

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2 (Lp-PLA2) является перспективной терапевтической мишенью для лечения атеросклероза, болезни Альцгеймера и диабетического макулярного отека. Несколько соединений-ингибиторов Lp-PLA2, такие как дарапладиб, рилапладиб, ранее прошли клинические испытания. Однако многие из этих исследований были прекращены из-за различных проблем, включая недостаточную эффективность, разнообразные побочные эффекты (например, диарея, нарушения функции печени) и высокие затраты на разработку.

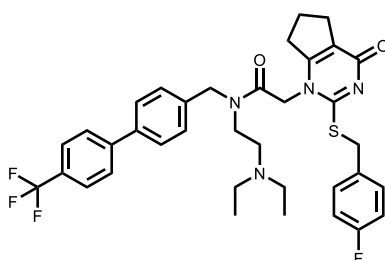
Недавно было показано, что производные индола и индолизина проявляют значительную ингибирующую активность в отношении Lp-PLA2 [1]. С учётом этого, разработка новых ингибиторов Lp-PLA2, включающих эти доступные фрагменты, представляет собой перспективный подход к новым лекарственным средствам. В начале исследования мы синтезировали небольшую библиотеку из 16 1,2-диарилиндолизинов с различными заместителями и провели исследования *in silico* для изучения их нековалентного ингибирования Lp-PLA2, сравнивая их с рилапладибом и дарапладибом (Схема 1). 1,2-диарилиндолизины были синтезированы с использованием разработанного нами эффективного подхода, включающего реакцию диполярного циклоприсоединения (3+2) между илидами пиридиния и  $\alpha$ -нитростильбенами.

Схема 1.



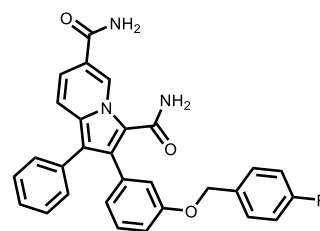
**Рилапладиб**

docking score: -9,060



**Дарапладиб**

docking score: -10,105



**Индолизин-дикарбоксамид**

docking score: -10,437

Анализ зависимости структуры от активности (SAR) с использованием методов молекулярного докинга позволил выявить более 30 новых соединений с показателями докинга, превосходящими рилапладиб и 5 производных, содержащих 3,6-дикарбоксамидное ядро, превосходящих дарапладиб, позиционируя их как потенциальные эффективные ингибиторы Lp-PLA2.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-23-00109).

## Литература

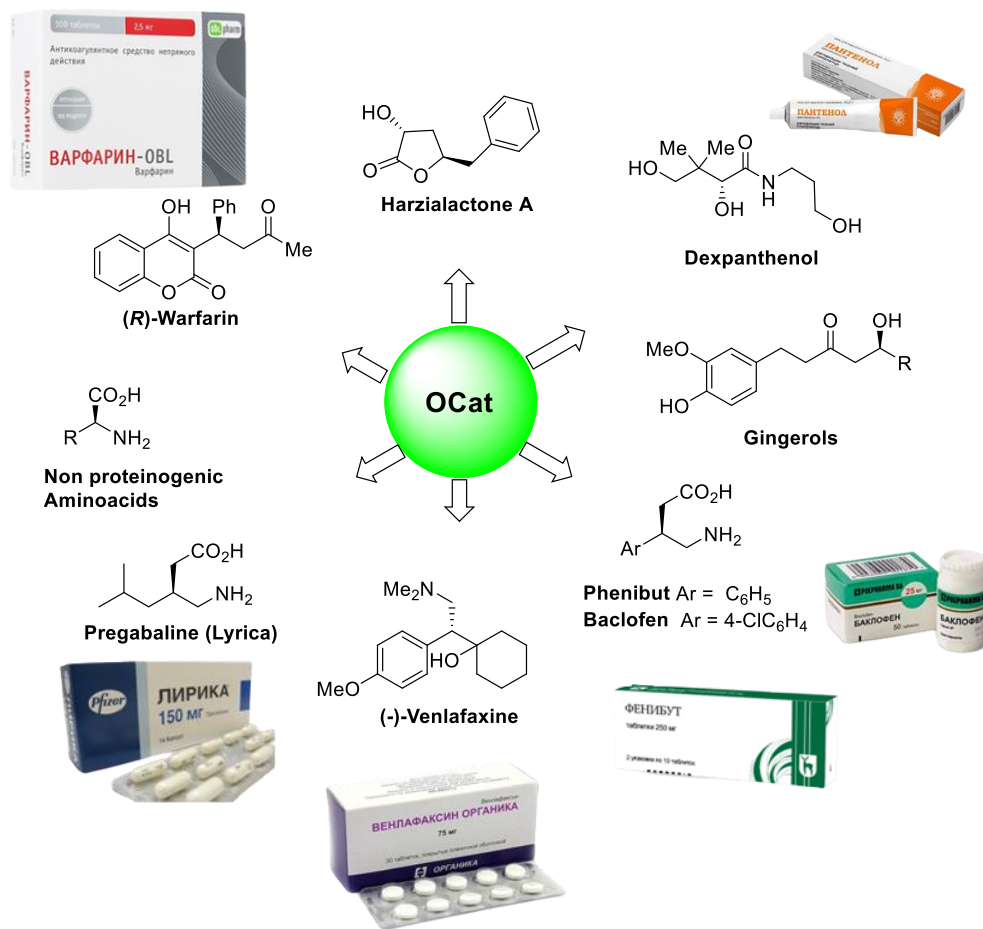
[1] Crous, C., Petzer, A., & Petzer, J. P. (2024). Chemical Biology & Drug Design, 103(2), e14466

# ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ХИРАЛЬНЫХ АМИНОВ: ДИЗАЙН И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ АСИММЕТРИЧЕСКОГО СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

А.С. Кучеренко, Р.А. Ковалевский, О.Ю. Кузнецова,  
М.Жанабаева, К.В. Васечкин, С.Г. Злотин

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, ул. Ленинский проспект 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: [Alexkucherenko@yandex.ru](mailto:Alexkucherenko@yandex.ru)

Схема 1.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-13-00250).

## Литература

- [1] Kucherenko A. S., Kostenko A. A., Zhdankina G. M., Kuznetsova O. Y., Zlotin S. G. Green asymmetric synthesis of Warfarin and Coumachlor in pure water catalyzed by quinoline-derived 1,2-diamines // *Green Chemistry*. – 2018, V. 20, № 3, - P. 754-759.
- [2] M. V. Smirnov A. S., Kucherenko I. D., Gridnev A.A., Korlyukov S. G., Zlotin  $\gamma$ -Pyronecarbaldehyde-Based Practical Asymmetric Catalytic Synthesis of Chiral 2,4-Dihydroxycarboxylic Acids and  $\alpha$ -Hydroxy- $\gamma$ -lactones // *Adv. Synth. Catal.* – 2022, V. 364, 18, - P. 3245-3262.

# ОЦЕНКА ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ЭКСТРАКТОВ РОДА *LYCIUM* В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Лапченко Е.А.

ГНУ «Центральный ботанический сад Национальной академии наук Беларуси»,  
220112, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Сурганова, 2В; email: office@cbg.org.by

**Аннотация.** Эксперимент на мышах показал, что экстракты растений рода *Lycium* классифицируются как относительно безвредные ( $DL_{50} > 1500$  мг/кг), что подтверждает их перспективность для дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** *Lycium*, общетоксическое действие,  $DL_{50}$ , экстракты растений, биологически активные вещества, растительное сырьё.

Растения рода *Lycium* обладают широким спектром биологически активных свойств, что делает их ценным объектом для фармакологических исследований. Современные исследования подтверждают их антиоксидантные и противовоспалительные свойства, что предполагает возможность создания на их основе новых лекарственных средств. Однако для перевода этих экстрактов в категорию фармацевтических препаратов требуется строгая доклиническая оценка их токсичности. Настоящее исследование направлено на доклиническую оценку токсичности растительных экстрактов рода *Lycium* (*L. barbarum*, *L. ruthenicum*, *L. chinense*), выращенных в условиях закрытого грунта, для подтверждения их безопасности как перспективных источников растительного сырья для производства лекарственных препаратов.

В исследовании участвовали половозрелые нелинейные беспородные мыши массой 25-30 г. Животные были распределены на группы методом случайной выборки с учетом массы тела (разница между животными в группе не превышала 10%). Экстракты, растворенные в стерильном физиологическом растворе, вводились внутрибрюшинно в дозах 400, 1000 и 1500 мг/кг в объеме 0,5 мл. Животных наблюдали в течение 14 дней после введения экстракта. Регистрация включала оценку общего состояния, уровня потребления корма и воды, а также наличие клинических проявлений интоксикации. По окончании периода наблюдения проводился макроскопический осмотр и гистологический анализ органов.

В течение всего периода наблюдения никаких видимых отклонений в поведении животных не наблюдалось. При всех исследованных дозах (400, 1000 и 1500 мг/кг) не выявлено клинических проявлений интоксикации, включая изменения в активности, респираторные симптомы или потерю массы тела. Исследование внутренних органов, включая печень, почки, сердце и легкие, не выявило макро- или микроскопических изменений. Структура клеток и тканей соответствовала норме.  $DL_{50}$  составила  $>1500$  мг/кг, что классифицирует экстракты как вещества VI класса токсичности (относительно безвредно) в соответствии с классификацией, изложенной в ТКП 125-2008 (02040) [1].

Растительные экстракты рода *Lycium* (*L. barbarum*, *L. ruthenicum*, *L. chinense*) продемонстрировали высокий уровень безопасности при исследованных дозах. Эти результаты обосновывают дальнейшее изучение экстрактов в рамках клинических исследований и разработки новых лекарственных препаратов.

Исследование выполнено в рамках гранта Белорусского фонда фундаментальных исследований, договор №Б23М-107.

# ПЕПТИДНЫЕ ЛИГАНДЫ ИОННЫХ КАНАЛОВ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**А.Н. Кветкина<sup>1</sup>, А.А. Климович<sup>1</sup>, Ю.В. Дерявко<sup>1</sup>, Н.А. Прийменко<sup>1,2</sup>, Р.С. Калина<sup>1,2</sup>,  
И.Н. Гладких<sup>1</sup>, Е.В. Лейченко<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, просп. 100-летия Владивостоку, д. 159/2, г. Владивосток, 690022, Российская Федерация; <sup>2</sup>Дальневосточный федеральный университет, о. Русский пос. Аякс, д. 1, Приморский край, 690920, Российская Федерация; e-mail: [leychenko@xmail.ru](mailto:leychenko@xmail.ru)

Поиск новых молекул, способных стать эффективными лекарственными средствами, является актуальным. Особенно, если такие молекулы направлены на фармакологические мишени социально-значимых заболеваний.

Исследования структуры и функции пептидных токсинов морских анемонов позволили нам предложить несколько перспективных пептидов – кандидатов на роль лекарственных препаратов для лечения боли и воспаления. Среди них первый пептидный блокатор катион-селективного TRPV1 канала, пептид Кунитц-типа HCRG21. Пептид обладает пролонгированным анальгетическим эффектом, эффективно купирует боль и снимает воспаление при парентеральном и интраназальном способе введения, более того, в составе геля для наружного применения HCRG21 эффективен при различных формах аллергического дерматита, в том числе при псориазе [1]. Разработана биотехнология синтеза этого соединения [2] и проведены соответствующие доклинические исследования.

Изучен фармакологический потенциал гомологов данного пептида, модулятора TRPA1 канала, пептида HCIQ2c1 [3, 4], и блокаторов потенциал-зависимых калиевых каналов (Kv), пептидов HCRG1 и HCRG2 [5], а также уникальных пептидных лигандов кислото-чувствительных каналов (ASICs) и никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChRs) [6]. Показано, что пептиды обладают мощными цитопротекторными свойствами, они способны защитить клетки от токсического действия ротенона, параквата, 6-гидроксидофамина, β-амилоида, эффективно снижая уровень АФК и провоспалительных цитокинов в клетках, что предопределяет их потенциал в качестве средств для терапии нейровоспаления и ассоциированных с ним нейродегенеративных заболеваний [3, 7]. Результаты, полученные в экспериментах *in vitro*, были подтверждены нами в *in vivo* исследованиях [4, 5, 8].

Работа по разработке анальгетического препарата на основе пептида HCRG21 выполняется при финансовой поддержке Минобрнауки России (Соглашение № 075-15-2022-1143 от 07 июля 2022г).

## Литература

- [1] Sintsova O., Gladkikh I., Klimovich A. et al. // Biomedicines. – **2021**. – Vol. 9. – P. 716.
- [2] Tereshin M., Komyakova A., Stepanenko V. et al. // Mend Comm. – **2022**. – Vol. 32. – P. 745–746.
- [3] Kvetkina A., Leychenko E., Chaurova V. et al. // Sci Rep. – **2020**. – Vol. 10. – P. 4205.
- [4] Kvetkina A., Oreshkov S., Mironov P. et al. // Mar Drugs. – **2024**. – Vol. 22. – P. 542.
- [5] Gladkikh I., Peigneur S., Sintsova O. et al. // Biomedicines. – **2020**. – Vol. 8. – P. 473.
- [6] Kalina R., Kasheverov I., Koshelev S. et al. // Toxins. – **2022**. – Vol. 14. – P. 697.
- [7] Sintsova O., Gladkikh I., Monastyrnaya M. et al. // Biomedicines. – **2021**. – Vol. 9. – P. 283.
- [8] Kvetkina A., Klimovich A., Deriavko Y. et al. // Int J Mol Sci. – **2025**. – Vol. 26. – P. 431.

# ДИЗАЙН РАЗНОЛИГАНДНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕДИ(II) И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НА 2D И 3D КЛЕТОЧНЫХ МОДЕЛЯХ

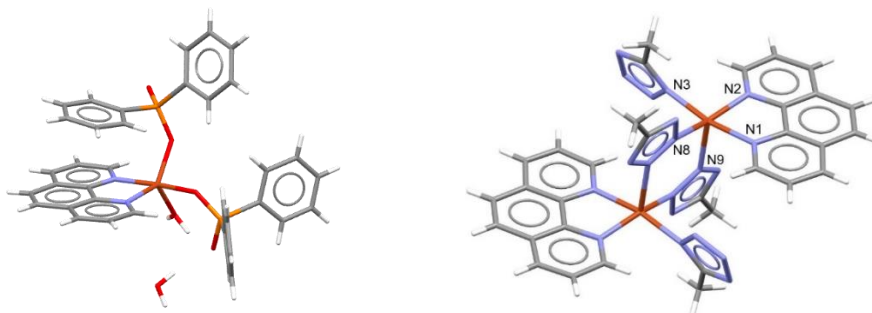
**Е.В. Лидер,<sup>1</sup> Ю.А. Голубева,<sup>1</sup> Е.А. Ермакова,<sup>1</sup> Л.С. Ключова,<sup>1,2</sup> К.С. Смирнова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, пр. Академика Лаврентьева, д. 3, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; <sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, ул. Тимакова, д. 2, г. Новосибирск, 630060, Российская Федерация; e-mail: [lisalieder@yandex.ru](mailto:lisalieder@yandex.ru)

Поиск новых лекарственных средств для противоопухолевой терапии является актуальной задачей современной медицинской химии [1]. Одним из классов соединений, находящихся на стадии клинических испытаний, является семейство комплексов на основе меди(II) – Casioreínas®, – которое демонстрирует антипролиферативную активность в отношении многих клеточных линий опухолей за счет окислительного повреждения клеток и митохондриальной дисфункции, что приводит к гибели клеток путем апоптоза. В развитие этого направления ведется работа по получению разнолигандных комплексных соединений ряда жизненно необходимых металлов, к которым относятся медь(II), цинк(II), марганец(II), никель(II), кобальт(II) и др., с производными тетразола, пиридина и фенилфосфина.

Синтезирован и охарактеризован представительный ряд разнолигандных комплексов меди(II) с производными тетразола / фосфиновых кислот (HL) и 1,10-фенантролина / 2,2'-бипиридина ( $L^{N-N}$ ), которые можно описать общей формулой  $[Cu(L^{N-N})(L)_2]_n$ . Полученные соединения имеют как молекулярное, так и полимерное строение за счет мостиковой функции производных тетразола (рисунок 1).

**Рисунок 1.** Структуры комплексов меди(II) на основе дифенилфосфиновой кислоты и 5-метил-1H-тетразола.



Исследование цитотоксических свойств комплексов проводили *in vitro* с помощью прибора IN CellAnalyzer 2200 (GE Healthcare, UK) методом двойного окрашивания клеток флуоресцентными красителями с оценкой процента живых и мертвых клеток, а также клеток, находящихся в состоянии апоптоза. В работе использовали несколько опухолевых клеточных линий человека (2D и 3D модели): Hep2 (карцинома гортани), MCF7 (аденокарцинома молочной железы), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома), а также неопухолевую MRC5 (фибробласты легкого) для оценки селективности исследуемых комплексов. Показано, что соединения обладают выраженными цитотоксическими свойствами в микромолярном диапазоне концентраций. Для ряда соединений обнаружена селективность действия по отношению к опухолевым клеткам с индексами селективности до 23. Для соединений-лидеров проведена оценка острой токсичности *in vivo* на личинках вошинной огневки *Galleria mellonella* (Lepidoptera) и белых лабораторных мышах.

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

## Литература

[1] Ю.А. Голубева, Е.В. Лидер // Журнал структурной химии. – 2024. – Т. 65. – № 6. – 127778.



# РАЗРАБОТКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ СЕРЕБРА

И.А. Луценко,<sup>1</sup> К.А. Кошенкова,<sup>1</sup> Ф.М. Долгушин,<sup>1</sup> Е.А. Самойленко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, г. Москва

<sup>2</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, г. Москва

<sup>3</sup>Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, г. Москва

\*e-mail: irinalu05@rambler.ru

Высокий интерес к серебру и его соединениям в качестве веществ с высокими антимикробными характеристиками известен еще с древних времен. Серебро не является жизненно необходимым, но относится к металлам, обладающим потенциальной биологической активностью и его соединения широко используются в медицине в качестве антисептических, дезинфицирующих, противовоспалительных средств. Развитие лекарственной перекрестной устойчивости наряду с ростом естественной резистентности микобактерий к антибиотикам, распространение спящих и ВИЧ-ассоциированных разновидностей создают глобальную проблему для терапии инфекционных заболеваний. В представляемом исследовании изучены синтетические подходы к химическому конструированию гетерометаллических комплексов серебра, структурные особенности и антибактериальная активность в отношении микобактериальных штаммов (*Mycolicibacterium smegmatis*, *Mycobacterium tuberculosis*), а также грамположительных и грамотрицательных бактерий группы ESCAPE. Исходным функциональным блоком для формирования гетерометаллических комплексов выступает цитратбипиридиновый комплекс серебра  $[Ag_3(bpy)_3citr]_n$  (1). Введение различных катионов  $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  в смеси с 1 приводит к формированию полимерных соединений  $[ \{ Cu_2(citr)_2(H_2O) \} \{ Ag(bpy)_2 \} ]_n \cdot 18H_2O$  (2),  $[ \{ Ag_4(bpy)_4 \} \{ Zn(citr)_2 \} ]_n$  (3),  $[ \{ Ag_4(bpy)_4 \} \{ Mg(citr)_2 \} ]_n$  (4),  $[ \{ Ag_4(bpy)_4 \} \{ Fe_3O(citr)_3 \} ]_n$  (5) (рис. 1).

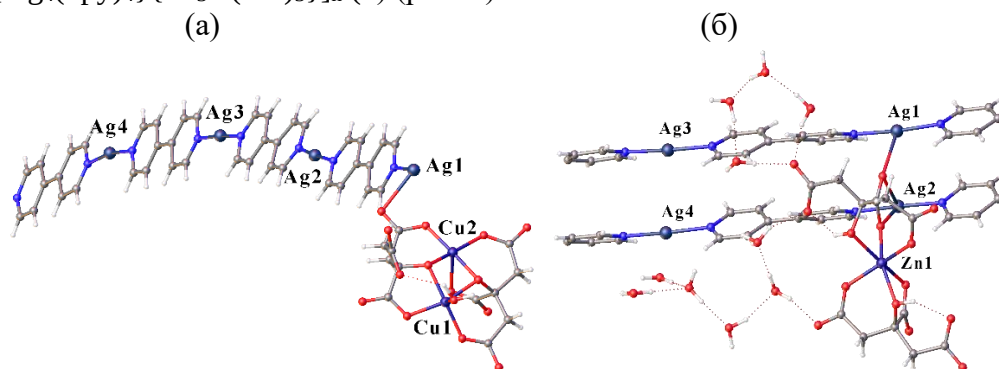


Рисунок 1 – Молекулярные структуры 2 (а) и 3 (б)

Биологическая активность комплексов изучена *in vitro* в отношении микобактерий *Mycolicibacterium smegmatis*, *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и ряде грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-23-00469).



# ВЛИЯНИЕ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СИНТЕТИЧЕСКОГО И НАТУРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ФУНКЦИИ PARP1

**Н.В. Малюченко<sup>1</sup>, А.В. Феофанов<sup>1</sup>, Д.К. Нилов<sup>2</sup>, Д.О. Кошкина<sup>1</sup>, В.М. Студитский<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова; 119234, Москва, РФ;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,  
МГУ имени М.В. Ломоносова, 119992, Москва, РФ

<sup>3</sup>Онкологический центр Фокс Чейз; 19111; Филадельфия, США

e-mail: [mal\\_nat@mail.ru](mailto:mal_nat@mail.ru)

Поли(ADP-рибозо)полимераза 1 (PARP1) является мишенью для таргетной терапии опухолевых и метаболических заболеваний, а ингибиторы ферментативной активности PARP1 (PARPi) используются уже более 10 лет в клинической практике. Несмотря на эффективность действия, применение PARPi вызывает побочные эффекты, связанные с развитием гематологической токсичности и ряда желудочно-кишечных симптомов [1,2]. В связи с этим актуальность поиска новых, менее токсичных PARPi, не устаревает. В данной работе обобщены наши исследования по оценке действия ряда соединений, обладающих эпигенетической активностью на связывающую и каталитическую активность PARP1. В качестве модели были использованы нуклеосомы как морфофункциональные единицы хроматина. Несмотря на минимализм, нуклеосомные системы позволяют воспроизводить сложные процессы, происходящие в хроматине, в частности, транскрипцию, взаимодействие архитектурных белков и регуляторных факторов, поэтому удобны для исследования эпигенетически активных соединений и действия ДНК-связывающих белков, таких как PARP1 [3]. В качестве исследуемых соединений были использованы синтетические агенты (кураксин CBL0137 [4] и производные гуанина [5]), а также натуральные соединения, обладающие ДНК-тропной активностью, в частности, растительные полифенолы (EGCG, ресвератрол, кверцетин) [6]. Оценивали способность соединений влиять на два механизма действия PARPi: на ингибирование каталитического центра фермента и на удержание (траппинг) комплексов PARP1 на нуклеосомах с использованием биохимических методов гель-шифт анализа и вестерн-блоттинга в сочетании с методами spFRET микроскопии. В целом, проведенные исследования обнаружили среди тестируемых веществ, соединения, обладающие ингибирующей PARP1 активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-74-30003) и в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова

## Литература

- [1] Maiorano, B. A., De Giorgi, U., Verzoni, Maiorano BA, De Giorgi U, Verzoni E, Maiello E, Procopio G, Conteduca V, Di Maio M; MeetURO group: A Systematic Review and Safety Meta-analysis, Targeted oncology -2024- vol.19- pp. 1-11
- [2] Shu Y, Ding Y, He X, Liu Y, Wu P, Zhang Q., Cancer medicine, -2023- vol.12 – pp.3365-3375
- [3] Maluchenko, N.; Koshkina, D.; Korovina, A. Studitsky, V.; Feofanov, A. Cells -2022- vol.11 – pp. 3343
- [4] Neefjes J, Gurova K, Sarthy J., Szabó G, Henikoff S. Trends Cancer - 2024 – vol. 10- pp. 696-707
- [5] Шрам С.И., Щербакова Т.А., Абрамова Т.В., Барадиева Э.Ц., Ефремова А.С., Смирновская М.С., Сильников В.Н., Швыдас В.К., Нилов Д.К. – 2023- Биохимия -том 88, стр. 962-972
- [6] Koshkina, D.O.; Maluchenko, N.V.; Korovina, Lobanova, A.A.; Feofanov, A.V.; Studitsky, V.M. Resveratrol Inhibits Nucleosome Binding and Catalytic Activity of PARP1. Biomolecules – 2024 -vol. 14- p/ 1398.

# ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ 2-НИТРОКСИСУКЦИНАТ 3-ОКСИПИРИДИНОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Мищенко Д.В.<sup>1,2,3</sup>, Балакина А.А.<sup>1,3</sup>, Приходченко Т.Р.<sup>1</sup>, Гадамский С.Я.<sup>1</sup>, Голосов Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН, просп. Акад. Семенова, 1., г. Черноголовка, Московская обл., 142432, Российская Федерация; <sup>2</sup>НОЦ ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», ул. Радио, д. 10А, стр. 2., Москва, 105005, Российская Федерация; <sup>3</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1., г. Москва, 119991, Российская Федерация;  
e-mail: [mdv@icp.ac.ru](mailto:mdv@icp.ac.ru)

Важнейшую роль в развитии различных патологических состояний (сердечно-сосудистые заболевания, травматические повреждения, злокачественные новообразования и другие) играет окислительный стресс, возникающий при нарушении равновесия между образованием свободных радикалов и активностью антиоксидантных систем организма. В связи с этим актуальное значение приобретают работы по разработке физиологически активных веществ, оказывающих антиоксидантное и антигипоксическое действие, которые могут стать основой для создания новых лекарственных и косметических средств.

В ФИЦ ПХФ и МХ РАН ведется разработка новых полифункциональных метаболически активных соединений оксипиридинового ряда, состоящих из оксиароматической и NO-донорной групп.

Разработана новая полифункциональная молекула Топирокс. Показано что после травматического воздействия Топирокс ингибирует образование продуктов перексидного окисления липидов, нормализует содержание металлопротеидов (модуляторов антиоксидантного статуса) в плазме крови, повышает до уровня нормы общую железосвязывающую способность крови, нормализует микровязкость липидного бислоя мембран форменных элементов крови, снижает избыточный уровень кровенаполнения внутренних органов, что в совокупности приводит к увеличению выживаемости экспериментальных животных.

Разработан активный компонент B6NO для создания косметических средств, который обладает следующими свойствами: является эффективным антиоксидантом, ускоряет процессы регенерации кожи, проявляет выраженный антигипоксический эффект, предотвращает преждевременное старение кожи, обеспечивает повышенное кровоснабжение клеток всех слоев кожи и подлежащих тканей, улучшая их питание и доступ кислорода, устраняет признаки воспаления и нормализует процессы пигментации, улучшает эластичность, а также способствует увлажнению кожи

Разработан инновационный полифункциональный препарат Гипокард с активным веществом с комбинированным механизмом действия для лечения хронической ишемической болезни сердца, обладающий одновременно антиоксидантным, антигипоксическим и сосудоуспокаивающими действиями. Главным отличием нового фармакологического вещества Гипокард от лекарственных препаратов, обладающих в отдельности одним из указанных выше свойств – это синхронное полимодальное взаимодействие синтезированной молекулы с мишенями.

Работа была выполнена в рамках госзадания №124020500019-2, ФЦП «Фарма-2020» госконтракт №14.N08.12.0185 с использованием оборудования УНУ «Питомник и виварий ФИЦ ПХФ и МХ РАН».

# ФЛУОРЕСЦЕНТНО-МЕЧЕННЫЕ РЕКОМБИНАНТНЫЕ НАНОТЕЛА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ IgG и IgA МЕТОДОМ ПОЛЯРИЗАЦИИ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ

Мухаметова Л. И.<sup>1</sup>, Еремин С.А.<sup>1</sup>, Горяйнова О.С.<sup>2</sup>, Иванова Т.И.<sup>2</sup>, Тиллиб С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1/3; <sup>2</sup>ФГБУН Институт биологии гена РАН, Россия, 119334 Москва, ул. Вавилова, 34/5; mukhametov@my.msu.ru

Необходимость определения IgG и IgA в плазме крови человека возникает при диагностике дефицита антител, в качестве вспомогательного теста для выявления общего вариабельного иммунодефицита, а также для стратификации риска пациентов с низким уровнем IgA. Также определение IgG важно при ревакцинации пациентов или выбора стратегии их лечения, может использоваться для контроля за иммунной системой пациента, а также при тестировании во время разработки и после дующем производстве терапевтических антител в биофарминдустрии. Поэтому необходимы методы для быстрой и селективной детекции уровней IgG и IgA, как в плазме крови так в различных физиологических жидкостях. Метод флуоресцентного поляризационного иммуноанализа (FPIA) позволяет быстро в одну стадию определять концентрации аналитов без дополнительных манипуляций. Применение моноклональных антител верблюда способствует выявлению высокомолекулярных аналитов неконкурентным FPIA. Цель работы разработка FPIA для определения IgG и IgA с применением нанотел верблюда против IgG и IgA человека (anti-IgG и anti-IgA).

В работе получены и охарактеризованы флуоресцентно меченные нанотела FITC-anti-IgG и FITC-anti-IgA. Соотношение белок/флуоресцеин anti-IgG(IgA)/FITC определяли спектрофотометрически, которое составило 1:1 и было оптимальным для анализа. Была изучена кинетика и определены кинетические параметры связывания FITC-anti-IgA и FITC-anti-IgG с IgA и IgG, величины  $K_d$ , которых составили  $15.0 \pm 1.0$  и  $41.3 \pm 2.9$  нМ, соответственно. Показано, что FITC-anti-IgA и FITC-anti-IgG не связываются с другими белками человека (альбумин, лизоцим, трансферрин, лактоферрин и др.), что свидетельствует о специфичности анализа. Были построены калибровочные зависимости изменения сигнала FP от концентрации антител. Области определения составили 35-120 мкг/мл для IgA и 75-260 мкг/мл для IgG. Тестирование FPIA было проведено методом введено/найденно. Процент открытия IgG и IgA составляет от 93 до 105 %, что свидетельствует о возможности определения двух антител в реальных образцах. Далее было изучено взаимодействие FITC-anti-IgG и FITC-anti-IgA с антисыворотками человека и животных. Показано, что флуоресцентно-меченные нанотела одинаково эффективно связываются с антисыворотками человека и обезьяны, что, вероятно, связано с близостью строения этих антител. Однако данные конъюгаты не показали существенного изменения сигнала FP при связывании с сыворотками быка, собаки, кошки, кролика и овцы. Эти результаты свидетельствуют о хорошей специфичности связывания полученных конъюгатов с антителами человека. Метод был апробирован на сыворотках здоровых доноров. Результаты определения антител в этих сыворотках методом FPIA был подтвержден методом иммуноферментного анализа коммерческими наборами IgG-ELISA и IgA-ELISA (ХЕМА, Россия).

Таким образом, получены и охарактеризованы флуоресцентно-меченные нанотела FITC-anti-IgG и FITC-anti-IgA, к IgG и IgA человека. Вычислены константы диссоциации комплексов FITC-anti-IgG\*IgG и FITC-anti-IgA\*IgA, подобран формат и оптимизирован анализ двух видов, IgG и IgA человека методом FPIA и показана возможность специфичного определения содержания IgG и IgA в сыворотке крови человека с использованием рекомбинантных однодоменных миниатюрных нанотел верблюда.

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

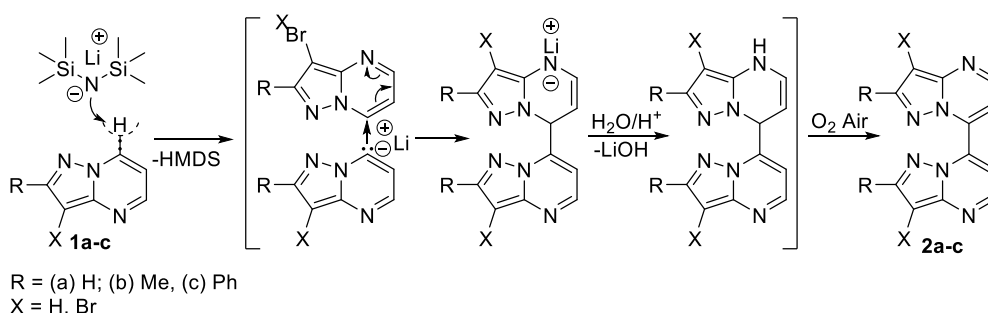
# ОБРАЗОВАНИЕ ДИМЕРНЫХ СТРУКТУР В РЯДУ 3-Н- и 3-БРОМПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНОВ

Е. М. Мухин, К. В. Саватеев, В. Л. Русинов

Химико-технологический институт, Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, ул. Мира, 19, г. Екатеринбург, 620002, Российская Федерация; e-mail: mukhin.evg.m@gmail.com

Вызовы современной цивилизации в лице вирусных инфекций являются остроактуальными и требуют незамедлительных решений. Ранее одобренный FDA для лечения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 лекарственный препарат Ремдесивир [1] относится к классу С-нуклеозидов, синтез которых основан на взаимодействии генерируемого в результате реакции обмена галоген-литий карбаниона с электрофильным центром углеводного остатка. Часто используемым литийорганическим основанием для проведения реакции обмена является *n*-BuLi [2], однако данное соединение обладает нуклеофильными свойствами, что может приводить к побочным алкилированным продуктам. LiHMDS является более слабым основанием, чем *n*-BuLi, однако не нуклеофил. К тому же, в литературе крайне мало примеров использования LiHMDS в реакциях с галогенсодержащими азоиндолизинами. Нами была изучена возможность функционализации 3-бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов в присутствии LiHMDS.

Схема 1



В результате взаимодействия 3-бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидинов **1a-c** с LiHMDS реакции обмена галоген-литий не наблюдалось. При этом было обнаружено, что образуются димерные структуры **2a-c**. Предполагается, что первоначально происходит отщепление атома водорода при атоме C(7) с образованием карбаниона, который реагирует по механизму S<sub>N</sub>H с исходным 3-бромпиразоло[1,5-*a*]пиримидином. Дальнейшим подкислением реакционной массы снимаются литиевые соли и кислородом воздуха происходит ароматизация с получением конечных соединений **2a-c**. На основе полученных результатов можно сделать вывод о невозможности проведения реакции обмена галоген-литий при помощи LiHMDS. Несмотря на это нами разработана методика получения ранее неизвестных димерных структур на основе пиразоло[1,5-*a*]пиримидинов по механизму S<sub>N</sub>H с потенциальной фармакологической активностью.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и Правительства Свердловской области №24-13-20011, <https://rscf.ru/project/24-13-20011/>.

## Литература

- [1] Z. Wang, L. Yang // New J. Chem. – 2020. – Vol. 44. – P. 12417–12429.
- [2] Е. М. Мухин, К. В. Саватеев, В. Л. Русинов // Изв. АН. Сер. хим. – 2023. – №2 (72). – С. 425.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОНИКАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ МАГНИТНЫХ ЛИПОСОМ В БИОЛОГИЧЕСКИЕ ГЕЛИ С ПОМОЩЬЮ МИКРОФЛЮИДНЫХ СИСТЕМ

**А.И. Никифоров<sup>1,2</sup>, К.Г. Гареев<sup>1,2</sup>, К.Е. Брусина<sup>1,2</sup>, Н.О. Ситков<sup>1,2</sup>, Д.В. Королев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, 194341, Российская Федерация; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» имени В. И. Ульянова (Ленина), ул. Профессора Попова, д. 5 лит. Ф, 197022, Российская Федерация; e-mail: rolillsreus@yandex.ru

Целью работы являлось исследование проникновения магнитных липосом в биологические гели разных типов под действием постоянного магнитного поля для оценки возможности их использования в качестве магнитных наноносителей в таргетной терапии.

Исследование проникновения магнитных наночастиц (МНЧ) в биологические ткани было осуществлено с помощью микрофлюидных аналитических систем (МФАС) [1]. Формирование МФАС производилось методом постепенного нагрева структуры до 120 °С в муфельной печи. Термокомпрессионное связывание двух слоёв полиметилметакрилата (ПММА) проводилось без промежуточного слоя полиэтилентерефталата (ПЭТ), благодаря чему полученная система является оптически прозрачной.

Магнитные липосомы были синтезированы методом гидратации тонкой плёнки, при котором 75 мг соевого лецитина и 15 мг холестерина растворялись в 15 мл хлороформа, после чего добавлялось 10 мкл α-токоферола ацетата для предотвращения окисления липидов [2]. После удаления органического растворителя методом роторного испарения и сушки плёнки в водяной бане, липосомы гидратировали раствором МНЧ и подвергали ультразвуковой обработке, в результате чего образовавшиеся липосомы имели размер около 200 нм.

МНЧ, инкапсулированные в липосомы, были синтезированы методом соосаждения растворов ионов железа.

В качестве модели биологических тканей использовались водные растворы на основе желатина, агарозы и полиакриламида (ПААГ).

В ходе экспериментов удалось установить, что при воздействии постоянного магнитного поля удаётся локализовать липосомы по фронту действия поля. При этом в случае агарозного геля наночастицы способны проникать в гелевую матрицу, что говорит о высокой пористости структуры и среднем размере пор свыше 200 нм. В случае ПААГ, практически все липосомы впитались в него в течение 20 мин. При этом изменение концентрации бис-акриламида позволяло регулировать размер пор геля и, соответственно, контролировать проникновение липосом с МНЧ различного размера.

В случае границы раздела “гидрогель-желатин” концентрация липосом увеличилась в 5,2 раза за 20 мин. Однако при концентрации геля, соответствующей плотности человеческого мозга, проникновение липосом оказалось затруднено. Это может объясняться тем, что при данной концентрации желатина размеры пор слишком малы для прохождения липосом диаметром 200 нм. Кроме того, высокая концентрация желатина увеличивает плотность полимерной сети, что создаёт дополнительное физическое сопротивление для проникновения липосом.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-25-00056).

## Литература

- [1] Т.М. Зими́на, К.Г. Гареев, Н.О. Ситков и др. Установка для исследования гетерогенных культур опухолевых клеток на основе гибридной микрофлюидной системы // Медицинская техника. 2024. Т. 345. №3. С. 1-4.
- [2] Korolev D.V., Shulmeyster G.A., Istomina M.S. et. al. Indocyanine Green-Containing Magnetic Liposomes for Constant Magnetic Field-Guided Targeted Delivery and Theranostics // Magnetochemistry. 2022. Vol. 8. Iss. 10. Art. No. 127.



# НЕОБХОДИМОСТЬ СВОЕВРЕМЕННОГО ПЕРЕСМОТРА МЕТОДОВ АНАЛИЗА РОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ НА ПРИМЕРЕ ИТРАКОНАЗОЛА

Н. А. Образцова, А. А. Самсонов, В. Н. Шмелева

АО «Валента Фарм» Россия, 141108, г. Щелково, Московская обл., ул. Фабричная, д. 2;  
e-mail: [obrazcova-nadezh@mail.ru](mailto:obrazcova-nadezh@mail.ru)

Родственные примеси (РП) являются неотъемлемой частью активной фармацевтической субстанции (АФС). Их содержание контролируется в соответствии с фармакопеей. Однако методики, принятые при регистрации препарата, могут иметь недостатки, которые с течением времени негативно повлияют на объективность оценки качества АФС. Нами было обнаружено, что использование растворителей различного состава, в соответствии с действующими фармакопеями, при пробоподготовке анализируемого образца приводит к получению разных профилей примесей субстанции итраконазола. В результате при производстве и реализации субстанции в разных странах, проанализированное согласно государственной фармакопее в одной стране, АФС может не соответствовать показателям качества в другой. Кроме того, при определении РП итраконазола по фармакопейным методикам на хроматограмме две примеси элюируются в одном пике. В связи с чем актуальной задачей является выбор оптимальных условий метода анализа для обнаружения примесей итраконазола.

Принципиальное различие в условиях проведения анализа РП итраконазола в соответствии с фармакопеями заключается в выборе растворителя: метанол с соляной кислотой (MeOH/HCl) или метанол с тетрагидрофураном (MeOH/THF). Установлено, что присутствие HCl в составе растворителя даже в небольших количествах влияет на стабильность субстанции и приводит к получению измененного профиля примесей. В тоже время растворитель состава MeOH/THF (50/50) не оказывает влияние на стабильность анализируемого образца, при этом степень экстрагирования недостаточна. Таким образом ни один из рекомендованных в настоящее время в государственных фармакопеях растворителей не дает объективные и стабильные результаты. При пробоподготовке образца мы предлагаем использовать в качестве растворителя THF.

Для разделения соэлюирующихся пиков родственных примесей мы варьировали различные параметры хроматографического процесса. Было установлено, что определяющим является выбор стационарной фазы. Необходимой разделяющей способностью обладает хроматографическая колонка, модифицированная пентабромбензильными группами. Такая стационарная фаза позволяет отказаться от применения, рекомендованного в фармакопеях ион-парного агента, который значительно сокращает срок службы хроматографической колонки.

Определение содержания примесей является важным этапом в оценке качества АФС, поскольку их потенциальный вклад в побочные эффекты ЛС достаточно велик. Используемые методы анализа должны обеспечивать селективность, чувствительность и воспроизводимость необходимые для контроля содержания известных примесей и обнаружения новых. Важны также своевременный пересмотр методов анализа АФС и внесение соответствующих изменений в регулирующие документы. Для актуализации методов анализа АФС необходимо предоставить исследователям и производителям возможность оптимизировать и предлагать новые подходы в соответствии с развитием технологий и накопленным опытом.

# АЗОТ-, СЕРУ- И КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ МУЛЬТИТАРГЕТНОГО ДЕЙСТВИЯ. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

**В.А. Островский**,<sup>1,2</sup> **А.В. Храмчихин**,<sup>1</sup> **М.А. Скрыльникова**,<sup>1,2</sup> **М.А. Гуреев**,<sup>3</sup> **И.С. Ершов**,<sup>1,2</sup>  
**Д.В. Антоненко**,<sup>1,2</sup> **В.С. Мажай**,<sup>1</sup> **М.А. Козинцев**,<sup>1</sup> **Д.М. Егоров**,<sup>1,2</sup>  
**Л.М. Певзнер**,<sup>1</sup> **Д.Д. Новожилова**,<sup>1</sup> **Ю.Н. Павлюкова**,<sup>1</sup> **Р.Е. Трифонов**<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский Федеральный исследовательский центр Российской академии наук, 14-я линия В.О., д. 39, Санкт-Петербург, 199178, Российская Федерация; <sup>3</sup>Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Канал Грибоедова, ул. Союза Печатников, д. 16, наб., д. 123, лит. А, Санкт-Петербург, 190121, Российская Федерация; e-mail: va\_ostrovskii@mail.ru

В условиях санкционного давления импортозамещение лекарственных средств является важнейшей проблемой Российского здравоохранения. Преподаватели, студенты и аспиранты СПбГТИ(ТУ) активно участвуют в решении этой проблемы [1]. В докладе обсуждены результаты *in silico* прогноза биологической активности и синтеза, азот-, серу, кислород содержащих гетероциклических соединений (Рисунок 1).

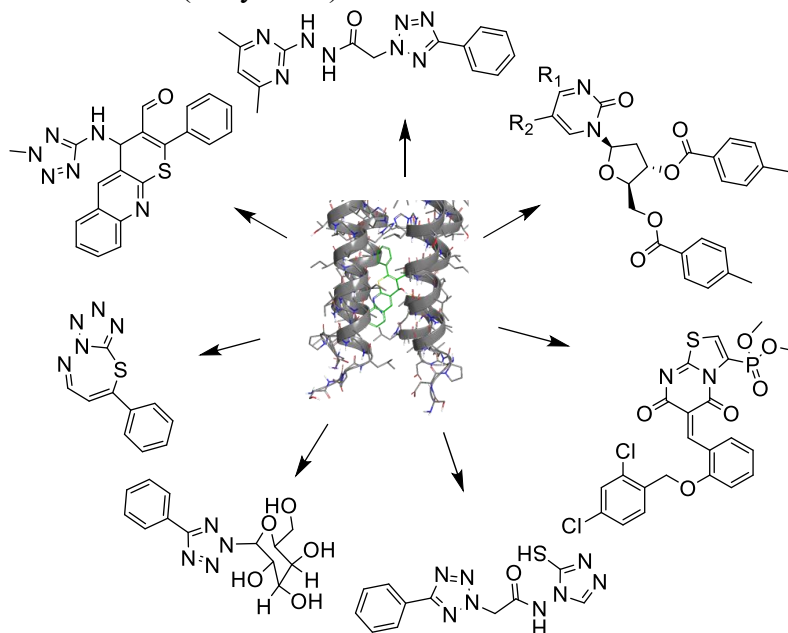


Рисунок 1 – Азот-серу-, кислородсодержащие гетероциклические соединения

В экспериментах *in vitro*, *in silico* для отдельных представителей данного ряда подтверждена мультитаргетная активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-13-00224).

## Литература

[1] Островский В.А., Мирон С.Б., Павлюкова Ю.Н., *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2023, 72 (12), 3037-3051.



# ЛИПИД-АССОЦИИРОВАННЫЕ ФОРМЫ ЭХИНОКАНДИНОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ИНВАЗИВНЫХ МИКОЗОВ

О.С. Остроумова,<sup>1</sup> А.И. Малыхина,<sup>1</sup> С.С. Ефимова,<sup>1</sup> Е.В. Водопьянова,<sup>1</sup> Н.Е. Грамматикова,<sup>2</sup>  
А.Н. Тевяшова,<sup>2,3</sup> А.Е. Щекотихин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, Тихорецкий просп., д. 4, г. Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация; <sup>2</sup>ФГБНУ "Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе", ул. Большая Пироговская, д. 11, г. Москва, 119021, Российская Федерация; <sup>3</sup>Университет Констрактер, Кампус Ринг 1, 28759, Бремен, Германия  
e-mail: [ostroumova@incras.ru](mailto:ostroumova@incras.ru)

Эхинокандины являются препаратами выбора для лечения инвазивных кандидозов, и возникающая резистентность у видов *Candida* представляет серьезную угрозу для жизни пациентов. Целью работы являлся поиск способов усиления эффективности действия эхинокандинов в отношении мультирезистентных клинических изолятов *Candida*. Для этого были изучены возможности нацеливания эхинокандинов на мембраны патогенов.

С использованием дифференциальной сканирующей микрокалориметрии, конфокальной флуоресцентной микроскопии, флуориметрии утечки кальцеина, электрофизиологического анализа и методов молекулярной динамики были исследованы механизмы действия анидулафунгина, каспофунгина и микафунгина на модельные липидные мембраны. Было установлено, что эхинокандины обладают преимущественной селективностью по отношению к эргостерин-содержащим мембранам; усиливают фазовое разделение в стерин-обогащенных мембранах; а также увеличивают проницаемость мембран для ионов и флуоресцентного маркера. Было обнаружено, что мембранная активность эхинокандинов, в том числе способность формировать ион-проницаемые трансмембранные дефекты, усиливается при включении антибиотиков в липосомы, содержащие фосфатидилхолин и холестерин. Кроме того, было показано, что растительный флавоноид флоретин усиливает порообразующую способность микафунгина.

В противогрибковых тестах эхинокандин-содержащие липосомы и микафунгин-обогащенные фитосомы продемонстрировали более низкие минимальные ингибирующие концентрации (МИК) против клинических изолятов *Candida* (до 0.002 мкг/мл), чем обычные эхинокандины. Уменьшение МИК, связанное с включением антибиотиков в липосомальные формы, наблюдали независимо от исходной восприимчивости штаммов к флуконазолу и эхинокандинам.

Таким образом, потенцирование мембранной активности эхинокандинов путем их включения в липид-ассоциированные формы является эффективным способом повышения их противогрибковой активности и преодоления растущей резистентности клинических изолятов *Candida*, открывая широкие перспективы для дальнейшей разработки противогрибковых лекарственных средств.

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

# КОМУ ЗДЕСЬ ВЕРЯТ? КОГНИТИВНЫЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИЗНАНИЯ И ИГНОРИРОВАНИЯ ЭКСПЕРТНОСТИ В ФАРМАКОЛОГИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

*Е.М. Панина<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup> ООО «РИХТ» Московская область, г.о. Подольск, ул. Сосновая, 2. к. 1. 142108, Российская Федерация; <sup>2</sup> группа компаний Business Speech, г. Москва, ул. Средняя Переяславская, д. 13 стр. 2, 119435, Российская Федерация;  
e-mail: ekaterina.panina@richt.ru*

Экспертность является ключевым ресурсом ученого в современной науке, определяя его влияние на исследовательское сообщество, доступ к финансированию и уровень доверия со стороны регуляторных органов и фармацевтической индустрии. Однако данная категория остается слабо операционализированной: попытки формализовать ее, например, через индекс Хирша, сталкиваются с непреодолимыми методологическими ограничениями, которые будут описаны в докладе [1].

В отличие от количественных показателей эффективности, применяемых в бизнесе или технических науках, экспертность ученого остается размытым понятием. Ее невозможно измерить напрямую, поскольку научная значимость результатов определяется не только их объективной валидностью, но и степенью принятия в академическом сообществе. В медицинской химии и фармакологии данная проблема усугубляется высокой междисциплинарностью, сложностью данных и зависимостью от фармацевтического рынка [2]. При этом человеческая когнитивная система предрасположена к восприятию экспертности через поверхностные индикаторы, такие как цитируемость источника и личная убедительность автора, что приводит к системным искажениям.

Сложность верификации научных гипотез в биомедицинских науках делает возможным устойчивое закрепление неверных концепций, оказывающих влияние на исследования и клиническую практику. Примером служит гипотеза амилоидного каскада при болезни Альцгеймера, которая доминировала в течение нескольких десятилетий, несмотря на отсутствие убедительных подтверждений. В условиях отсутствия четких критериев экспертности влияние в научной среде получают не только исследователи с наиболее надежными данными, но и те, кто эффективнее транслирует свою позицию и формирует академический консенсус.

В докладе будут освещены современные тренды, формирующие образ экспертности в медицинской химии и фармакологии в ближайшие десятилетия, а также отражены проблемы и перспективы формирования компетенций, необходимых ученым для формирования устойчивого авторитета и обеспечения реализации значимых исследовательских проектов.

## Литература

- [1] Bart Penders (2024) Scandal in scientific reform: the breaking and remaking of science, Journal of Responsible Innovation, 11:1, 2371172, DOI: 10.1080/23299460.2024.2371172
- [2] Perignat E, Fleming FF. Sunk-Cost Bias and Knowing When to Terminate a Research Project. Angew Chem Int Ed Engl. 2022 Sep 5;61(36):e202208429. doi: 10.1002/anie.202208429.

# **N–N ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИПЕРАЗИНЫ УЛУЧШАЮТ КОГНИТИВНЫЕ И ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ У МЫШЕЙ 5xFAD**

**Е.А. Попугаева<sup>1</sup>, Н. Зернов<sup>1</sup>, Д.М. Мелентьева<sup>1</sup>, В. Гамарян<sup>2</sup>, А. Макичян<sup>2</sup>, Л.С. Унанян<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Лаборатория молекулярной нейродегенерации, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, Россия*

<sup>2</sup> *Лаборатория структурной биоинформатики, Институт биомедицины и фармации, Российско-Армянский университет, 0051, Ереван, Армения; e-mail: [lena.popugaeva@gmail.com](mailto:lena.popugaeva@gmail.com)*

Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется прогрессирующей потерей памяти. Синаптическая потеря в настоящее время является наилучшим коррелятом когнитивной дисфункции у пациентов с болезнью Альцгеймера. Таким образом, восстановление или ограничение потери синапсов является многообещающей стратегией фармакотерапии БА. N–N замещенные пиперазины являются широко используемыми химическими соединениями для медикаментозного вмешательства с целью лечения различных заболеваний, включая заболевания ЦНС, такие как злоупотребление наркотиками, психические и тревожные расстройства. Производные пиперазина представляют собой небольшие молекулы, которые обычно хорошо переносятся и проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Таким образом, дизамещенные пиперазины являются хорошими инструментами для поиска и разработки новых лекарств, изменяющих течение болезни.

Мы идентифицировали новое производное пиперазина, *сmp2*, связывающее центральную часть мономерного TRPC6 таким же образом, как это делает гиперфорин. *Сmp2* селективно активирует TRPC6, но не структурно схожие с ним TRPC3 и TRPC7. Селективность *сmp2* в отношении TRPC6 была дополнительно подтверждена с помощью молекулярно-динамического моделирования длиной 100 нс с тетрамерными TRPC3 или TRPC6. Новое производное пиперазина проявляет синаптопротекторные свойства в нейрональной культуре и срезах мозга 5xFAD мышей и проникает через ГЭБ [1]. Острое введение *сmp2* нетоксично, без признаков хронической токсичности, а тест Эймса подтверждает отсутствие у него мутагенности и цитотоксичности.

Исследование *in vivo* показало, что *сmp2* (10 мг/кг I.P.) устраняет дефицит синаптической пластичности у мышей 5xFAD. Поведенческие анализы показывают, что *сmp2* улучшает когнитивные функции у мышей 5xFAD, включая улучшение распознавания новых объектов, лучшее прохождение водного лабиринта Морриса и улучшение памяти о страхе, а также восстановление двигательной функции в тестах ходьбы по балке.

Таким образом, *сmp2*, селективный активатор TRPC6, является перспективным кандидатом для разработки лекарственного препарата для лечения болезни Альцгеймера.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 20-75-10026 от 15 августа 2023 г., <https://rscf.ru/ru/project/20-75-10026/>.

## **Литература**

[1] Zernov, N.; Ghamaryan, V.; Melenteva, D.; Makichyan, A.; Hunanyan, L.; Popugaeva, E // Scientific Reports. – Springer Nature, **2024**. – С. 23512. doi:10.1038/s41598-024-73849-z.

# ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ IN SILICO: ОТ ОБЩИХ ОЦЕНОК К КОНКРЕТНЫМ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ОБЛАСТЯМ

***В.В. Поройков<sup>1</sup>, Д.А. Дружиловский<sup>1</sup>, Н.Ю. Бизюкова<sup>1</sup>, О.А. Тарасова<sup>1</sup>, Л.А. Столбов<sup>1</sup>,  
А.А. Лагунин<sup>1,2</sup>, Е.А. Столбова<sup>1,3</sup>, Д.А. Филимонов<sup>1</sup>***

*<sup>1</sup>Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Погодинская ул., д. 10, стр. 8, г. Москва, 119121, Российская Федерация; <sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова д. 1, г. Москва, 117513, Российская Федерация; Научно-исследовательский университет «Высшая школа экономики», Покровский бульвар, д. 11, г. Москва, 109028, Российская Федерация; e-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru*

Компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) позволяет прогнозировать несколько тысяч видов биологической активности (фармакологические эффекты, молекулярные механизмы действия, специфическая токсичность и побочное действие, метаболизм, а также влияние на нежелательные мишени, молекулярный транспорт и генную экспрессию) со средней точностью 0,94 [1]. Реализованный в PASS подход является достаточно универсальным и на его основе созданы специализированные веб-сервисы, включая CLC-Pred, AntiBac-Pred, AntiVir-Pred, ADVER-Pred, hERG-Pred и др., используемые более чем 60 тысячами пользователей из 100 стран мира [2].

При выполнении конкретных проектов пользователя часто интересует определенная фармакотерапевтическая область, в которой могли бы исследоваться и, в случае успеха, применяться синтезируемые им лекарственно-подобные соединения. В локальных версиях программы PASS имеется возможность предварительного выбора видов биологической активности, релевантных той или иной фармакотерапевтической области (Selection), и последующей оценки только отобранных видов активности. Например, если осуществляется поиск антигипертензивных препаратов, в PASS 2022 можно отобрать соответствующих видов биологической активности, используя предварительно подготовленный список из 10 фармакологических эффектов и 85 молекулярных механизмов действия. Полученная при этом специализированная версия программы позволяет прогнозировать 95 видов антигипертензивной активности со средней точностью 0,97. Если пользователя интересуют противоопухолевые препараты, можно использовать соответствующий список, содержащий 48 фармакологических эффектов и 307 молекулярных механизмов действия. При этом прогнозировать 355 видов противоопухолевой активности со средней точностью 0,95.

Для поиска потенциальных геропротекторов нами была реализована специализированная версия программы PASS GERO, которая предсказывает 115 механизмов геропротекторного действия со средней точностью 0,97. На основе компьютерного прогноза идентифицированы потенциальные геропротекторы в базе данных WWAD [3], что позволило отобрать разрешенные к медицинскому применению лекарственные препараты для тестирования в клинике с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

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

## Литература

- [1] Филимонов Д.А., Дружиловский Д.С., Лагунин А.А. и др. // Biomedical Chemistry: Research and Methods. – 2020. – Т. 1. – No. e00004.
- [2] Информационно-вычислительная платформа Way2Drug, URL [https://www.way2drug.com/dr/].
- [3] P. Savosina, D. Druzhilovskiy, D. Filimonov, V. Poroikov // Frontiers in Pharmacology. – 2024. – Vol. 15. – No. 1473279.

# НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНА И КАЗЕИНАТА НАТРИЯ В КАЧЕСТВЕ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ РАЗЛИЧНОЙ РАСТВОРИМОСТИ

Ю.С. Разуваева,<sup>1</sup> Р.Р. Кашапов,<sup>1</sup> Р.А. Кушназарова,<sup>1</sup> А.Ю. Зиганишина,<sup>1</sup> А.Сапунова,<sup>1</sup> А.Д. Волошина,<sup>1</sup> В.Ф. Сальников,<sup>2</sup> Л.Я. Захарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Республика Татарстан, 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8; <sup>2</sup>Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Республика Татарстан, 420111, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2; e-mail: [julianner@mail.ru](mailto:julianner@mail.ru)

В последние годы использование пищевых белков для создания систем доставки биологически активных молекул привлекает все больше внимание благодаря их биосовместимости, нетоксичности и экологичности. Чувствительность к условиям среды обеспечивает способность данных систем к контролируемому и целенаправленному высвобождению связанных молекул. Молочные белки и казеин, в частности, открывают широкие возможности для применения в качестве носителей биоактивных веществ. Одним из перспективных методов функционализации и упорядочения молекул казеина является супрамолекулярная самосборка с амфифильными молекулами.

В данной работе в качестве модифицирующих компонентов для казеината натрия были использованы амфифильные виологеновые каликс[4]резорцины (VR, рис.1), содержащие на нижнем ободе алкильные фрагменты различной длины. Показано, что совместная агрегация в смеси VR–казеинат обусловлена кооперативным действием электростатических взаимодействий и гидрофобного эффекта. Полученные агрегаты были использованы для инкапсуляции биологически активных веществ различной растворимости в воде, а именно гидрофобного кверцетина и гидрофильного доксорубина. Варьирование соотношения VR и казеината натрия в смеси позволяет регулировать количество связанного лекарства. Инкапсуляция доксорубина в эти наночастицы повышает его цитотоксичность. Снижение pH ниже изоэлектрической точки белка (pH 4.6) приводит к перезарядке казеината, разрыхлению агрегатов и последующему высвобождению доксорубина. Таким образом, благодаря pH-зависимому поведению, оптимальному размеру и избирательности к раковым клеткам, агрегаты на основе VR и казеината могут стать эффективной системой доставки лекарств.

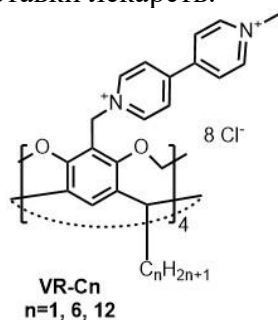


Рисунок 1. Химическая структура виологеновых каликс[4]резорцинов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-10050)

# АЗОЛОАЗИНЫ С МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

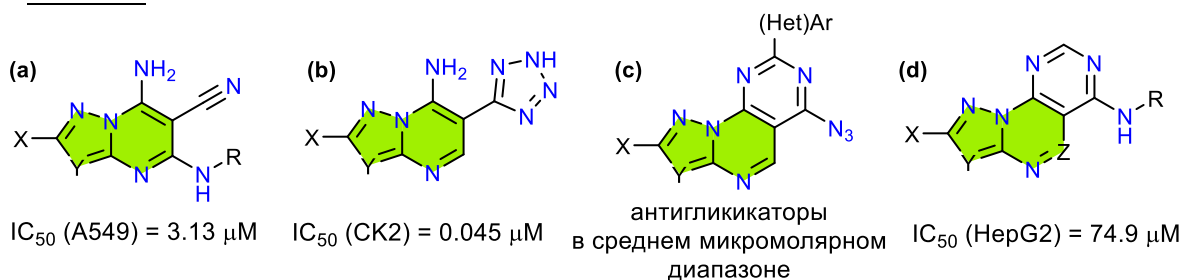
***К.В. Саватеев,<sup>1</sup> Г.В. Ураков,<sup>1</sup> Е.В. Берснева,<sup>1</sup> В.В. Мелехин,<sup>1</sup> М.Д. Тохтуева,<sup>1</sup> С.К. Котовская,<sup>1</sup> В.Л. Русинов<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, e-mail: [i-krafttt@yandex.ru](mailto:i-krafttt@yandex.ru)

Злокачественные опухоли являются второй из лидирующих причин смертности в мире после сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы FDA одобряет порядка 10 новых малых молекул ежегодно для таргетной химиотерапии. Структура подавляющего большинства этих соединений содержит в качестве ядра полиазотистую конденсированную гетероциклическую систему. Можно выделить и более узкую группу пиразоло[а]пири(ми)динов – забрутиниб, ингибитор тирозинкиназы Брутона, ларотректиниб, ингибитор нейротрофной рецепторной тирозинкиназы 1, репотребктиниб, ингибитор Trk-рецептора-киназы, селперкатиб, ингибитор RET киназы. На основании этих данных представляется актуальным поиск новых гетероциклов азолоазинового семейства с противоопухолевым действием.

В последнее время нами было развито несколько направлений в области методов получения и структурной модификации азоло[1,5-а]пиримидинов, азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и их конденсированных производных. Так, было предложено и реализовано несколько стратегий конструирования 6-карбонитрилазолоазинов и продемонстрировано, что некоторые из этих производных обладают выраженной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток, при этом не снижая пролиферативную способность нормальных клеток почки эмбриона человека (Схема 1а).

Схема 1.



Был осуществлен дизайн нового класса ингибиторов киназы 2 (оверэкспрессия данной киназы связана с онкогенезом некоторых типов опухолей) на основе биоизостерной замены нитро-/карбоксильной-группы на тетразольный цикл. Среди полученных структур были обнаружены соединения, ингибирующие SK2 в среднем наномолярном диапазоне (Схема 1b) [1].

6-(Тетразол-5-ил)азолопиримидины были использованы как исходные соединения для получения азидопиримидоазолопиримидинов, для которых была обнаружена способность ингибировать реакцию гликирования. Последняя приводит к накоплению конечных продуктов гликирования, которые ассоциированы с повышенным риском возникновения злокачественных новообразований (Схема 2с).

Кроме того, соответствующие нитрилсодержащие азолоазины были использованы для аннелирования дополнительного пиримидинового цикла с целью получения потенциальных молекул-интеркаляторов (Схема 2d) [2].

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и Правительства Свердловской области № 24-13-20011, <https://rscf.ru/project/24-13-20011/>.

## Литература

- [1] G. V. Urakov, et al. // *Molecules*. – 2022. – 27 (24). – P. 8697.  
[2] E.V. Bersneva, et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2025. – DOI: 10.1039.D4OB01853B.

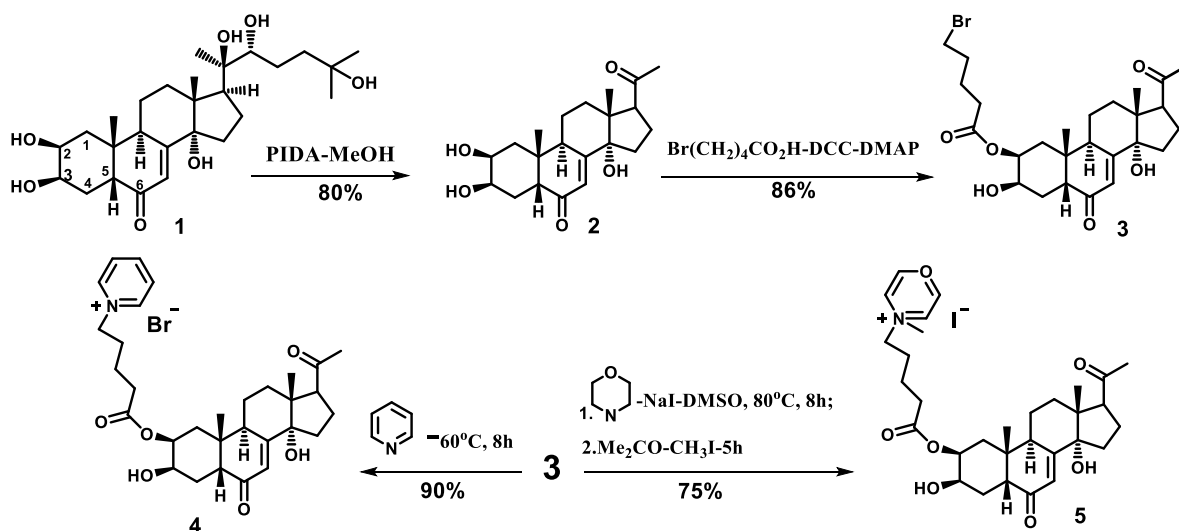
# СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА С КАТИОННЫМ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМ ФРАГМЕНТОМ

Савченко Р.Г., Валиуллин Г.В.

Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального  
исследовательского центра Российской академии наук  
450075 Россия, г. Уфа, пр. Октября, 141; e-mail: rimasavchenko@mail.ru

20-Гидроксиэкдизон (20E) **1** – физиологически активный и низкотоксичный фитоэкдистероид [1]. Современные биохимические исследования 20E и его полусинтетических производных свидетельствуют о важности их мембранотропного действия, опосредованного влиянием на стабильность и проницаемость клеточных мембран и/или взаимодействия с мембранными рецепторами [2]. Различия в липидном составе мембран здоровых и опухолевых клеток провоцируют поиск селективных агентов для повышения чувствительности раковых клеток к химиотерапевтическим агентам и, как следствие, преодоления множественной лекарственной устойчивости. С целью мембранотропного воздействия к раковым клеткам, нами предложен синтез новых экдистероидных производных **4** и **5** с катионным гетероциклическим фрагментом на основе метаболита 20E – постстерона **2** (Схема). Селективная этерификация стероидной молекулы **2** методом карбодиимидной конденсации с 5-бромвалериановой кислотой привела к образованию исключительного 2-эфира **3** (2D ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и HRMC). Его реакция с пиридином количественно дало соответствующий пиридинийбромидный конъюгат **4**. Взаимодействия **3** с морфолином было осуществлено в присутствии NaI-DMSO для замены брома и количественного протекания реакции, последующее алкилирование третичной аминогруппы морфолинового цикла привело к целевому стероиду с N-метилморфолинийиодидным фрагментом **5**.

Схема.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-23-00413).

## Литература

- [1] R.G. Savchenko, N.A. Veskina, V.N. Odinovkov, G.V. Benkovskaya, L.V. Parfenova // *Phytochem. Rev.* – 2022. - Vol.21. - 1445-1486.  
[2] A. A. Semenova, A. D. Igoshkina, N. V. Mikina, R. G. Savchenko, L. V. Parfenova, M. V. Dubinin // *Biochem (Mosc) Suppl Ser A Membr Cell Biol.* – 2024 - Vol. 18. – P. 125-137.



# РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К ПОЛУЧЕНИЮ ФОТОИММУНОКОНЬЮГАТОВ

К.А. Сапожникова,<sup>1</sup> Т.Д. Никитин,<sup>1</sup> Е.Л. Гуляк,<sup>1</sup> Я.Д. Орехов,<sup>1,2</sup> В.А. Коришун<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, г. Москва, 117997, Российская Федерация; <sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, ул. Ленинские горы, 1, г. Москва, 119234, Российская Федерация; e-mail: [ksapozh@mail.ru](mailto:ksapozh@mail.ru)

Одним из методов лечения онкологических заболеваний является фотодинамическая терапия (ФДТ), суть которой заключается во введении пациенту фотосенсибилизатора, генерирующего при облучении лазером токсичные для клеток формы кислорода. Однако классическая фотодинамическая терапия, при всех ее достоинствах, не селективна: фотосенсибилизаторы могут накапливаться в здоровых тканях, за счет чего может наблюдаться фототоксичность и другие нежелательные эффекты.

Фотоиммуноконъюгаты, то есть конъюгаты антител с фотосенсибилизаторами, сочетающие в себе эффективность иммунотерапии и фотодинамической терапии, могут быть перспективны в качестве терапевтических средств для лечения опухолей (Схема 1) [1]. Их действие направлено селективно на опухоль, в результате чего происходит иммуногенная гибель ее клеток. Это может привести к развитию абскопального эффекта, т.е. активации иммунной системы организма против опухолевых антигенов и элиминации отдаленных метастазов. Этот эффект наблюдается достаточно редко в случае ФДТ-терапии и радиотерапии опухолей. В результате испытаний *in vivo* данный эффект наблюдался в случае фотоиммуноконъюгатов.

Схема 1.



В настоящее время существует множество нерешенных задач, связанных с разработкой оптимальной конструкции фотоиммуноконъюгатов. В частности, это дизайн фотосенсибилизирующих красителей, способных работать при облучении красным светом, проходящим сквозь ткани. Большинство известных ФДТ-препаратов и разработанных для конъюгации фотоактивных красителей снижают свою активность после конъюгации с антителом. Кроме того, остро стоит вопрос их гидрофобности. Данные проблемы могут быть решены при получении фотоиммуноконъюгатов, объединяющих в себе плюсы иммунотерапии и ФДТ, что несомненно делает задачу значимой и актуальной.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ (Проект № 24-75-00151).

## Литература

[1] M. Warszyńska, P. Repetowski, J. M. Dąbrowski // Coord. Chem. Rev. – **2023**. – Vol. 495. – P. 215350.

# Н-АРИЛ-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОНЫ – НОВАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ИНГИБИТОРОВ ОРТОПОКСВИРУСОВ

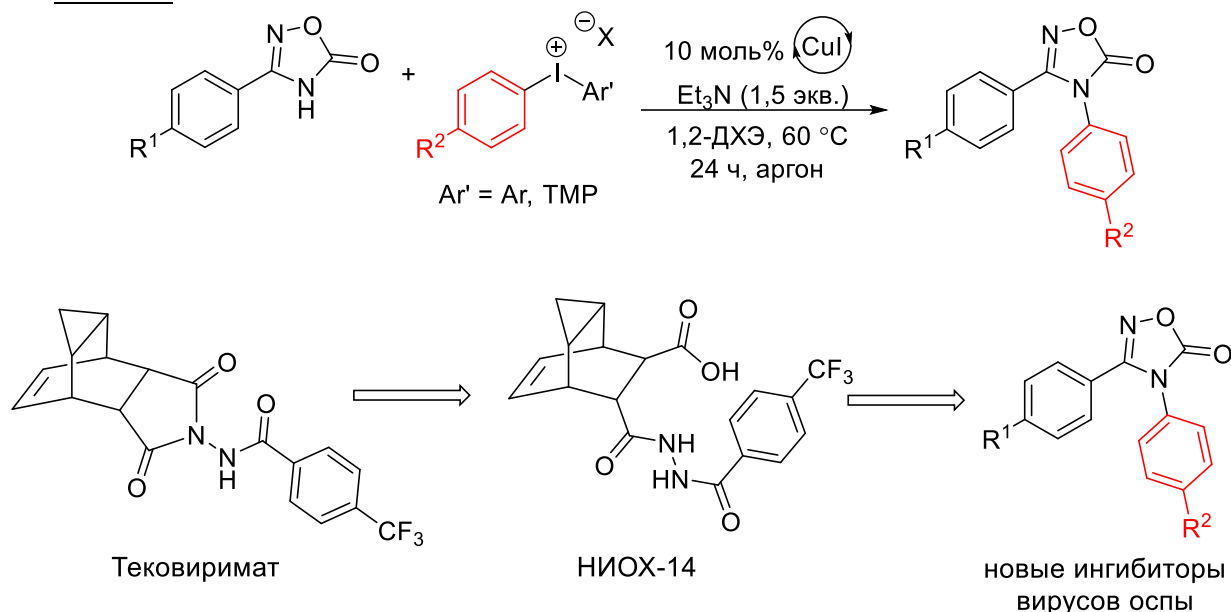
Семенов А.В.,<sup>1</sup> Кыльчик А.,<sup>1</sup> Байков С.В.,<sup>1</sup> Солдатова Н.С.,<sup>2</sup> Постников П.С.,<sup>2</sup>  
Боярский В.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб., д. 7–9, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация; <sup>2</sup>Томский политехнический университет, пр.Ленина, д. 30, г. Томск, 634050, Российская Федерация; e-mail: [a.v.semenov@spbu.ru](mailto:a.v.semenov@spbu.ru)

Профилактика и терапия распространения вирусных инфекций является важной задачей для современного здравоохранения. Вывод на рынок таких препаратов для терапии инфекций, вызванных ортопоксвирусами, как Тековиримат (США) и НИОХ-14 (Россия) (Схема 1), подчеркивает важность создания новых эффективных средств борьбы с вирусами оспы.

Ранее мы разработали подход к одностадийному получению N-арил-1,2,4-оксадиазолонов путем прямого N-арилирования 1,2,4-оксадиазолонов диарилиодониевыми солями [1] (Схема 1). Было показано, что ряд полученных продуктов обладает высокой ингибирующей активностью по отношению к ряду вирусов рода ортопоксвирусов: вируса осповакцины, вируса мышинной оспы, вируса коровьей оспы и вируса натуральной оспы.

Схема 1.



## Литература

[1] Soldatova N.S., Semenov A.V., Geyl K.K., Baykov S.V., Shetnev A.A., Konstantinova A.S., Korsakov M., Yusubov M.S., Postnikov P.S. // Adv. Synth. Catal. – 2021. – Vol. 363(14). – P. 3566–3576.

# ТРИТЕРПЕНОВЫЕ ГЛИКОЗИДЫ ГОЛОТУРИЙ: РАЗНООБРАЗИЕ, БИОСИНТЕЗ, ЗАВИСИМОСТЬ СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ

А.С. Сильченко, Е.А. Чингизова, Е.С. Менчинская, Е.А. Зеленуга

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,  
пр-т 100-летия Владивостока, д. 159, г. Владивосток, 690022, Российская Федерация;  
e-mail: [sialexandra@mail.ru](mailto:sialexandra@mail.ru)

Голотурии – морские беспозвоночные, биосинтезирующие тритерпеновые гликозиды, проявляющие широкий спектр биологической активности, включая противоопухолевую в отношении рака груди человека. Разнообразие структур делает тритерпеновые гликозиды удобными модельными соединениями для изучения закономерностей биосинтеза и тенденций зависимости «структура – активность». Молекулы гликозидов состоят из агликона и углеводной цепи. В основе агликонов лежит ланостановое ядро, синтезируемое оксидоскваленциклазами двух типов, благодаря чему двойные связи занимают положения 7(8)- или 9(11)-. Ядро модифицируется в процессе биосинтеза: агликоны голостанового и негостанового типов с лактоном и без, с укороченными или нормальными боковыми цепями. Углеводные цепи состоят из двух – шести моносахаридных остатков и могут включать от одной до четырех сульфатных групп (Рис. 1). Гликозиды – продукты мозаичного типа биосинтеза, т.е. агликоны и углеводные цепи синтезируются одновременно и независимо друг от друга, последовательность стадий их биосинтеза может изменяться. В последние 2 года изучен состав гликозидов трех видов голотурий: *Cucumaria djakonovi* [1], *Psolus peronii* [2] и *C. conicospermium* [3], выбраны соединения, избирательно активные против трижды негативного рака молочной железы (линия MDA-MB-231). Количественно изучены закономерности зависимости активности от структуры. Показано, что наличие неукороченной боковой цепи, 18(20)-лактона и линейной тетрасахаридной цепи обеспечивает высокую цитотоксичность. Сульфатные группы влияют на активность по-разному в зависимости от их количества и положения. Некоторые структурные особенности иногда противоположным образом влияют на активность гликозидов в отношении различных клеток, указывая на то, что мишенями гликозидов являются разные мембранные компоненты (липиды эритроцитов и разные рецепторы нормальных или опухолевых клеток молочной железы).

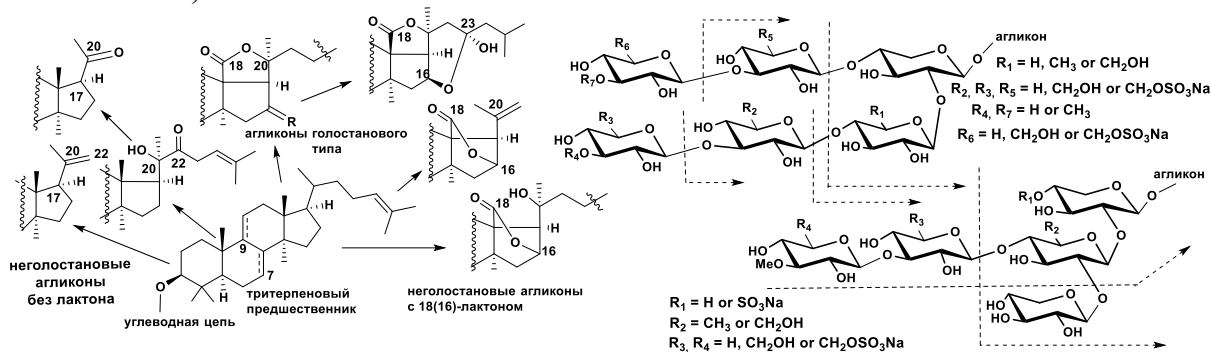


Рисунок 1. Строение агликонов и архитектура углеводных цепей тритерпеновых гликозидов голотурий

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-13-00078).

[1] A.S. Silchenko, A.I. Kalinovsky, S.A. Avilov, *et al.* // *Marine Drugs*, **2023**, V. 21, 602. <https://doi.org/10.3390/md21120602>

[2] A.S. Silchenko, A.I. Kalinovsky, S.A. Avilov, *et al.* // *Marine Drugs*, **2024**, V. 22, 292. <https://doi.org/10.3390/md22070292>

[3] A.S. Silchenko, E.A. Chingizova, E.S. Menchinskaya, *et al.* // *Marine Drugs*, **2024**, V. 22, 560. <https://doi.org/10.3390/md22120560>

# ПОЛИМЕРНЫЕ ЧАСТИЦЫ ЯДРО-ОБОЛОЧКА С ИНКАПСУЛИРОВАННЫМИ АНТИБИОТИКАМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА

Е.С. Синицына<sup>1</sup>, И.О. Багаева<sup>1</sup>, Е.А. Гринцевич<sup>1</sup>, М.С. Орлов<sup>1</sup>, А.С. Баева<sup>1</sup>,  
Т.И. Виноградова<sup>1,2</sup>, В.А. Коржиков-Влах<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Университетский пр., 26, г. Санкт-Петербург, 198504, Российская Федерация; e-mail: [kat\\_sinitsyna@mail.ru](mailto:kat_sinitsyna@mail.ru)

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Политехническая ул. 32, г. Санкт-Петербург, 194021, Российская Федерация

Системы доставки молекул лекарственных веществ представляют интерес с точки зрения изменения фармакокинетических параметров инкапсулируемых молекул с целью достижения более высокой биодоступности. В частности, интерес представляют полимерные наночастицы на основе биосовместимых и биоразлагаемых полимеров, способные удерживать препарат локально в месте поражения туберкулезом в течение нескольких суток с целью пролонгированного воздействия на ткань инкапсулированным и постепенно высвобождающимся препаратом. При этом для достижения большего терапевтического эффекта представляет интерес частицы, позволяющие комбинировать нескольких препаратов в одной формуляции. В данной работе были разработаны наночастицы ядро-оболочка, способные инкапсулировать два антибиотика: недавно запатентованный 1-[(5-нитрофуран-2-ил)карбонил]-2'-(4-(хлорфенил)-1Н,7'Н-спиро[азетидин-3,5'-фуро[3,4-d]пиримидин] (далее А1) [1] и коммерчески доступный тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Перхлозон<sup>®</sup>, далее А2).

«Ядро» наночастиц формировали на основе биосовместимого сополимера поли-(ε-капролактон)-блок-поли(этиленгликоль) (ПКЛ-ПЭГ) с применением метода наноосаждения. При этом инкапсулировали в «ядро» антибиотик А1. Загрузка антибиотика составила 70 мкг/мг при эффективности инкапсулирования 54%. Создание «оболочки» проводили за счет покрытия поверхности частиц ПКЛ-ПЭГ слабыми полиэлектролитами, такими как хитозан и гиалуроновая кислота, а также сильными полиэлектролитами, такими как поли(лизин) и гепарин. Частицы на основе ПКЛ-ПЭГ, поли(лизина) и гепарина показали более высокую стабильность по сравнению с системами на основе хитозана и гиалуроновой кислоты. Данные частицы были выбраны для дальнейших экспериментов по созданию наноформуляций с антибиотиком А2. Инкапсулирование А2 проводили в процессе формирования «оболочки» путём последовательного добавления гепарина и поли(лизина). Так как А2 имеет частичный положительный заряд, его введение в систему проводили после модификации гепарином. Загрузка А2 в «оболочку» наночастиц составила 43 мкг/мг. Стабильность систем и скорость высвобождения антибиотиков из полимерных частиц изучали в течение 30 дней. В *in vitro* исследованиях показана высокая антимикобактериальная активность наноформуляций содержащих А1, а также комбинацию А1 и А2.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-15-00185). Авторы благодарят Научный парк СПбГУ и ресурсные центры (Магнитно-резонансные методы исследования, Развитие молекулярных и клеточных технологий, Методы анализа состава вещества, Центр диагностики функциональных материалов для медицины, фармакологии и нанoeлектроники и Криогенный отдел) за помощь в проведении исследований.

## Литература

[1] Н.В. Заболотных, Д.А. Глухов, П. К. Яблонский, К.Ю. Комарова, А.Ю. Лукин, А.В. Сычев, Е.Б. Постников, М.З. Догондзе, Л.В. Виноградова, А.И. Лаврова, Т.И. Виноградова, Д.В. Дарьин // Патент 2824817, Рос. Федерация: МПК C07D491/20.

# АНАЛИЗ РЕЛЕВАНТНОСТИ *IN VITRO* МЕТОДОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ХАРАКТЕРИСТИК НОВЫХ РФЛП

А.В. Смирнова, <sup>1</sup> О.Е. Клементьев, <sup>1,2</sup> Е.Ю. Григорьева <sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ России, Каширское шоссе, д.24, г. Москва  
осковский физико-технический институт, Институтский пер, д. 9, г. Долгопрудный, 115478,  
Российская Федерация; <sup>2</sup>ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ» ДЗМ г. Москвы шоссе  
Энтузиастов, г. Москва, 111123, Российская Федерация; e-mail: [smirn-ova@mail.ru](mailto:smirn-ova@mail.ru)

Пептид-радионуклидная терапия и диагностика стала неотъемлемой частью современной медицинской помощи населению. Разработка и дальнейший вывод препаратов на рынок во многом ограничен требованиями к проведению и оценке доклинических исследований со стороны регистрирующих органов. В частности, существует проблема трактовки требований к оценке цитотоксичности/выживаемости клеток после воздействия препаратов. Исследования цитотоксичности/выживаемости до настоящего времени регламентированы только для нерадиоактивных препаратов, которые в отличие от радиофармацевтических соединений не имеют физического фактора повреждения клетки. Например, популярным является пожелание использовать методы, основанные на регистрации активности ферментов дыхательной клетки или системы апоптотического сигнала. Актуальность освещения данной проблемы связана с тем, что возникают новые классы препаратов, фармакологическое действие которых может быть как терапевтическим, так и диагностическим одновременно. Соответственно, требуется разработка новых подходов к исследованию таких препаратов, учитывая исторический и современный мировой опыт.

Работа была выполнена в рамках «Разработка и исследование метода лечения бор-нейтронозахватной терапии с использованием лекарственного препарата на основе борфенилаланина» номер государственной регистрации 122022100088-8, продолженная в 2025 году

## Литература

- [1] RADIOISOTOPES, I., & Series, R. A. D. I. O. P. H. A. R. M. A. C. E. U. T. I. C. A. L. S. (2021). Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals. International Atomic Energy Agency: Vienna, Austria.
- [2] Pallares R. M., Abergel R. J. Development of radiopharmaceuticals for targeted alpha therapy: Where do we stand? //Frontiers in medicine. – 2022. – Т. 9. – С. 1020188.

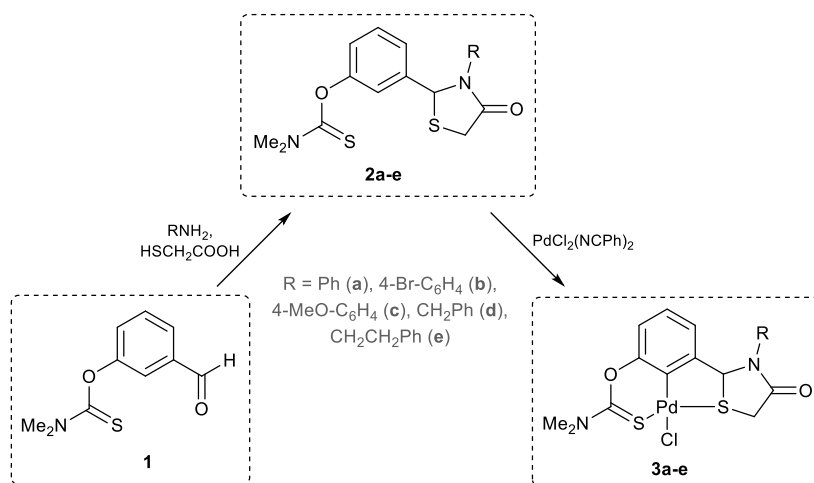
# ПИНЦЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПАЛЛАДИЯ(II) НА ОСНОВЕ ТИОАЗОЛИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

А.А. Спиридонов, Д.В. Алексанян, В.А. Козлов

Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН  
e-mail: alex.aspir@gmail.com

Одной из задач современной науки является разработка эффективных и селективных химиопрепаратов. В последнее десятилетие особое внимание в медицинской химии уделяют соединениям, включающим в свой состав тиазолидиноновое кольцо. Они показывают противоопухолевую, противомикробную, противовоспалительную, антиоксидантную и другие виды биологической активности [1]. Ранее нами был осуществлен синтез тиокарбамоилированных производных бензотиазола и хиноксалина и показано, что комплексы Pd(II) на их основе так называемого пинцерного типа обладают высоким противоопухолевым потенциалом [2]. С целью дальнейшего поиска перспективных цитотоксических и антибактериальных агентов в ряду подобных соединений в качестве объектов исследования были выбраны производные тиазолидин-4-она, в которых дополнительным донорным центром для координации с металлом служит атом серы гетерокольца.

По нашему мнению, переход от  $\kappa^3$ -S,C,N-пинцерных производных к  $\kappa^3$ -S,C,S'-комплексам мог бы оказать существенное влияние на их биологическую активность. В связи с этим нами осуществлен синтез различных лигандов, включающих тиазолидиноновый фрагмент, и получены пинцерные комплексы Pd(II) на их основе. Целевые гетероциклы синтезированы конденсацией функционализированных ароматических альдегидов с соответствующими аминами и тиогликолевой кислотой в толуоле с отгонкой воды.



Полученные пинцерные лиганды легко вступали в реакцию прямого циклопалладирования под действием бис(безнонитрильного) комплекса хлорида палладия(II) с выделением целевых металациклов с высокими выходами.

Особенности биологической активности полученных металлокомплексов будут обсуждены в докладе.

## Литература

- [1] N. Sahiba, A. Sethiya, J. Soni, D.K. Agarwal, S. Agarwal // Top. Curr. Chem. – **2020** – 378(2):34. doi: 10.1007/s41061-020-0298-4.
- [2] V. A. Kozlov, D. V. Aleksanyan, S. G. Churusova, A. A. Spiridonov, E. Yu. Rybalkina, E. I. Gutsul, S. A. Aksenova, A. A. Korlyukov, A. S. Peregudov, Z. S. Klemenkova // Int. J. Mol. Sci. – **2023** – 24:173331. doi: 10.3390/ijms242417331.



# КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИРИДОКСИНА – АКТИВАТОРА NRF2-ЗАВИСИМОГО АНТИОКСИДАНТНОГО ОТВЕТА

О.С. Суворова<sup>1,2</sup>, В.И. Амозова<sup>1</sup>, Т.Р. Приходченко<sup>1</sup>, Д.В. Мищенко<sup>1</sup>, А.А. Балакина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии РАН», пр-т Академика Семёнова, д.1, г. Черноголовка, 142432, Российская Федерация; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Институтский пер, д. 9, г. Долгопрудный, 141700, Российская Федерация; e-mail: [olya.suvorova.02@list.ru](mailto:olya.suvorova.02@list.ru)

В ФИЦ ПХФ и МХ РАН было получено новое производное пиридоксина, содержащее в своем составе нитряблочную кислоту (НСП-1). Известно, что пиридоксин обладает антиоксидантными свойствами и используется в комплексном лечении и профилактике различных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Было показано, что введение нитрогруппы в состав молекулы позволяло повысить антиоксидантное действие и усилить внутриклеточное образование монооксида азота (NO) – сигнальной молекулы, которая участвует во многих процессах в организме, в том числе в вазодилатации.

Определено, что НСП-1 увеличивает внутриклеточное накопление транскрипционного фактора Nrf2, способствует его транслокации в ядра клеток и увеличению экспрессии его генов-мишеней: *HMOX1*, *NQO1*, *GPX1*, *TXN*. Установлено, что НСП-1 проявляет низкую токсичность (4 класс токсичности, малотоксично) в экспериментах *in vivo*, что позволяет использовать широкие диапазоны его концентраций. При введении лабораторным животным в дозе 10 мг/кг соединение значительно увеличивало накопление Nrf2 в сердцах животных, а также повышало уровень экспрессии белков Nrf2-зависимой антиоксидантной системы, обеспечивающих кардиопротекторное действие. Введение НСП-1 в комбинации с доксорубицином достоверно снижало уровень развития окислительного стресса в тканях сердца лабораторных животных, что сопровождалось подавлением образования малонового диальдегида, накоплением восстановленного глутатиона и увеличением активности супероксиддисмутазы. Было показано снижение активности АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы – маркеров повреждения сердечно-сосудистой системы в крови животных при действии НСП-1 на фоне применения доксорубина.

Установлено, что соединение НСП-1 обладает избирательным действием. В экспериментах *in vivo* на модели меланомы B16 мышей выявлено, что при комбинативном введении НСП-1 и цисплатина увеличивается экспрессия транскрипционного фактора Nrf2 и его генов-мишеней в тканях сердца, но не в клетках опухоли. Также, НСП-1 не снижало эффективности противоопухолевой терапии, сохраняя ранее выявленную кардиопротекторную активность.

Таким образом, новое соединение на основе пиридоксина проявляет ярко выраженные антиоксидантные и цитопротекторные свойства, не снижает действия противоопухолевых препаратов. Полученные данные свидетельствуют о том, что молекула НСП-1 является перспективной платформой для разработки новых лекарственных средств.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ (госзадание № 124020500019-2).



# СИНТЕЗ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ АЦЕТАЛЕЙ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Р.М. Султанова, Н.С. Хуснутдинова, Ю.Г. Борисова,  
Г.З. Раскильдина, С.С. Злотский

*Уфимский государственный нефтяной технический университет, ул. Космонавтов 1, г. Уфа,  
450064, Республика Башкортостан, Россия; e-mail: rimmams@yandex.ru*

Соединения класса циклических ацеталей являются предметом интенсивных исследований, что обусловлено их широким использованием в нефтехимии и тонком органическом синтезе. Значительный прогресс химии этих гетероциклов связан как с развитием традиционных превращений, так и с разработкой новых методов трансформации циклоацетального фрагмента. Различные варианты модификации циклоацеталей с сохранением или раскрытием циклического фрагмента позволяют получать широкий спектр полифункциональных соединений, обладающих совокупностью ценных свойств.

В докладе рассматриваются способы получения 1,3-диоксацикланов на основе продуктов нефтепереработки (конденсация карбонильных соединений с полиолами, олефинами (реакция Принса), введение циклоацетального фрагмента в молекулу, не содержащую карбонильную группу).

Приведены отдельные реакции О-, N-, С-алкилирования этих соединений, приводящих к образованию гетероциклов, содержащих 1,3-диоксолановый фрагмент. Представлены данные по гомолитическим реакциям ацеталей в жидкой фазе, гетеролитическое расщепление циклоацетального фрагмента, ион-радикальные и карбеновые реакции.

Показаны результаты исследования биологической активности полизамещенных циклических ацеталей (цитотоксической, противомикробной, антиоксидантной, антикоагуляционной, антиагрегационной и др.).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования науки Российской Федерации (Государственное задание «Разработка и создание малотоннажных продуктов и реагентов (ингибиторы коррозии и солеотложения, антиоксиданты, биоциды, присадки и др.) для процессов нефтегазохимии и очистки водных сред от загрязнений, замещающих импортные вещества и материалы. Теоретические и экспериментальные подходы. (FEUR-2023-0006)»).

## Литература

- [1] И.И. Стойков, И.С. Антипин, В.А. Бурилов [и др.] // Журн. орг. химии. – 2024. – Т. 60 – С. 170-396.
- [2] Р.М. Султанова, Ю.Г. Борисова, Н.С. Хуснутдинова, Г.З. Раскильдина, С.С. Злотский // Изв. АН. Сер. хим. – 2023. – Т. 72, – С. 2297-2318.
- [3] G. Z. Raskil'dina, S. S. Zlotsky, R. M. Sultanova // Macroheterocycles. – 2018, – Vol. 11, – P. 166-172.
- [4] Raskil'dina G.Z., Sultanova R.M., Zlotskii S.S. // Rev. and Adv. in Chem. 2023. V. 13. No 3, P. 15–27.

# ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO* СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ БУРОЙ ВОДОРОСЛИ *SPATOGLOSSUM VIETNAMENSE*

***В.В. Суриц,<sup>1</sup> Т.Т. Dinh,<sup>2</sup> А.О. Зуева,<sup>1</sup> Н.Т.Т. Cao,<sup>2</sup> Н.М. Шевченко,<sup>1</sup> Р.Д. Thinh,<sup>2</sup> С.П. Ермакова<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова, пр-т 100-летия Владивостока, д. 159/2, г. Владивосток, 690068, Российская Федерация; <sup>2</sup>Nha Trang Institute of Technology Research and Application, st.Hùng Vương 2, Nha Trang, 650000, VietNam  
e-mail: [suritsw@yandex.ru](mailto:suritsw@yandex.ru)

Фукоиданы – сульфатированные полисахариды бурых водорослей, обладающие разнообразной биологической активностью, в том числе противоопухолевой [1].

Целью данной работы было получение полисахаридов из бурой водоросли *Spatoglossum vietnamense*, а также исследование их строения и противоопухолевого действия.

Из бурой водоросли *S. vietnamense*, собранной у берегов Вьетнама, были выделены сульфатированные полисахариды. Выходы фракций SpvF1, SpvF2, SpvF3, SpvF4 составили 0,42; 0,41; 0,75 и 0,56% соответственно. Структурные характеристики выделенных полисахаридов исследованы химическими и физико-химическими методами. По данным моносахаридного анализа первые две фракции SpvF1 и SpvF2 представляют собой низкосульфатированные маннаны с содержанием маннозы 86,6 и 69,8 мол. % соответственно; SpvF3 и SpvF4 — среднесульфатированные фукоксиланы с соотношением фукозы и ксилозы 1:1,57 и 1:1,31 соответственно. Полученные данные подтверждают, что бурые водоросли, растущие в теплых водах, синтезируют неоднородные фукоиданы [2]. Молекулярные массы полученных полисахаридов находятся в интервале от 16 до 44 кДа.

Известно, что сульфатированные полисахариды из различных бурых водорослей проявляют противоопухолевую активность *in vitro*. В литературе отсутствуют публикации, в которых описано изучение противоопухолевого действия полисахаридов из бурых водорослей рода *Spatoglossum*. Поэтому представляло интерес изучение противоопухолевого действия сульфатированных полисахаридов из бурой водоросли *S. vietnamense* на различные раковые клетки *in vitro*. Изучено противоопухолевое действие *in vitro* по отношению к клеткам карциномы толстого кишечника человека НСТ-116, НТ-29 и DLD-1. Все исследованные фукоиданы до 400 мкг/мл не были цитотоксичны для клеток карциномы толстого кишечника человека DLD-1, НСТ-116 и НТ-29 *in vitro*. Фукоиданы SpvF1 и SpvF2 ингибировали образование и рост колоний исследуемых клеток от 20 до 30%, а фукоиданы SpvF3 и SpvF4 оказывали более сильное ингибирующее действие: от 40 до 50%, значительно уменьшая образование колоний и рост раковых клеток. Таким образом, данные сульфатированные полисахариды являются перспективными противоопухолевыми препаратами по отношению к клеткам карциномы толстого кишечника человека.

## Литература

- [1] T.N. Zvyagintseva, R.V. Usoltseva, N.M. Shevchenko, V.V. Surits, T.I. Imbs, O.S. Malyarenko, N.N. Besednova, L.A. Ivanushko, S.P. Ermakova// Carbohydr. Polym.–2021.– Vol. 273. – P. 118551.  
[2] R.V. Usoltseva, S.D. Anastyyuk, V.V. Surits, N.M. Shevchenko, P.D. Thinh, P.A. Zadorozhny, S.P. Ermakova // Int. J. Biol. Macromol.–2019.– Vol. 124. – P. 220-228.

# РЕДОКС-РЕГУЛИРУЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОГЛИОМНОГО ДЕЙСТВИЯ НИТРОЗИЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЖЕЛЕЗА С N-ЭТИЛТИОМОЧЕВИНОЙ

А.А. Терехова<sup>1</sup>, В.И. Амозова<sup>1</sup>, Т.С. Ступина<sup>1</sup>, Н.А. Санина<sup>1,2</sup>, А.А. Балакина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка, Московская область, Российская Федерация; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», Москва, Российская Федерация

Нарушение редокс-гомеостаза в клетках опухолей головного мозга напрямую связано с развитием резистентности к различным видам терапии и рецидивами, поэтому большой интерес представляет изучение механизма цитотоксического действия потенциальных противоопухолевых соединений именно с точки зрения функционирования редокс-регулирующих систем клеток. Новым подходом является стимулирование «неклассических» механизмов клеточной гибели, таких как ферроптоз, развивающийся в следствии изменения внутриклеточного содержания железа, избыточного образования АФК и перекисного окисления липидов мембран или активация редокс-опосредованной клеточной гибели при использовании доноров монооксида азота (NO). Динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) являются высокореакционными интермедиатами, а также резервуарами и транспортерами NO *in vivo*, а их синтетические аналоги могут активировать различные пути гибели опухолевых клеток. Среди широкого ряда ДНКЖ нами был выбран комплекс железа с N-этилтиомочевинной (ЕТМ) – отличающийся ярко выраженной избирательностью действия по отношению к клеткам глиобластомы *in vitro*.

Исследование было проведено на трех клеточных линиях A-172, U-87 MG и U-251 MG *in vitro*. Особое внимание было уделено влиянию ДНКЖ на редокс-регулируемые транскрипционные факторы Nrf2 и NF-κB, играющие важную роль в ответе опухолевых клеток на цитотоксические воздействия и развитие резистентности. Было определено, что действие комплекса ЕТМ на клетки глиобластом сопровождается увеличением генерации АФК, накоплением внутриклеточного NO, снижением митохондриального мембранного потенциала и индукцией каспаза3-зависимого апоптоза. Определено, что цитотоксическое действие ЕТМ связано главным образом со значительным и резким повышением внутриклеточного образования АФК, а не повышением концентрации монооксида азота. Основной ответ опухолевых клеток на действие комплекса сопровождается реализацией Keap1-независимой регуляции активности Nrf2, что может характеризовать ЕТМ как активатор транскрипционного фактора Nrf2. Выявлено, что индукция Nrf2/HO1-опосредованных защитных механизмов с одной стороны ослабляет нежелательные в терапии опухолей провоспалительные реакции, опосредованные NF-κB, а с другой стороны предотвращает ферроптозную клеточную гибель, которая помогла бы избежать развития резистентности. Показано, что различные по устойчивости к комплексу клеточные линии демонстрировали различную динамику в изменении редокс-статуса, сохраняя общие черты в механизмах клеточного ответа. Можно предположить, что реализация различных сценариев гибели клеток глиобластомы при действии активаторов Nrf2, будет в значительной степени определяться способностью клеток быстро перестраивать работу антиоксидантной системы в условиях окислительного стресса. Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (госзадание № 124020500019-2 и KFRF-2025-0023).

# ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ОКСИДА АЗОТА (NO)

**В.Ю. Титов<sup>1,3</sup>, А.Н. Осипов<sup>1</sup>, Л.Ю. Подшивалова<sup>1</sup>, П.А. Фонова<sup>2</sup>, С.Н. Калабушев<sup>2</sup>,  
В.А. Петрунина<sup>3</sup>, С.А. Купцова<sup>3</sup>**

*<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия; <sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия; <sup>3</sup> Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии-МВА имени К. И. Скрябина, Москва, Россия.*

Синтезированная в тканях молекула NO включается в состав так называемых соединений - доноров: S-нитрозотиолов (RSNO), динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ), некоторых высокомолекулярных нитратов. Соединения — доноры продлевают физиологическое время жизни NO и непосредственно взаимодействуют с физиологическими мишенями [1,2]. В плазме крови стабильная концентрация этих соединений — результат динамического равновесия между синтезом, окислением и выведением из организма [2].

Соединения-доноры спонтанно не распадаются с высвобождением NO. Последний высвобождается из них под влиянием различных факторов, вызывающих деструкцию соединения, при наличии веществ, имеющих химическое сродство к NO. Следовательно, эффективность NO определяется не только концентрацией соединений — доноров, но и наличием доступных мишеней [2]. Так в случае преэклампсии наблюдается повышенная в несколько раз концентрация доноров NO в плазме и повышенное артериальное давление, хотя NO считается гипотензивным агентом. Давление нормализуется под воздействием средств, оказывающих седативное, диуретическое воздействия, блокирующих симпатическую импульсацию, кальциевые каналы. При этом содержание доноров NO в плазме не снижается. То есть поражение эндотелия, имеющее место при преэклампсии, снижает эффективность действия NO [3].

В большинстве тканей, в частности, в плазме крови взрослых животных, основным донором NO являются ДНКЖ [2]. Показано, что NO с ДНКЖ переходит на мишень под воздействием факторов, разрушающих комплекс. Например, под воздействием хелаторов железа, имеющих большее сродство к нему, чем входящие в комплекс. ДНКЖ, содержащее две молекулы глутатиона (ДНКЖ/GSH), передает NO на гемоглобин под воздействием равных концентраций цистеина, цитрата, о-фенантролина. Также нитропруссид (НП), образовав комплекс с глутатионом (НП-GSH), передает NO на мишень в системе  $Fe^{2+}$  - цистеин либо еще более сильный хелатор. На птичьих эмбрионах показано, что NO из состава ДНКЖ/GSH, а также НП, НП-GSH, введенных в яйцо экзогенно, проникает в ткани зародыша, а из ДНКЖ/Cys и НП-Cys — не проникает [2]. НП-Cys, введенный внутривенно в кровь крысы, оказывает в несколько раз более продолжительное гипотензивное воздействие, чем НП и НП-GSH, поскольку более длительное время находится в плазме крови. Таким образом, возможно получение препаратов — доноров NO с длительным гипотензивным эффектом.

## Литература

- [1] I.S. Severina, O.G. Bussygina, N.V. Pyatakova, I.V. Malenkova, A.F. Vanin // Nitric Oxide, - 2003, - Vol. 8, - P. 155-163. doi: 10.1016/s1089-8603(03)00002-8.
- [2] В.Ю. Титов, А.М. Долгорукова, А.М. Осипов, И.И. Кочиш. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, - 2023, - Т. 176, - С. 187-191. DOI 10.47056/0365-9615-2023-176-8-
- [3] В.Ю.Титов, А.Н.Осипов, И.В.Бабенкова, Ю.О.Теселкин, Р.И.Шалина, Ю.В.Выхристюк, С.Ю.Лебедева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2024, т. 177, №6, с.689-693. DOI:10.47056/0365-9615-2024-177-6-689-693.

# НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ

Тихомиров А.Д.<sup>1</sup>, Егорова К.С.<sup>1</sup>, Анаников В.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН  
119991, г. Москва, Ленинский проспект 47; email: alexey-tihomirov@ioc.ac.ru

Сегодня ионные жидкости (ИЖ) находят применение в различных областях, от химии до медицины [1]. Это исследование направлено на изучение взаимосвязи между структурой ИЖ и их биологической активностью.

Ключевые слова: ионные жидкости, токсичность, цитотоксичность, молекулярная биология, связь структура-свойство

В этом исследовании мы рассмотрели структурные факторы, влияющие на значения полумаксимальной цитотоксической концентрации (CC<sub>50</sub>) ионных жидкостей (ИЖ) по отношению к трем линиям клеток человека: HEK293T (эмбриональные клетки почек), CaCo-2 (колоректальная аденокарцинома) и DF-1 (фибробласты кожи век).

Мы исследовали влияние на цитотоксичность основных структурных параметров ИЖ: структуры катиона, структуры аниона и длины боковой алкильной цепи в катионе. Наши результаты показывают, что ИЖ с катионами на основе имидазолия и фосфония, а также с бис(трифторметан)сульфонимидным (NTf<sub>2</sub><sup>-</sup>) и гексафторостаннатным (SnF<sub>6</sub><sup>-</sup>) анионом проявляют большую цитотоксичность в сравнении с другими изученными ИЖ. Однако наиболее значимый вклад в цитотоксичность вносит длина боковой алкильной цепи (Рис. 1).

Новизна нашего подхода заключается в комплексной оценке того, как конкретные структурные параметры ИЖ влияют на цитотоксичность в нескольких линиях клеток человека. Это исследование смещает фокус с простого определения токсичных структур ионных жидкостей на количественное моделирование цитотоксических эффектов, тем самым предоставляя систематическую основу для прогнозирования токсичности.

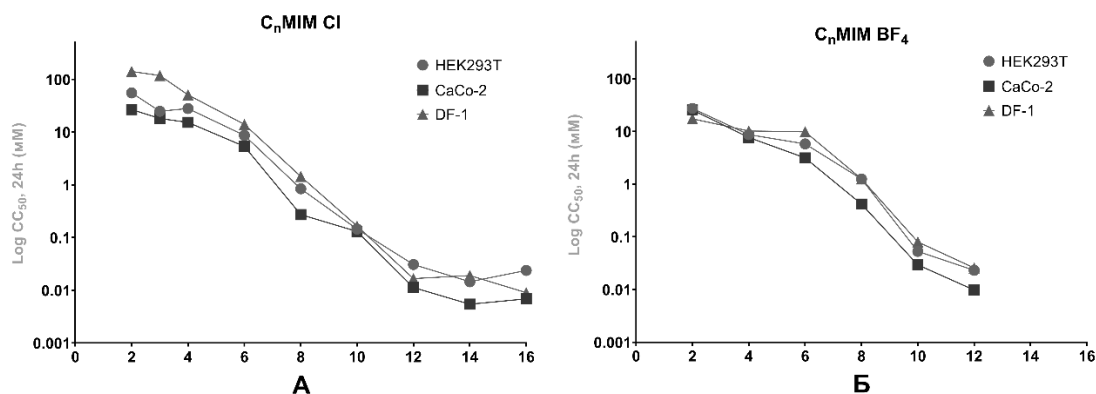


Рисунок 1. Зависимость 24-ч CC<sub>50</sub> (мМ) от длины боковой алкильной цепи для ИЖ с хлоридным (А) и тетрафторборатным (Б) анионами.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ, проект №24-63-00002.

## Литература

[1] Alexey D. Tikhomirov, Ksenia S. Egorova, and Valentine P. Ananikov // Journal of Medicinal Chemistry 2025. V. 68 (3), 2105-2123

## ИНГИБИРОВАНИЕ MDM2: РЕТРО- И ПЕРСПЕКТИВА

**В.Г. Трибулович, Т.А. Григорьева, Д.С. Новикова**

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский проспект, д. 24-26/49 лит. А, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация; e-mail: [tribulovich@gmail.com](mailto:tribulovich@gmail.com)*

Эффективность традиционной противораковой радио- и химиотерапии в значительной степени обусловлены прямой или косвенной активацией белка-онкосупрессора p53. Однако многие из этих терапевтических стратегий неселективны и генотоксичны. Исследование путей модуляции активности p53 привело к пониманию, того, что должны существовать селективные и негенотоксические способы его активации. Одной из наиболее значимых мишеней для фармакологического вмешательства в этом отношении является MDM2 - ключевой негативный регулятор p53. Исследования показывают, что блокирование блок-белкового взаимодействия p53-MDM2 приводит к увеличению транскрипционной активности p53 и может быть эффективным способом борьбы с раком.

Прорыв в создании низкомолекулярных ингибиторов MDM2 произошел благодаря открытию нутлинов, идентифицированных в крупномасштабном высокопроизводительном скрининге. Тогда же был представлен первый рентгеноструктурный анализ сокристаллизации MDM2 с лигандом, который положил реальное начало мишень-ориентированной разработке ингибиторов MDM2. Создание эффективных препаратов такого типа на долгие годы привлекло внимание фармацевтических гигантов, большого числа стартапов и университетов.

По данным PubMed только за последние 15 лет ежегодно публикуется около 200 статей посвященных различным аспектам ингибирования MDM2 и около 400 статей посвященных взаимодействию MDM2-p53. В настоящий момент проводится свыше тридцати клинических исследований по применению ингибиторов MDM2. Около пятидесяти исследований находятся в стадии набора пациентов.

В ходе клинических исследований быстро выявились недостатки данного класса препаратов. Активация p53 может вызвать остановку клеточного цикла и/или апоптоз во всех быстро пролиферирующих клетках, поэтому токсичность проявляется и для нормальных тканей, особенно радиочувствительных. Поэтому на нынешнем этапе изучаются схемы дозирования, которые уравнивают целевую и нецелевую активность ингибиторов MDM2.

Несмотря на сложность разработки и неоднозначные результаты клинического применения дизайн новых низкомолекулярных ингибиторов продолжается. В таких условиях нарастающее значение имеет исследование полифункциональности ингибиторов MDM2 в рамках концепции прецизионной медицины, не менее важно и использование новых подходов к снижению активности MDM2, наиболее значимым из которых является PROTAC. Будучи E3 лигазой, в случае технологии PROTAC MDM2 может, как выступать в качестве мишени, так и ставить убиквитиновую метку. Существуют и химерные молекулы, где MDM2 выступает в обеих ролях одновременно. В настоящее время в клинических испытаниях находится КТ-253 – первая химерная молекула нацеленная на MDM2.

Несмотря на длительные исследования и неоднозначные результаты ингибиторы MDM2 остаются одним из наиболее ожидаемых классов таргетных препаратов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-13-00344).*

# БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ЛЮМИНОФОРЫ НА ОСНОВЕ ГОМО- И ГЕТЕРОМЕТАЛЛИЧЕСКИХ КАРБОКСИЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЛАНТАНОИДОВ С N-ДОНОРНЫМИ ЛИГАНДАМИ

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

Институт Общей и Неорганической химии им. Н.С.Курнакова, г. Москва, Россия, e-mail: [yak\\_marin@mail.ru](mailto:yak_marin@mail.ru)

Координационные соединения редкоземельных металлов обладают уникальными оптическими свойствами, которые усиливаются при введении ароматических лигандов. Кроме того, в последние годы возрос интерес к комплексам лантаноидов с точки зрения использования их как перспективных агентов для биовизуализации. Получение соединений, которые одновременно проявляют биологическую активность и могут люминесцировать в живых системах, может позволить использовать их для терапии с возможностью мониторинга локализации вещества. В данной работе представлены синтетические подходы к получению гомо- и гетерометаллических комплексов лантаноидов с анионами карбоновых кислот и 1,10-фенантролином (Phen), и изучение их антипролиферативных и оптических свойств [1, 2]. При взаимодействии ацетатов редкоземельных металлов с 3-фуранкарбоновой (Hfur), тиофенкарбоновой (Htph) или 5-нитрофуранкарбоновой (Hnfur) кислотой в ацетонитриле с последующим добавлением Phen получены биядерные комплексы  $[\text{Phen}_2\text{Ln}_2(\text{fur})_4(\text{OAc})_2]$ ,  $[\text{Phen}_2\text{Ln}_2(\text{tph})_4(\text{OAc})_2]$  и  $[\text{Phen}_2\text{Ln}_2(\text{nfur})_6]$  (Ln=Eu(III), Tb(III), Gd(III), Sm(III)). В реакции комплексов  $[\text{PhenZnX}_2]$  ( $\text{X}=\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ ,  $\text{CF}_3\text{COO}^-$ ) с полимерными карбоксилатами  $[\text{Gd}(\text{fur})_3]_n$  и  $[\text{Eu}(\text{piv})_3]_n$  образуются четырехъядерные комплексы  $[\text{Phen}_2\text{Zn}_2\text{Eu}_2(\text{piv})_8(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2]$  и  $[\text{Phen}_2\text{Zn}_2\text{Gd}_2(\text{fur})_8(\text{OOC}\text{CF}_3)_2]$  (рис.1).

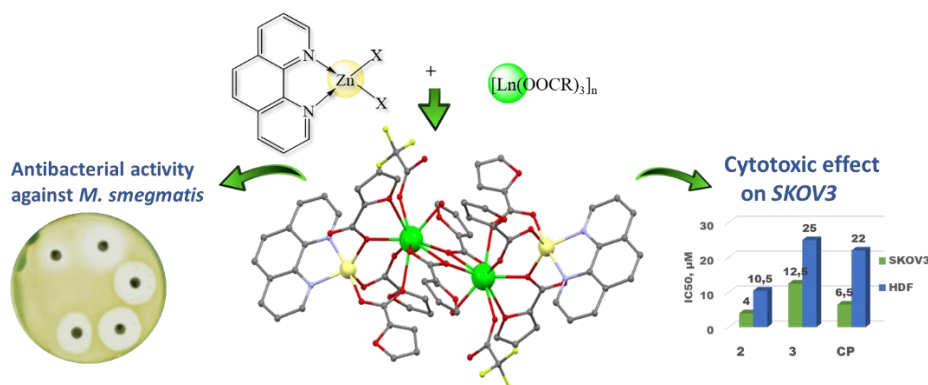


Рис.1. Синтез и биологическая активность комплексов  $[\text{Phen}_2\text{Zn}_2\text{Eu}_2(\text{piv})_8(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2]$  и  $[\text{Phen}_2\text{Zn}_2\text{Gd}_2(\text{fur})_8(\text{OOC}\text{CF}_3)_2]$

Исследование биологической активности полученных соединений показало высокую биоэффективность *in vitro* против непатогенного штамма *Mycobacterium smegmatis*, и патогенного *M. Tuberculosis*, сопоставимую с противотуберкулезными препаратами рифампицином и изониазидом. Изучение антипролиферативных свойств комплексов *in vitro* на клеточных линиях рака яичников SKOV3 и здоровых фибробластах показало высокую селективность комплексов. Полученные комплексы проявляют выраженные люминесцентные свойства, что позволяет рассматривать их как потенциальных агентов для биовизуализации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-23-00188).



# ИЗУЧЕНИЕ СЛАБЫХ НЕКОВАЛЕНТНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОНОВ С 5'-ГУАНИДИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ И ОЛИГОНУКЛЕОТИДАМИ МЕТОДОМ ЯМР

**М. Ульянова<sup>1,2</sup>, О.Ю. Селютина<sup>1</sup>, Н.Э. Поляков<sup>1</sup>, О.А. Гуляева<sup>3</sup>, Е.В. Дмитриенко<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Институт химической кинетики и горения СО РАН, ул. Институтская 3, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, ул. Пирогова 1, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация;

<sup>3</sup>Институт Химической Биологии и Фундаментальной Медицины СО РАН, пр. Академика Лаврентьева 8, Новосибирск, 630090, Российская Федерация;

e-mail: [ulyanova@kinetics.nsc.ru](mailto:ulyanova@kinetics.nsc.ru)

Хиноны — широкий класс соединений как синтетического, так и природного происхождения, который активно используется в медицине, в частности в противораковой терапии. Их основной механизм цитотоксичности связан с взаимодействием с ДНК путем интеркаляции – встраивании молекулы лекарства в структуру ДНК. Данный тип взаимодействия возможен благодаря плоской ароматической системе хинонов.

Методом ЯМР были исследованы модельные процессы взаимодействия производного нафтохинона N-(2-хлор-1,4-нафтохинонил)-b-аланина (Nар), а также антрахинона 2-фенил-4-(бутиламино)-нафтолхинолин-7,12-диона (Q<sub>1</sub>) с 5'-гуанидилловой кислотой (GMP) и олигонуклеотидными последовательностями различной длины (2G, 3G, 4G, где G - гуанозинмонофосфат).

Было обнаружено, что оба хинона образуют слабые комплексы с GMP преимущественно за счет стекинг-взаимодействия. Исследование химической поляризации ядер (ХПЯ), возникающей при облучении, показали, что Q<sub>1</sub> и Nар участвуют в реакциях фотоиндуцированного переноса электрона с GMP. Установлено, что в системах Q<sub>1</sub>-GMP и Nар-GMP при фотовозбуждении происходит тушение возбужденных состояний хинонов с образованием анион радикалов хинонов Q<sub>1</sub><sup>•-</sup> и Nар<sup>•-</sup> и катион радикалов GMP<sup>•+</sup>, соответственно.

Также показано, что хиноны образуют комплексы со всеми исследованными последовательностями олигонуклеотидов. Эффект ХПЯ наблюдался только в экспериментах с Nар, для смеси Q<sub>1</sub> с олигонуклеотидами данного эффекта не наблюдалось. Анализ возникающих поляризованных сигналов показал, что нафтохинон способен к реакциям переноса электрона с 2G, 3G и 4G вне зависимости от длины последовательностей.

Поскольку цитотоксичность хинонов связана со способностью взаимодействовать с ДНК, данные результаты важны для понимания механизмов терапевтической активности и фотохимических свойств данного класса соединений, а также для разработки новых химиотерапевтических агентов.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант №25-23-00243).

# АЗОТИСТЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕРБЕРИНА И ТЕТРАГИДРОБЕРБЕРИНА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

М.С. Федотова,<sup>1</sup> М.В. Хвостов,<sup>1</sup> Е.Д. Гладкова,<sup>1</sup> Н. Валуца,<sup>2</sup> М.К. Маренина,<sup>1</sup> С.А. Борисов,<sup>1</sup>  
Ю.В. Мешкова,<sup>1</sup> Н.А. Жукова,<sup>1</sup> О.А. Лузина,<sup>1</sup> Т.Г. Толстикова,<sup>1</sup> Н.Ф. Салахутдинов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова, пр-кт Академика  
Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; Новосибирский  
государственный университет, ул. Пирогова, д. 2, г. Новосибирск, 630090, Российская  
Федерация; e-mail: fedotovams@nioch.nsc.ru

Сахарный диабет 2 типа (СД2) представляет собой опасное хроническое заболевание, которым страдает уже более 500 миллионов человек по всему миру. Существующие гипогликемические средства не способны в полной мере решить проблему лечения данного заболевания, поэтому поиск и разработка новых антидиабетических препаратов, несомненно, является актуальной задачей.

Одним из перспективных источников потенциальных лекарственных агентов являются производные алкалоида берберина. Существует ряд исследований, демонстрирующих гипогликемическую активность как самого берберина [1,2], так и некоторых его производных [3].

В рамках данной работы был синтезирован ряд 9-N-п-алкил производных (C5-C12) берберина и тетрагидроберберина. В последующем была проведена оценка гипогликемической активности и ряда других свойств данных химических веществ.

В результате скрининга производных берберина было установлено, что все изученные соединения обладали искомым эффектом как *in vitro*, так и *in vivo*. Также была установлена взаимосвязь между структурой и активностью данных производных. В ходе длительного введения соединений-лидеров, выбранных по итогам скрининга, мышам с генетически обусловленным СД2, было установлено, что С6 производное берберина оказывало излишне выраженное гипогликемическое действие, приводя к тяжелой гипогликемии, при этом положительно влияло на структуру печени и поджелудочной железы экспериментальных животных. В противоположность этому, С12 производное берберина продемонстрировало оптимальные гипогликемические свойства, при этом не повлияло на структуру поджелудочной железы и усугубило состояние печени экспериментальных животных, а именно вызвало развитие тотального жирового гепатоза.

В результате *in vivo* скрининга производных тетрагидроберберина было установлено, что изменение длины алифатического заместителя разнонаправленно меняет гипогликемическое действие исследуемых соединений. По совокупности эффекта для исследования на мышах с СД2 были выбраны соединения С7 и С12. Было обнаружено, что данные соединения увеличивают чувствительность мышей к инсулину и толерантность к глюкозе, а также не оказывают токсических эффектов.

Таким образом, было установлено, что дальнейшее изучение азотистых производных берберина и тетрагидроберберина является перспективным направлением для дальнейших исследований, направленных на поиск и разработку новых гипогликемических средств.

## Литература

- [1] B. Pang, et. al. // Int. J. Endocrinol. 2015. – 2015:905749.
- [2] A. Pirillo, A.L. Catapano // Atherosclerosis. 2015. – Vol. 243. – P. 449–461.
- [3] S. Zhang, et. al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016. – Vol. 26. – P. 4799–4803.

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ФИТОПРЕПАРАТА ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ

Ю.А. Фомина, Т.Ю. Калюта

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени  
В.И. Разумовского» Минздрава России, ул. Большая Казачья, 112, г. Саратов, 410012,  
Российская Федерация; e-mail: [fominaya@mail.ru](mailto:fominaya@mail.ru)

Одной из стратегических задач развития отечественной фармацевтической промышленности является насыщение фармацевтического рынка качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами (ЛС) собственного производства. Наряду с разработкой и внедрением лекарственных препаратов (ЛП) синтетического происхождения рынок фитопрепаратов также претерпевает позитивные изменения. Это объясняется рядом факторов, среди которых безопасность применения, выраженная биологическая активность, а также комплексное действие на организм пациента.

Современная концепция разработки фитопрепаратов заключается в проведении комплексных мероприятий, направленных на обоснование выбора объектов исследования, изучения сырьевой базы, фитохимического состава, фармакологической активности и безопасности. Наряду с этим разработка технологии получения субстанций, их стандартизация и изучение влияния фармацевтических факторов являются обязательными атрибутами фармацевтической разработки.

В ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России проводится разработка фитопрепарата противоопухолевого действия на основе травы аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) – растения семейства подорожниковых, распространенного в Европейской части России. Ранее был разработан способ получения экстракта из травы аврана лекарственного, который в исследованиях *in vivo* проявил выраженное противоопухолевое действие [1], в связи с чем разработка ЛП на основе экстракта аврана лекарственного являлась актуальной задачей.

Фитопрепараты имеют сложную природу и разнообразные характеристики, поэтому при их производстве особую роль играет контроль исходных материалов, условий хранения и переработки. Важным этапом при разработке является стандартизация сырья и продуктов, полученных на его основе: травы аврана лекарственного, активной фармацевтической субстанции и готовой лекарственной формы (таблетки) в соответствии с принципами «сквозной стандартизации». Для обнаружения основных групп БАВ и установления подлинности проведен комплексный анализ (качественные химические реакции, спектрофотометрия, хроматография). Для количественной оценки разработаны методики количественного определения БАВ [2]. Таким образом, проведена стандартизация фармацевтических продуктов из аврана лекарственного, разработан перечень показателей качества, методы испытаний и нормативные требования к качеству лекарственных препаратов, учитывающие технологические особенности лекарственной формы [3].

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России, рег. № ЕГИСУ НИОКТР 1024022800203-8-3.2.21;3.2.20

## Литература

- [1] Н.В. Полуконова // Биологическая активность экстракта аврана лекарственного и его компонентов. Саратов: Сарат. гос. мед. ун-т, 2022. 356 с.
- [2] Ю. А. Фомина, Н. Б. Шестопалова, Т. Ю. Калюта и др. // Патент РФ № 2829551 С1. 2024.
- [3] Ю. А. Фомина, Н. Б. Шестопалова, Т. Ю. Калюта и др. // Патент РФ № 2831545 С1. 2024.

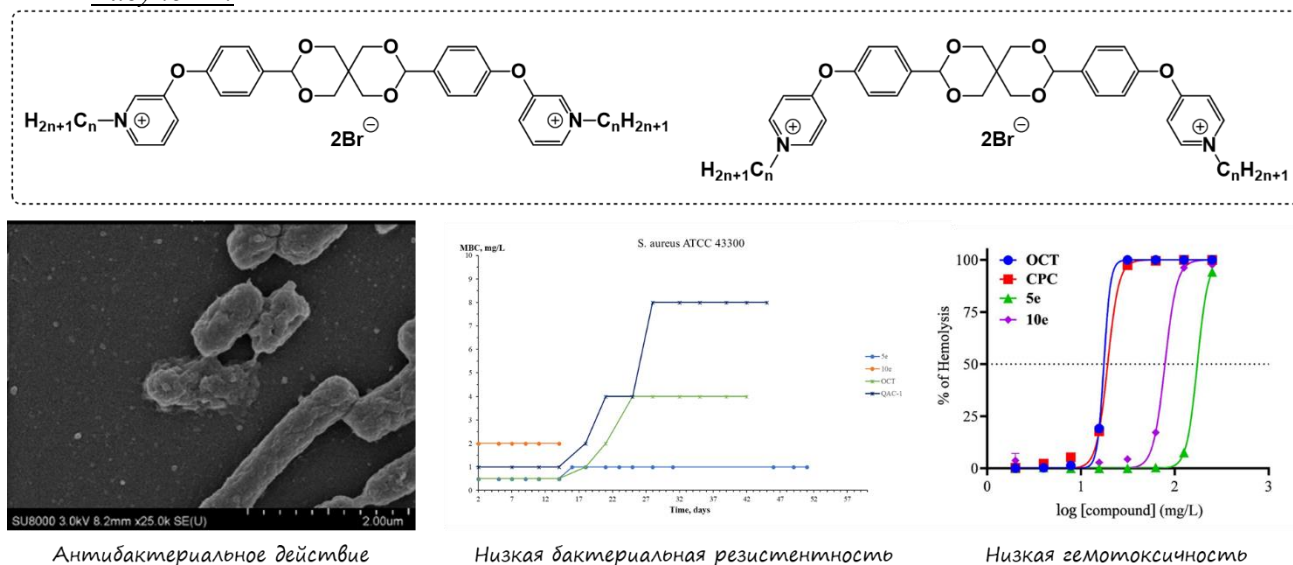
# ИЗУЧЕНИЕ КОРРЕЛЯЦИИ СТРУКТУРЫ ЛИНКЕРА И АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ БИС-ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

***Н.А. Фролов,<sup>1</sup> М.А. Сеферян,<sup>1</sup> Р.Н. Акчурина,<sup>1</sup> Е.В. Детушева,<sup>1,2</sup> А.С. Карцева,<sup>1,2</sup> А.Н. Верещажин<sup>1</sup>***

<sup>1</sup> Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Ленинский проспект, д. 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; <sup>2</sup> Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, Территория «Квартал А», д. 24, п. Оболенск, г.о. Серпухов, Московская обл., 142279, Российская Федерация; e-mail: nfrolov@ioc.ac.ru

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) представляют собой класс антимикробных агентов, которые нашли широкое применение в различных областях, включая здравоохранение, пищевую промышленность, сельское хозяйство, промышленные процессы и бытовое использование [1]. ЧАС в основном используются в качестве антисептиков и дезинфектантов для контроля микробного загрязнения и предотвращения биообрастания [2]. В данной работе представлена разработка бис-ЧАС на основе пиридина посредством комбинации двух простых подходов к синтезу для получения новых архитектур биоцидов со смешанными линкерами. Полученные соединения были подвергнуты широкому микробиологическому анализу на панели мультирезистентных бактериальных штаммов группы ESKAPE, а также грибов и биопленок. Соединения-лидеры показали высокое антибактериальное и антибиопленочное действие, низкую гемотоксичность, а также более низкий потенциал для развития бактериальной резистентности по сравнению с коммерческим антисептиком Октенидином (Рисунок 1). Полученные результаты позволили оценить влияние различных линкеров на активность и послужат хорошей основой для дальнейших исследований бис-ЧАС в качестве высокоэффективных катионных биоцидов.

*Рисунок 1.*



Антибактериальное действие

Низкая бактериальная резистентность

Низкая гемотоксичность

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-13-00307).

## Литература

- [1] Vereshchagin A. N., Frolov N. A., Egorova K. S., Seitkalieva M. M., Ananikov V. P. // Int. J. Mol. Sci. – **2021**. – Vol. 22. – P. 6793;  
[2] Dan W., Gao J., Qi X., Wang J., Dai J. Antibacterial quaternary ammonium agents: Chemical diversity and biological mechanism // Eur. J. Med. Chem. – **2022**. – Vol. 243. – P. 114765.

# СОЗДАНИЕ ГЕМОСОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ЦЕОЛИТОВ

Д. А. Ханина<sup>1</sup>, А. А. Брагина<sup>1,2</sup>, А. В. Касьянов<sup>1</sup>, К. А. Бабина<sup>1,2</sup>, Е. В. Пархомчук<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, д. 1, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; <sup>2</sup>Институт Катализа имени Г. К. Борескова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, 5, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; e-mail: [d.khanina@g.nsu.ru](mailto:d.khanina@g.nsu.ru)

Почечная недостаточность – заболевание, характеризующееся постепенной необратимой гибелью нефронов и нарушением гомеостатических функций почек. Для увеличения продолжительности жизни назначают гемодиализ – метод внепочечного очищения крови, основанный на диффузии и конвекции токсинов. Однако данный метод неэффективен в процессе удаления токсинов, связывающихся с белками [1]. В таких случаях назначают гемоперфузию – процедуру с использованием картриджа, заполненного сорбентом, в системе кровообращения. Перспективным направлением исследований является применение синтетических цеолитов в качестве гемосорбентов вследствие возможности точной настройки их физико-химических свойств в зависимости от требований процесса, а также благодаря их нетоксичности и химической стабильности [2,3]. Цеолиты – уникальный класс кристаллических алюмосиликатов с упорядоченной системой микропор молекулярного размера (0,25 – 1,2 нм); их структура образована тетраэдрами  $[\text{SiO}_4]^{4-}$  и  $[\text{AlO}_4]^{5-}$  с обобщенными вершинами.

Целью данной работы является разработка адсорбентов на основе цеолитов со структурой MFI для удаления уремического токсина пара-крезола. В рамках исследования синтезированы хорошо окристаллизованные образцы цеолита со структурой MFI с применением ресурсосберегающих технологий: парофазной кристаллизации и бестемплатного синтеза. Получены серии образцов цеолита со структурным типом MFI при варьировании размера кристаллов (ZSM-5: 0,1 и 5 мкм; силикалит-1: 1, 2 и 12 мкм); а также ряд наноразмерных цеолитов (0,1 мкм) со структурой MFI с модулем  $\text{Si}/\text{Al} = 20, 40, \infty$ . Построены кинетические кривые и изотермы адсорбции уремического токсина пара-крезола из водных растворов. Было замечено, что при увеличении размера кристаллов цеолитов со структурой MFI изотерма адсорбции приобретает S-образную форму. Показано, что адсорбционная ёмкость образцов цеолита со структурой MFI возрастает по мере увеличения площади поверхности/объема мезопор, а также модуля  $\text{Si}/\text{Al}$ . Рассчитаны константы адсорбции и наблюдаемая энергия активации адсорбции *p*-крезола на образцах цеолита со структурой MFI.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания Института катализа СО РАН (проект FWUR-2024-0036).

## Литература

- [1] Степанова Е. Н. и др. Показатели иммунитета у больных с терминальной стадией почечной недостаточности и уремический токсин пара-крезол (обзор литературы и собственные исследования) // Экспериментальная и клиническая урология. – 2016. – №. 1. – С. 112-119.
- [2] Cheng Y. C. et al. Clearance of low molecular-weight uremic toxins *p*-cresol, creatinine, and urea from simulated serum by adsorption // Journal of Molecular Liquids. – 2018. – Т. 252. – С. 203-210.
- [3] Adsorption properties of zeolites for artificial kidney applications V. Wernert, O. Schäf, H. Ghobarkar, R. Denoyel

# ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ РЯДА ГЛИТАЗАРОВ С ФРАГМЕНТАМИ ТЕРПЕНОИДОВ КАК ДУАЛЬНЫЕ АГОНИСТЫ PPAR- $\alpha/\gamma$

Хвостов М.В.<sup>1</sup>, Борисов С.А.<sup>1</sup>, Блохин М.Е.<sup>1</sup>, Фоменко В.В.<sup>1</sup>,  
Лузина О.А.<sup>1</sup>, Салахутдинов Н.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, пр-т. академика Лаврентьева, д.9, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; e-mail: khvostov@niioch.nsc.ru

Перспективными мишенями для терапии сахарного диабета второго типа (СД2) является подсемейство ядерных рецепторов – рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), активация которых может нормализовать метаболические дисфункции и уменьшить сердечно-сосудистые факторы риска, связанные с СД2. Наибольший интерес вызывают двойные лиганды PPAR  $\alpha$  и  $\gamma$ , названные глитазарами и сочетающие в одной молекуле гиполипидемические и гипогликемические свойства  $\alpha$  и  $\gamma$ -агонистов.

В ходе настоящей работы были синтезированы и изучены различные соединения, содержащие фрагменты терпеноидов и было показано, что некоторые из них являются двойными агонистами PPAR  $\alpha$  и  $\gamma$ , и проявляют выраженный антидиабетический эффект на мышах с СД2 и ожирением (C57BL/6 A<sup>y/a</sup>). К таким соединениям относятся производные фенилпропановой кислоты с фрагментом дигидробетулоновой кислоты, разделенные линкерами различной длины (от 2 до 6 атомов углерода, схема 1). Было показано, что среди этих веществ, наибольший антидиабетический эффект проявлялся при наличии самого короткого линкера – C2.

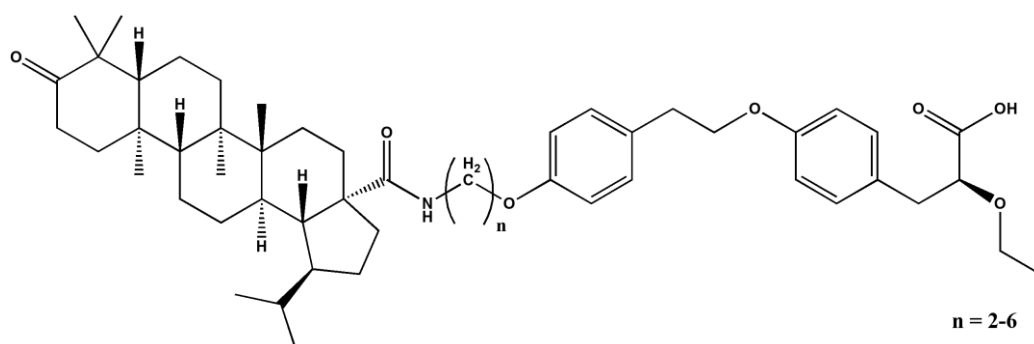


Схема 1. Производные фенилпропановой кислоты с фрагментом дигидробетулоновой кислоты, разделенные линкерами различной длины

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-25-00120).

## Литература

[1] M.V. Khvostov, M.E. Blokhin, S.A. Borisov, V.V. Fomenko, Yu.V. Meshkova, N.A. Zhukova, S.V. Nikonova, S.V. Pavlova, M.A. Pogosova, S.P. Medvedev, O.A. Luzina, N.F. Salakhutdinov // Sci. Pharm. – 2024. – Vol. 92. – P. 65.



# КЛИК-ПОДХОД В СИНТЕЗЕ ГИБРИДОВ НЕПРИРОДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ЕНДИИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ

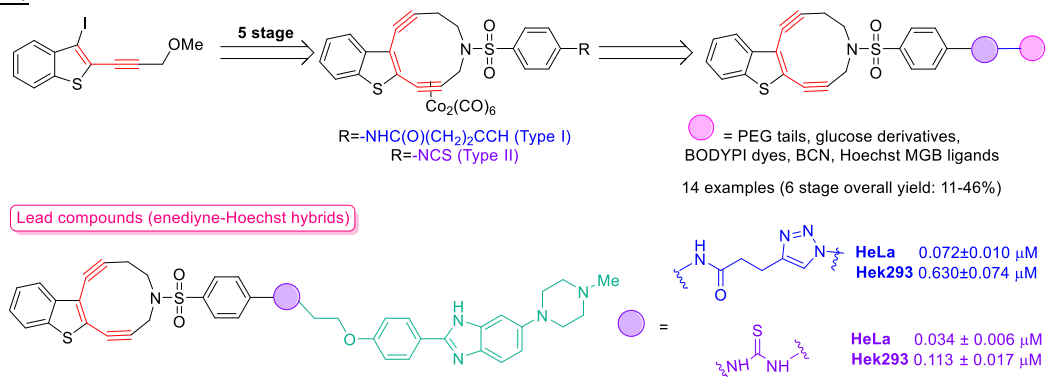
Е. А. Хмелевская, Н. А. Данилкина, С.А. Силонов, И. А. Балова

Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ)  
Университетская наб. 7/9, 199034 Санкт-Петербург, Россия  
e-mail: [st099057@student.spbu.ru](mailto:st099057@student.spbu.ru)

Ендиновые антибиотики – класс природных соединений, которые обладают высокой противоопухолевой активностью, благодаря их способности подвергаться циклизации Бергмана. [1] Среди синтетических аналогов ендинов, пока не нашлось примера, который бы был сопоставим по активности с природными ендинами. Для увеличения активности ендины часто конъюгируют с различными опухоль ориентированными лигандами (аминокислоты, лиганды к малой бороздке ДНК и др.). Самым распространённым, но не самым эффективным способом модификации ендинов является амидный каплинг. [2]

В нашей работе для получения гибридов ендиновых антибиотиков с опухоль ориентированными лигандами мы использовали подход, основанный на клик-реакциях. Мы разработали пятистадийный метод получения функционализированных ендинов с NCS-клик группой и с терминальной тройной связью. Ендиин с терминальной тройной связью (Тип I) использовался для последующего медь катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) с азидами, а ендиин с NCS-группой (Тип II) как универсальной аминореактивной группой, применялся для реакции с аминами (Схема 1).

Схема 1.



Все полученные соединения были протестированы на противоопухолевую активность на клеточных линиях Hek293 и HeLa с помощью МТТ-теста. Большинство гибридов проявили умеренную активность в диапазоне от 2 до 14  $\mu\text{M}$ . Отдельно стоит подчеркнуть, что гибриды с лигандом к малой бороздке ДНК (Hoechst-лигандом) обоих типов проявили очень высокую активность (от 0.034 до 0.072  $\mu\text{M}$ ), а также селективность к опухолевым клеткам (Схема 1).

Таким образом, мы продемонстрировали возможность получения гибридов аналогов ендиновых антибиотиков с помощью различных клик-реакций (CuAAC, NCS+амин) между ендинами и опухоль ориентированными лигандами.

## Литература

- [1] R. R. Jones and R. G. Bergman // J. Am. Chem. Soc. – 1972. – Vol.94. - №2. – P. 660–661.
- [2] R. Romeo, S. V. Giofre, and M. A. Chiacchio // Curr Med Chem. – 2017. – Vol. 24. - № 32.



# ТРИТЕРПЕНОВЫЕ ГЛИКОЗИДЫ ГОЛОТУРИЙ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.А. Чингизова, Е.С. Менчинская, Е.А. Пислягин, Е.А. Юрченко, А.А. Климович, Д.Л. Аминин, А.С. Сильченко

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,  
пр-т 100-летия Владивостока, д. 159, г. Владивосток, 690022, Российская Федерация;  
e-mail: [martyas@mail.ru](mailto:martyas@mail.ru)

В 2023 году в России рак молочной железы (РМЖ) являлся ведущей онкологической патологией среди женского населения, и число новых диагностированных случаев РМЖ увеличивается ежегодно. Кроме того, пандемия COVID-19 оказала значительное негативное влияние на статистику РМЖ из-за ограниченного доступа к ранней диагностике и лечению. Имеющийся арсенал современных препаратов недостаточен, и поиск новых противоопухолевых средств является чрезвычайно актуальным.

Морские беспозвоночные являются перспективным источником вторичных метаболитов с уникальными структурами и свойствами, обладающих потенциалом для применения в медицинской химии и фармакологии. Тритерпеновые гликозиды голотурий обладают широким спектром биологической активности и в настоящее время используются для разработки иммуностимулирующих и противоопухолевых препаратов. Ряд гликозидов, выделенных из голотурий отряда Dendrochirotida, в микромолярных концентрациях подавляют пролиферацию и миграцию опухолевых клеток, снижают или полностью блокируют формирование колоний клетками РМЖ. Кукумариозид А<sub>0</sub>-1 (Cuc A<sub>0</sub>-1) и дьяконовиозид А из *Cucumaria djakonovi* индуцируют образование активных форм кислорода в клетках трижды негативного РМЖ линии MDA-MB-231 и вызывают деполяризацию митохондриальных мембран. При этом происходит арест клеточного цикла, изменение уровня экспрессии белков-регуляторов клеточного цикла и апоптоза с последующей инициацией митохондриального каспаза-зависимого пути апоптоза. В экспериментах *in vivo* Cuc A<sub>0</sub>-1 существенно подавляет рост аденокарциномы Эрлиха (спонтанного РМЖ у мышей) и ее метастазирование (Рис 1) [1]. Таким образом, тритерпеновые гликозиды голотурий являются перспективными противоопухолевыми агентами для терапии РМЖ.

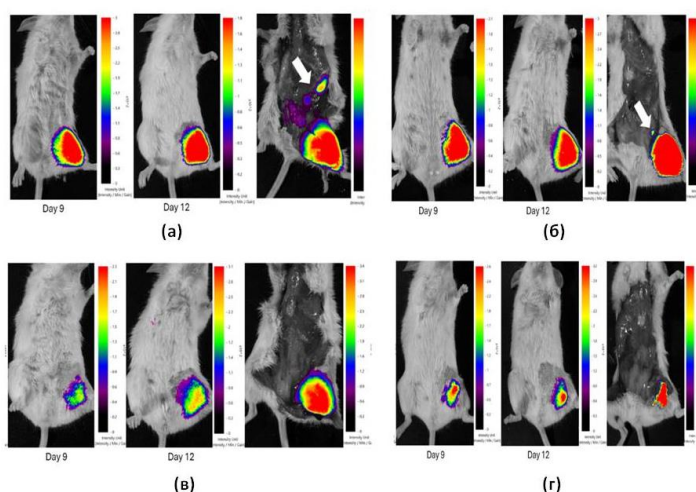


Рисунок 1. Визуализация опухолевых клеток, маркированных флуоресцентным красителем PKH800 NIR с использованием системы флуоресцентной визуализации «Fluor I IN VIVO» у нелеченных мышей (а), мышей, получавших Cuc A<sub>0</sub>-1 через день (б), мышей, получавших Cuc A<sub>0</sub>-1 каждый день (в), и мышей, получавших доксорубицин (г).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-13-00078).

[1] Menchinskaya E.S. et al. Marine Drugs. 2024. Vol. 22, 10. 474. <https://www.mdpi.com/1660-3397/22/10/474>

# ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАКОЛОГИИ

*А.Ю. Шишов*

*Санкт-Петербургский Государственный Университет,  
Университетская наб. 7/9, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация  
e-mail: andrey.shishov.rus@gmail.com*

Глубокие эвтектические растворители (ГЭР) представляют собой новый класс экологически безопасных растворителей, которые в последние годы привлекают значительное внимание в различных областях науки, включая медицину и фармакологию. Их уникальные физико-химические свойства, такие как низкая летучесть, высокая биосовместимость и способность растворять широкий спектр соединений, делают их перспективными для применения в разработке лекарственных форм, доставке активных веществ и биомедицинских исследованиях. Однако, несмотря на значительный потенциал, использование ГЭР сталкивается с рядом ограничений, которые требуют дальнейшего изучения и решения.

ГЭР представляют собой смеси двух или более компонентов, которые образуют эвтектическую систему с температурой плавления значительно ниже, чем у каждого из индивидуальных компонентов. Основными компонентами ГЭР являются акцептор и донор водородной связи, которые взаимодействуют между собой, образуя стабильные комплексы. Благодаря своей уникальной структуре, ГЭР обладают такими свойствами, как низкая токсичность, высокая стабильность и возможность настройки их свойств путем изменения состава. Эти характеристики делают их привлекательными для использования в медицине и фармакологии.

Одним из ключевых направлений применения ГЭР является повышение растворимости и биодоступности лекарственных веществ. Многие современные препараты обладают низкой растворимостью в воде, что ограничивает их эффективность. ГЭР могут выступать в качестве альтернативных растворителей, улучшающих растворимость таких соединений. Кроме того, ГЭР активно исследуются в разработке трансдермальных и пероральных лекарственных форм, где они способствуют повышению проницаемости активных веществ через биологические мембраны. Также ГЭР находят применение в создании систем направленной доставки лекарств, что позволяет повысить эффективность терапии и снизить побочные эффекты.

В биомедицинских исследованиях ГЭР используются для криоконсервации и стабилизации биологических образцов, таких как клетки, ткани и биомолекулы. Их способность предотвращать образование кристаллов льда и защищать клеточные структуры делает их ценным инструментом в криобиологии и регенеративной медицине.

Несмотря на многочисленные преимущества, использование ГЭР в медицине и фармакологии сталкивается с рядом ограничений. Одной из основных проблем является недостаточная изученность токсикологических профилей некоторых ГЭР, что требует проведения дополнительных исследований для оценки их безопасности. Кроме того, существуют сложности, связанные с стандартизацией и регуляторным одобрением ГЭР для медицинского применения. Технологические аспекты масштабирования процессов с использованием ГЭР также остаются вызовом для их широкого внедрения в промышленность.

В докладе будут отражены основные направления использования ГЭР в медицине и фармацевтике, а также их ограничения в этих направлениях. Дальнейшие исследования в этой области могут способствовать развитию новых подходов в создании лекарственных препаратов и улучшению существующих методов лечения.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-10039).*

# СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ ХИМЕРНЫХ МОЛЕКУЛ (PROTAC) С ПРИМЕНЕНИЕМ IN SILICO СРЕДСТВ

Д.А. Шульга, Т.Н. Шульга

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

Химерные молекулы (PROTAC), нацеленные на направленную деградацию фармакологически релевантных белков при помощи их метки E3 лигазами для последующей биodeградации протеасомным комплексом, являются перспективным направлением для получения терапии для мишеней, считающихся сложно доступными для традиционных средств [1]. В настоящее время сразу несколько препаратов такого типа находятся на второй и третьей стадиях клинических испытаний. Несмотря на большую перспективу развития рациональная разработка таких препаратов встречает еще больше сложностей, чем разработка традиционных лекарств [2].

В докладе будут отражены ключевые сложности разработки химерных молекул, а также представлены принципиальные подходы к преодолению этих сложностей. Особый упор сделан на роли компьютерного моделирования для систематической разработки химерных молекул. В частности, как для поиска новых селективно связывающихся E3 лигазами фрагментов, так и для повышения потенциала оптимизации физико-химических свойств химерных молекулы предлагается использовать фармакофорную модель, построенную на основе структуры рецептора. В целом, предлагается видение о построении платформы для систематической разработки химерных молекул, используя оптимальное сочетание дизайна эксперимента, компьютерного моделирования и экспериментальных исследований для минимизации рисков, связанных с такой разработкой, и ускорения процесса получения химерных молекул - кандидатов в лекарственные препараты.

## Литература

- [1] Zou Y., Ma D., Wang Y. The PROTAC technology in drug development //Cell biochemistry and function. – 2019. – Т. 37. – №. 1. – С. 21-30.
- [2] Guedeney N. et al. PROTAC technology: A new drug design for chemical biology with many challenges in drug discovery //Drug Discovery Today. – 2023. – Т. 28. – №. 1. – С. 103395.

# ВОССТАНОВЛЕНИЕ НАНОЧАСТИЦ РУТЕНИЯ ФОРМАЛИНОМ И ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕМ

М.В. Шумило,<sup>1,2</sup> Д.В. Королев <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, дом 5 лит. Ф;

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Россия, 194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, лит. Б; e-mail: [shumilo.mischa@gmail.com](mailto:shumilo.mischa@gmail.com)

Синтез наночастиц рутения представляет собой одну из ключевых задач современной нанотехнологии и материаловедения, что обусловлено уникальными физико-химическими свойствами этих наноструктур. Наночастицы рутения исследуются для применения в медицине, включая доставку лекарств, фотодинамическую терапию и диагностику. Их биосовместимость и способность к функционализации делают их перспективными для терапевтических целей [1,2].

Наночастицы рутения восстанавливали из его прекурсора - гидроксотрихлорида рутения (Ru(OH)Cl<sub>3</sub>).

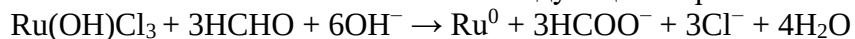
Восстановление наночастиц рутения из гидроксихлорида рутения (Ru(OH)Cl<sub>3</sub>) с использованием этиленгликоля и поливинилпирролидона (PVP) — это эффективный метод синтеза наночастиц с контролируемым размером и стабильностью. Этиленгликоль выступает в роли восстановителя и растворителя, а PVP — как стабилизатор, предотвращающий агрегацию наночастиц.

Реакция восстановления может быть описана следующим образом:



Восстановление наночастиц рутения из соединения Ru(OH)Cl<sub>3</sub> с использованием формалина (водный раствор формальдегида, HCHO) и щелочи (NaOH) — также один из эффективных методов синтеза наночастиц рутения. Формалин действует как восстановитель, а щелочь создаёт оптимальную среду для восстановления и стабилизации наночастиц.

Реакция восстановления может быть описана следующим образом:



где Ru<sup>0</sup>-PVP — наночастицы рутения, стабилизированные поливинилпирролидоном.

В ходе экспериментов были испробованы различные соотношения и концентрации химреактивов для получения наилучших результатов.

Гидродинамический диаметр полученных наночастиц в водных растворах определялся при помощи метода динамического рассеивания света (DLS) на приборе Zeta Sizer Ultra (Malvern Instruments, UK). Наночастицы рутения восстановленные формалином имели размер 350 нм. Наночастицы рутения восстановленные этиленгликолем имели размер 270 нм.

В дальнейшем планируется отрабатывать эти методы и подбирать соотношения для получения более меньших размеров наночастиц.

## Литература

- [1] Zhang, P., et al. (2016). "Ruthenium complexes as anticancer agents: A brief history and perspectives." Drug Discovery Today, 21(9), 1410-1418.
- [2] Liu, Z., et al. (2019). "Ruthenium-based nanomaterials for cancer therapy." Biomaterials, 211, 1-14.

## ФЕРМЕНТНЫЕ, КЛЕТОЧНЫЕ И ДНК-БИОСЕНСОРЫ В ФАРМАКОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

В.В. Шумянцева, П.И. Королева, Т.В. Булко, Л.Е. Агафонова, Р.А. Масамрех, Т.А. Филиппова, В.В. Пронина, Л. В. Кострюкова, А.В. Кузиков

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, 119121  
Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 7; e-mail: [viktoria.shumyantseva@ibmc.msk.ru](mailto:viktoria.shumyantseva@ibmc.msk.ru)

Поиск новых подходов к определению кинетических параметров и специфичности ферментов является актуальной задачей для исследования и практического применения биокатализаторов. Электрохимические **цитохром Р450-сенсоры** были исследованы как в режиме **биосенсоров** для регистрации субстрат-ингибиторного потенциала и поиска потенциальных лекарств среди новых химических соединений, так и для исследования сложного и многостадийного каталитического механизма цитохромов Р450 с целью регуляции каталитической активности биологически активными соединениями или терапевтическими препаратами. Разработаны подходы для использования цитохром Р450-электродов в режиме электрохимических **биореакторов** для электроферментативного синтеза биологически активных соединений. Исследованы электрокаталитические цитохром Р450 3А4 и Р450 2С9 системы как наиболее функционально-значимые изоформы в режиме перехода от 2Д к 3Д сенсору за счет включения фермента в **нанопоры** на рабочем электроде, образованные регулярными нанопоровыми мембранами анодного оксида алюминия (Anodisc 13) или порообразующего белка стрептолизина О, а также биоконъюгаты ферментов с флавиновыми нуклеотидами как модели электрон-транспортной цепи переноса электронов. Исследованы биосенсоры на основе бактосом как эффективных моделей систем микросомального окисления, содержащие цитохромы Р450 3А4 и 2С9. Разработанные подходы позволили увеличить эффективность электрокаталитических цитохром Р450-систем на 20-200 %. Разработана двухэлектродная система, работающая в двух диапазонах потенциалов, для оценки каталитической активности цитохромов Р450 3А4, 2С9, 2С19, 19А1, 2Е1. Разработан **ферментный сенсор** для анализа каталитической активности аспарагиназы *Erwinia carotovora* в системах с иммобилизованным ферментом. В присутствии субстрата аспарагина регистрируется концентрационно-зависимое снижение интенсивности сигналов электроокисления белка, что позволило рассчитать значение электрохимической константы Михаэлиса, которая была сравнима с этим параметром для реакции в растворе. Для трипсина, коронавирусной протеазы М<sup>pro</sup>, а также бета-лактамазы разработаны подходы с использованием **субстратных сенсоров** на основе электродов с иммобилизованными субстратами («обратный тип электродов»). Предложен метод анализа каталитической активности рестриктаз и нуклеаз, основанный на анализе сайт-специфической фрагментации ДНК. **ДНК-сенсоры** исследованы для анализа и выяснения механизмов взаимодействия лекарственных препаратов с ДНК как эффективный инструмент фармакогеномики. Рассчитаны константы связывания лекарств с ДНК по отдельным гетероциклическим основаниям (гуанин, аденин, тимин). Анализ кинетических, термодинамических и электрохимических параметров позволяет классифицировать механизмы взаимодействия в системе ДНК – лиганд. Определены ДНК-опосредованные коэффициенты токсического влияния препаратов на ДНК. Разработаны биосенсоры для исследования токсического эффекта лекарственных препаратов на клеточные линии Wi38, MCF-7, HepG2, MDA-MB-231.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период, 2021–2030 годы (№ 122030100168-2).

# ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ВИСМУТА ТРИКАЛИЯ ДИЦИТРАТА

Ю.М. Юхин,<sup>1</sup> Л.И. Щербакова,<sup>2</sup> Е.С. Коледова,<sup>1</sup>  
В.П. Щербаков,<sup>3</sup> Ю.М. Трубин,<sup>3</sup> Е.Н. Толкачева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Кутателадзе, д. 18, г. Новосибирск, 630090, Российская Федерация; <sup>2</sup>Общество с ограниченной ответственностью «Брайт Вэй Индастриз», проспект Генерала Алексеева, д. 42, строение 1, г. Зеленоград, г. Москва, 124460, Российская Федерация; <sup>3</sup>Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм», проспект Конституции, д. 11, г. Курган, 640008, Российская Федерация; e-mail: [yukhin@solid.nsc.ru](mailto:yukhin@solid.nsc.ru)

Висмута трикалия дицитрат, широко используется при производстве противоязвенных препаратов [1]. Распоряжениями правительства РФ в период с 2005 по 2024гг. он включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств и Минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи.

Проведенные исследования показали, что молярное соотношение ионов висмута к цитрат-ионам, ионам калия и аммония в субстанции препарата Де-Нол составляет 1,0 : 1,40 : 1,80 : 1,22. Исходя из этого, состав субстанции можно представить в виде висмут-калий-аммоний-цитрата:  $[\text{Bi}_6(\text{OH})_6(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7)_4][\text{K}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7]_x[(\text{NH}_4)_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7]_y$ , где  $x = 3,2-4,2$ , а  $y = 0,8-1,8$ .

ИХТТМ СОРАН совместно с ООО «Брайт Вэй Индастриз» разработали и внедрили в производство способ получения активной фармацевтической субстанции (АФС) Висмута трикалия дицитрата из металлического висмута марки Ви 1, обычно используемого при синтезе соединений висмута [2]. Способ основан на окислении висмута введением в его расплав при 300–400 °С и перемешивании 15–25 вес. % висмута оксида, очистку висмута от примесных металлов в результате растворения полученного технического висмута оксида в азотной кислоте с осаждением висмута в виде нитрата основным добавлением раствора висмута азотнокислого в нагретую до 50–70 °С воду при объемном отношении воды и висмутсодержащего раствора (5–6) : 1. Для очистки от нитрат-ионов висмут нитрат основной переводили в оксид в результате его обработки раствором калия гидроксида при pH 11,5–13 и температуре 15–40 °С. Висмута трикалия дицитрат получали в результате растворения висмута оксида в растворе цитрата калия при pH 8–9, создаваемом добавлением к смеси раствора аммиака с последующей кристаллизацией продукта упариванием раствора при 60 °С.

На основе данной АФС ФБУ «Государственных средств и надлежащих практик», г. Москва совместно с ИХТТМ СО РАН, г. Новосибирск наработали опытные и опытно-промышленные серии препаратов для проведения доклинических, клинических исследований и фармэкспертизы, выдали заключение о безопасности разработанного отечественного противоязвенного препарата Витридиол на основе Висмута трикалия дицитрата и провели трансфер технологии для промышленного выпуска препарата на ООО «Велфарм», г. Курган.

На ООО «Велфарм» построен цех по производству лекарственных субстанций, внедрена экологически безопасная технология производства отечественной субстанции Висмута трикалия дицитрата с объемом производства 60 тонн в год и организовано производство полного цикла отечественного противоязвенного препарата Витридиол на основе данной субстанции. Планируется также производство висмута субнитрата, субкарбоната и цитрата.

## Литература

- [1] Ю.М. Юхин, Е.С. Коледова, О.А. Логутенко Висмут и его соединения в медицине / М.: РАН, 2022. – с. 234, 85 ил.  
[2] Патент № 2675869 РФ. Способ получения висмут-калий-аммоний цитрата. Ю.М. Юхин, В.П. Щербаков, А.А. Мосман, Е.С. Найденко, А.В. Кудряшова - № 2018104239, заявл. 05.02.18, опубл. 25.12.18, Бюл. № 36.

## **ПОСТЕРНЫЕ ДОКЛАДЫ**



# НОВЫЕ ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ 4-ТИО-5-МОДИФИЦИРОВАННЫХ НУКЛЕОЗИДОВ

Л.А. Александрова<sup>1</sup>, Д.А. Макаров<sup>1</sup>, М.В. Ясько<sup>1</sup>, И.Л. Карпенко<sup>1</sup>, О.В. Ефременкова<sup>2</sup>,  
А.И. Уштанит<sup>1</sup>, С.Н. Кочетков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32; e mail: [ala2004\\_07@mail.ru](mailto:ala2004_07@mail.ru); <sup>2</sup>Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе, Россия, 119021, Москва, ул. Большая Пироговская, 11.

Проблема антибиотикорезистентности является одним из вызовов, которые стоят перед наукой и медициной в 21-м веке [1]. Возможное решение данной проблемы подразумевает поиск и внедрение в медицинскую практику новых противобактериальных препаратов, действующих на новые штаммы и направленные на новые мишени. Одним из перспективных классов биологически активных соединений являются производные нуклеозидов.

Ранее нами были получены 5-алкилоксиметильные и 5-алкилтриазолилметильные производные 2'-дезоксинуридина и уридина [2, 3], проявившие значительную ингибирующую активность по отношению к *M. tuberculosis* и ряду грамположительных бактерий, включая лекарственно устойчивые штаммы.

Цель данной работы - получение соответствующих тиааналогов синтезированных ранее нуклеозидов, Данное превращение осуществлялось нами через активацию С4 положения по методу Дивакара-Риса [5], а также через С4-хлорпроизводное [6].

Полученные соединения оказались эффективными ингибиторами ряда грамположительных бактерий, таких как *Staphylococcus aureus*, и ряда микобактерий, обладающих врожденной устойчивостью к широкому спектру антибактериальных препаратов.

Новые соединения продемонстрировали в ряде случаев лучшую ингибирующую активность по сравнению с их С4-оксоаналогами, и оказались при этом малотоксичными на линии клеток HeLa. Всё это позволяет говорить о перспективности полученных нуклеозидных производных в качестве противобактериальных агентов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №. 23-14-00106)

## Литература:

- [1] World Health Organization. Global Antibiotic Resistance Report 2023; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2023.
- [2] Shmalenyuk, E.R. et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, 21, 4874–4884.
- [3] Makarov, D. A. et al. *ChemMedChem.* 2023, 18(21), e202300366.
- [4] Shakya, N. et al. *Bioorg.Med.Chem.* 2012, 20(13), 4088-4097.
- [5] Lin, T.S.; Gao, Y.S.; Mancini, W.R. *J. Med. Chem.* 1983, 26, 1691–1696.
- [6] Žemlička, J.; Šorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1965, 30, 2052–2067.

# ДОНОРЫ МОНООКСИДА АЗОТА – АКТИВАТОРЫ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NRF2 КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ТЕРАПИИ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.А. Балакина<sup>1,2</sup>, В.И. Амозова<sup>1</sup>, Т.Р. Приходченко<sup>1</sup>, Т.С. Ступина<sup>1</sup>,  
Н.А. Санина<sup>1,2,3</sup>, Д.В. Мищенко<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка, Российская  
Федерация; e-mail: [balakina@icp.ac.ru](mailto:balakina@icp.ac.ru)

<sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская  
Федерация

<sup>3</sup>НОЦ в г. Черноголовке, ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», Москва,  
Российская Федерация

Монооксид азота (NO) играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы, передаче сигналов, нитрозилировании молекул белков, инициации процессов окисления, воспаления, деления и гибели клеток. Доноры NO представляют собой перспективный класс соединений с точки зрения создания на их основе новых лекарственных средств. Транскрипционный фактор Nrf2 является ключевым регулятором защитных функций клеток в стрессовых условиях и важной терапевтической мишенью при ряде социально-значимых заболеваний, связанных с окислительным стрессом и воспалением. В нашей работе впервые проведено исследование оригинальных соединений с NO-донирующими свойствами – активаторов транскрипционного фактора Nrf2 в качестве потенциальных противоопухолевых и кардиопротекторных препаратов на *in vitro* и *in vivo* моделях. Были изучены два типа доноров NO: нитрозильные комплексы железа (НКЖ) с тиомочевинными лигандами и производные пиридоксина и нитроксиянтарной кислоты.

Определено, что 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 приводит к нарушению деградации Nrf2, которое связано с фосфорилированием в домене Neh2 по Ser40. Для НКЖ показана способность вызывать гибель опухолевых клеток путем апоптоза и активировать Nrf2/HO-1-путь, что подавляет NFκB-зависимые реакции, вызывающие прогрессирование и рост опухолей. Производные пиридоксина обладают низкой цитотоксичностью, проявляют антиоксидантные свойства, подавляют индуцированный окислительный стресс за счет снижения накопления АФК, а также способны усиливать цитотоксическое и противоопухолевое действие доксорубина и цисплатина. Исследованные производные пиридоксина активируют накопление белка Nrf2 в тканях сердца, что сопровождается увеличением экспрессии генов и белков АОС, а также снижают прооксидантное действие цитостатиков на неопухолевые клетки.

Таким образом, нами были выявлены новые NO-донирующие соединения – активаторы транскрипционного фактора Nrf2. Показано, что в зависимости от типа клеток, уровня накопления внутриклеточного NO и иницируемых 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 (госзадание № 124020500019-2).

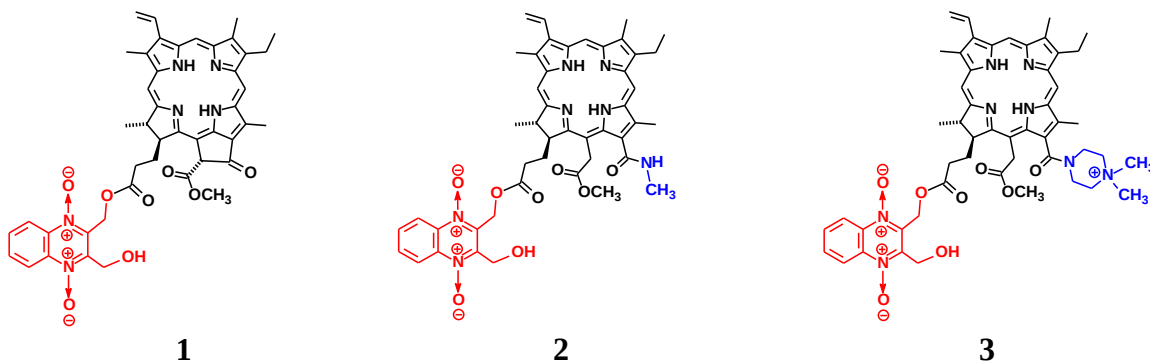
# ХЛОРИН-ДИОКСИДИНОВЫЕ КОНЬЮГАТЫ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ФОТОХИМИОТЕРАПИИ

Д.Б. Березин<sup>1</sup>, И.С. Худяева<sup>2</sup>, Н.Д. Белых<sup>3</sup>, О.В. Шухто<sup>1</sup>,  
Н.Л. Смирнова<sup>4</sup>, А.В. Кустов<sup>4</sup>, Д.В. Белых<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет»,  
НИИ Макрогетероциклических соединений, Шереметевский пр-т, д. 7, г. Иваново, 153012,  
Российская Федерация; <sup>2</sup> Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, ул. Первомайская, д. 48,  
г. Сыктывкар, 167000, Российская Федерация; <sup>3</sup> Национальный исследовательский  
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, пр-т Гагарина, д. 23,  
г. Нижний Новгород, 603022, Российская Федерация; <sup>4</sup> ФГБУН «Институт химии растворов им  
Г.А. Крестова РАН», ул. Академическая, д. 1, г. Иваново, 153045, Российская Федерация; <sup>5</sup> ФГБОУ  
ВО «Сыктывкарский государственный университет им. Питирима Сорокина», Октябрьский пр-  
т, д. 55, г. Сыктывкар, 167000, Российская Федерация, e-mail: berezin@isuct.ru

Одним из важных направлений развития комбинированной фототерапии является создание фотосенсибилизаторов (ФС), содержащих фотоактивный фрагмент, интенсивно поглощающий свет в ближней ИК-области, а также ковалентно связанный с ним фрагмент молекулы химиопрепарата антимикробного или противоопухолевого действия [1]. Считается, что таргетная доставка такого ФС в опухоль или эпицентр инфекции с последующим их облучением обеспечивает максимальный терапевтический эффект [2].

Нами была синтезирована серия конъюгатов на основе природных хлоринов и антимикробного препарата резерва «Диоксидин» (соед. 1-3), исследованы особенности их агрегации в воде и растворах носителей [3], гидрофильно-липофильные свойства [4,5], а также фотоиндуцированная противоопухолевая и антимикробная активность *in vitro*. Наиболее перспективным ФС по результатам проведенных биологических исследований оказалось соед. 2, обладающее выраженной амфифильностью и умеренной агрегацией в растворах ПАВ.



Работа выполнена при частичной финансовой поддержке государственного задания Министерства образования и науки РФ, проект № FZZW-2023-0009.

## Литература

- [1] M. Grin, N. Suvorov, P. Ostroverkhov, et al. // *Biophys. Rev.* – **2022**. – Vol. 14. – P. 941-963.  
[2] А.В. Кустов, Д.Б. Березин, А.И. Стрельников, Н.П. Лапочкина, Противоопухолевая и антимикробная фотодинамическая терапия: механизмы, мишени, клиничко-лабораторные исследования. Практическое руководство. Под ред. Гагуа А.К. – Ларго, Москва, **2020**. – 108 с.  
[3] О.В. Шухто, И.С. Худяева, Д.В. Белых, Д.Б. Березин // *ChemChemTech.* – **2021**. – Т. 64. – С. 86-96.  
[4] A.V. Kustov, D.V. Belykh, N.L. Smirnova, I.S. Khudyaeva, D.B. Berezin // *J. Chem. Thermodyn.* – **2017**. – Vol. 115. – P. 302-306.  
[5] A.V. Kustov, O.A. Antonova, N.L. Smirnova, I.S. Khudyaeva, D.V. Belykh, D.B. Berezin // *Thermochim. Acta.* – **2018**. – Vol. 669. – P. 169-172.

# 4-АМИНОАЗОЛО[5,1-с][1,2,4]ТРИАЗИНЫ В РЕАКЦИЯХ С АМИНАМИ

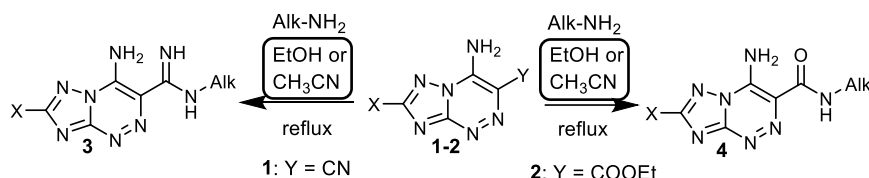
Е.В. Берснева, К.В. Саватеев, Р.А. Дрокин, В.Л. Русинов

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»  
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19  
e-mail: [bersneva.eva@urfu.ru](mailto:bersneva.eva@urfu.ru)

Известно, что азоло-1,2,4-триазины обладают широким спектром полезной биологической активности [1]. До последнего времени основное внимание в литературе уделялось соответствующим азолотриазин-4-онам, в то время как свойства азолотриазин-4-аминов были исследованы недостаточно.

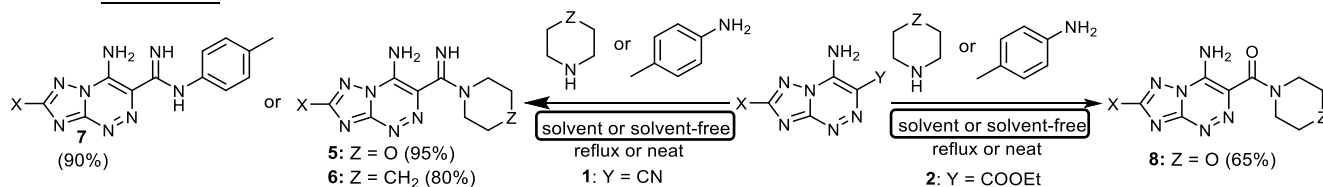
В данной работе были исследованы химические свойства синтезированных ранее 4-амино-3-карбонитрил **1** и 4-амино-3-этоксикарбонил **2** азолотриазин-4-аминов [2]. Для этого был проведен ряд экспериментов с различными аминами. Нами показано, что взаимодействие исходных соединений **1-2** с алкиламинами в растворителе приводит к получению соответствующих амидинов **3** и амидов **4**, которые могут представлять интерес как самостоятельные вещества, а также как полупродукты для дальнейших модификаций (схема 1).

Схема 1.



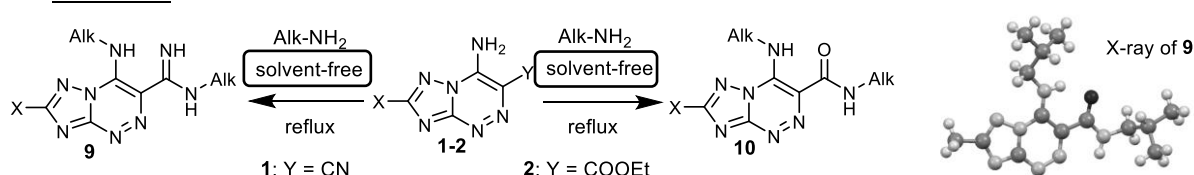
С вторичными и ароматическими аминами реакционная способность этоксикарбонильных производных по сравнению с карбонитрильными значительно снижается. Так, были получены амидины с морфолином **5**, пиперидином **6** и *para*-толуидином **7**, с выходами до 95%, а также амид **8** с выходом 65% (схема 2).

Схема 2.



Однако, наиболее интересными были результаты кипячения исходных гетероциклов **1-2** непосредственно в амине. Так нами были синтезированы новый класс гетероциклов **9** и **10**. Данная реакция предположительно протекает по A<sub>N</sub>RORC-подобному механизму (схема 3).

Схема 3.



Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (проект № 23-73-01099).

## Литература

- [1] V. L. Rusinov, V. N. Charushin, O. N. Chupakhin // Current Medicinal Chemistry – 2018. – vol. 67. – p. 573–599  
[2] E. V. Bersneva, E. K. Voinkov, R. A. Drokin, N. A. Gerasimova, N. P. Evstigneeva, N. V. Zilberberg, N. V. Kungurov // Russian Chemical Bulletin – 2023. – vol. 72. – p. 3013–3021

# РАЗРАБОТКА МЕТОДА АННЕЛИРОВАНИЯ ПИРИМИДИНОВОГО ЦИКЛА К АЗОЛОАЗИНОВОМУ КАРКАСУ

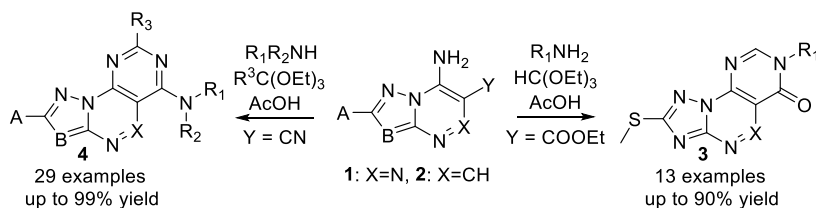
Е.В. Берснева, К.В. Саватеев, В.В. Мелехин, М.Д. Тохтуева, В.Л. Русинов

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина»  
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19  
e-mail: [bersneva.eva@urfu.ru](mailto:bersneva.eva@urfu.ru)

Злокачественные опухоли являются второй по значимости причиной смерти во всем мире после сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время поиск новых противоопухолевых препаратов является важнейшей задачей медицинской химии [1].

В ходе работы нами был разработан one-pot метод аннелирования пиримидинового цикла к ранее синтезированным карбонитрильным и этоксикарбонильным производным азолотриазинов **1** и азолопиримидинов **2** [2]. В результате было обнаружено различие в реакционной способности исходных субстратов и структуре образующихся продуктов **3** и **4**. Кроме того, с помощью этих данных и контрольных экспериментов установлен вероятный механизм данного превращения, которое начинается с атаки амина на электронодефицитный атом углерода нитрильной/сложноэфирной группы (схема 1).

Схема 1.



Структура синтезированных соединений подтверждена всеми современными видами физико-химических анализов, в т. ч. и рентгеноструктурным (рисунок 1).

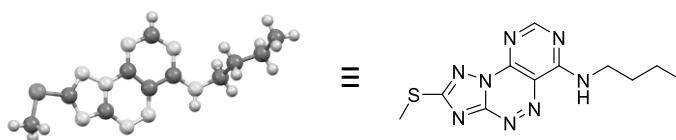


Рисунок 1

Некоторые из полученных гетероциклов были протестированы на цитотоксическую активность в отношении четырех клеточных линий: A-172, HepG2, A-549, HEK-293. Показано, что для цитотоксического действия в отношении опухолевых клеток необходимо наличие метилсульфанильной группы в C5-положении гетероциклической системы.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и Правительства Свердловской области № 24-13-20011, <https://rscf.ru/project/24-13-20011/>.

## Литература

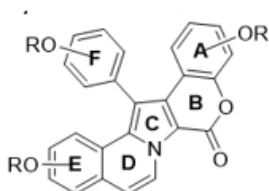
- [1] R. Martínez, L. Chacón-García // Russian Chemical Bulletin – 2005. – vol. 12. – p. 127–151  
[2] E. V. Bersneva, E. K. Voinkov, R. A. Drokin, N. A. Gerasimova, N. P. Evstigneeva, N. V. Zilberberg, N. V. Kungurov // Russian Chemical Bulletin – 2023. – vol. 72. – p. 3013–3021

# ПОДХОД К СИНТЕЗУ МЕТИЛЬНЫХ АНАЛОГОВ ЛАМЕЛЛАРИНОВ ПО РЕАКЦИИ [3+2] ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

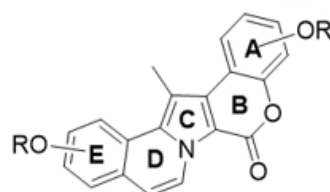
Н.А. Кузнецов<sup>1,2</sup>, О.А. Богомолова<sup>1,2</sup>, К.Н. Алисултанов<sup>1,2</sup>, А.В. Самет<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева. Миусская площадь д.9. г. Москва, 125047. Российская федерация; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук. Ленинский пр-т., 47. г. Москва, 119991, Российская Федерация:  
e-mail: [bogomolova.oan@gmail.com](mailto:bogomolova.oan@gmail.com)

Ламелларины, выделяемые из морских организмов, проявляют высокую противоопухолевую активность, а также способны преодолевать лекарственную устойчивость [1]. Они представляют собой алкалоиды, в структуре которых пиррольное ядро сконденсировано с изохинолиновым и кумариновым фрагментами (ABCDEF – скелет). При этом известно [1], что арильный заместитель F не оказывает существенного влияния на биологическую активность молекул – а потому представляет интерес возможность его замены на менее объемные и гидрофобные группы (в частности, метильную).

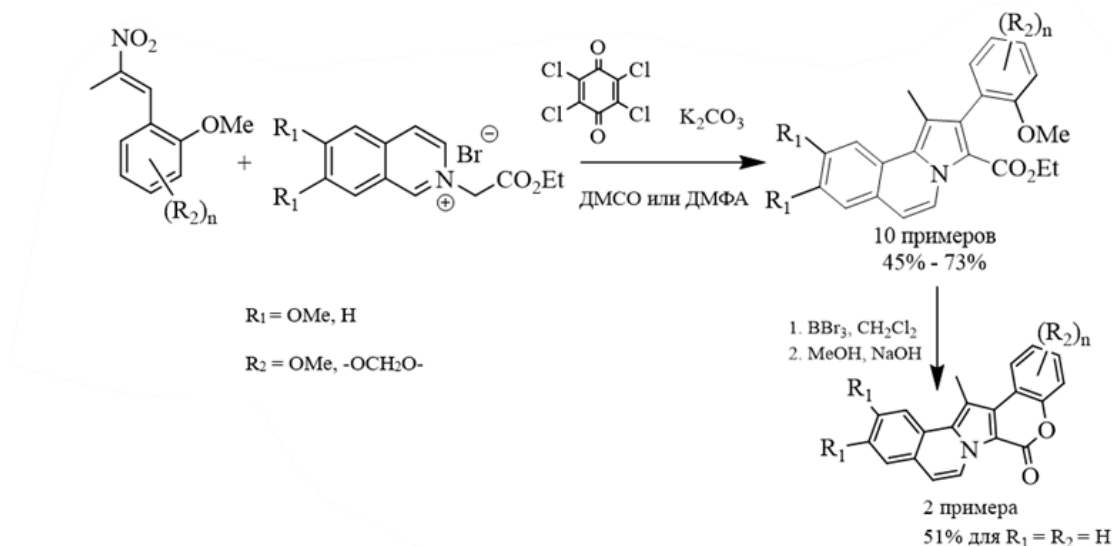


Общая структура ламелларинов



Метильный аналог  
R = Me, H

Целевые метильные аналоги ламелларинов получены нами путем [3+2] диполярного циклоприсоединения полиалкоксизамещенных нитропропенилбензолов и илидов изохинолиния с последующей лактонизацией.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-23-00109).

## Литература

[1] T.Fukuda, F.Ishinbshin, M. Iwao, The Alkaloids: Chemistry and Biology 2020, 83, 1 – 112.



# ЦИКЛОПОЛИМЕРНАЯ ОСНОВА ЛЕКАРСТВЕННО-ПЕРСПЕКТИВНЫХ СИСТЕМ: СТЕРЕОИЗОМЕРИЯ, МИКРО/МАКРО СТРУКТУРА ЦЕПИ, ЯМР-АНАЛИЗ И ГИДРОДИНАМИКА В ФИЗРАСТВОРЕ

**Б.Д. Больщиков,<sup>1</sup> А.В. Комолкин,<sup>2</sup> Н.П. Евлампиева,<sup>2</sup> О.Л. Алиханова,<sup>1,3</sup> А.В. Сербин<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Институт нефтехимического синтеза РАН, Ленинский пр-т 29, г. Москва, 119991;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, 199034;

<sup>3</sup>ИЦ биомодуляторов НИФ Здоровья, бульвар адм. Ушакова, 14-209, г. Москва, 117042; Россия, [serbin@ips.ac.ru](mailto:serbin@ips.ac.ru); [heal@aha.ru](mailto:heal@aha.ru)

Чередующийся циклосополимер дивинилового эфира (ДВЭ) и малеинового ангидрида (МА) 1:2 общей формулы  $\{-\text{ДВЭ}(\text{МА})-\text{МА}-\}_n$  (ДВЭМА), в форме водорастворимых производных – гидролизатов – поли карбоновых кислот и их солей (ДВЭМК) проявляет высокую биосовместимость и уникально широкий спектр ярко выраженной фармакологической активности. Уже в середине XX века соответствующие препараты обрели широкую известность под наименованиями “*Puran copolymer*”, “*DIVEMA*” (и более 100 синонимов), став классическим “авангардом” новой генерации фармпрепаратов – “**полимерных лекарств**”. Структурно-функциональный дуализм с чертами молекулярного подобия биополимерным остовам, с одной стороны – нуклеиновых кислот, а с другой – полисахаридов, проявился в сочетании иммуностимулирующих и производных противо-опухолевых/вирусных/микробных свойств с рецептор-имитационными эффектами прямого воздействия на вирусы. Первоначальные исследования *in vitro*, *in vivo* и в клинике ограничивались индивидуально-полимерными препаратами ДВЭМК, но в последние годы возрос интерес к применению ДВЭМК и в составе комбинированных нано-/микро- систем целенаправленного лекарственного действия против опухолей [1], а также в качестве платформы синтеза новых генераций гибридно-полимерных систем повышенной эффективности против расширенного диапазона вирусных патогенов [2,3].

Однако, несмотря на высокий потенциал фармацевтического применения ДВЭМК, до последнего времени оставался неясным ряд вопросов анализа-моделирования молекулярных механизмов биологического действия, контроля и оптимизации на этапах синтеза заданных структурных и физико-химических характеристик, релевантных для продвижения в клинику.

В данном докладе представлен и обобщен комплекс оригинальных исследований относительно: ●прецизионного контроля молекулярно-массовых характеристик ДВЭМК (методами псевдоживой радикальной полимеризации ДВЭМА-прекурсора), ●анализа цикло-/стерео-изомерного состава и ●возможных микроструктурных ответвлений/сшивок цепи (как методами моделирования, так и экспериментально-спектрометрического анализа, ЯМР, ИК), а также ● анализа гидродинамических характеристик наиболее нетоксичных и перспективных – полу-натриевых солей ДВЭМК в водно-физиологическом растворе (включая анализ размеров, формы макромолекул, их молекулярно-массовых характеристик и разработку методов экспресс-анализа молекулярной массы в физрастворе) [2-4]. В итоге разработан ряд методических подходов к анализу-контролю (в перспективе – стандартизации) заданных характеристик ДВЭМК в зависимости от условий синтеза ДВЭМА-прекурсора.

Исследования выполнены в соответствии с Гос. заданием ИНХС РАН 124032600004-0 при поддержке Центра магнитного резонанса, Вычислительного центра и Центра диагностики функциональных материалов для медицины, фармакологии и нанoeлектроники СПбГУ, а также при научно-техническом содействии НИФ Здоровья.

## Литература

- [1] Gorshkova M. et al. // Research Square (Preprints) **2024** – 26 p. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4594368/v1>
- [2] B. D. Bolshchikov, V. B. Tsvetkov, O. L. Alikhanova, A. V. Serbin. // Macromol. Chem. Phys. **2019**, 220 (23), 1900389
- [3] A.V. Serbin, E.N. Karaseva, V.B. Tsvetkov, O.L. Alikhanova, I. L. Rodionov, et al. // Macromol. Symp., **2010**. – V. 296(1), – P. 466-477; Antiviral Research. **2011**. – V. 90 (2), - P.76; // Изв. КБГУ – **2024**, Т. 14, №1, С. 77-83.
- [4] A.V. Komolkin, N.P. Yevlampieva, A.V. Sokol, O.L. Alikhanova, A.V. Serbin, M.A. Vovk // Magnetic Resonance and its Applications. Spinus-2025. Proceedings. – Saint Petersburg State University, **2025**.



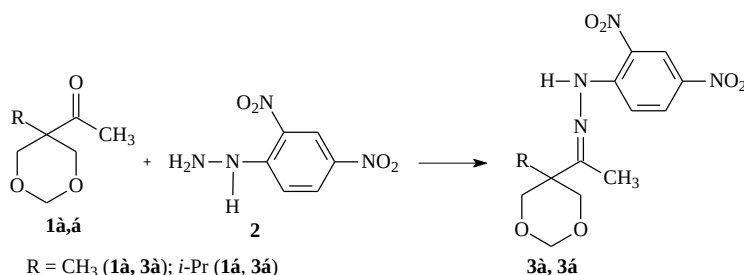
# СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2,4-ДИНИТРОФЕНИЛГИДРАЗИНА, СОДЕРЖАЩИХ 1,3-ДИОКСАНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

*Г.З. Раскильдина, Ю.Г. Борисова, Р.Р. Зинатуллин, С.С. Злотский*

ФГБОУ ВО Уфимский государственный нефтяной технический университет,  
Ул. Космонавтов, д. 1, Уфа, 450064, Россия; e-mail: [yulianna\\_borisova@mail.ru](mailto:yulianna_borisova@mail.ru)

2,4-Динитрофенилгидразин широко используется в синтезе гидразонов, пиразолов и др. соединений, обладающих цитотоксической, фитотоксической и фунгицидной активностью [1,2]. Ранее нами было установлено, что соединения, содержащие в своем строении 1,3-диоксациклоалкановый фрагмент, влияют на показатели агрегации тромбоцитов и плазменного звена гемостаза [3]. В этой связи, нами были синтезированы производные 2,4-динитрофенилгидразина (Схема 1), содержащие 1,3-диоксановый фрагмент [4], и сделана оценка их влияния на антикоагуляционную и антиагрегантную активности *in vitro* по известной методике [5].

*Схема 1*



В выбранных условиях (80 °С, 5-7 ч.) соединения **3а,б** были получены с выходом 98% и 83 % соответственно и представляли собой порошки желтого цвета.

Анализ полученных результатов показал, что только соединение **3a** проявляет антиагрегантную активность (показатель максимальной амплитуды) на уровне препарата сравнения – ацетилсалициловой кислоты, но при этом увеличивает латентный период агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном (+6.9 % к контролю). Также соединения **3a,б** в исследуемой концентрации проявляют среднюю антикоагуляционную активность, уступающую по значению показателя АПТВ (активное парциальное тромбопластиновое время) эталону – гепарину натрия.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России в сфере научной деятельности, номер для публикаций FEUR — 2025-0001 «Нефтехимические реагенты, добавки и материалы».

## Литература

- [1] V. Sareen, V. Khatri, K. Sharma, D. Shinde, S. Sareen // *Heterocyclic Communications*. – 2010. – Vol. 16. – N. 1. – P. 39-42.
- [2] S. Begum, M.I. Choudhary, K.M. Khan // *Natural Product Research*. – 2009. – Vol. 23–N. 18. – P. 1719–1730.
- [3] Sh.Sh. Dzhumaev, Yu.G. Borisova, G.Z. Raskil'dina, U.Sh. Kuzmina, R.R. Daminev, S.S. Zlotskii // *Fine Chem. Technol.* – 2021. – Vol. 16 – N. 2. – P. 156–166.
- [4] А.И. Мусин, Ю.Г. Борисова, Ш.Ш. Джумаев, Г.З. Раскильдина, Р.М. Султанова, С.С. Злотский // *Тонкие химические технологии*. – 2023. – Т.18. – № 4. – С. 381–391.
- [5] 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. – Vol. 70. – N. 5. – P. 86-91.

# РАЗРАБОТКА ИМПОРТОЗАМЕЩАЮЩИХ ТЕХНОЛОГИЙ СИНТЕЗА СЕЛЕКСИПАГА

**Бородина М.О.**<sup>1,2</sup>, **Абзианидзе В.В.**<sup>2</sup>, **Богаченков А.С.**<sup>2</sup>, **Супонина Д.С.**<sup>2</sup>,  
**Криворотов Д.В.**<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский просп., 24-26/49, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Санкт-Петербург; e-mail: [marieborodina@mail.ru](mailto:marieborodina@mail.ru)

В настоящее время известно около 7000 орфанных (редких) заболеваний, лечение которых осложнено временем разработки терапии, высокой стоимостью препаратов и длительностью их выхода на рынок. Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — одно из таких заболеваний, характеризующееся перестройкой лёгочных артерий и прогрессирующим сужением лёгочных сосудов, что приводит к увеличению их сопротивления и росту давления в легочной артерии, а при отсутствии лечения - к правожелудочковой недостаточности и летальному исходу [1].

В 2019 году первым и единственным в России представителем нового класса селективных агонистов IP-рецепторов простаглицина для лечения ЛАГ стал препарат для перорального приема – Селексипаг (Апбрави®), в 2021 году вошедший в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

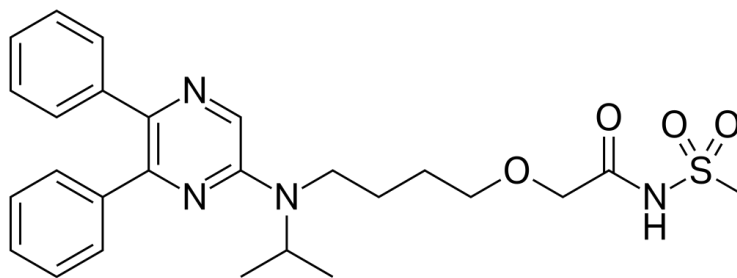


Рисунок – Структурная формула селексипага

В представленной работе рассмотрены подходы к разработке технологии получения химической субстанции селексипаг. Разработанный способ включает две химические стадии с применением коммерчески доступных реагентов.

Результаты работы сформированы в заявку на патент Российской Федерации №2023120524 от 4 августа 2022 года «Двухстадийный синтез селексипага с применением природосберегающих «зеленых» технологий». Полученный результат позволяет обеспечить выполнение необходимых фармакопейных требований к качеству разрабатываемой активной фармацевтической субстанции селексипаг.

## Литература

[1] Luna-López R, Ruiz Martín A, Escribano Subías P. // Med Clin (Barc). 2022. 158(12):622-629.

# СИНТЕЗ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ МУЛЬТИ-ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ГЛИКОЛУРИЛА

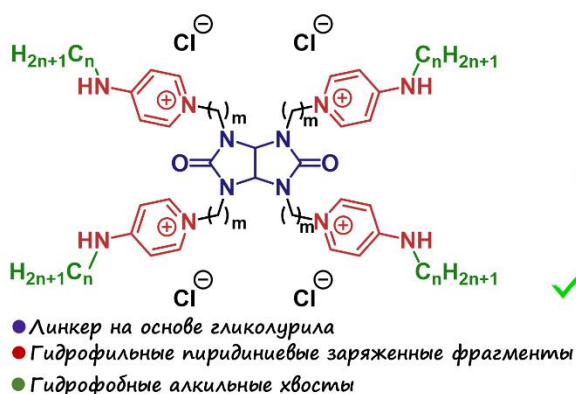
**Валеев А.Б.<sup>1,2</sup>, Сеферян М.А.<sup>1</sup>, Фролов Н.А.<sup>1</sup>, Детушева Е.В.<sup>1,3</sup>, Верещагин А.Н.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук, Ленинский пр-т, д. 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; <sup>2</sup>Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, пл. Миусская, д. 9, г. Москва, 125047, Российская Федерация; <sup>3</sup>Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, территория «Квартал А», д. 24, п. Оболенск, г.о. Серпухов, Московская обл., 142279, Российская Федерация. e-mail: [valeev@ioc.ac.ru](mailto:valeev@ioc.ac.ru)

За последние десятилетия проблема бактериальной резистентности приобрела глобальный характер, представляя серьёзную угрозу для здравоохранения. Длительное и повсеместное применение традиционных антисептиков и дезинфицирующих средств способствует адаптации патогенов и снижению эффективности лечения инфекционных заболеваний. Особую угрозу представляют штаммы группы ESKAPE, характеризующиеся выраженной устойчивостью, которая значительно ограничивает возможности эффективной терапии. Эти микроорганизмы способны приобретать устойчивость не только к традиционным антибиотикам, но и к большинству широко используемых биоцидов.

Широко используемыми коммерческими антисептическими агентами являются четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) — класс катионных органических соединений, проявляющих высокую противомикробную активность даже при низких концентрациях. ЧАС, содержащие три и более катионных центров (мульти-ЧАС), показывают лучший биоцидный эффект в сравнении с моно- и бис-ЧАС [1]. Однако описанных в литературе исследований по данной теме не так много. Поэтому необходим поиск новых соединений, обладающих широким биоцидным потенциалом.

В данном исследовании разработан метод синтеза нового класса тетракаationных мульти-ЧАС на основе гликолурилового линкера. Синтезировано 12 новых соединений, которые были протестированы на различных бактериальных и грибковых патогенах, включая референсные и клинические штаммы, а также грибок *Candida albicans*. Лучшие соединения продемонстрировали высокую эффективность и выраженную антибиоплёночную активность.



## Результаты

✓ Высокая активность против планктонных клеток

МБК\* = 1 мкг/мл *S. Aureus*  
МБК = 4 мкг/мл *E.coli*  
МБК = 4 мкг/мл *K. pneumoniae*

✓ Высокая активность против бактериальных биопленок

МБУК\*\* = 4 мкг/мл *S. Aureus*  
МБУК = 8 мкг/мл *E.coli*  
МБУК = 16 мкг/мл *K. pneumoniae*

✓ Низкая гемолитическая активность и высокая селективность

HC<sub>50</sub> = 42.41 мкг/мл SI<sub>50</sub> = 84.82  
CC<sub>50</sub> = 12.36 мкг/мл SI<sub>50</sub> = 24.72 на клеточной линии HEK 293

\*МБК – минимальная бактерицидная концентрация  
\*\*МБУК – минимальная концентрация уничтожающая биопленки

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-13-00307).

## Литература

[1] Frolov N. A. et al. The Antimicrobial and Antibiofilm Potential of New Water-Soluble Tris-Quaternary Ammonium Compounds //International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Т. 24. – №. 13. – С. 10512.

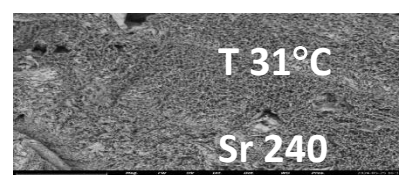
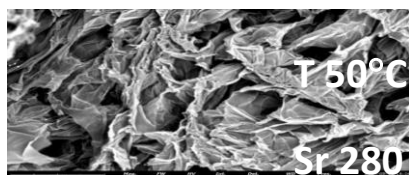
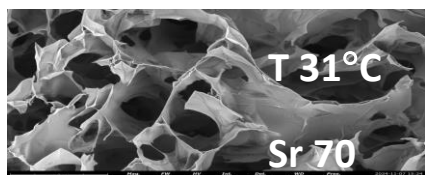
# ТЕРМО- И pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ГИБРИДНЫЕ ГИДРОГЕЛИ – МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

*М.Ю. Горшкова, Л.В. Ванчугова, И.Ф. Волкова, И.Л. Валувев, И.В. Обыденнова, В. А. Дюдина, М.В. Миронова, А.Н. Тавторкин, С.П. Молчанов*

*Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Ленинский пр-т, 29, г. Москва, 119991; e-mail: mgor@ips.ac.ru*

Полимерные гидрогели на основе природных и синтетических полимеров в последние годы находят широкое применение для решения задач практического здравоохранения для создания протезов мягких органов и тканей человека, лечебных повязок на раны и ожоги для каждой конкретной стадии заживления раны, депо лекарственных препаратов и т.п. Принципиально новым шагом в развитии этого направления является использование гибридных гидрогелей. Объединение в одной системе полимеров различной природы и наличия нескольких типов сшивок позволяет значительно расширять спектр свойств гидрогелей за счет сочетания свойств компонентов. Этот подход был реализован нами на примере гидрогелей на основе сшитых синтетических полимеров акриламида и его производных с природным биосовместимым и биodeградируемым полисахаридом - альгинатом натрия. Целью настоящего исследования является разработка методов повышения степеней набухания термочувствительных гидрогелей при сохранении достаточной механической прочности. Актуальность создания таких гидрогелей определяется потребностью материалов восстановительной медицины для формирования постоперационных полостей в мягких тканях. Увеличение размеров лиофилизированных гидрогелей, помещенных в операционную полость, за счет взаимодействия с жидкостями организма или со специально вводимой физиологической жидкостью, обеспечит формирование внутренней полости необходимой формы и размера. Введение в состав гидрогеля звеньев акриловой кислоты, позволяет существенно увеличить степень его набухания, а наличие альгината натрия - возможность регулировать структуру, термочувствительность и механическую прочность гидрогелей в широких пределах. Варьирование мольного соотношения сомономеров, типа сшивателя, его количества, доли полисахарида и его молекулярной массы позволило получить гидрогели с высокими степенями набухания до 300, структура которых была исследована методами ИК-спектроскопии, элементного анализа; определены их реологические и механические свойства. В зависимости от состава гидрогеля нижняя критическая температура конформационного перехода изменялась в диапазоне от 31 до 50 °С; степени набухания при переходе из щелочных сред в кислые уменьшались в 2,5 – 3 раза. Морфология полученных гидрогелей исследована методами сканирующей и атомно-силовой микроскопии. В опытах *in vitro* продемонстрирована возможность регулирования скорости выделения введенных в гидрогели лекарства, как малых, так и больших молекул, путем изменения температуры и/или pH окружающей среды.

Работа выполнена в рамках Госзадания ИНХС РАН.



## Литература

- [1] M.Yu. Gorshkova, L.V. Vanchugova, I.F. Volkova, I.V. Obydennova, I.L. Valuev, L.I. Valuev // Mendeleev Commun. — **2023**. — V 33. — P. 799–801.
- [2] M.Yu. Gorshkova, L.V. Vanchugova, I.L. Valuev, I.V. Obydennova, I.F. Volkova, L.I. Valuev and M. P. Ryndyk // Polymer Science Series C – **2025**. - Vol. 66 - N 2 - P. 1–11.

# СТРАТЕГИЯ ПРЯМОЙ C(SP<sup>2</sup>)-Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ ДЛЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ ПУТЕМ ПОСТРОЕНИЯ C-C, C-N, C-P И C-S СВЯЗЕЙ

***М.В. Вараксин,<sup>1,2</sup> Т.Д. Мосеев,<sup>1</sup> А.А. Акулов,<sup>1</sup> Е.А. Никифоров,<sup>1</sup> И.А. Лавринченко,<sup>1</sup>  
А.А. Нелюбина,<sup>1</sup> А.А. Першин,<sup>1</sup> В.Н. Чарушин,<sup>1,2</sup> О.Н. Чупахин<sup>1,2</sup>***

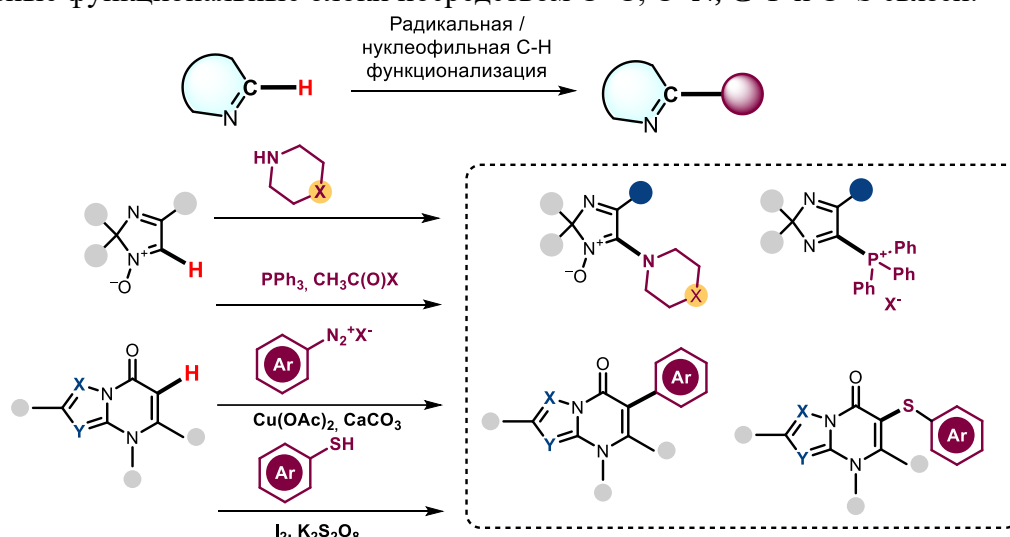
<sup>1</sup>Уральский федеральный университет, Россия, 620062, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

<sup>2</sup>Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Россия, 620066, г.

Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22

e-mail: [m.v.varaksin@urfu.ru](mailto:m.v.varaksin@urfu.ru)

Стратегия прямой C-H функционализации представляет собой эффективный синтетический инструмент для конструирования перспективных азагетероциклов, которые играют важную роль в процессе создания инновационных фармакологически активных молекул и лекарственных препаратов на их основе. Синтетическая стратегия позволяет включать в структуру азотсодержащих гетероциклов, содержащих не активированную C-H связь, разнообразные функциональные блоки посредством C-C, C-N, C-P и C-S связей.



Синтезированы функциональные производные 2H-имидазолов и азолазинов, модифицированные фрагментами циклических аминов, аренов, тиоэфиров. Синтезированные соединения представляют интерес в дизайне лекарственных кандидатов, обладающих радиопротекторными свойствами и противовирусной активностью.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 23-63-10011, <https://www.rscf.ru/project/23-63-10011/>).

## Литература

- [1] A.A. Akulov, M.V. Varaksin, A.A. Nelyubina, A.N. Tsmokaluk, D.G. Mazhukin, A.Ya. Tikhonov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // J. Org. Chem. – **2024**. – Vol. 89. – № 1. – P. 463–473.
- [2] А.А. Акулов, А.А. Першин, А.А. Делева, М.В. Вараксин, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин // Изв. АН. Сер. хим. – **2023**. – Т. 72. – № 11. – С. 2693–2697.
- [3] E. A. Nikiforov, N.F. Vaskina, T.D. Moseev, V.V. Fedotov, S.V. Aminov, E.N. Ulomsky, M.V. Varaksin, V.L. Rusinov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // Synthesis. – **2025**. – Vol. 57. – № 04. – P. 774–783.
- [4] A.A. Akulov, A.I. Silaeva, M.V. Varaksin, I.I. Butorin, D.N. Lyapustin, R.A. Drokin, S.K. Kotovskaya, A.V. Zaykovskaya, O.V. Pyankov, V.L. Rusinov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin // ChemPlusChem. – **2025**. – Vol. 90. – № 2. – e202400594.

# РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С БАКТЕРИОЛИТИЧЕСКИМИ ФЕРМЕНТАМИ

Васина Д.В., Антонова Н.П., Григорьев И.В.

Национальный исследовательский центр эпидемиологии  
и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, ул. Гамалеи, д. 18, г. Москва,  
123098, Российская Федерация; e-mail: d.v.vasina@yandex.ru

Препараты на основе бактериолитических ферментов рассматриваются как перспективная альтернатива для лечения различных типов инфекций, устойчивых к существующим антибиотикам. Одной из областей, где такие лекарственные средства могут быть востребованы и эффективны, является терапия инфекций кожи и мягких тканей [1], вызванных полимикробными бактериальными консорциумами.

В ходе работы был разработан состав противомикробного геля на основе композиции литических ферментов [2], обладающей бактерицидным действием по отношению к *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis* для терапии раневых инфекций. Для этого был проведен выбор эксципиентов и вспомогательных веществ, изучена их совместимость с действующим веществом (комбинацией ферментов). Лекарственная форма была сформулирована с учетом имеющихся на сегодняшний день научных данных о биополимерах и процессах ранозаживления у людей. Так, в состав была включена композиция из двух полимеров-гелеобразователей: водорослевого альгината натрия, обладающего отрицательным зарядом, за счет чего происходит образование комплексов с положительно заряженными участками ферментов и их постепенное высвобождение, обеспечивающее пролонгированное действие ЛС, и натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, обеспечивающей сохранение целостности белка при хранении. С учетом оптимальных значений pH для ранозаживления и противомикробного эффекта, ГЛФ сформулирована на основе Трис-буфера (pH=6,0), который также оказывает дополнительный дестабилизирующий эффект на бактериальные мембраны, способствуя антибактериальному эффекту композиции. Для дополнительной гидратации тканей в состав был включен глицерин. Динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) введена в состав с целью повышения проницаемости мембран грамотрицательных бактерий и ингибирования потенциального протеолитического расщепления белков под действием неспецифических протеаз, т.е. в качестве консерванта. В ходе *in vitro* исследования активности и стабильности разработанной ГЛФ, было показано, что композиция обладает высокой бактерицидным эффектом в отношении *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *S. aureus*, элиминируя до  $10^5$  КОЕ/мл, а также сохраняет свои антибактериальные и органолептические свойства в течение 2х месяцев.

Таким образом, в ходе работы был разработан инновационный биотехнологический препарат, состав вспомогательных веществ которого обеспечивает оптимальный антибактериальный эффект литических ферментов, консистенцию, стабильность.

## Литература

- [1] Vincent De Maesschalck, Diana Gutiérrez, Jan Paeshuyse, Rob Lavigne, Yves Briers // Crit. Rev. in Micr. 46. – 2020 – Vol. 5, P. 548-564.
- [2] Антонова Н.П., Васина Д.В., Гушин В.А. и др. Модифицированный эндолизин и антибактериальные композиции на его основе для лечения инфекций, вызванных бактериями *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* / – Патент № 2813626 от 02.10.2023 (14.02.2024. Бюл. № 5).



# КООРДИНАЦИОННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ Cu(II) И Co(II,III) С N'-((5-МЕТИЛПИРИДИН-2-ИЛ)МЕТИЛЕН)- 3-НИТРОБЕНЗГИДРАЗИДОМ: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ

А.Е. Владимирова<sup>1,2</sup> А.К. Матюхина,<sup>2</sup> Е.Н. Зорина-Тихонова,<sup>2</sup>  
М.А. Кискин,<sup>2</sup> И.Л. Еременко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», ул. Мясницкая, д. 20, г. Москва, 101000, Российская Федерация; <sup>2</sup>Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук, Ленинский проспект, д. 31, г. Москва, 119991, Российская Федерация; e-mail: [alex.vl2634@gmail.com](mailto:alex.vl2634@gmail.com), [matanconst@igic.ras.ru](mailto:matanconst@igic.ras.ru)

Комплексообразование позволяет сочетать в одной молекуле различные виды биологической активности, которые могут взаимно усиливать друг друга [1]. Ацилгидразоновые производные, выступающие перспективными лигандами, способны изменять внутриклеточные сигнальные пути за счет хелатирования металлов, что может усилить их противоопухолевый потенциал [2]. Выбор ионов меди(II) и кобальта(II, III) в качестве металлоцентров обусловлен их биосовместимостью и селективной цитотоксичностью, в отличие от широко применяемого цисплатина, который, несмотря на эффективность, вызывает побочные действия и провоцирует развитие резистентности [3].

В рамках данной работы была получена серия соединений 3d-металлов (Cu<sup>II</sup>, Co<sup>II,III</sup>) с N'-((5-метилпиридин-2-ил)метил)-3-нитробензгидразидом (HL), проявляющим себя как тридентатный хелатирующий лиганд. Строение всех комплексов было установлено методом рентгеноструктурного анализа. Показано, что варьирование исходных неорганических солей оказывает значительное влияние на структуру полученных соединений, то есть является необходимым синтетическим условием для поиска биоактивных соединений.

Для стабильных на воздухе комплексов и ацилгидразона была исследована цитотоксичность в отношении линии опухолевых клеток HeLa (рак шейки матки), A549 (немелкоклеточный рак легкого) и нормальной линии клеток Vero (эпителиальные клетки почки африканской зеленой мартышки). Смешанновалентный комплекс [Co<sup>III</sup>(L)<sub>2</sub>][Co<sup>II</sup>Cl<sub>4</sub>]·3DMF продемонстрировал выраженную цитотоксическую активность, показав значения IC<sub>50</sub> ниже 10 мкМ в трёх исследованных клеточных линиях. Примечательно, что его эффективность против линии HeLa оказалась в 2 раза выше, чем у цисплатина, тогда как в случае с линией A549 активность комплекса была сопоставима с активностью цисплатина.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-10199).*

## Литература

- [1] T. Yang, F. Niu, L. X. Li, Z. N. Xia, Y. Zhang, Z. L. You // Russ. J. Coord. Chem. – **2016**. – Vol. 42, – P. 402-409.
- [2] L.-I. Socea, S.-F. Barbuceanu, E. M. Pahontu, A.-C. Dumitru, G. M. Nitulescu, R. C. Sfetea, T.-V. Apostol // Molecules. – **2022**. – Vol. 27(24), – P. 8719.
- [3] S.R. Morcelli, É.S. Bull, W.S. Terra, R.O. Moreira, F.V. Borges, M.M. Kanashiro, A.J. Bortoluzzi, L.L.F. Maciel, J.C. de A. Almeida, A.H. Júnior, C. Fernandes // J. Inorg. Biochem. – **2016**. – Vol. 161, – P. 73-82.



# АТФ СВЯЗЫВАЮЩИЙ САЙТ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ПОИСКА ИНГИБИТОРОВ TGF-БЕТА

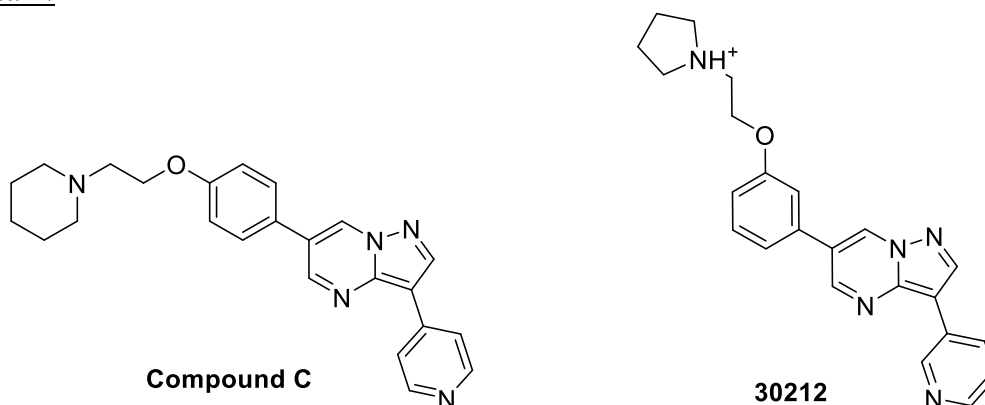
С.В. Ворона, В.Г. Трибулович

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский проспект, д. 24-26/49 лит. А, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация; e-mail: [s.vorona@bk.ru](mailto:s.vorona@bk.ru)

Трансформирующий фактор роста бета (TGF-beta) управляет ключевыми клеточными процессами в физиологических условиях и дисрегулирован при ряде патологий, включая рак. Он представляет собой многофункциональный цитокин, который действует в зависимости от клеточного контекста как онкоген или онкосупрессор. Как онкоген TGF-beta усиливает пролиферацию клеток, миграционную инвазию, метастазирование и подавляет иммунный контроль. Целью данного исследования является рациональный дизайн новых потенциальных ингибиторов TGF-beta, с использованием данных по моделированию связывания экспериментальных противораковых препаратов Galunisertib и Vactosertib.

В результате анализа литературных данных [1, 2] было выдвинуто предположение о структурных элементах потенциального ингибитора. Наше внимание привлек Compound C (дорсоморфин) (схема 1), на основе пиразоло [1,5-а]пиримидинового ядра, который является инструментом при исследовании АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК).

Схема 1.



Результаты полужесткого молекулярного докинга в программе Glide XP показали достаточно скромные результаты для Compound C, что говорит о наличии селективности, даже по отношению консервативному АТФ связывающему сайту киназ. С целью дальнейшего поиска был проведен скрининг базы данных из 800 соединений, обладающих пиразоло [1,5-а]пиримидиновым ядром. В результате для дальнейшего исследования было выбрано соединение 30212 (схема 1).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-73-10221).

## Литература

- [1] F. Gellibert, J. Woolven, M.H. Fouchet, N. Mathews, H. Goodland et al. // J. Med. Chem. – **2004**. – Vol. 47(18). – P. 4494-4506.
- [2] J. Scott Sawyer, D.W. Beight, K.S. Britt, B.D. Anderson, R.M. Campbell et. al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – **2004**. – Vol. 14(13). – P. 3581–3584.

# ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ 1-ТЕТРАЛОНОВ

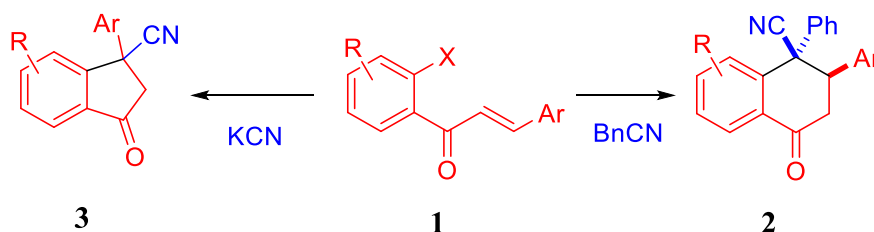
Д.Д. Ганусенко,<sup>1</sup> Н.А. Аксенов<sup>1</sup>, А.В. Аксенов<sup>1</sup>, Д.А. Аксенов<sup>1</sup>, И.В. Аксенова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», 355017, г.Ставрополь, ул. Пушкина, 1,; e-mail: [ganusenkodaniil@gmail.com](mailto:ganusenkodaniil@gmail.com)

Тетралон является ключевым фрагментом, обнаруженным в различных натуральных продуктах, обладающих широким спектром биологической активности. Среди заслуживающих внимания примеров - Хопеанол, первоначально выделенный из коры *Norea exalata*, который проявляет цитотоксическую активность и является ингибитором ацетилхолинэстеразы. Недавно из растений *Salvia Canariensis* был выделен алкалоид Галдозол, активный ингибитор скваленсинтазы в печени крыс. Это соединение было использовано при синтезе Мильтирона, 1,2-Дегидромильтирона, Салигерона и ряда других производных тетралона с высокой противоопухолевой активностью. Структурно родственные биологически активные соединения также включают встречающиеся в природе Собитеррин А, Кетоциклозоцин, Сугиол, Криптоджапонол, Риширирид В и их синтетические аналоги.

Нами был показан простой подход к получению 4-оксо-1,2-диарил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-карбонитрилов из 2'-нитрохалконов **1** и ариловых (гетероарил)ацетонитрилов. Реакция протекала посредством tandemного присоединения по Михаэлю/нуклеофильного ароматического ipso-замещения нитрогруппы с получением 1-тетралонов **2**, обладающих двумя смежными хиральными центрами с высокой диастереоселективностью. Также была показана родственная реакция циклизации 2'-нитрохалконов с KCN, приводящая к образованию 1-инданонов **3**, имеющих четвертичный хиральный центр в С3 (Схема 1).

Схема 1.



Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-73-10027, <https://rscf.ru/project/24-73-10027/>

# ЦЕОЛИТ-ИМИДАЗОЛЬНЫЕ КАРКАСЫ КАК ИННОВАЦИОННАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ ДОСТАВКИ ФИНГОЛИМОДА

А.А. Гарибян,<sup>1</sup> Н.Е. Кочкина<sup>1</sup>, О.А. Бутикова,<sup>1,2</sup> Агафонов М.А.,<sup>1</sup> Д.М. Пануев<sup>3</sup>,  
Е.С. Деягина,<sup>1,3</sup> И.В. Терехова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, ул. Академическая, д. 1, г. Иваново, 1153045, Российская Федерация; <sup>2</sup>Институт машиноведения им. А.А. Благонравова РАН, ул. Бардина, 4, Москва, 119334, <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет», ул. Ермака, д. 39, г. Иваново, 1153025, Российская Федерация  
e-mail: [nek@isc-ras.ru](mailto:nek@isc-ras.ru)

Финголимок представляет собой пероральный иммуномодулятор, одобренный для лечения ремиттирующего рассеянного склероза. Этот синтетический аналог природного иммуносупрессора мириоцина действует через модификацию рецепторов сфингозин-1-фосфата (S1P), что предотвращает миграцию лимфоцитов из лимфатических узлов в центральную нервную систему, тем самым снижая воспалительные процессы. Помимо применения в терапии аутоиммунных заболеваний, финголимок проявляет потенциал в лечении онкологических заболеваний, таких как лейкозы и лимфомы, а также как кардиопротекторное средство. Несмотря на значительные успехи в изучении механизма действия финголимод, разработка более эффективных и целевых лекарственных форм данного препарата остается актуальной задачей для современных научных исследований.

В настоящей работе предложены инновационные лекарственные формы финголимод в виде композиционных материалов на основе цеолит-имидазольных каркасов (ZIF). Данная технология открывает новые возможности для оптимизации фармакокинетических свойств препарата и повышения его терапевтической эффективности. ZIF характеризуются уникальным сочетанием высокой пористости и химической стабильности. При этом ряд ZIF являются биосовместимыми, что делает их перспективными носителями для создания управляемых систем доставки лекарственных веществ.

Для реализации поставленной задачи был выполнен скрининг различных типов ZIF с целью отбора наиболее подходящих для инкапсуляции финголимод. Кроме того, были изучены две основные стратегии получения систем ZIF-финголимок: формирование композитов на стадии синтеза ZIF и сорбция финголимод из раствора готовыми ZIF. Последний метод основан на способности пористой структуры ZIF поглощать финголимок из растворов, что обеспечивает контроль над количеством инкапсулированного препарата и его доступностью для последующего высвобождения.

В результате проведенного скрининга установлено, что наиболее перспективными для инкапсуляции финголимод являются ZIF-8 и ZIF-67. Выбор этих материалов обусловлен их стабильностью в водных и физиологических средах, биосовместимостью, а также оптимальными размерами частиц и пор, которые обеспечивают эффективное включение финголимод в структуру носителя.

Выполнена оптимизация методов формирования систем ZIF-финголимок. Полученные результаты позволили выявить наиболее перспективные условия для инкапсуляции финголимод и обеспечить его стабильность в составе нового лекарственного комплекса. Экспериментальные исследования показали высокую способность ZIF-8 и ZIF-67 к сорбции финголимод и его высвобождению при физиологических условиях. Далее планируется изучение токсикологической безопасности полученных композитов и оценка их эффективности *in vivo*, что позволит подтвердить пригодность разработанных систем для практического применения и оптимизировать режимы дозирования новой формы препарата.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-73-10085).

# ПОИСК ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНТИМИКРОБНЫХ АГЕНТОВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2-с]ХИНАЗОЛИНОВ

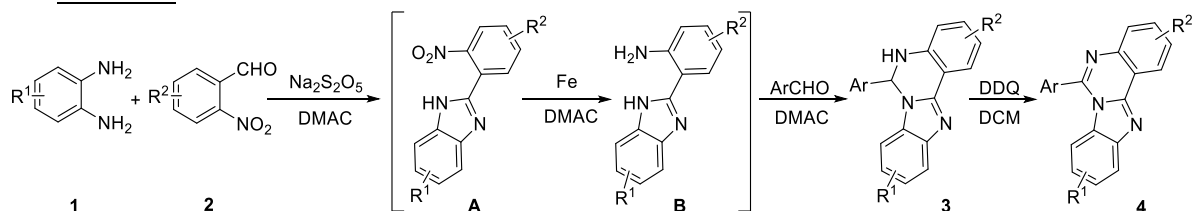
Е.В. Градова,<sup>1</sup> В.А. Алексеева,<sup>1</sup> Л.Ю. Нестерова,<sup>1,2</sup> М.Г. Учускин,<sup>1</sup> Е.Ю. Мендограло<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, ул. Букирева, д.15, г. Пермь, 614068, Российская Федерация; <sup>2</sup>Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, ул. Ленина, д.13А, г. Пермь, 614000, Российская Федерация; e-mail: [elizavetagradoval@psu.ru](mailto:elizavetagradoval@psu.ru)

В настоящее время основное внимание в исследованиях полиядерных азагетероциклов сосредоточено на изучении производных имидазо[1,2-с]хиназолинов как перспективных биологически активных соединений. Представители данного класса соединений проявляют выраженную противоопухолевую активность [1], а также демонстрируют антимикробные свойства [2]. Мы разработали метод синтеза производных 5,6-дигидробензо[4,5]имидазо[1,2-с]хиназолина **3**, основанный на восстановительной циклизации 2-(2-нитрофенил)-1Н-бензо[*d*]имидазола **A**, полученного *in situ*, с коммерчески доступными разнообразными альдегидами в присутствии карбонильного железа (Схема 1). Последующее окисление продуктов **3** привело к образованию их ароматических аналогов **4**.

Исследована антимикробная активность синтезированных соединений **3**, **4** в отношении штаммов микроорганизмов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; MRSA ATCC 43300, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Escherichia coli* ATCC 8739, *E. coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Mycobacterium smegmatis* ATCC 700084, *Candida albicans* ATCC 10231. Обнаружены соединения-лидеры, отличающиеся высокой антимикробной активностью.

Схема 1.



В докладе будут рассмотрены область применения и ограничения предложенного метода, показаны результаты исследований биологической активности синтезированных соединений.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№ 0750-2025-0010).

## Литература

- [1] X. Tai, D. Lin, Q. Liang // IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. – **2019**. – Vol. 252. – P. 1–4.
- [2] H.A. Hasan, E. Abdulmalek, T.A. Saleh, M.B. A. Rahman, K.B. Shaari, B.M. Yamin, K.W. Chan // J. Mol. Struct. – **2019**. – V. 1193. – P. 482-494.

# БОРСОДЕРЖАЩИЕ КВАНТОВЫЕ ТОЧКИ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ АГЕНТ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ: СОВМЕСТНОЕ ВЛИЯНИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ И АМИНОЛИГАНДОВ НА ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

***Е.Д. Грибова<sup>1</sup>, Е.А. Сидоров<sup>1</sup>, И.Н. Фадейкина<sup>1</sup>, П.П. Гладышев<sup>1</sup>, Ю.В. Туманов<sup>2</sup>***

*<sup>1</sup>Государственный университет «Дубна», ул. Университетская 19, г. Дубна, 141982, Российская Федерация; <sup>2</sup>Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Новосибирская область, 630559, Российская Федерация; e-mail: [elena\\_g67@mail.ru](mailto:elena_g67@mail.ru)*

Создание новых ускорителей нейтронов [1] дало импульс развитию технологии бор-нейтронозахватной терапии рака (БНЗТ), которая является перспективной альтернативой химиотерапии [2]. Однако, наряду с созданием компактных источников тепловых нейтронов, основным ограничением для применения БНЗТ, является отсутствие селективных агентов для доставки препаратов к раковым клеткам, содержащих большое количество атомов  $^{10}\text{B}$ . В настоящее время существует только два клинически одобренных препарата для БНЗТ: борфенилаланин (ВРА) и боркапнат натрия (BSH). Основные сложности, возникающие при использовании данных препаратов, связаны с их доставкой в опухолевую ткань в необходимом для терапии количестве – 20-50 мкг  $^{10}\text{B}$  на 1 грамм раковых клеток [3]. В связи с этим использование борсодержащих квантовых точек (БКТ), обладающих уникальными флуоресцентными свойствами, которые помимо терапевтической составляющей обуславливают потенциальную возможность неинвазивной визуализации распределения препарата в организме, в качестве агентов для БНЗТ является перспективным инновационным направлением.

Были разработаны методы синтеза и допирования БКТ (квантовых точек нитрида бора и борных квантовых точек), изучена зависимость их спектральных свойств в зависимости от условий синтеза и используемых реагентов. В качестве растворителей использовали воду, этанол и диметилформамид. Для образцов БКТ/Растворитель характерна зависимость положения полосы испускания от длины волны возбуждения, что может быть связано с модификацией поверхности наночастиц молекулами растворителя. В данной работе также исследовано влияние функционализации БКТ мочевиной, тиомочевиной, о-фенилендиамином и *n*-фенилендиамином на их флуоресцентные свойства. Показано, что путем функционализации БКТ различными аминлигандами возможно гибко настраивать положение полосы испускания флуоресценции от 450 до 612 нм.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (Государственное задание № 124110600041-0 Конъюгаты борсодержащих квантовых точек с биовекторами для диагностики и бор-нейтронозахватной терапии поверхностных злокачественных опухолей).*

## Литература

- [1] Taskaev S. et al. Neutron Source Based on Vacuum Insulated Tandem Accelerator and Lithium Target: 5 // Biology. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. 2021. Vol. 10, № 5. P. 350.
- [2] Monti Hughes A., Hu N. Optimizing Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) to Treat Cancer: An Updated Review on the Latest Developments on Boron Compounds and Strategies: 16 // Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute. 2023. Vol. 15. № 16. P. 4091.
- [3] Oloo S.O., Smith K.M., Vicente M. da G.H. Multi-Functional Boron-Delivery Agents for Boron Neutron Capture Therapy of Cancers // Cancers (Basel). 2023. Vol. 15. № 13. P. 3277.

# РАЗРАБОТКА МЕТОДА ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНТЕРМЕДИАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЯМР КОНТРОЛЯ

Горьковая К.С.,<sup>1</sup> Абзианидзе В.В.<sup>1</sup>, Богаченков А.С.<sup>1</sup>, Супонина Д.С.<sup>1</sup>, Криворотов Д.В.<sup>1</sup>,  
Бородина М.О.<sup>1,2</sup>

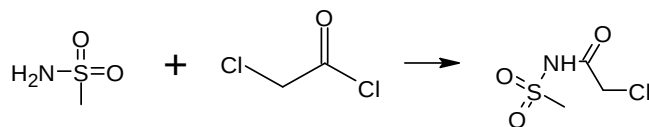
ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Всеволожский м.р.-н, Кузьмоловское г.п., гп Кузьмоловский, ул. Заводская, зд. 6/2, корп. 93, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский просп., 24-26/49, Санкт-Петербург, Российская Федерация; e-mail: [kristinagork@gmail.com](mailto:kristinagork@gmail.com)

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — орфанное (редкое) заболевание, при котором повышается кровяное давление в легочных артериях и артериолах [1]. При отсутствии лечения повышенное сопротивление сосудов лёгких в конечном итоге приведёт к правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти. По самым низким оценкам распространённость ЛАГ составляет 15 случаев на миллион взрослых.

Селексипаг — единственный в мире одобренный представитель нового класса пероральных препаратов, агонистов IP-рецепторов простаглицина для лечения ЛАГ [2]. По одной из стратегий синтеза селексипага в качестве интермедиата используется 2-хлор-N-(метилсульфонил)ацетамид, синтез которого был воспроизведен по патенту [3] (Схема 1). Для контроля реакции его получения был предложен метод ЯМР, так как целевой продукт не детектируется на МС-спектре. Кроме того, методы ТСХ и ВЭЖХ также не позволяют проводить оперативный контроль реакции, в связи с отсутствием светящихся в УФ-свете групп.

## Схема 1.



Апробация методики [3] показала низкий выход целевого продукта, в связи с чем был произведен подбор новых условий синтеза 2-хлор-N-(метилсульфонил)ацетамида, с использованием метода ЯМР для оперативного контроля реакции (Рисунок 1).

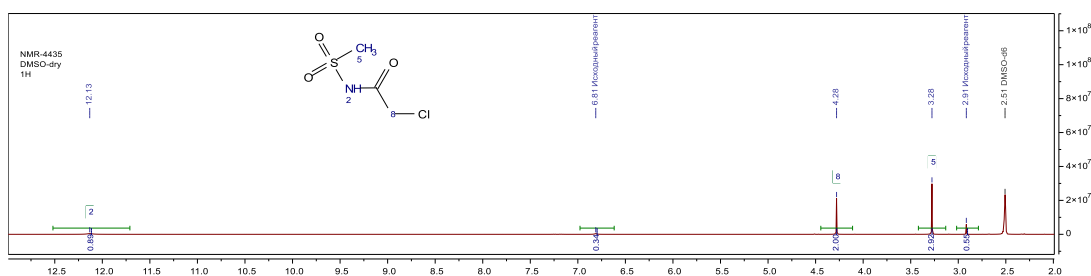


Рисунок 1. <sup>1</sup>H NMR-спектр 2-хлор-N-(метилсульфонил)ацетамида

Таким образом, метод ЯМР-контроля позволил получить 2-хлор-N-(метилсульфонил)ацетамид с чистотой 84%, который в дальнейшем успешно использовали в синтезе селексипага.

## Литература

- [1] С. Н. Авдеев С. Н. //Практическая пульмонология. 2011. №. 2. С. 5-11.
- [2] Н. В. Ильин, К. И. Иванов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. Т. 18. № 6. С. 80-87.
- [3] Патент № 2017029594 Индия, МПК А61К 31/4965 (2006.01), С07В241/20 (2006.01). Processes for preparation of selexipag and its amorphous form : № WO/2017/029594A1 заявл. 12.08.2016 :опубл.23.02.2017



# 16-ЧЛЕННЫЕ МАКРОЛИДЫ АВЕРМЕКТИНОВОГО ТИПА: ИСТОЧНИК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ФАРМСУБСТАНЦИЙ

Джафаров М.Х.<sup>1</sup>, Денисенко Т.Е.<sup>1</sup>, Османов Ю.И.<sup>2</sup> Заварзин И.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина; <sup>2</sup>Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; <sup>3</sup>Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН; e-mail: [mxdl23@mail.ru](mailto:mxdl23@mail.ru)

16-членные макролиды авермектинового типа – авермектины, мильбемицины, немадектины, мелингмидин и другие подобные метаболиты различных видов стрептомицетов, а также их полусинтетические аналоги (рис. 1) нашли широкое применение как противопаразитарное средство в практической ветеринарии, медицине и сельском хозяйстве [1]. Фармацевтические субстанции данного класса обладают также противоопухолевым, противовирусным, антибактериальным, антиалкогольным и другими ценными свойствами. При этом фармакологические эффекты отдельных представителей подвержены значительным изменениям в зависимости от структурной модификации [2].

Нами получено несколько серий модифицированных природных макролидов авермектинового типа – сложные эфиры, амиды, оксими, морфолиновые и другие производные, в том числе содержащие смешанные фармакофорные группы. В результате проведенных биологических исследований *in vitro* отобраны соединения с рабочими названиями С-1.24 и С-4.24 (рис. 1) для дальнейших испытаний.

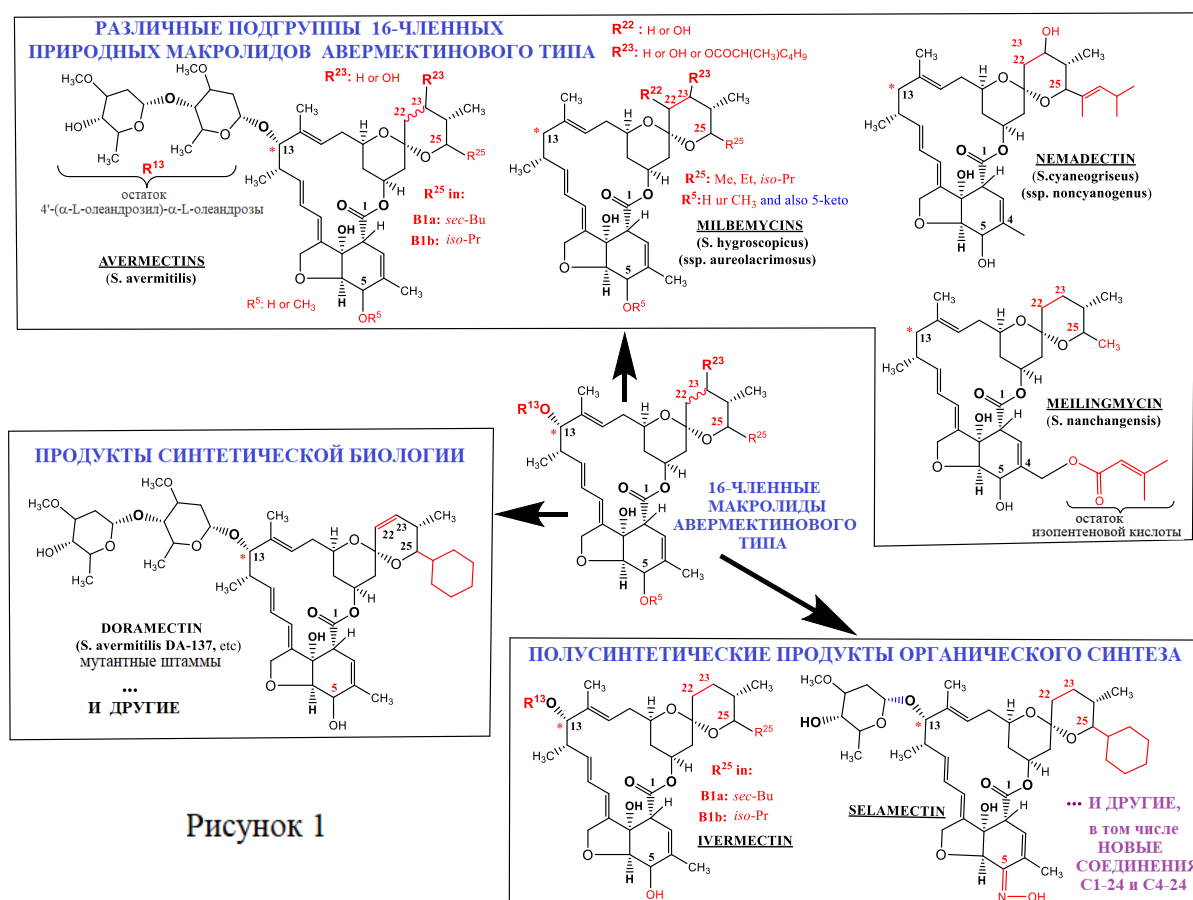


Рисунок 1

## Литература

- Xiang C., Cen Y.K., Yi Y.L., Zhang L.L., Xue YP, Zheng Y.G. // J. Agric. Food Chem. 2025, 73(3):1757-1774.
- Menchikov L.G., Dzhaferov M.Kh., Zavarzin I.V. // Russ. Chem. Rev., 2022, 91, RCR5051.

# ПОЛИСЛОЙНЫЕ МУКОАДГЕЗИВНЫЕ ПАТЧИ ДЛЯ ОРОМУКОЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ КЛОБЕТАЗОЛА ПРОПИОНАТА

**Н.В. Дубашинская<sup>1</sup> В.А. Петрова,<sup>1</sup> М.А. Белявская<sup>2</sup>, К.С. Гилевская<sup>2</sup>, Ю.А. Скорик<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – Институт высокомолекулярных соединений, Большой проспект ВО, д. 31, г. Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ГНУ «Институт химии новых материалов НАН Беларуси», ул. Ф. Скорины, д.36, Минск, Республика Беларусь  
e-mail: [dubashinskaya@gmail.com](mailto:dubashinskaya@gmail.com)

Полислойные патчи представляют собой перспективную модифицированную лекарственную форму для оромукозальной доставки местных кортикостероидов. Включение кортикостероидов в полислойную систему, состоящую из защитного водонерастворимого слоя и биополимерного слоя с лекарственным препаратом, способствует улучшению их биофармацевтических свойств за счет однонаправленного и контролируемого высвобождения лекарственного средства. Это включает повышение местной биодоступности препарата и снижение системной токсичности. Слой на основе природных полимеров обеспечивает высокие мукоадгезивные свойства патчей, что увеличивает время пребывания препарата на слизистой оболочке полости рта [1]. Целью данной работы была разработка полислойных патчей для потенциального оромукозального применения, состоящих из защитной подложки на основе полидиметилсилоксана (PDMS), основного слоя на основе биополимеров хитозана/желатина (CS/G) с включением клобетазола пропионата и мукоадгезивного полисахаридного слоя поликислоты (гиалуроновой кислоты или каррагинана). Исследование механических свойств модельных полимерных пленок CS/G в различных массовых соотношениях (3:1, 1:1, 1:3) показало, что с увеличением содержания желатина механическая прочность пленок возрастала с  $124 \pm 2$  до  $157 \pm 3$  МПа, что связано с взаимодействием двух полимеров. Состав с массовым соотношением CS/G (1:3) обеспечил оптимальные прочностные свойства пленки и высокое водоудержание, поэтому был выбран для нанесения на подложку из PDMS. Получение структурированных пористых подложек PDMS с размером пор до 250 мкм проводили шаблонным методом с выщелачиванием наполнителя (частиц сахарозы). В качестве адгезионного слоя между PDMS основой и последующими компонентами патча использовали желатин, что позволило снизить краевой угол смачивания с  $130^\circ$  до  $80^\circ$ . Нанесение слоя поликислоты на поверхность пленки CS/G привело к образованию полиэлектролитного слоя [2], который регулировал скорость высвобождения клобетазола пропионата. Исследование высвобождения препарата показало, что из полимерного слоя CS/G клобетазола пропионат высвобождался полностью за 2 часа (фосфатный буфер, pH 6,8,  $37^\circ\text{C}$ ), в то время как патчи, покрытые слоем каррагинана или гиалуроновой кислоты, обеспечивали высвобождение 60% и 80% препарата за 4 часа соответственно. Таким образом, разработанные полислойные патчи представляют значительный интерес для биомедицинского применения в качестве оромукозальной системы доставки местных кортикостероидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке совместного гранта Санкт-Петербургского научного фонда (проект № 23-РБ-03-07) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект № X24СП6Г-001).

## Литература

- [1] N.V. Dubashinskaya, Y.A. Skorik // International Journal of Molecular Sciences. – **2022**. – Vol. 23. – №. 21. – P. 12980.  
[2] V. Petrova et al. // Crystallography Reports. – **2016**. – Vol. 61. – №. 21. – P. 945-953.

# НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ РЕАКЦИЙ ГЛИКИРОВАНИЯ И ОКИСЛЕНИЯ, РАЗРАБАТЫВАЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВ С ПРОТИВОФИБРОЗНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

К.И. Жукова<sup>1</sup>, У.М. Ибрагимова<sup>1</sup>, Н.В. Валуйский<sup>1</sup>, С.А. Сорокина<sup>1</sup>, В.Р. Райберг<sup>1</sup>,  
Д.К. Дерягин<sup>1</sup>, И.С. Ухоренко<sup>1</sup>, Ф.И. Зубков<sup>2</sup>, Р.А. Литвинов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НЦИЛС, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 400131, Волгоград, площадь Павших  
Борцов, 1

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, 117198, г. Москва,  
ул. Миклухо-Маклая, 6.

e-mail: zhukovaksenia11@gmail.com

Оксидативный стресс, возникающий из-за избытка свободных радикалов и недостаточной антиоксидантной защиты, является важным фактором в запуске патобиохимических процессов в организме. Он усиливает гликирование (гликооксидацию), что ведет к образованию конечных продуктов гликирования (КПГ) [1]. Эти разнообразные молекулы, нарушают нормальное функционирование клеток и тканей, что способствует развитию фиброза. Фиброз — это патологическое разрастание соединительной ткани в органах, которое может привести к утолщению и рубцеванию тканей, нарушая их нормальную функцию. В результате повреждения клеток активируются фибробласты, которые начинают избыточно производить коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса [2].

Поскольку существует связь между оксидативным стрессом и процессом гликирования, антигликирующее действие часто рассматривается как эквивалентное антиоксидантному. Выявить некоторые ключевые продукты гликирования и оксидации можно с помощью спектрофлуориметрии на длинах волн возбуждения/испускания 440/520 нм. [3].

На основе результатов, полученных в ходе предварительного квантово-химического прогнозирования целевой активности, была синтезирована серия из 200 соединений, содержащих фрагмент  $\gamma$ -бутиролактама. Результаты скрининга показали, что наибольшую ингибирующую активность в отношении реакции гликирования проявляют соединения из групп пирроло[3,4-с]пиридинов, изоиндоло[2,1-а]хинолинов [4], бензотиено[2,3-*f*]изоиндолов [5] и фуρο[2,3-с]пирролов [6].

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и Администрации Волгоградской области № 24-24-20112, <https://rscf.ru/project/24-24-20112/>*

## Литература

1. Moldogazieva N.T., Mokhosoev, I.M., Mel'nikova, T.I. et al.// Oxidative medicine and cellular longevity – **2019**, 3085756.
2. Zhao, M., Wang, L., Wang, M. et al. // Sig Transduct Target Ther 7. – **2022**. – P.206.
3. Р.А. Литвинов, У.М. Ибрагимова, Н.В. Валуйский, К.И. Жукова, С.А. Сорокина // Сборник тезисов XXIV съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. – Санкт-Петербург, **2023**. – С. 288-289.
4. Varlamov A.V., Boltukhina E.V., Zubkov F.I.// J. Heterocycl. Chem. – **2006**. – P.1479–1495.
5. Antonova A.S., Vinokurova M.A., Kumandin P.A. et al.// Molecules. – **2020**. – P.5379.
6. Yakovleva, E.D., Shelukho, E.R., Nadirova M.A. et al.// Org. Biomol. Chem. – **2024**. –P.2643–2653.

# ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НИТРОЗАМИНОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ И ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ ЛОЗАРТАН

*М.Д. Шачнева,<sup>1</sup> Т.И. Алюшина,<sup>1</sup> Е.В. Загладкина,<sup>1</sup> Е.И. Савельева,<sup>1</sup>  
Ф.Р. Гареева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека, 188663, Ленинградская область, м.р-н Всеволожский, г.п. Кузьмолоское, ул. Заводская, зд. 6/2, корп.№93; <sup>2</sup>ООО «Гротекс», 195279, г. Санкт-Петербург, Индустриальный пр., 71 корп. 2, литера А; e-mail: e\_v\_zagladkina@mail.ru

Загрязнение фармацевтических субстанций (ФС) и лекарственных препаратов (ЛП) нитрозаминами является глобальной проблемой фармацевтической промышленности и здравоохранения. Нитрозамины – высокотоксичные органические соединения, обладающие сильными гепатотоксическими, канцерогенными и мутагенными свойствами. Загрязнение ФС и ЛП нитрозаминами происходит в процессе производства и синтеза из примесей, присутствующих в ФС, а также в процессе хранения и под действием высоких температур. При разработке и регистрации ЛП, содержащего в качестве действующего вещества ФС лозартан, по требованию Министерства здравоохранения Российской Федерации в спецификацию на ФС и готовую продукцию необходимо было включить показатель «Нитрозамины»: N-нитрозодиметиламин (НДМА), N-нитрозодиэтиламин (НДЭА) и N-нитрозо-N-метил-4-аминомасляную кислоту (НМАК).

Целью настоящей работы была разработка и валидация методики определения НДМА, НДЭА и НМАК в ФС и ЛП лозартан методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием высокого разрешения (ВЭЖХ-МС/МС ВР).

Объектами исследования были ФС лозартан и таблетки, покрытые пленочной оболочкой, лозартан+гидрохлортиазид. Валидационные параметры методики, условия хроматографического разделения и масс-спектрометрического детектирования оценивали путем анализа стандартных растворов НДМА, НДЭА и НМАК, а также бланковых образцов ФС и ЛП с внесением стандартных растворов аналитов в различных концентрациях. Определение нитрозаминов проводили методом ВЭЖХ-МС/МС ВР.

В результате проведенных исследований оптимальным растворителем для извлечения нитрозаминов из образцов ФС и ЛП был выбран ацетонитрил. Экстракты были стабильны в течение 24 ч в условиях хранения в автодозаторе. На профиле хроматограмм холостой пробы, экстрактов плацебо, ФС и таблеток в области регистрации аналитов посторонних сигналов не наблюдалось. Относительное среднее квадратическое отклонение площадей пиков НДМА, НДЭА и НМАК, рассчитанное для шести хроматограмм стандартных растворов аналитов и экстрактов из бланковых образцов ФС и ЛП с внесением нитрозаминов в различных концентрациях, не превышало 20 %. Для учета влияния матричного фактора количественную оценку содержания нитрозаминов в образцах ФС и ЛП лозартан проводили по градуировочной характеристике, построенной по результатам анализа экстрактов из матрицы с внесением аналитов. Линейный диапазон методики определения НДМА, НДЭА и НМАК в стандартных растворах, субстанции лозартан и таблетках лозартан+гидрохлортиазид составил 1-5 нг/мл или 0,01-0,05 мкг/г субстанции.

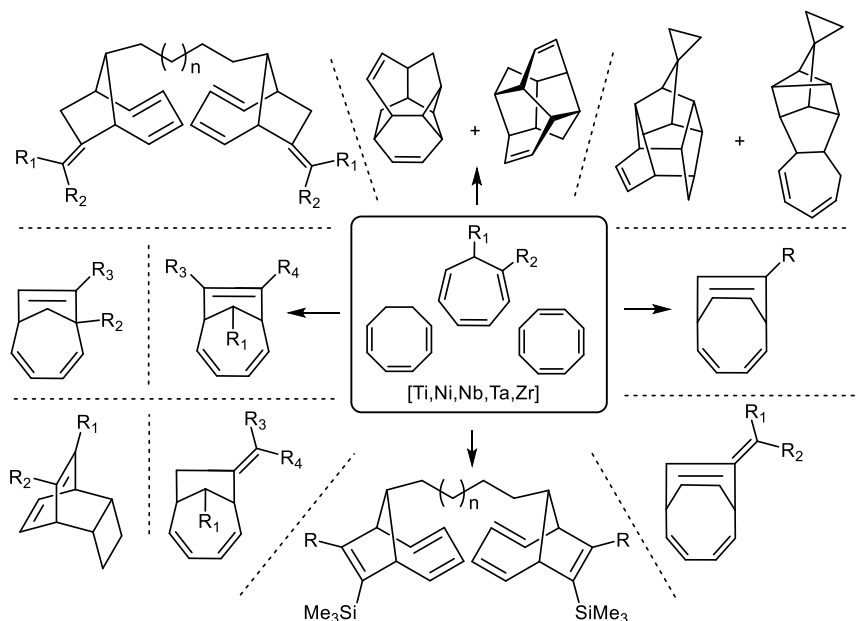
# СИНТЕЗ ПРАКТИЧЕСКИ ВАЖНЫХ МОСТИКОВЫХ КАРБОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ КАТАЛИТИЧЕСКОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ ЦИКЛОГЕПТАТРИЕНОВ И ЦИКЛООКТАТРИ(ТЕТРА)ЕНОВ

Г.Н. Кадикова

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, просп. Октября, 141, г. Уфа, 450075,  
Российская Федерация;  
e-mail: [Kad.Gulnara@gmail.com](mailto:Kad.Gulnara@gmail.com)

Разработка реакций каталитического циклоприсоединения с получением мостиковых би-, три- и полициклических соединений является одним из наиболее актуальных направлений органического синтеза, ввиду их высокой распространенности в составе большого числа биологически активных веществ и лекарственных препаратов [1]. В развитие данных исследований нами созданы эффективные одnoreакторные методы синтеза различных классов ранее неописанных мостиковых карбоциклов на основе реакций циклоприсоединения 1,3,5-циклогептатриенов и 1,3,5,(7)-циклооктатри(тетра)енов, катализируемых комплексами переходных металлов [1-3] (Схема 1).

Схема 1.



В результате проведенных исследований нами получен широкий спектр замещенных бицикло[4.2.1]нонади(три)енов, бис(бицикло[4.2.1]нонади(три)ен)алканов, бицикло[4.2.2]декатри(тетра)енов, трицикло[4.2.2.0<sup>2,5</sup>]дека-7,9-диенов, многие из которых проявили высокую противоопухолевую активность *in vitro* в отношении различных линий опухолевых клеток [2, 3].

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (№ FMRS-2025-0047).

## Литература

- [1] В.А. Дьяконов, Г.Н. Кадикова, У.М. Джемилев // Успехи химии. – **2018**. – Т. 87. – Р. 797-820.
- [2] V.A. D'yakov, G.N. Kadikova, R.N. Nasretdinov, L.U. Dzhemileva, U.M. Dzhemilev // J. Org. Chem. – **2019**. – Vol. 84. – Р. 9058-9066.
- [3] V.A. Dyakov, G.N. Kadikova, L.U. Dzhemileva, G.F. Gazizullina, I.R. Ramazanov, U.M. Dzhemilev // J. Org. Chem. – **2017**. – Vol. 82. – Р. 471-480.

# ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПИНЦЕРНЫХ КОМПЛЕКСОВ Pd(II) S,N,N-ТИПА С ТИОФОСФОРИЛЬНОЙ ДОНОРНОЙ ГРУППОЙ

А.А. Калашиникова,<sup>1</sup> Д.В. Алексанян,<sup>1</sup> Е.Ю. Рыбалкина,<sup>2</sup> В.А. Козлов<sup>1</sup>

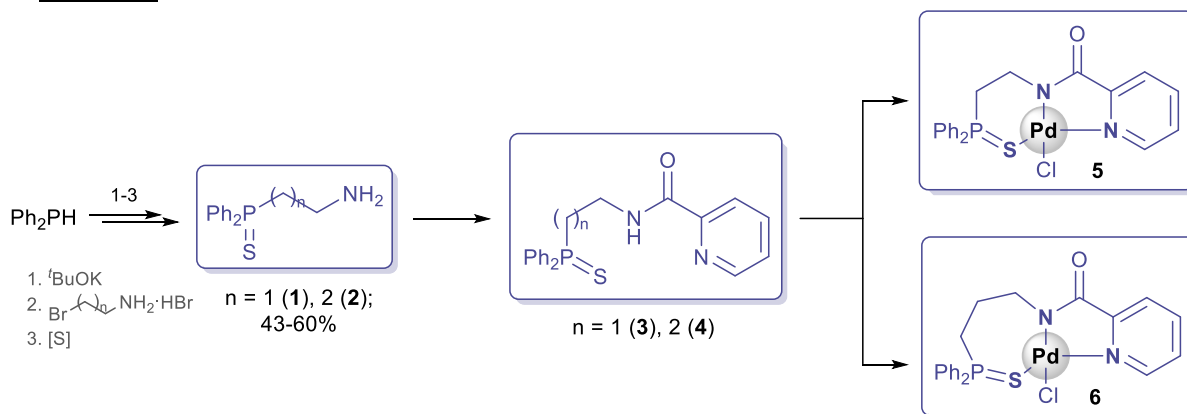
<sup>1</sup>Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1, г. Москва, 119334, Российская Федерация; <sup>2</sup>НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, Каширское шоссе, д. 23, г. Москва, 115478, Российская Федерация;  
e-mail: [ma@ineos.ac.ru](mailto:ma@ineos.ac.ru)

В современной химиотерапии опухолевых заболеваний препараты на основе соединений Pt(II) занимают одну из лидирующих позиций. Однако, несмотря на высокую эффективность, их применение часто влечет за собой серьезные побочные эффекты, угрожающие здоровью и жизни пациентов. Для решения этой проблемы в качестве альтернативы исследуют комплексы других переходных металлов, например, Pd(II), на основе которых могут быть созданы новые, более эффективные и селективные противоопухолевые агенты.

Фосфорсодержащие амины являются одними из самых востребованных и часто используемых билдинг-блоков в медицинской химии, в то время как их тиоаналоги остаются малоизученными, что связано с отсутствием удобных методов синтеза подобных фосфорорганических производных.

Нами был разработан удобный и легко масштабируемый подход к синтезу  $\beta$ - и  $\gamma$ -(аминоалкил)замещенных фосфинсульфидов (Схема 1). Тиофосфорилированные амины **1** и **2** были использованы в качестве ключевых предшественников для получения новых представителей неклассических пинцерных лигандов ряда функционализированных карбоксамидов. Соединения **3** и **4** легко претерпевали прямое циклометаллирование при взаимодействии с бис(бензонитрильным) комплексом хлорида палладия(II), образуя комплексы S,N,N-типа **5** и **6** с высокими выходами.

Схема 1.



Первичная оценка цитотоксичности палладоциклов **5** и **6** на клетках различных солидных и гемопоэтических опухолей выявила в целом высокий уровень их активности, сопоставимый с эффективностью эталона – цисплатина. Важным преимуществом исследуемых соединений по сравнению с клинически используемым препаратом стала более низкая токсичность в отношении неопухолевых клеток (HEK293, HBL100). При этом была обнаружена четкая зависимость эффективности действия палладоциклов от длины тиофосфорильной координационной «руки», обусловленная изменением лабильности S,N,N-лигандной системы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-10044).



# СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПАЛЛАДОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ АМИДОВ С ФОСФОРНЫМИ ОСТАТКАМИ

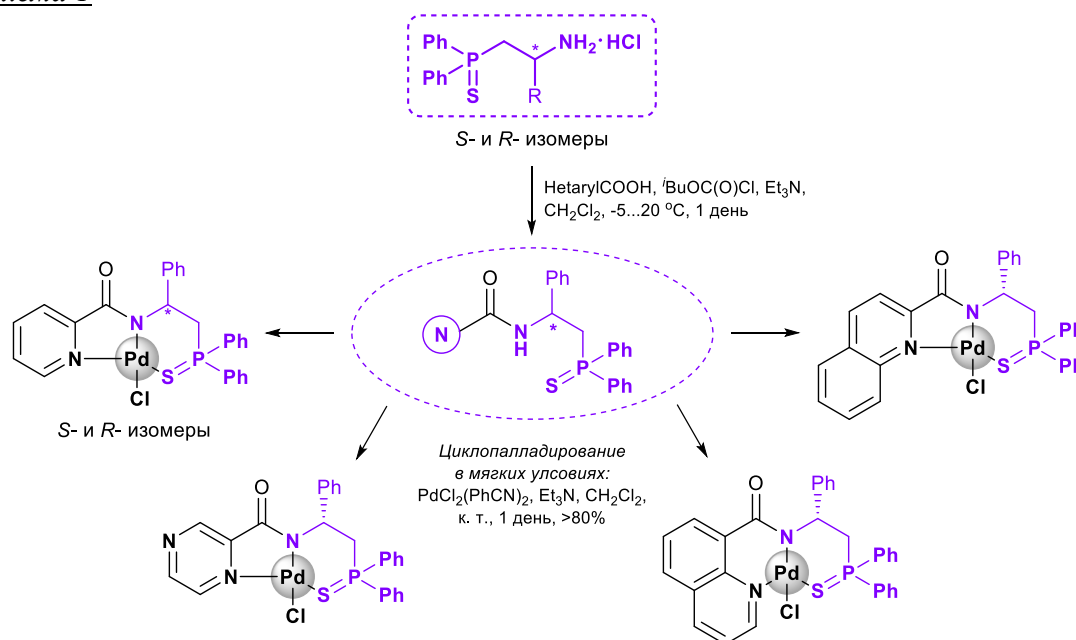
А. Ю. Катранова<sup>1,2</sup> Д. В. Алексанян,<sup>1</sup> Е. Ю. Рыбалкина,<sup>3</sup> В. А. Козлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, ул. Вавилова 28, стр. 1, г. Москва, 119334, Российская Федерация; <sup>2</sup>Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Миусская пл. 9, г. Москва, 125047, Москва, Российская Федерация; <sup>3</sup>НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина, Каширское шоссе 23, г. Москва, 115478, Российская Федерация; e-mail: [akatanova02@mail.ru](mailto:akatanova02@mail.ru)

На протяжении нескольких последних десятилетий комплексы переходных металлов интенсивно исследуют в качестве потенциальных терапевтических и диагностических средств, в частности – противоопухолевых агентов. Особое внимание уделяют соединениям Pd(II) – ближайшего аналога платины, комплексы которой прочно вошли в клиническую практику. Перспективным классом потенциальных противоопухолевых агентов являются неклассические пинцерные комплексы Pd(II) на основе функционализированных амидов, среди которых недавно нами были обнаружены производные с высокой цитотоксической активностью.

В качестве удобных базовых блоков для получения серии новых функционализированных амидов были использованы β-(аминоалкил)замещенные фосфинсульфиды (Схема 1). Синтез лигандов был легко осуществлен при использовании конденсирующего агента – изобутилхлорформиата, при этом в качестве кислотной компоненты были выбраны N-гетероциклические карбоновые кислоты для обеспечения полулабильной координации ионов Pd(II). Полученные амиды гладко подвергались прямому циклопалладированию в мягких условиях, приводя к образованию целевых комплексов пинцерного типа с высокими выходами.

Схема 1



Большинство полученных палладоциклов проявило высокий уровень цитотоксичности по отношению к клеткам различных опухолевых линий человека. В докладе будут подробно обсуждены особенности зависимостей «структура–активность».

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-10044).

# СИНТЕЗ И СВОЙСТВА МИКРОГЕЛЕЙ $\text{Cu}^{2+}$ –АЛЬГИНАТ С ВКЛЮЧЕННЫМИ 7-БЕНЗИЛИДЕНОГИДРАЗИНО-8-ОКСИХИНОЛИНАМИ

***Козьменко Я.В.<sup>1,2</sup>, Сольев П.Н.<sup>1</sup>, Ревтович С.В.<sup>1</sup>, Спиридонов В.В.<sup>2</sup>***

<sup>1</sup>Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН, ул. Вавилова, 32, г. Москва, 119991, Российская Федерация, <sup>2</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, тер. Ленинские Горы, 1, стр. 3, 119991, Российская Федерация, e-mail: yrko2002@gmail.com

Нашей научной группой были синтезированы аналоги АВХ464 – кандидата в ингибиторы функции белка ВИЧ Rev. АВХ464 является first-in-class препаратом, прошедшим вторую стадию клинических испытаний. Проблема веществ данного ряда – их низкая водорастворимость. Данный недостаток затрудняет противовирусные испытания новых кандидатов в препараты.

В качестве решения проблемы было предложено включение исследуемых соединений в водорастворимые полимерные носители. Альгинат способен образовывать микрогели путем катионной сшивки, а в их полость возможно включение действующего вещества (Рис.1.В). Нами был осуществлен синтез микрогелей с полученными производными хинолина (Рис.1.А.). Для доказательства неизменности структуры активного вещества после включения в полимер были зарегистрированы спектры ЯМР, для качественной характеристики полученной структуры микрогеля с включенным веществом были зарегистрированы ИК-спектры (Рис.1.С). Результаты спектральных анализов доказали, что после включения в гель в структуре реализуются новые электростатические взаимодействия, при этом сама активная форма остается неизменной.

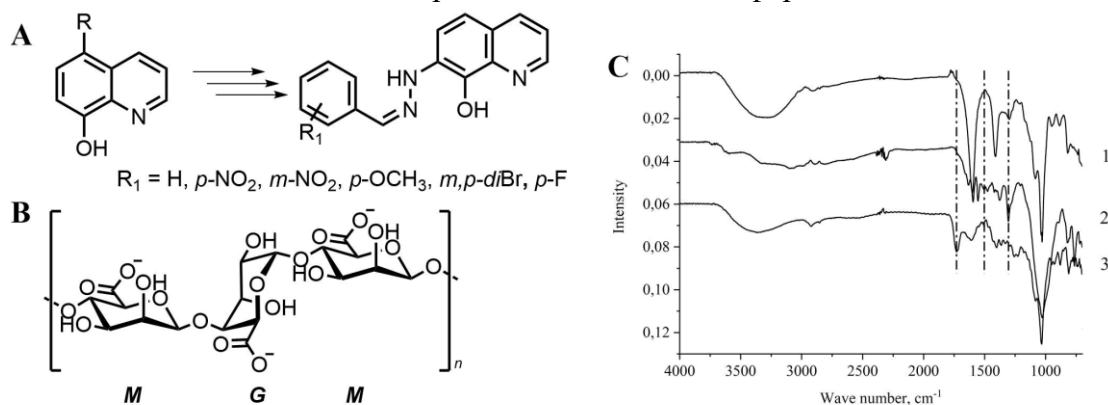


Рис.1. **А** – производные хинолина, **В** – структура альгината, **С** – ИК-спектры образцов: 1 – исходного вещества, 2 – альгинатного микрогеля, 3 – вещества, включенного в микрогель.

Количественное определение содержания исследуемых веществ в микрогелях осуществлялось методом спектрофотометрии. Используя подготовленную калибровочную шкалу, определялась концентрация активного вещества в гелях. Полученное значение массового содержания близко к теоретическому, что доказывает эффективность данного метода.

Исследуемые вещества были протестированы на предмет противовирусной, противогрибковой, противобактериальной активностей, а также цитотоксичности.

*Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ (№20-74-10121-П).*

# ДЕЙСТВИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ НА ФИБРОБЛАСТЫ ЧЕЛОВЕКА: ПОЯВЛЕНИЕ СЕНЕСЦЕНТНОГО ФЕНОТИПА

Н.Д. Кондратенко,<sup>1,2</sup> Р.А. Зиновкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119992 Москва, Россия;* <sup>2</sup> *Факультет биоинженерии и биоинформатики, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119992 Москва, Россия; e-mail: nataliadkon@gmail.com*

С момента своего открытия антибиотики остаются незаменимыми лекарственными средствами для борьбы с бактериальными инфекциями. Фторхинолоны – синтетические антибиотики широкого спектра действия, которые, несмотря на свою клиническую эффективность, могут в редких случаях вызывать тяжелые побочные эффекты, к которым относятся различные патологии соединительных тканей. В данной работе было исследовано действие трех наиболее используемых антибиотиков группы фторхинолонов: ципрофлоксацина, моксифлоксацина и левофлоксацина, на первичную культуру фибробластов человека. Была определена выживаемость фибробластов при длительной инкубации с фторхинолонами. Субтоксичные концентрации левофлоксацина и моксифлоксацина уменьшали относительное количество митохондриальной ДНК у фибробластов человека, в то время как инкубация с ципрофлоксацином не приводила к таким изменениям. Кроме того, было показано, что ципрофлоксацин вызывает увеличение размера клеток и аутофлуоресценции, что типично для состаренных, сенесцентных клеток. Фторхинолоны разнонаправленно изменяли уровень экспрессии цитокинов воспаления *IL-1b*, *IL-6* и *CXCL2*. Полученные данные могут помочь объяснить механизмы токсичности фторхинолонов, широко используемых в медицинской практике.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект №25-24-00307.

# МЕПРИНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ПРИ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА СЕРДЦА И ПОЧЕК

*Д.А. Чепурнова, Е.В. Самойлова, А.А. Коротаева*

*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*

Внеклеточный матрикс (ВМ) является основой клеточного микроокружения, обеспечивающей структурную поддержку органов и тканей. Нарушение динамичной структуры ВМ может приводить к опасным для жизни патологическим состояниям. Избыточная генерация коллагенов ВМ связана с интерстициальным фиброзом и ухудшением функции почек [1]. Реорганизация белков ВМ миокарда способствует снижению сократительной способности сердечной мышцы, развитию кардиомиопатии и сердечной недостаточности [2]. Основным процессом при ремоделировании ВМ является расщепление его компонентов. Деградация белков ВМ опосредована различными металлопротеиназами, одними из которых являются меприны. Мы предположили, что изменение активности мепринов будет влиять на структурную организацию ВМ различных тканей и органов.

Целью работы было изучение влияния ингибирования активности мепринов на экспрессию генов белков ВМ в почках и сердце крыс с эндотоксемией.

Исследование проводили на половозрелых самцах крыс линии Sprague-Dawley массой 200-250 г. Эндотоксемию моделировали путем внутривенного введения бактериального липополисахарида (ЛПС) в дозе 10 мг/кг. Ингибитор меприна Актинонин вводили в хвостовую вену в дозе 10 мг/кг через 3 часа после введения ЛПС. Животных наркотизировали через 24 часа после начала эксперимента и выделяли у них сердце и почки. Количественный анализ экспрессии генов коллагена I, коллагена III, коллагена IV, фибронектина, меприна  $\alpha$  и меприна  $\beta$  в этих органах проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

В почках животных контрольной группы выявлена экспрессия как меприна  $\alpha$ , так и меприна  $\beta$ . Причем меприн  $\alpha$  экспрессировался в большей степени, чем меприн  $\beta$ . В ткани сердца интактных крыс экспрессия меприна  $\alpha$  была низкой, а экспрессия меприна  $\beta$  не детектировалась.

Через 24 часа после введения ЛПС экспрессия меприна  $\alpha$  в почках значительно увеличилась, в то время как уровень экспрессии меприна  $\beta$  вырос незначительно. В ткани сердца эндотоксемия вызвала незначительное усиление экспрессии меприна  $\alpha$ .

Введение Актинонина вызвало значительное понижение экспрессии обеих субъединиц меприна в почечной ткани. В ткани сердца наблюдалось небольшое уменьшение экспрессии меприна  $\alpha$ .

У крыс с эндотоксемией, по сравнению с интактными животными, значительно усилилась экспрессия генов белков ВМ, таких как коллаген I, коллаген III, коллаген IV и фибронектин в почках. В ткани сердца отмечалось повышение экспрессии генов коллагенов III и IV типов. Введение Актинонина привело к замедлению экспрессии исследуемых генов белков интерстиция как в сердечной, так и в почечной тканях.

Таким образом, ингибирование мепринов при эндотоксемии может препятствовать дальнейшему прогрессированию патологического процесса во ВМ сердца и почек.

## Литература

- [1] Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. // Nat Rev Mol Cell Biol. 2014; 15(12): 786–801.
- [2] Kim H.E., Dalal S.S., Young E., Legato M.J., Weisfeldt M.L., D'Armiento J. Disruption of the myocardial extracellular matrix leads to cardiac dysfunction. // J Clin Invest. 2000; 106(7): 857–866.

# ПОЛИМЕРНЫЕ КОНЬЮГАТЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОЙ И ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ПЕПТИДНОГО АНТИБИОТИКА-КОЛИСТИНА

М.А. Степанова,<sup>1</sup> Т.С. Егорова,<sup>2</sup> М.Л. Левит,<sup>1</sup> Ю.А. Нащекина,<sup>3</sup> Т.С. Салль,<sup>4</sup>  
Е.В. Демьянова,<sup>2</sup> Ю.А. Скорик,<sup>1</sup> Е.Г. Коржикова-Влах<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИЦ «Курчатовский институт» - ПИЯФ – ИВС, Большой пр. ВО, д. 31, г. Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация; <sup>2</sup>Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов ФМБА России, ул. Пудожская, д. 7, г. Санкт-Петербург, 197110, Российская Федерация; <sup>3</sup>Институт цитологии РАН, Тихорецкий пр., д. 4, г. Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация; <sup>4</sup>Институт экспериментальной медицины, ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация; e-mail: [vlakh@hq.macro.ru](mailto:vlakh@hq.macro.ru)

Стремительно возрастающая резистентность микроорганизмов по отношению к традиционным антибиотикам является важной проблемой для медицины, так как представляет глобальную угрозу общественному здравоохранению и сельскому хозяйству [1]. В этой связи проводится активный поиск новых антибактериальных систем, однако это длительный и дорогостоящий процесс. Также значительный интерес для решения данной проблемы представляет применение таких антибиотиков, как полимиксины, являющихся циклическими катионными пептидами и разрушающих мембрану грамотрицательных бактериальных клеток посредством взаимодействия с анионными фосфолипидами клеточных стенок, тем самым крайне редко демонстрирующих возникновение устойчивости бактерий по отношению к ним [2]. Однако, применение полимиксинов ограничено из-за их низкой стабильности в кровотоке, что требует введения больших количеств препарата и сопровождается проявлением нейро- и нефротоксических эффектов. Снизить токсическое воздействие полимиксинов можно посредством использования систем доставки.

В ходе данной работы были синтезированы новые комплексные конъюгаты полимиксина Е (колистина, КТ) с биосовместимым и водорастворимым синтетическим гликополимером - поли(2-дезоксид-2-метакриламидо-*D*-глюкозой), содержащие витамин В12 для улучшения кишечной проницаемости и/или сидерофор - дефероксамин (ДФОА) в качестве вектора для адресной доставки. Структуры и составы конъюгатов были подтверждены методами <sup>1</sup>H ЯМР и ИК-спектроскопии, УФ-ВИД спектрофотометрии и ВЭЖХ-анализа. Все конъюгаты показали меньшую цитотоксичность в отличие от свободного КТ по отношению к клеточной линии НЕК 293 (эмбриональные клетки почек человека). Наличие в составе конъюгатов витамина В12 приводило к усилению пролиферации НЕК 293 и улучшению их проницаемости через монослой клеток Сасо-2, имитирующих кишечные энтероциты. Все конъюгаты обладали антибактериальной активностью против *Pseudomonas aeruginosa*, при этом конъюгаты, содержащие КТ, связанный с полимером гидролизуемой связью, оказались более активными. Кроме того, наличие в составе конъюгатов ДФОА в комплексе с Fe<sup>3+</sup> приводило к повышению антимикробной активности. Для всех конъюгатов наблюдалась приемлемая стабильность в средах, моделирующих желудочно-кишечные жидкости и pH крови. Таким образом, полученные конъюгаты колистина с ДФОА являются перспективными адресными парентеральными системами доставки, а содержащие В12 конъюгаты подходят для перорального применения.

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

## Литература

- [1] S.K. Ahmed, S. Hussein, K. Qurbani, R.H. Ibrahim, A. Fareeq, K.A. Mahmood, M.G. Mohamed // Journal of Medicine, Surgery, and Public Health. – 2024. – Vol. 2. – 100081. – 9 p.
- [2] S.S. Mohapatra, S.K. Dwibedy, I. Padhy // J. Biosci. – 2021. – Vol. 46. – 85. – 18 p.

# ВЛИЯНИЕ ДОБАВКИ ОКТаноЛА НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНОСТИ ЦНС-АКТИВНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ВЭЖХ МЕТОДОМ

Кочура Д.М., Криворотов Д.В.

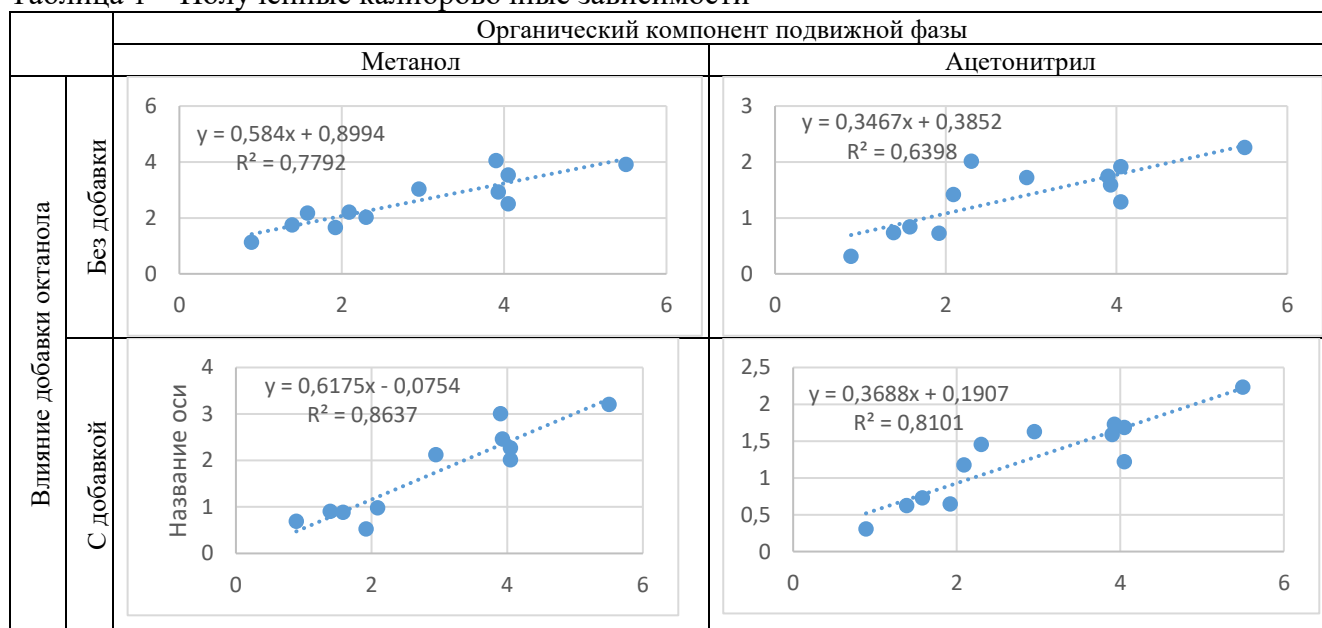
Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека" Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России); 188663, Россия, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмолковский, ст. Капитолово, корп. №93, e-mail: 79117050635@yandex.ru

Показатель липофильности ( $\log P$ ) можно определять ВЭЖХ-методом в соответствии с принципами, отраженными в руководстве ОЭСР: «Partition Coefficient (n-Octanol/Water), High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Method» (1989г.).

Целью исследования являлось изучение влияния состава подвижной фазы и роль добавки октанола на качество оценки липофильности ряда известных фармакологических средств ВЭЖХ-методом.

Для построения калибровочной зависимости нами были предложены вещества – ионизирующиеся ЦНС-активных лекарственных средства, с хорошо изученной липофильностью. В зависимости от комбинации подвижной фазы и наличия/отсутствия добавки октанола получили 4 зависимости  $\log P$  от логарифма коэффициента удерживания стандартных образцов ( $\log k$ ). По полученным калибровочным зависимостям рассчитали коэффициенты распределения для модельных веществ. Полученные калибровочные кривые представлены в таблице 1

Таблица 1 – Полученные калибровочные зависимости



Анализ коэффициентов корреляции в системах с добавкой и без добавки октанола показал, что октанол адсорбируется на поверхности стационарной фазы, образуя тонкую пленку, таким образом, модифицируя поверхность стационарной фазы и создавая условия для взаимодействия молекул образца с октанолом в процессе абсорбции, тем самым воспроизводя условия классического метода. процессов, влияющих на определение  $\log P$ .



# ЦИСТЕАМИНА БИТАРТРАТ. ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРОКА ХРАНЕНИЯ

Первушина К. В., Челуснова Ю. В., Кочура Д. М., Чистый Л. С., Киселева А. Ю., Криворотов Д. В., Мусатова В. О., Горьковая К.С., Бородина М. О., Медведева М. Д.

Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека" Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмолровский, ст. Капитолово, корп. №93, Российская Федерация [pervushina@gpech.ru](mailto:pervushina@gpech.ru)

Цистиноз - аутосомно-рецессивное заболевание, возникает вследствие мутации в гене CTNS, из-за чего происходит накопление и формирование кристаллов цистина в клетках различных органов. Встречается ~1:200 000 новорожденных [1]. Первый описанный случай зафиксирован в 1903 году. В качестве терапии при цистинозе, применяют цистеамин битарtrat (рис.1).

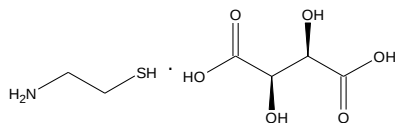
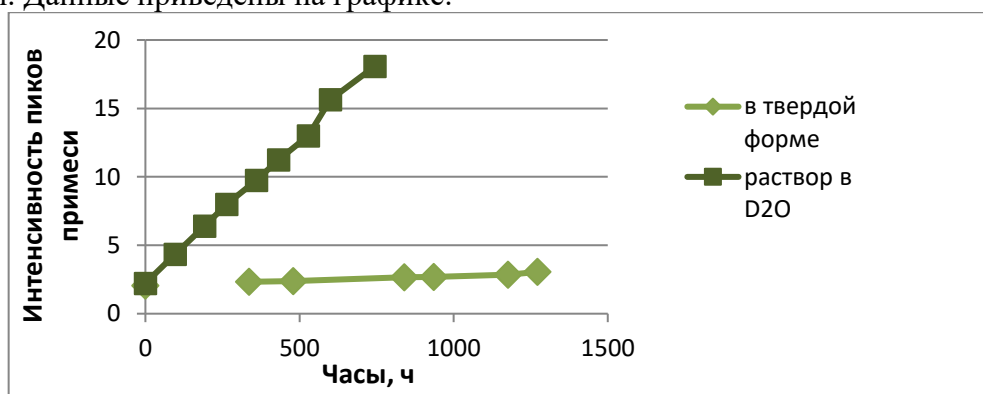


Рис.1

Во ФГУП НИИ ГПЭЧ проводились работы по наработке цистеамина. Дополнительно впервые проводилось «пристрелочное» определение сроков хранения кристаллического меркаптамина битарtrата методом «ускоренного старения» [2]  $t_3 = 40^\circ\text{C}$ . А также, проводилось исследование стабильности в растворенной форме – в D<sub>2</sub>O при комнатной температуре. В обоих экспериментах исследовалось накопление цистина, детектируемое с помощью ЯМР-спектроскопии. Данные приведены на графике:



Полученные прямые описываются линейными уравнениями вида:

- для сухой формы:  $y = 0,0007x + 2,0603$  (при  $R^2 = 0,9804$ );

- для растворенной формы:  $y = 0,0213x + 2,2382$  (при  $R^2 = 0,9967$ ).

Согласно [2] сроки годности (C) рассчитывают следующим образом:

$$C = K \times C_3 \quad K = A^{\frac{t_3 - t_{xp}}{10}},$$

где K - коэффициент соответствия, A - температурный коэффициент скорости химической реакции (равен 2),  $t_3$  - температура экспериментального хранения ( $40^\circ\text{C}$ ),  $t_{xp}$  - температуре хранения ( $5^\circ\text{C}$ ),  $C_3$  - экспериментальным сроком годности.

Таким образом, расчетный срок хранения составил 599,43 дня (1,64 года) при температуре хранения  $5^\circ\text{C}$ .

## Литература

- [1] А.Н. Цыгин, М.Ю. Каган, Н.Н. Картамышева, Н.А. Карагулян, Е.Н. Левченко//Нефропатический цистиноз. Недооцененная проблема детской нефрологии// клиническая нефрология, 2011, 4, 20-23.
- [2] ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»

# УНИВЕРСАЛЬНАЯ ЗАЩИТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЕПТИДОВ ОТ ПРИСУТСТВУЮЩИХ В ОРГАНИЗМЕ ПЕПТИДАЗ

**Кропотова Е.С.<sup>1</sup>, Свиридова В.М.<sup>2</sup>, Ивлева И.С.<sup>2</sup>, Карпенко М.Н.<sup>2</sup>, Мосевичкий М.И.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Филиал федерального государственного бюджетного учреждения “Петербургский институт ядерной физики им. Б.П.Константинова Национального исследовательского центра “Курчатовский институт” - Институт высокомолекулярных соединений, В. О. Большой пр. 31, Санкт-Петербург, 199004, Российская Федерация; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация; e-mail:ekono@mail.ru

Применение лекарственных пептидов является инновационным и перспективным направлением современной медицины. Однако при внесении в организм пептиды быстро разрушаются присутствующими там пептидазами.

Нами было показано, что пептидазы, действующие в тканях и крови, не способны эффективно разрушать пептидную связь, если в ней участвует бета-аланин [1]. Мы использовали это обстоятельство для создания защищенных (стабильных) модификаций эндогенных анальгетиков энкефалина [2] и диноρφина A<sub>1-8</sub> (Таблица). Аналогичным образом получены стабильные варианты антимикробного пептида LPRDA (Таблица) [3,4].

Таблица. Стабильность пептидов и их защищённых форм.

|                         | Пептид                                | кровь |        |         | мозг   |        |         |
|-------------------------|---------------------------------------|-------|--------|---------|--------|--------|---------|
|                         |                                       | 5 мин | 15 мин | 180 мин | 15 мин | 60 мин | 180 мин |
| Анти-микробное действие | LPRDA                                 | 42%   | 0%     | 0%      | 80%    | 43%    | 0%      |
|                         | βALPRDβA                              | 90%   | 86%    | 36%     | 100%   | 100%   | 100%    |
|                         | βALPRDA-NH <sub>2</sub>               | 100%  | 82%    | 40%     | 91%    | 90%    | 88%     |
|                         | βALPRDAβA                             | 83%   | 73%    | 35%     | 90%    | 76%    | 36%     |
| Обезболивание           | YGGFM (Мет-энкефалин)                 | -     | -      | -       | 54%    | 2%     | 0%      |
|                         | βAYGGFMβA                             | -     | -      | -       | 100%   | 80%    | 53%     |
|                         | βAYGGF-NH <sub>2</sub>                | -     | -      | -       | 100%   | 81%    | 78%     |
|                         | YGGFLRRI (Диноρφин A <sub>1-8</sub> ) | -     | -      | -       | 13%    | 0%     | 0%      |
|                         | βAYGGFLRRI-NH <sub>2</sub>            | -     | -      | -       | 24%    | 0%     | 0%      |
|                         | βAYGGFβARRI-NH <sub>2</sub>           | -     | -      | -       | 74%    | 36%    | 18%     |

## Литература

- [1] E.S. Kropotova, M.I. Mosevitsky // Neurochemical Research. - 2016. - Vol. 41. - P. 2666–2674
- [2] E.S. Kropotova, I.S. Ivleva, M.N. Karpenko, M.I. Mosevitsky // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2020. - V. 28(1). - P. 115184
- [3] J. Wang, H. Li, J. Pan, J. Dong, X. Zhou, X. Niu, X. Deng // Frontiers in Microbiology. - 2018. - V. 9. - P. 245
- [4] S.A. Bozhkova, E.M. Gordina, D.V. Labutin, K.V. Kudryavtsev // Antibiotics. - 2022. - V. 11. - P. 1836

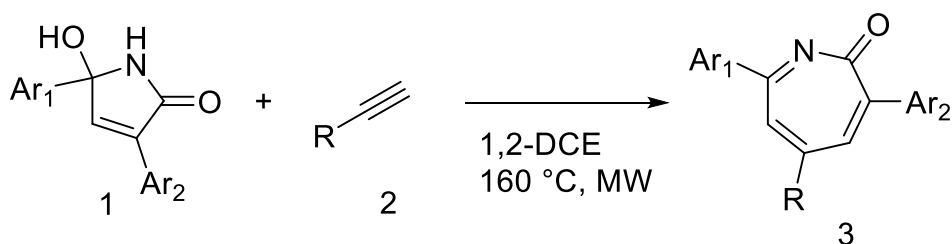
# НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ЗАМЕЩЕННЫХ АЗЕПИН-2-ОНОВ

**Курликов А.Э., Барболин А.П., Аксенов Н.А., Аксенов Д.А., Аксенова И.В., Аксенов А.В.**

Северо-Кавказский Федеральный Университет, г. Ставрополь, ул. Пушкина 1, 355017,  
Российская Федерация; e-mail: [vip.kurlikov@mail.ru](mailto:vip.kurlikov@mail.ru)

В рамках работы по изучению реакционной способности 3,5-диарил-5-гидрокси-пиррол-2-онов, нами была обнаружена возможность расширения 5-членного пиррольного цикла до 7-членного. Взаимодействие различных замещенных пиррол-2-онов **1** с терминальными алкинами **2** приводит к образованию новых 3,5,7-замещенных азепин-2-онов **3**.

Схема 1.



На данный момент синтезировано большое число аннелированных азепинов, проявляющих широкий спектр биологической активности. Мы, в свою очередь, предлагаем способ синтеза новых неаннелированных азепин-2-онов с потенциальной биологической активностью.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-73-10027, <https://rscf.ru/project/24-73-10027/>

# СИНТЕЗ И ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ТИОФЕНОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N(2)-АРИЛ-1,2,3-ТРИАЗОЛ-N-ОКСИДОВ

И.А. Лавринченко,<sup>1</sup> Н.О. Матюшин,<sup>1</sup> Т.Д. Мосеев,<sup>1</sup> М.В. Вараксин,<sup>1,2</sup>  
В.В. Мелехин,<sup>1</sup> В.Н. Чарушин,<sup>1,2</sup> О.Н. Чупахин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Уральский федеральный университет, Россия, 620062, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

<sup>2</sup>Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620066, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22  
e-mail: [igor.lavrinchenko@urfu.ru](mailto:igor.lavrinchenko@urfu.ru)

В настоящий момент различные производные азотсодержащих гетероциклических соединений широко зарекомендовали себя в качестве фармакологически активных молекул. Среди азагетероциклов одними из наиболее перспективных функциональных блоков для получения физиологически активных соединений являются 1,2,3-триазолы. Соединения, содержащие в своей структуре данный гетероцикл обладают антимикробной, противовирусной, антипролиферирующей, анти-ВИЧ-активностью. Следует отметить, что введение в молекулярную систему тиофенольных фрагментов часто приводит к усилению терапевтического эффекта в отношении патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний.

В рамках данной работы предложен метод синтеза производных N(2)-арил-1,2,3-триазол-N-оксидов, содержащих в своей структуре тиоароматические фрагменты. В результате было получено 4 новых тиоароматических производных 1,2,3-фторарил-триазолов с выходами до 85%.

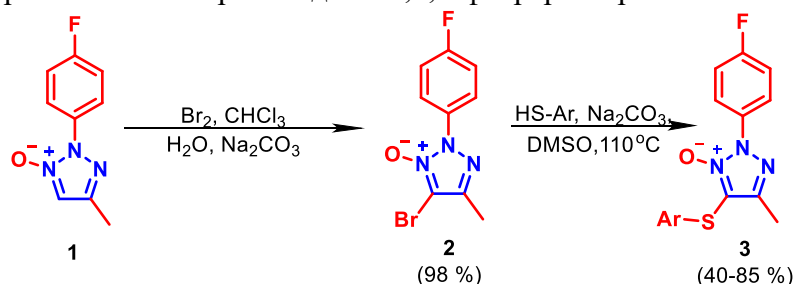


Схема 1. Синтез тиофенольных производных N(2)-арил-1,2,3-триазол-N-оксидов.

Для всех полученных соединений было проведено исследование цитотоксического действия на клетках почки эмбриона человека (НЕК-293). Полученные значения индекса цитотоксичности  $\text{IC}_{50}$  представлены в таблице 1. По результатам проведенных экспериментов тиофенольные производные N(2)-арил-1,2,3-триазол-N-оксидов продемонстрировали умеренные значения цитотоксичности.

Таблица 1. Значение индекса цитотоксичности  $\text{IC}_{50} \pm \text{SE}$ ,  $\mu\text{M}$

| Соединение | Тиофенольные заместители                              | Клеточная линия НЕК293 |
|------------|-------------------------------------------------------|------------------------|
| 3a         | Ar = 4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>               | 167.62 $\pm$ 14.38     |
| 3b         | Ar = 3-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                | >128                   |
| 3c         | Ar = 4-NH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | 114.157 $\pm$ 10.974   |

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта 23-63-10011, <https://www.rscf.ru/project/23-63-10011/>.

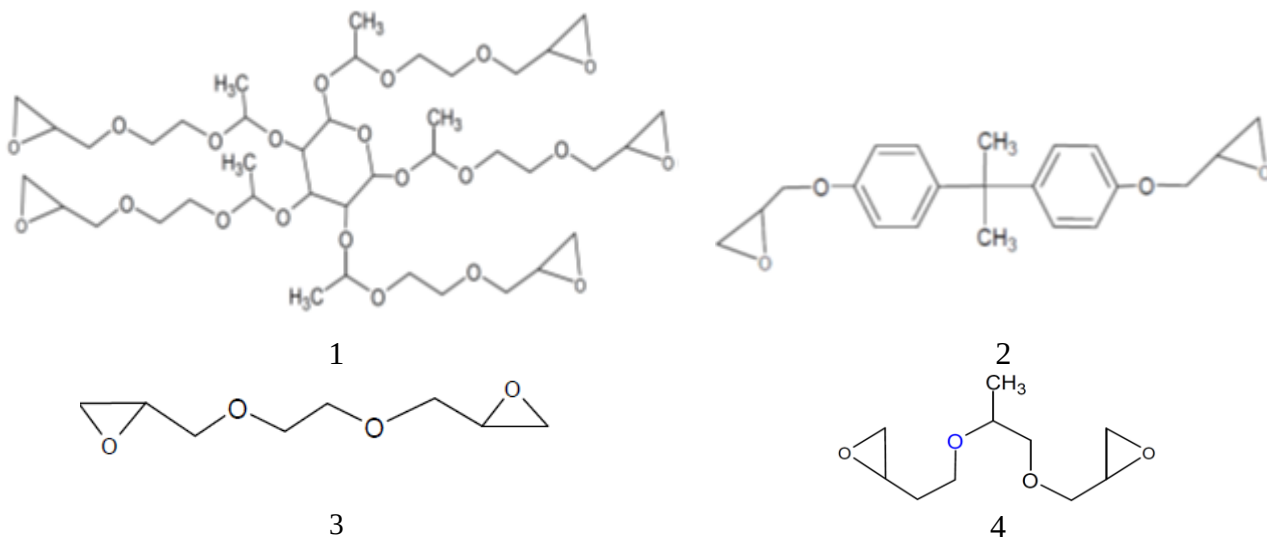
# НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МОДИФИКАЦИИ И ПРИМЕНЕНИЯ ЭПОКСИАКТИВИРОВАННЫХ АДсорбЕНТОВ

А.С. Сухих<sup>1</sup>, В.М. Ле<sup>1</sup>, А.Ю. Просеков<sup>1</sup>, Ю.В. Захарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кемеровский государственный университет, ул. Красная, д. 6, г. Кемерово, 650000, Российская Федерация; <sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России, ул. Ворошилова 22а, г. Кемерово, 650056, Российская Федерация; e-mail: suhih\_as@list.ru

Реализуемый в наших исследованиях подход эпоксिमодификации полимерных матриц и лигандов сорбентов, был реализован с помощью кросс-сшивающих эпоксиреагентов: пента-О-{1-[2-(глицидилокси)эток-си]этил}-D-глюкопираноза (1), диглицидиловый эфир бисфинола А (2), диглицидиловый эфир этан-1,2-диола (ДГЭЭД) (3), триглицидиловый эфир пропиленгликоля (4) (Рисунок 1). Общая схема эпоксиактивации на примере ДГЭЭД представлена на схеме 1. Эпоксиактивируемыми матрицами являлись гранулированные носители на основе агарозы, декстрана, целлюлозы и синтетических сополимеров: стирол с *n*-дивинилбензолом, гликольметакрилат, использованный впервые для эпоксिमодификации. Инновационным подходом для выделения низкомолекулярных БАВ из суммарных растительных экстрактов является применение в качестве лигандов-модификаторов эпоксिमодифицированных транспортных белков. Для повышения стабильности лигандов предложен вариант иммобилизации белкового лиганда в рыхлый слой, сформированный из линейных полимеров. Также в качестве лигандов применяли транспортные белки сыворотки, в том числе фракции сывороточного альбумина, а также полимерные и олигомерные структуры, выделенные из *Bifidobacterium spp.*

Рисунок 1.



Полученные результаты использования модифицированных сорбентов показали расширение диапазона температурного интервала и повышение времени эксплуатации сорбента при ожидаемой селективности и эффективности в разделении биологически активных веществ растительного и микробного происхождения.

# СИНТЕЗ НОВЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ БИСПИДИНА С ПРИМЕНЕНИЕМ ХИМИИ НИТРОНОВ

Г.К. Ликликадзе<sup>1,2</sup>, А.В. Медведько<sup>1</sup>, С.З. Вацадзе<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия;

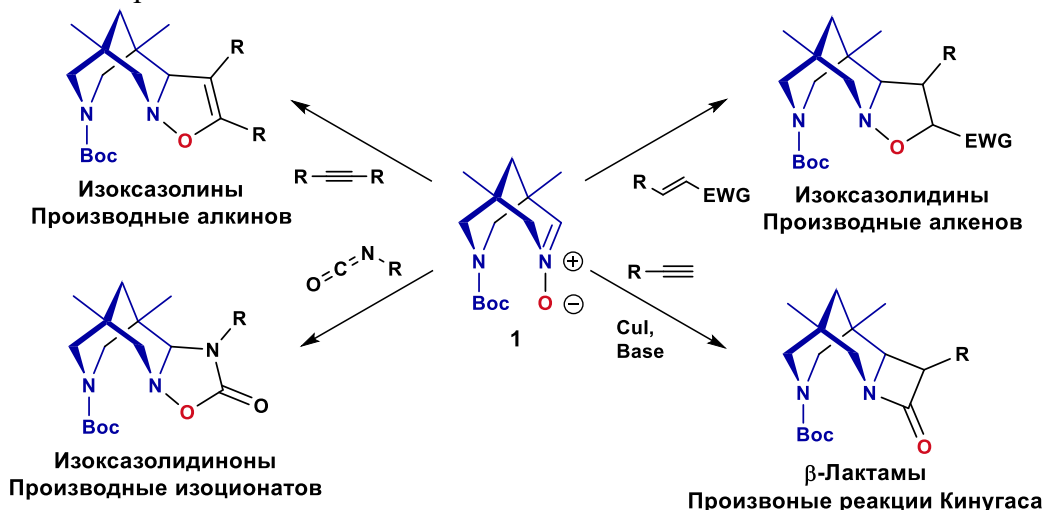
<sup>2</sup>Высший химический колледж РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия;

e-mail: [liklikot@mail.ru](mailto:liklikot@mail.ru)

Производные биспидина находят применение в медицине и органокатализе благодаря особенностям своей структуры, хелатирующим свойствам азотного сайта, удобству получения и модификации. Особый интерес представляют функциональные производные биспидина с анеллированными циклами, демонстрирующие различные виды биологической активности, например, известно большое число молекул синтетических биспидинов с антиаритмическими, анальгетическими и противовирусными свойствами, а также около двух сотен природных алколоидов [1].

Настоящее исследование посвящено использованию химии нитронов для разработки перспективных трициклических производных диметилбиспидина с анеллированными гетероциклами посредством реакции [3+2]-циклоприсоединения с различными диполярофилами, такими как алкены, алкины, изоционаты и реакции Кинугаса (Рисунок 1).

На текущем этапе работы была оптимизирована методика синтеза нитрона диметилбиспидина **1** с использованием  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  и перекиси водорода, синтезирован ряд диастереомерных циклоаддуктов реакции нитрона с алкенами, а также установлена их стереохимия методами рентгеноструктурного анализа и ЯМР. В продолжении исследования планируется изучить поведение полученных циклоаддуктов со свободной аминогруппой в биологических средах, синтезировать серию синтетических производных алкалоидов с несколькими типами анеллированных гетероциклов.



**Рисунок 1.** Синтетические возможности химии нитронов

Таким образом, богатая химия нитронов [2], способность присоединять широкий спектр диполярофилов и создавать до трёх новых стереоцентров в одну стадию, а также возможность функционализации второго атома азота биспидинового каркаса открывает перспективный путь для создания новых гетероциклов на основе биспидина, структурно родственных полуспартеину и другим алкалоидам с потенциальной биологической активностью.

## Литература

- [1] Alessandro Sacchetti and Arianna Rossetti// Eur. J. Chem. – **2021**. – Vol. 2021 – P. 1491-1507.  
[2] Shun-Ichi Murahashi and Yasushi Imada // Chem. Rev. – **2019**. – Vol. 119 – P. 4684-4716.



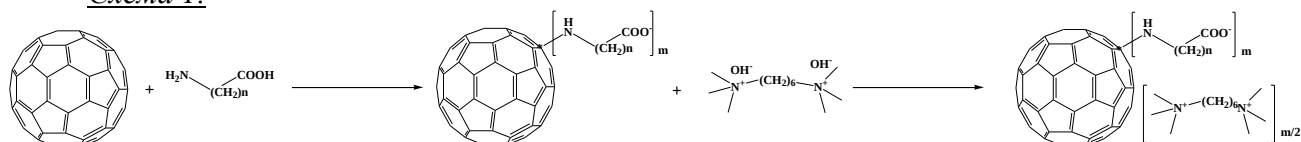
# ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ РЯДА АДДУКТОВ ФУЛЛЕРЕНА C<sub>60</sub>

Е.В.Литасова, И.Б.Крылова, Т.А.Кудрявцева, Л.Б.Пиотровский

ФГБНУ "ИЭМ", улица Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация; e-mail: [llitasova@mail.ru](mailto:llitasova@mail.ru)

Практически сразу после открытия, молекула фуллерена C<sub>60</sub> привлекала внимание биологов, фармакологов, медицинских химиков возможностью использовать ее для создания лекарственных препаратов. Однако до сих пор вопрос о возможности применения фуллерена и его аддуктов в фармакологии остается открытым, потому что сведений об их токсичности недостаточно. Ранее нами показана возможность создания системы доставки четвертичных аммонийных соединений в ЦНС с помощью аддуктов фуллерена с аминокислотами (Схема 1), что является очень перспективным направлением для разработки новых лекарственных препаратов для лечения многих неврологических заболеваний (рассеянный склероз, болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, и другие нарушения, сопряженные с инсультами, травмами, злокачественными опухолями и инфекционными поражениями головного и спинного мозга и т.д.).

Схема 1.



где n=2-6, m=4-6

После обнаружения нейротропного эффекта [1], было проведено исследование острой токсичности этих соединений. Для оценки острой токсичности использовали метод Прозоровского [2]. Работа выполнена на белых беспородных мышах-самцах массой 25–35 г, которые содержались в стандартных условиях вивария ФГБНУ «ИЭМ». Животных распределяли по экспериментальным группам случайным образом. Соединения (комплексы с гексонием на основе производных фуллерена C<sub>60</sub> с аминокислотами (n=2-6), и в качестве препарата сравнения - гексаметоний) вводили однократно натошак внутрибрюшинно. Каждое соединение испытывали в 4 дозах с логарифмическим шагом по 2 мыши на дозу. Наблюдение за животными проводили в течение 14 суток.

Показано, что токсичность снижается с увеличением длины цепочки аминокислоты, LD<sub>50</sub> исследуемых препаратов от 200 до 700 мг/кг, что в 40-140 раз меньше эффективной дозы. Низкая токсичность соединений этого ряда делает их перспективными для дальнейших разработок на их основе лекарственных препаратов.

Работа выполнена в рамках государственного задания FGWG-2025-0020 Минобрнауки России.

## Литература

- [1] L.B. Piotrovskiy, E.V. Litsova, M.A. Dumpis, et.al. // Doklady Biochemistry and Biophysics. - 2016. - Vol. 468. - P. 173-175.
- [2] В.Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. - 1978. - Т. 41, № 4. - С. 497 – 501.

# СВЯЗЬ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СО СТРУКТУРОЙ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

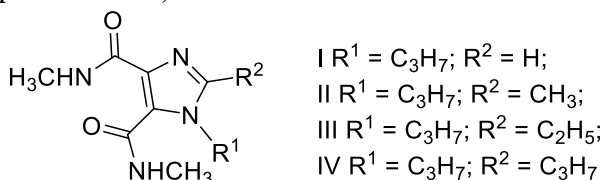
М.А. Брусина,<sup>1</sup> Л.Г. Кубарская<sup>1,2</sup>, Л.Б. Пиотровский<sup>1</sup>, Е.В. Литасова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «ИЭМ», ул. Академика Павлова, 12, г. Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация; <sup>2</sup> ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, ул. Бехтерева, д. 1, г. Санкт-Петербург, 192019, Российская Федерация; e-mail: masha semen@gmail.com

Болевой синдром сопутствует протеканию большинства заболеваний, включая онкологические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, диабет и т.д.. Имеющиеся на сегодняшний день анальгетики не всегда сочетают в себе высокую эффективность и безопасность. Поэтому поиск высокоэффективных анальгетиков с широким спектром действия не утрачивает своей актуальности.

Формирование и возникновение боли - сложный биохимический процесс, не последнюю роль в котором играют NMDA-рецепторы. Гиперактивация NMDA-рецепторов в задних рогах спинного мозга глутаматом и субстанцией Р усиливает проведение импульсов из зоны повреждения и лежит в основе формирования боли. Антагонисты NMDA-рецепторов представляют собой перспективный класс веществ для создания на их основе новых препаратов с отличным от других анальгетиков механизмом действия. Поэтому данная работа посвящена исследованию связи структура – антиноцицептивная активность новых лигандов NMDA-рецепторов (производных имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (ИДК)).

Было изучено влияние введения алкильных заместителей (Alk = Me, Et, Pr) в положение 2 на антиноцицептивную активность *бис*-метиламида 1-пропил-ИДК на моделях тепловой иммерсии хвоста при погружении в горячую воду и механического раздражения основания хвоста по Гаффнеру у мышей. Препараты вводили внутривентрально в диапазоне доз от 5 до 100 мг/кг. В качестве препаратов сравнения использовались анальгин (100 мг/кг, внутримышечно) и кеторолак (1,5 и 5 мг/кг, внутримышечно).



На данных моделях все исследованные вещества проявляли анальгетическую активность различной степени выраженности. Наибольшую антиноцицептивную активность проявило соединение **I**, не содержащее алкильных заместителей в положении 2 имидазольного цикла. Соединение **I** в дозе 5 мг/кг снижало интенсивность болевых реакций в два раза по сравнению с контролем в тесте Гаффнера и в три раза увеличивало латентный период отдергивания хвоста в тесте тепловой иммерсии, достоверно превосходя использованные препараты сравнения анальгин и кеторолак. Введение заместителей в положение 2 приводило к снижению антиноцицептивной активности в обоих тестах. 2-Метильное производное (**II**) проявило достоверную по сравнению с контролем и препаратами сравнения анальгетическую активность только в дозе 50 мг/кг, 2-этильное производное (**III**) в дозе 20 мг/кг, а 2-пропильное производное (**IV**) в дозе 10 мг/кг.

Таким образом, на двух моделях острой соматической боли было показано, что введение алкильного заместителя в положение 2 отрицательно сказывается на анальгетической активности *бис*-метиламида 1-пропил-ИДК.

Работа выполнена в рамках государственного задания FGWG-2025-0020 Минобрнауки России.

# ПОЛУЧЕНИЕ ИНФУЗИОННОЙ ФОРМЫ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «ЗОЛЕРЕН, $^{188}\text{Re}$ » ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

*А.О. Малышева, Е.А. Лямцева, Н.А. Таратоненкова*

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, ул. Живописная, 46, г. Москва, 12309,  
Российская Федерация, e-mail: [an-malysheva@yandex.ru](mailto:an-malysheva@yandex.ru)

Радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП) «Золерен,  $^{188}\text{Re}$ » предназначен для паллиативного лечения метастатических поражений костей при злокачественных солидных опухолях. Основу РФЛП «Золерен,  $^{188}\text{Re}$ » составляет золедроновая кислота. Предполагалось, что использование золедроновой кислоты, наиболее эффективного антирезорбтивного бифосфоната, позволит получить РФЛП с более высокой специфичностью. Комплекс  $^{188}\text{Re}$  и золедроновой кислоты - уникальная российская разработка. Это первый в мире РФЛП с двойным радиометаболическим действием. В нем сочетается эффект золедроновой кислоты в терапевтической дозе (4 мг) и воздействие бета-излучения  $^{188}\text{Re}$ , для которого она выступает еще и в роли транспортного носителя. Клинические исследования препарата были начаты в 2013 г., но поскольку процесс разработки в целом, доклинические и клинические исследования терапевтического РФЛП занимает более 10 лет, то в настоящее время клинические исследования полностью еще не завершены. Состав лиофилизата во флаконе - 4,0 мг золедроновой кислоты (максимальная вводимая доза), олова двухлористого – 1,5 мг, гентизиновой кислоты – 2,33 мг и натрия перрената – 45 мкг.

Целью работы являлась разработка инфузионной формы препарата с содержанием радиохимических примесей (гидролизованного восстановленного рения-188 и натрия перрената,  $^{188}\text{Re}$ ) не превышающем 10 %.

Приготовление инфузионной формы РФЛП «Золерен,  $^{188}\text{Re}$ » проводили в несколько этапов: во флакон с лиофилизатом вводили 1,5 мл раствора перрената натрия из генератора  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$  «ГРЕН-1» с объёмной активностью 2 ГБк/мл. После полного растворения лиофилизата флакон в свинцовом контейнере нагревали на кипящей водяной бане в течение 30 мин. После охлаждения препарата его отбирали стерильным шприцем и фильтровали через стерилизующий фильтр Millipore 0,22 мкм в стерильный флакон, содержащий 15 мл инфузионного раствора. Фильтрация позволяет уменьшить количество гидролизованного восстановленного рения-188. В качестве инфузионных растворов использовали 15 мл 0,9 % NaCl и 15 мл 0,9 % NaCl с добавлением 0,2 мл 5 % раствора аскорбиновой кислоты. Полученный раствор инфузионной формы (16,5 мл) загружали в стерильный шприц инфузомата «Aitecs 2016». Задавали вводимую дозу и время инфузии, равное 15 мин. Скорость инфузии 60 мл/ч. Для определения содержания радиохимических примесей отбирали пробы через 15 мин после приготовления готовой инфузионной формы и после окончания инфузии. Установлено, что после проведения инфузии в коммуникациях остается примерно 3 мл вводимого препарата, что необходимо учитывать при расчете вводимой дозы пациенту.

Вывод: Устойчивая в течение 15 мин инфузионная форма с pH 3,1 и содержанием радиохимических примесей менее 10 % может быть получена при смешивании концентрата с 15 мл раствора 0,9 % NaCl или с 15 мл раствора 0,9 % NaCl, содержащего 0,2 мл 5 % аскорбиновой кислоты. Для введения пациентам рекомендуется использовать системы с программируемым ограничением скорости инфузии, возможно использование инфузомата.

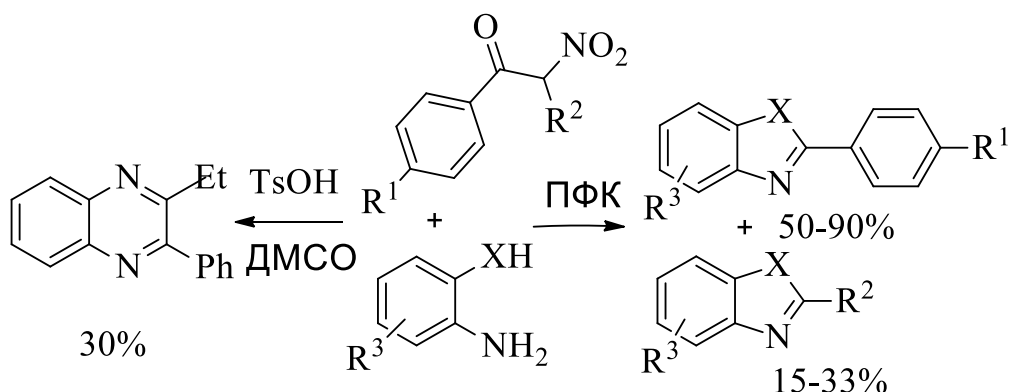
Работа выполнена при финансовой поддержке АО «Фарм-Синтез».

# СИНТЕЗ БЕНЗОКСАЗОЛОВ, БЕНЗИМИДАЗОЛОВ И ХИНОКСАЛИНОВ С ПОМОЩЬЮ $\alpha$ -АЛКИЛ- $\alpha$ -НИТРОКЕТОНОВ В КАЧЕСТВЕ 1,2- И 1,1-БИСЭЛЕКТРОФИЛЬНЫХ РЕАГЕНТОВ

Аксенов А. В., Гришин И. Ю., Малюга В. В., Аксенов Д. А., Аксенов Н. А.

Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь  
vladimircrusader@gmail.com

Хиноксалины являются привилегированными фармакофорами, имеющими широкий спектр применения в области медицины, фармакологии и фармацевтики. Так, ранее было опубликовано множество обзоров и оригинальных статей, освещающих противоопухолевую, противовирусную, антибактериальную, противогрибковую и другие типы активности. Интерес к таким структурам также связан с легкостью создания двойной связи C=N, что нашло отражение во множестве оригинальных подходов, основанных на циклоконденсации 1,2-фенилендиаминов с различными электрофильными реагентами, показанных в последние годы.



R<sup>1</sup>: H, F, OMe

R<sup>2</sup>: Et

R<sup>3</sup>: H, Me, NO<sub>2</sub>

X: N, O

В данной работе исследованы особенности реакционной способности  $\alpha$ -алкил- $\alpha$ -нитроацетофенонов с 1,2-фенилендиаминными и *орто*-аминофенолами в кислой среде. Впервые показан аза-вариант реакции Нефа, что позволило создать новый подход к хиноксалинам, исходя из 1,2-фенилендиаминов и  $\alpha$ -алкил- $\alpha$ -нитрокетонов. Детально исследован механизм и особенности взаимодействия, что позволило получить библиотеку бензоксазолов и бензимидазолов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-73-00070

# ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ НОВОГО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПЭТ/КТ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО L-ТРИПТОФАНА

А.Ю. Марфичев, Н.Ю. Сипкина, М.М. Наан, Д.В. Рыжкова

ФГБУ «НМИЦ им.В.А.Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Российская Федерация; e-mail: [alekseyorg@gmail.com](mailto:alekseyorg@gmail.com)

Радиофармацевтические лекарственные препараты (РФЛП) на основе гидрокситриптофана широко используются для диагностики ПЭТ/КТ нейроэндокринных опухолей и неопухолевых заболеваний, таких как туберозный склероз. Нами был разработан полный цикл получения диагностического РФЛП на основе L-триптофана – **5-(2-[<sup>18</sup>F]фторэтокси)-L-триптофан ([<sup>18</sup>F]ФНТР)** в виде раствора для внутривенного введения, включающий этап изготовления, принципиальным отличием которого от известных технологий [1, 2] является *onepot* синтез [<sup>18</sup>F]ФНТР с последующей препаративной очисткой методом жидкостной хроматографии. Принципиальная схема синтеза представлена на Схеме 1.

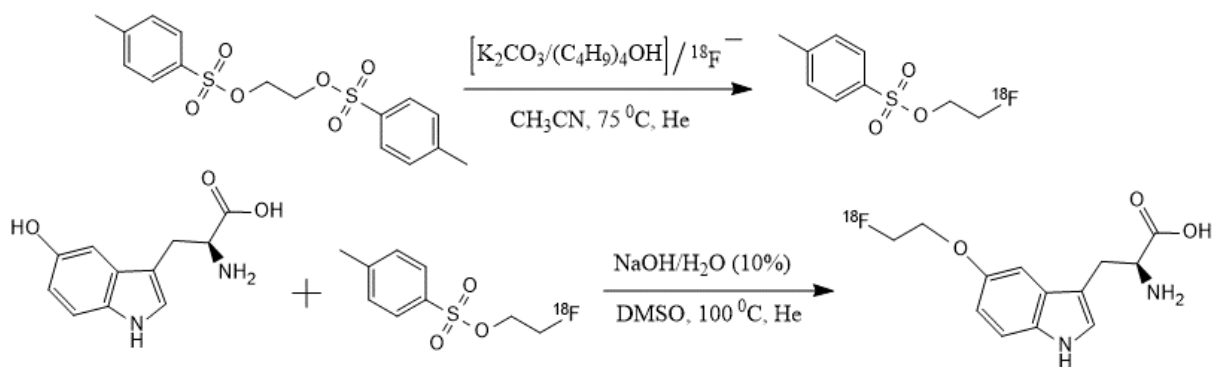


Схема 1.

Подтверждение структуры полученного [<sup>18</sup>F]ФНТР осуществляли путем одновременного детектирования с помощью радиометрического, диодно-матричного и масс-спектрометрического детекторов в условиях метода высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также сравнением времен удерживания [<sup>18</sup>F]ФНТР и стабильного [<sup>19</sup>F]ФНТР, используемого в качестве стандартного образца будущего РФЛП.

Преимуществами нового способа получения [<sup>18</sup>F]ФНТР являются:

- использование однореакторного модуля синтеза;
- отсутствие межстадийной процедуры очистки и выделения;
- низкая радиоактивная нагрузка на оператора;
- увеличение экономичности технологии получения.

Впервые разработан способ получения стабильного [<sup>19</sup>F]ФНТР для контроля качества нового радиофармацевтического препарата.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства Науки и Высшего образования Российской Федерации (Рег. № 075-15-2022-301).

## Литература

- [1] A. Abbas, C. Beamish, R. McGirr, J. Demarco, N. Cockburn, D. Krokowski, T.-Y. Lee, M. Kovacs, M. Hatzoglou, S. Dhanvantari // F1000Research. – 2016. – 5:1851.  
[2] R. Li, S.-C. Wu, S.-C. Wang, Z. Fu, Y. Dang, L. Huo // Applied Radiation and Isotopes. – 2010. – Vol. 68. – P. 303–308.

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНТЕРЛЕЙКИНА 17 В ЭПИДЕРМАЛЬНЫХ КЕРАТИНОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА ЖЕЛАТИНАЗЫ В

Мезенцев А.В.<sup>1</sup>, Могулевцева Ю.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, 109029, г. Москва, ул. Средняя Калитниковская, д. 30; [info@ctppsc.ru](mailto:info@ctppsc.ru); <sup>2</sup> Российский государственный аграрный университет –МСХА имени К.А.Тимирязева, 127550, г. Москва, Тимирязевская ул., 49; [info@timacad.ru](mailto:info@timacad.ru)

**ВВЕДЕНИЕ:** Желатиназа В (ЖВ/ММР9) относится к числу матриксных металлопротеиназ [1]. Увеличение секреции ЖВ облегчает проникновение иммунных клеток в пораженную болезнью кожу, деформирует капилляры дермы и приводит к структурным перестройкам эпидермиса. Поскольку большая часть упомянутых изменений обратима, представляется возможным замедлить течение болезни, а также ускорить наступление ремиссии за счет подавления экспрессии ЖВ. Провоспалительный цитокин ИЛ-17А стимулирует развитие воспалительного процесса через индукцию цитокинов (ИЛ-6, ТНФ $\alpha$ ), хемокинов (CXCL1, CXCL2, CCL20) и антимикробных пептидов-дефензинов. Главные продуценты ИЛ-17А – иммунные клетки, прежде всего, лимфоциты-хелперы Th17, которые занимают центральное место в патогенезе псориаза. Малые ингибирующие РНК (миРНК) - особый класс регуляторных молекул, необходимых для необратимой инактивации мРНК. Синтетические мРНК (Patisiran и др.) уже используют для лечения наследственных заболеваний [3].

**ЦЕЛЬЮ** проведенного исследования было оценить антипсориазный потенциал ММР9 миРНК в присутствии ИЛ-17А.

**МЕТОДЫ:** Изменения в экспрессии генов анализировали методом количественной ПЦР. Ферментативную активность измеряли методом зимографии. Оценку скорости пролиферации клеток проводили сравнивая кривые роста в полулогарифмических координатах.

**РЕЗУЛЬТАТЫ:** Показан антипролиферативный эффект в условиях дефицита ЖВ в эпидермальных кератиноцитах (HaCaT). В присутствии ИЛ-17 скорость пролиферации клеток снижается в 1.2 раза. Также снижается экспрессия циклинов: *CCNA2* ( $0.69 \pm 0.02$ ) и *CCND1* ( $0.32 \pm 0.04$ ). Экспрессия целевого гена остается на низком уровне ( $0.10 \pm 0.03$ ), а величина ферментативной активности -  $46.2 \pm 12.5$  %. Экспрессия маркеров терминальной дифференцировки *LOR* ( $0.63 \pm 0.08$ ) и *FLG* ( $0.28 \pm 0.03$ ) снижена, а экспрессия *IVL* - повышена ( $1.86 \pm 0.18$ ). Экспрессия эпидермальных цитокератинов: *KRT1* ( $0.38 \pm 0.05$ ), *KRT5* ( $0.39 \pm 0.12$ ), *KRT10* ( $0.61 \pm 0.05$ ) понижена, за исключением *KRT14* ( $0.93 \pm 0.09$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** В работе показано что ММР9 миРНК может быть использована для противодействия гиперплазии при псориазе за счет подавления пролиферации эпидермальных кератиноцитов, возможно, в комбинации с другими препаратами.

## Литература

1. J.A. Mogulevtseva, A. Mezentshev A, S.A. Bruskin // A Closer Look at Metalloproteinases. Hauppauge: Nova science publishers, 2019. P. 97-130.
2. J.A. Mogulevtseva, A. Mezentshev A, S.A. Bruskin // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018. Т 22. № 4. С 425-432.
3. G.M. Traber, A.M. Yu // Mol. Pharmacol. 2024. V. 106. № 1. P.13-20.

# ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОВИРУСНОГО ПОТЕНЦИАЛА НОВЫХ МОРФОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5-ТРИАЗИНА В ОТНОШЕНИИ КОРОНАВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА

М. Г. Михальский, В. В. Зарубаев

Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, ул. Мира, д. 14, г. Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация; e-mail: [pasteur@pasteurorg.ru](mailto:pasteur@pasteurorg.ru)

Целью настоящей работы является изучение противовирусного потенциала новых морфолиновых производных 1,3,5-триамина в отношении коронавируса человека, оценка их механизма действия, антивирусной активности и цитотоксичности.

Для эксперимента по изучению противовирусной активности тестируемых образцов изучаемых веществ в отношении коронавируса использовалась клеточная линия Vero, а также штаммы вируса SARS-CoV-2: Уханьский 17612 и Omicron K559. Цитотоксические свойства соединений оценивали в микротетразолиевом тесте по выживаемости клеток после инкубации с соединениями. Цитопротекторную активность соединений изучали по их способности снижать уровень вирусиндуцированной гибели клеток. В отдельной серии опытов оценивали стадию вирусного цикла – мишень действия соединений.

*Таблица 1. Цитотоксические и противовирусные свойства морфолиновых производных 1,3,5-триамина в отношении коронавируса человека*

| № препарата | CC <sub>50</sub> <sup>a</sup> | IC <sub>50</sub> <sup>b</sup><br>(Уханьский) | SI <sup>c</sup><br>(Уханьский) | IC <sub>50</sub><br>(Omicron) | SI (Omicron) |
|-------------|-------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------|
| <b>4218</b> | >300                          | 16                                           | 18                             | 20                            | 15           |
| <b>4221</b> | 141                           | 6                                            | 24                             | 12                            | 11           |
| <b>4230</b> | 290                           | 4                                            | 76                             | 14                            | 21           |
| <b>4240</b> | 300                           | 7                                            | 42                             | 19                            | 16           |

<sup>a</sup> 50% цитотоксическая концентрация, приводящая к гибели 50% клеток

<sup>b</sup> 50% ингибирующая концентрация, снижающая цитодеструктивное действие вируса на 50%

<sup>c</sup> индекс селективности, отношение CC<sub>50</sub> к IC<sub>50</sub>

Результаты тестирования противовирусной активности морфолиновых производных 1,3,5-триамина в отношении коронавируса человека суммированы на Таблице 1. Как видно из представленных данных, соединения проявляют активность против обоих штаммов вируса SARS-CoV-2.

В экспериментах на время добавления было показано, что изучаемые соединения проявляют максимальную активность на ранних стадиях вирусного цикла (от 2 часов до инфицирования до 2 часов после инфицирования).

Проведенный анализ показал, что синтезированные гетероциклические соединения эффективно препятствуют репликации коронавируса. Выявлены наиболее перспективные соединения, обладающие высокой селективной активностью и способностью блокировать репликацию вируса на ранних этапах жизненного цикла. Было выяснено, что препараты эффективны против коронавируса различных штаммов. Отсутствие штаммоспецифичности увеличивает перспективную значимость исследованных препаратов.



# СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНЫХ СВОЙСТВ ФЕНОЛЬНЫХ И ТИОФЕНОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2Н-ИМИДАЗОЛОВ

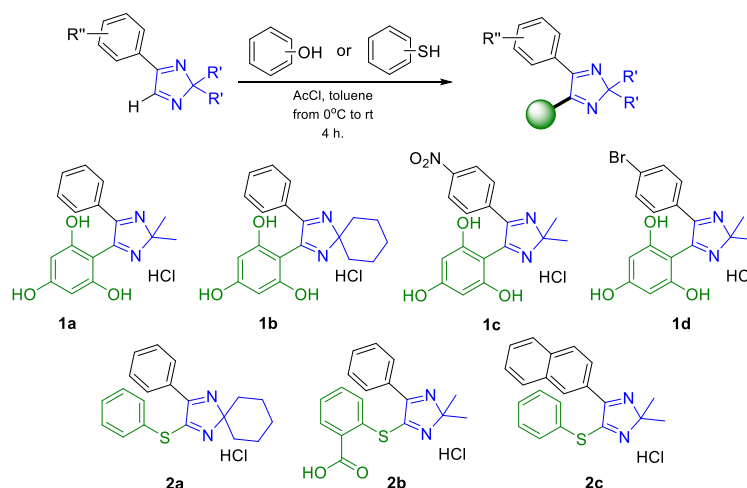
Т.Д. Мосеев,<sup>1</sup> Е.А. Никифоров,<sup>1</sup> Н.Ф. Васькина,<sup>1</sup> М.В. Вараксин,<sup>1,2</sup>  
В.Н. Чарушин,<sup>1,2</sup> О.Н. Чупахин,<sup>1,2</sup> М.В. Корокин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» 620062, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

<sup>2</sup>ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, 620066, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22/20

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85  
e-mail: timofey.moseev@urfu.ru

Проблема поиска эффективных методов профилактики и терапии социально-значимых заболеваний, ассоциированных с дисфункцией сосудистого эндотелия, чрезвычайно актуальна в настоящее время. Малые молекулы – это низкомолекулярные химические соединения, обладающие способностью регулировать или воздействовать на те или иные биохимические процессы. Среди множества известных веществ особое место по праву занимают азагетероциклические шести- и пятичленные системы, на основе которых известны эффективные химико-фармацевтические препараты. В свою очередь, среди пятичленных молекул в последнее время особого внимания заслуживают (би)функциональные производные на основе имидазолов, модифицированные различными биогенными фрагментами (аминами, карбоксильными группами, фенолами, индолами и их другими аналогами), которые используются в терапии воспалительных, вирусных, бактериальных, нейродегенеративных и других патологических процессов. В настоящей работе были получены фенольные и тиофенольные производные 2Н-имидазолов посредством реакции нуклеофильного замещения водорода в соответствующих N-оксидов.



Для синтезированных соединений проведены фармакологические исследования. Введение половозрелым мышам-самцам соединений **1a-d** и **2a-c** в дозах, равных 1/10 от LD<sub>50</sub>, приводило к изменению уровня артериального давления (АД) и восстановлению динамики фармакологических проб в ответ на введение ацетилхолина и нитропруссид натрия. Статистически достоверная разница по снижению уровней АД наблюдалась для соединений **1b** и **2c**. Сопоставимая динамика отмечалась и по показателю коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД<sub>интактные</sub> = 1.01, КЭД<sub>моделированные ЭД</sub> = 4.15, КЭД<sub>1b</sub> = 1.47, КЭД<sub>2c</sub> = 1.86).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта 23-63-10011, <https://www.rscf.ru/project/23-63-10011/>.

**СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРЫ НА ОСНОВЕ СРГ-СОДЕРЖАЩИХ ОЛИГОДЕЗОКСИНУКЛЕОТИДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ТВЕРДОФАЗНЫМ АМИДОФОСФИТНЫМ МЕТОДОМ**

*И.Д. Курдюков, В.О. Мусатова, Д.В. Криворотов*

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Всеволожский м.р-н, Кузьмолотовское г.п., гп Кузьмолотовский, ул. Заводская, зд. 6/2, корп. 93, Российская Федерация; e-mail: [musatova@gpech.ru](mailto:musatova@gpech.ru)

СрG ODN (олигодезоксинулеотиды, содержащие СрG-мотив – цитозин-фосфат-гуанин), являются агонистами рецептора TLR9 [3] и активно применяются в медицине в качестве адъювантов и иммуномодуляторов [1; 3]. Ещё одним агонистом TLR9 является dSLIM (Double-Stem Loop ImmunoModulator, иммуномодулятор на основе двух олигонуклеотидных шпилек) [4]. dSLIM – это кольцевая (ковалентно замкнутая) одноцепочечная ДНК, организованная по принципу гантели: центральный двуцепочечный участок и две одноцепочечные петли с СрG-мотивами для взаимодействия с TLR9 (рис.1). Ключевым достоинством dSLIM является устойчивость к экзонуклеазам при отсутствии в составе молекулы тиофосфатных групп [4; 5].



Рисунок 1. Структура иммуномодулятора с двойной петлей dSLIM.

Нами был осуществлён синтез двух вариантов dSLIM: исходный (dSLIM-30L1, MGN1703) [5; 6] и модифицированный, у которого фрагменты петель были заменены на таковые, соответствующие последовательности CpG ODN 1826 [2]. Для этого были синтезированы два фосфорилированных по 5'-концам олигодезоксинуклеотида содержащих 58 оснований, имеющих вторичную структуру в виде шпилек:

5'-cctagggggtaccaccttcatttgaaaacgttcttcggggcggttcttaggtggaacc-3' (dSLIM-30L1, MGN1703) и 5'-cctagggggtaccaccttcatttccatgacgttctgacgttttcttaggtggaacc-3' (1826). Синтез олигонуклеотидов проводили твердофазным амидофосфитным методом на ДНК синтезаторе ASM-800E (Россия). Синтез собственно dSLIM проводили путём димеризации (лигирование по «липким» концам с использованием лигазы фага T4) вышеуказанных олигонуклеотидов. Оценку всех этапов (эффективность синтеза и чистоту очистки) проводили путём электрофореза полученного продукта в 20 % ПААГ. Выход синтеза dSLIM составила 50-70%.

## Литература

- [1] Bode C, Zhao G, Steinhagen F, et al. *Expert Rev Vaccines*. 2011 Apr;10(4):499–511.
- [2] Hartmann G, Weeratna RD, Ballas ZK et al. *J. Immunol*. 164, 1617–1624 (2000).
- [3] Jin Y, Y Zhuang, X Dong & M Liu. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 15 Apr 2021. 50: 1-11.
- [4] Kapp, K., C. Kleuss, M. Schroff, and B. Wittig. 2014. *Mol Ther Nucleic Acids* 3: e170.
- [5] Schmidt, M, Anton, K, Nordhaus, C, Junghans, C, Wittig, B and Worm, M (2006). *Allergy* 61: 56–63.
- [6] Wittig B, Schmidt M, Scheithauer W, et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Apr; 94(1):31–44.

# ГИБРИДЫ АЗОЛОПИРИМИДИНОВ И 1-ЭТИЛ-3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-1,4-ДИГИДРО-6-ФТОРХИНОЛ-4-ОНА С РАСЩЕПЛЯЕМЫМ СЕРОСОДЕРЖАЩИМ ЛИНКЕРОМ

*Мухин Е.М., Андров С.В., Саватеев К.В., Котовская С.К., Русинов В.Л.*

ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента Б. Н. Ельцина»  
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19  
e-mail: mukhin.evg.m@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 [1].

Ранее нами уже был предложен метод синтеза гибридных молекул с потенциальным двойным механизмом биологического действия на основе известных фторхинолонов и новых азолоазинов [2]. В данной работе был найден подход для расширения линейки соединений, содержащих 4-метилентио–1,2,3-триазольный линкер, но с возможностью варьирования заместителей в азольном фрагменте, которые могут играть важную роль в повышении аффинности к потенциальным биологическим мишеням. Следует отметить возможную расщепляемость серосодержащего линкера, что позволит гибридам выступать в качестве пролекарств.

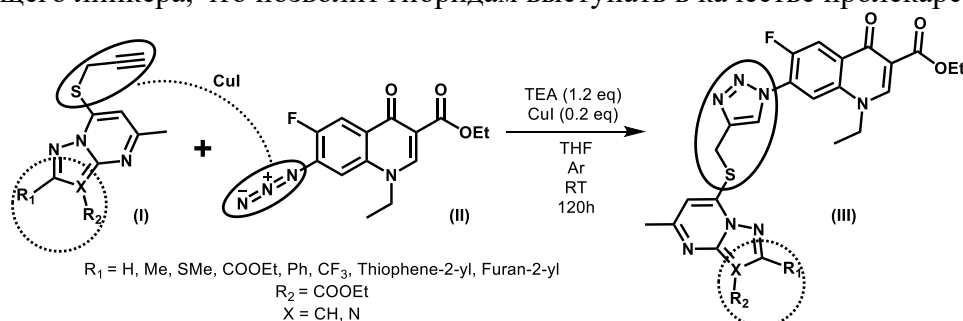


Схема 1

Для синтеза данных гибридных молекул была использована атом-экономная реакция азид-алкинового циклоприсоединения между азидофторхинолоном (II) и 7-(проп-2-ин-1-илтио)азолопиримидинами (I) (схема 1). В результате была синтезирована библиотека из четырнадцати соединений с выходами 60-85%. Показана возможность расщепления линкера в кислых условиях с высвобождением азолоазинового фрагмента и 1,2,3-триазолфторхинолона.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и Правительства Свердловской области № 24-13-20011, <https://rscf.ru/project/24-13-20011/>.*

## Литература

- [1] A. Rhodes, L.E. Evans, W. Alhazzani, M.M. Levy, M. Antonelli, R. Ferrer, A. Kumar // Intensive Care Med. 2017. Vol. 43. P. 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. Vol. 57. P. 143.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ 2Н-ИМИДАЗОЛ-N-ОКСИДОВ

Нелюбина А.А.<sup>1</sup>, Акулов А.А.<sup>1</sup>, Вараксин М.В.<sup>1,2</sup>, Чарушин В.Н.<sup>1,2</sup>, Чупахин О.Н.<sup>1,2</sup>

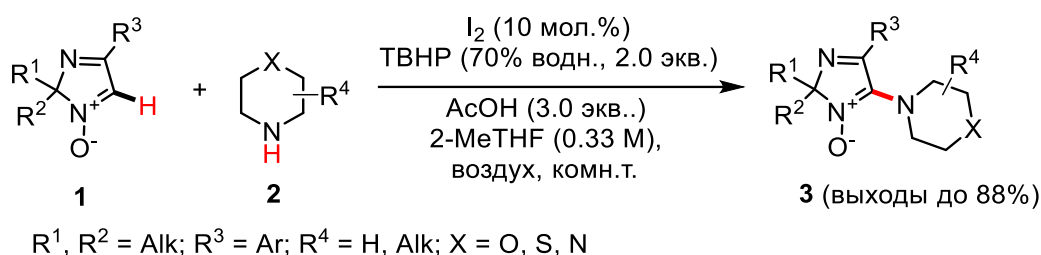
<sup>1</sup>Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Екатеринбург, Мира, 19.

<sup>2</sup>Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, УрО РАН, 620990, Екатеринбург, С. Ковалевской 22.

E-mail: anna.nelubina@urfu.ru

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности во всем мире. Эндотелиальная дисфункция – предиктор морфологических изменений в сосудистой стенке при целом ряде патологических процессов, связанных с повышенным артериальным давлением. В связи с этим создание перспективных фармакологически активных соединений, способных восстанавливать функции эндотелия, представляет собой актуальную научную задачу.

Производные имидазолсодержащих соединений способны проявлять широкий спектр биологической активности, в том числе и антигипертензивное действие.<sup>1</sup> Ранее в нашей лаборатории был описан синтетический подход к получению аминированных производных 2Н-имидазол-N-оксидов **3** с использованием системы реагентов I<sub>2</sub> (кат.)/*трет*-бутилгидропероксид (ТВНП).<sup>2</sup>



Для полученных веществ **3** были проведены эксперименты *in silico*, в ходе которых были определены соединения-лидеры, обладающие вероятной эндотелиопротекторной активностью. Впоследствии для данных веществ была установлена низкая токсичность в исследованиях *in vitro*. Полученные результаты послужили основанием для передачи образцов в НИИ фармакологии живых систем НИУ «БелГУ» для проведения исследований *in vivo*, в ходе экспериментов были обнаружены соединения, обладающие выраженной эндотелиопротекторной активностью.<sup>3</sup> Соединения-лидеры оказывали кардиопротекторный эффект в пробе с нагрузкой объемом и в пробе на адренореактивность, снижая уровень давления в левом желудочке. Для данных образцов также были установлены класс токсичности, средняя летальная доза (LD<sub>50</sub>), средне-эффективная доза (ED<sub>50</sub>) и коэффициент эндотелиальной дисфункции. В настоящее время проводится расширенное изучение фармакологической активности для соединений-лидеров.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-63-10011, <https://rscf.ru/project/23-63-10011/>).

## Литература

- [1] S. S. Alghamdi, R.S. Suliman, K.Almutairi [et al.].// Drug design, development and therapy, **2021**, Vol.15, P.3289–3312.
- [2] A. A. Akulov, M. V. Varaksin, A. A. Nelyubina [et al.] //The Journal of Organic Chemistry, **2024**, Vol. 89 (1), P. 463-473
- [3] А. А. Болгов, О. А. Пученкова, Д. А. Костина [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология., **2024**, Т. 87, № 10, С. 31-37.

# КОНЬЮГАТЫ НА ОСНОВЕ ФЕРМЕНТАТИВНО-АКТИВИРУЕМЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ

**Т.Д. Никитин<sup>1</sup>, К.А. Сапожникова,<sup>1</sup> Е.Л. Гуляк<sup>1</sup>, Орехов Я.Д.<sup>1,2</sup>, В.А. Коршун<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. М.М. Шенякина и Ю.А. Овчинникова, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, г. Москва, 117997, Российская Федерация; <sup>2</sup>Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119234, Москва г, Ленинские Горы ул, 1-3.; e-mail: [timanikitin36@gmail.com](mailto:timanikitin36@gmail.com)

Фотоиммуноконъюгаты – это конъюгаты терапевтических антител и фотоактивных красителей, т.н. фотосенсибилизаторов. Последние представляют собой краситель, способный под действием света генерировать активные формы кислорода, губительные для опухолевых клеток. Они в свободном виде нашли применение в таком известном подходе для лечения рака, как фотодинамическая терапия (ФДТ). Комбинация фотосенсибилизаторов с антителом позволяет преодолеть недостатки ФДТ, например, такие как неспецифичность и нежелательная фототоксичность по отношению к здоровым тканям [1].

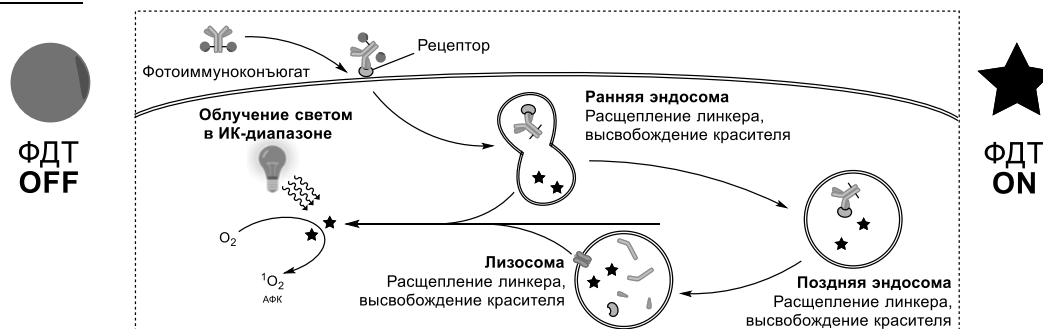
Наиболее перспективными фотосенсибилизаторами для конъюгации с антителами представляются производные цианинов и бордипиррометенов. Эти соединения могут быть легко химически модифицированы с сохранением фотофизических свойств. Это является важным критерием, так как в молекулу обязательно требуется введение гидрофильного линкера для соединения с антителом.

Известно, что непосредственно в составе конъюгата красители снижают потенциал к генерации активных форм кислорода. Решить проблему возможно путем создания нового типа фотоиммуноконъюгата – на основе ферментативно расщепляемого линкера, ранее отлично зарекомендовавшего себя для создания конъюгатов антител с цитотоксическими препаратами (ADC) [2]. Подобный конъюгат будет высвобождать краситель непосредственно после связывания антитела с мишенью на поверхности опухолевой клетки, интернализации и расщепления в лизосоме. Такой подход позволит полностью сохранить фотофизические свойства красителя и осуществить селективное поражение только опухолевых клеток. Кроме того, подобные конъюгаты могут быть созданы с фотосенсибилизаторами активирующимися непосредственно внутри клетки после расщепления ферментами, что позволит предотвратить неспецифическую фототоксичность (Схема 1).

Таким образом, получение фотоиммуноконъюгатов на основе ферментативно-расщепляемых линкеров является перспективным. Подобные конъюгаты представляют собой сочетание фотодинамической терапии и иммунотерапии, со всеми их достоинствами, и с минимумом недостатков.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ (Проект № 24-75-00151).

Схема 1.



## Литература

- [1] Ryu J. H. et al. Non-invasive optical imaging of cathepsin B with activatable fluorogenic nanoprobe in various metastatic models //Biomaterials. – 2014. – Т. 35. – №. 7. – С. 2302-2311.  
[2] Bargh J. D. et al. Cleavable linkers in antibody–drug conjugates //Chemical Society Reviews. – 2019. – Т. 48. – №. 16. – С. 4361-4374.

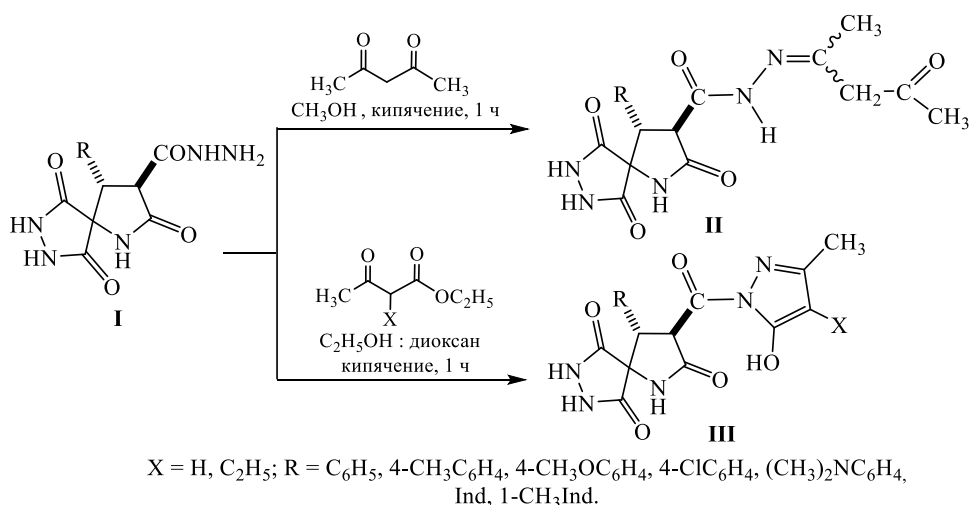
# РЕАКЦИИ 5-СПИРО[ПИРАЗОЛИДИН-3',5'-ДИОН-4'-ИЛ]-2-ПИРРОЛИДОН-3-КАРБОГИДРАЗИДОВ С КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Никитина Н.А., Остроглядов Е.С., Васильева О.С., Байчурин Р.И., Макаренко С.В.

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

Азотсодержащие спиросочленённые соединения – 5-спиро[пиразолидин-3',5'-дион-4'-ил]-2-пирролидон-3-карбогидразиды, содержащие в составе молекул такие «привилегированные фармакофорные структуры» как пирролидоновый и пиразолидиндионовый гетероциклы, можно рассматривать как ключевые прекурсоры в целенаправленном синтезе новых потенциально биологически активных представителей подобных спиросистем. В продолжение наших исследований в области взаимодействий 2-пирролидонкарбогидразидов с карбонильными соединениями нами изучены реакции препаративно доступных диастереооднородных (3*R*\*,4*S*\*)-4-арил(индолил)-5-спиро[пиразолидин-3',5'-дион-4'-ил]-2-пирролидон-3-карбогидразидов (**I**) с ацетилацетоном (АА), ацетоуксусным (АУЭ) и α-этилацетоуксусным эфирами (ЭАУЭ). Установлено, что спирокарбогидразиды (**I**) с избытком АА в довольно мягких условиях (кипячение в метаноле в течение 1 ч.) образуют с хорошими выходами (69 – 85 %) соответствующие (3*R*\*,4*S*\*)-N'-(4-оксопентан-2-илиден)-5-спиро[пиразолидин-3',5'-дион-4'-ил]-2-пирролидон-3-карбогидразиды (**II**). Реакции карбогидразидов (**I**) с АУЭ и ЭАУЭ (кипячение в смеси этанол/диоксан (1 : 1) в течение 1 ч.) завершаются образованием с выходами 60 – 73 % (3*R*\*,4*S*\*)-3-(5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-1-карбонил)- и (3*R*\*,4*S*\*)-3-(4-этил-5-гидрокси-3-метил-1*H*-пиразол-1-карбонил)-5-спиро[пиразолидин-3',5'-дион-4'-ил]-2-пирролидонов (**III**), содержащих в составе молекул три фармакофорных гетероцикла одновременно – пирролидоновый, пиразолидиндионовый и пиразольный.

Схема 1.



Строение соединений (**II**, **III**) охарактеризовано методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C НМРС, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C НМВС и <sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H NOESY-спектроскопии. Показано, что в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> вещества (**III**) существуют в виде *Z'*-конформеров (относительно связи (O)C–NH), а вещества (**II**) в виде *Z'*-конформеров смесей *Z*- и *E*-геометрических изомеров (относительно связи C=N).

# ОЦЕНКА ПЕРЕКРЕСТНОЙ ИММУНОГЕННОСТИ КАНДИДАТНЫХ ВАРИАНТОВ мРНК-ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

М.А. Никифорова,<sup>1</sup> Н.А. Кузнецова,<sup>1</sup> Л.И. Руссу,<sup>1</sup> В.А. Гуцин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Гамалеи, д. 18, г. Москва, 123098, Российская Федерация; e-mail: [marianikiforova@inbox.ru](mailto:marianikiforova@inbox.ru)

На сегодняшний день вакцинопрофилактика является наиболее эффективным и надежным способом профилактики заболевания клещевым энцефалитом (КЭ). Несмотря на иммуногенность и безопасность, современные вакцины не обеспечивают 100% защиту. Ежегодно среди вакцинированных лиц регистрируют случаи заболевания КЭ [1-3]. Также вызывает озабоченность продолжительность защиты, формируемая после иммунизации. Необходимость ревакцинации снижает возможности поддержания напряженного иммунитета у населения. Исследование генетической структуры и свойств актуальных на сегодняшний день вариантов вируса КЭ позволит провести оценку эффективности и продолжительности формируемой защиты и даст возможность выбрать антигены для создания более эффективной вакцины. В нашем исследовании мы сосредоточились на возможности создания кандидатных вакцинных препаратов на основе мРНК-технологии.

В рамках разработки мРНК-вакцины для профилактики заболевания вируса КЭ было проведено исследование по оценке перекрестной иммуногенности различных вариантов вакцины mRNA-PrM/E-TBEV, содержащих в своем составе различные геноварианты вируса КЭ. Для этого мыши породы BALB/c были иммунизированы внутримышечно двумя дозами вакцины с интервалом в 14 дней. Через 4 недели после иммунизации были получены сыворотки животных и проведена оценка способности сывороток нейтрализовать разные субтипы ВКЭ *in vitro*.

Было установлено, что иммунизация мышей препаратами mRNA-PrM/E-TBEV приводила к образованию нейтрализующих антител. При оценке перекрестной вируснейтрализующей активности в отношении вируса КЭ разных геновариантов была определена вакцина mRNA-PrM/E-TBEV показавшая наибольшую эффективность как по спектру, так и по уровню перекрестной вируснейтрализующей активности.

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 125021902438-1).

## Литература

- [1] N.A. Penyeyskaya, N.V. Rudakov, S.A. Rudakova // Epidemiol. Vakcinoprofil. LLC Numicom. – **2018**. – Vol. 17. – P. 78-88.
- [2] Н.А. Пенъевская, Н.В. Рудаков // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – **2019**. – Vol. 17. – С. 48-56.
- [3] K. Stiasny, H. Holzmann, F.X. Heinz // Vaccine. – **2009**. – Vol. 27. – P. 7021-7026.



# СИНТЕЗ СЕРИИ АНАЛОГОВ ДОРСОМОРФИНА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ФРАГМЕНТОВ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ ИНГИБИРОВАНИЕ АМФК

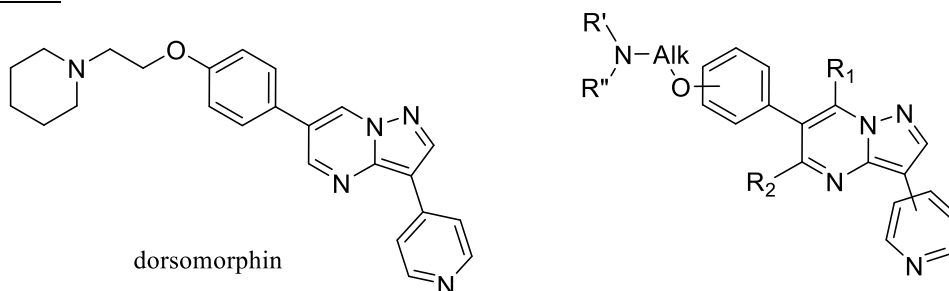
Д.С. Новикова, С.В. Ворона, В.Г. Трибулович

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., д. 24-26/49, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация; e-mail: [dc.novikova@gmail.com](mailto:dc.novikova@gmail.com)

При разработке киназных ингибиторов особенно остро стоит проблема селективности, так как АТФ-связывающая область, на которую нацелены классические ингибиторы, обладает высокой консервативностью. Поэтому при создании новых ингибиторов проводят скрининг известных АТФ-конкурентных ингибиторов, а затем структурную оптимизацию для реализации принципа «подобное сродство, но более высокая селективность».

АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК) была идентифицирована более 30 лет назад как основной регулятор энергетического сигнального каскада [1]. В последние годы возникла потребность в ингибиторах АМФК как для исследовательских, так и терапевтических целей. Дорсоморфин (Compound C) проявляет ингибирующую способность по отношению ко многим киназам, но до сих пор применяется в качестве «селективного» ингибитора АМФК. Для него не проводилась разработка доступных методов синтеза, а также определение зависимости «структура–активность», но его структура предполагает возможность модификации и введения новых связывающих фрагментов.

Рисунок 1.



Целью данного исследования стала разработка подходов к синтезу структурных аналогов дорсоморфина. Создание серии соединений с последующей оценкой вклада определенных структурных фрагментов в целевую активность позволит разработать основу для их рационального дизайна. Ранее нами уже была разработана методика синтеза и модификации пиразолопиримидинового ядра [2]. В настоящей работе были предложены и реализованы синтетические схемы, обеспечивающие варьирование состава и ориентации аминоалкильного фрагмента дорсоморфина. В результате была предложена конвергентная стратегия синтеза дорсоморфина, на основе которой впервые получена серия структурных аналогов (Рисунок 1), отличающихся максимально возможной диверсификацией. Полученная малая таргетная сфокусированная библиотека будет использована для исследования ингибирующего действия на АМФК *in vitro* и на клеточных моделях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-73-10221).

## Литература

- [1] Д.С. Новикова, А.В. Гарабаджиу, Дж. Мелино, Н.А. Барлев, В.Г. Трибулович // Изв. АН. Сер. хим. – **2015**. – № 7. – С. 1497-1517.  
[2] Д.С. Новикова, Ф. Дарвиш, Т.А. Григорьева, В.Г. Трибулович // ЖОХ. – **2023**. – Т. 95. – № 5. – С. 684-694.

# РАЗРАБОТКА IN VITRO СИСТЕМЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МОДУЛЯТОРОВ АКТИВНОСТИ АМФК

*А.В. Сагайдак, Г.С. Иванов, А.Д. Зенина, Д.С. Новикова*

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., д. 24-26/49, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация; e-mail: [dc.novikova@gmail.com](mailto:dc.novikova@gmail.com)*

АМФ–активируемая протеинкиназа (АМФК) играет важную роль в регуляции гомеостаза клеточной энергии, являясь центральным компонентом сигнального пути, активируемого в ответ на энергетический стресс. Нарушения регуляции АМФК ассоциированы с метаболическими заболеваниями, в связи с чем АМФК является фармакологической мишенью для лечения диабета, ожирения, рака и кардиометаболических и раковых заболеваний [1]. В качестве терапевтически значимых модуляторов активности АМФК рассматриваются как активаторы, так и ингибиторы.

АМФК представляет собой гетеротример, состоящий из каталитической  $\alpha$  и двух регуляторных  $\beta$  и  $\gamma$  субъединиц, каждая из которых имеет несколько изоформ. Считается, что процесс активации АМФК определяется взаимодействием АМФ с  $\gamma$  субъединицей, что способствовало разработке активаторов АМФК, имитирующих действие АМФ. Тем не менее, к настоящему моменту разработаны два подхода к активации АМФК, не затрагивающие сенсорную  $\gamma$  субъединицу: воздействие по ADaM-сайту (интерфейс взаимодействия  $\alpha$  и  $\beta$  субъединиц) и нарушение взаимодействия автоингибиторного и киназного домена (в рамках одной  $\alpha$  субъединицы). В то же время процесс ингибирования возможен за счет конкурентного связывания по АТФ-связывающему карману каталитической  $\alpha$  субъединицы, который является высококонсервативным среди киназ.

Целью данной работы стало создание универсальной системы для оценки воздействия низкомолекулярных модуляторов на активность АМФК *in vitro*. Для этого было предложено использовать отдельные функциональные элементы  $\alpha$  субъединицы АМФК человека: фрагмент, включающий киназный и автоингибиторный домен (КД–АИД), являющийся конститутивно неактивным, и отдельный конститутивно активный киназный домен (КД) [2]. Последовательности КД–АИД (1–392 п.о.) и КД (1–312 п.о.) были сконструированы методом ПЦР–ОТ с использованием селективных праймеров и лигированы в вектор *ret28b+*. Нарработку белкового материала осуществляли в клетках BL21 (DE3) *E.coli* при индукции IPTG с последующим выделением и очисткой на Ni–NTA агарозе. Полученные рекомбинантные фрагменты АМФК позволяют проводить оценку активаторов – блокаторов автоингибиторного домена – при использовании КД в качестве положительного контроля, ингибиторов при использовании КД–АИД в качестве положительного контроля, а также эффективности ингибиторов подавлять индуцированную активаторами активность АМФК.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 24-73-10221).*

## Литература

- [1] Д.С. Новикова, А.В. Гарабаджиу, Дж. Мелино, Н.А. Барлев, В.Г. Трибулович // Изв. АН. Сер. хим. – **2015**. – № 7. – С. 1497-1517.
- [2] T. Pang, Z.S. Zhang, M. Gu, B.Y. Qiu, L.F. Yu [et al.] // J. Biol. Chem. – **2008**. – Vol. 283. – Iss. 23. – P. 16051-16060.

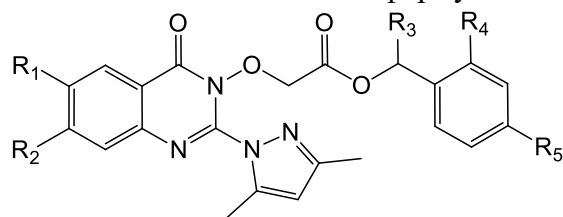
# ИНДУКТОРЫ ФЕРРОПТОЗА С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМИ СВОЙСТВАМИ

**В.Н. Осипов, А.А. Вартанян, Д.В. Гусев, Л.М. Борисова**

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское ш. 24; e-mail: [ovn65@yandex.ru](mailto:ovn65@yandex.ru)

Индукция ферроптоза, железо-зависимого типа гибели клеток, может стать многообещающей стратегией для лечения рака, в особенности в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, фотодинамической терапией и радиотерапией.

Ранее нами были синтезированы и исследованы потенциальные индукторы ферроптоза на основе производных 3-гидроксикиназолина. Показано, что эти соединения индуцируют ферроптоз в клетках колоректального рака и карциномы молочной железы. В продолжение работы получена серия новых соединений общей формулы I:



Формула I

где R<sub>1</sub> = H, галоген; R<sub>2</sub> = H, галоген, R<sub>3</sub> = H, Me; R<sub>4</sub> = H, галоген; R<sub>5</sub> = H, Me, t-Bu, OMe.

Полученные результаты показали, что несколько из исследованных соединений обладают цитотоксической активностью в наномолярном диапазоне и в концентрации 5 мкМ превосходят известный препарат Эрастин по способности индуцировать ферроптоз в клетках меланомы A375.

## Литература

- [1] V.N. Osipov, A.A. Vartanyan *et al* // Russian Journal of Bioorganic Chemistry, – 2024. – Vol. 50. – P. 1980-1990.
- [2] Л.М. Борисова, В.Н. Осипов, И.С. Голубева, М.П. Киселева, Д.А. Хоченков, А.А Вартанян // Успехи молекулярной онкологии. – 2022. – Vol. 9. – P. 48-56.
- .

# НОВЫЕ ПРОДУКТЫ АЦИЛИРОВАНИЯ С-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА И ТЕТРАЗОЛА И ИХ МНОГОЦЕЛЕВАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Д. В. Антоненко,<sup>1,2</sup> В.А. Островский<sup>1,2</sup>

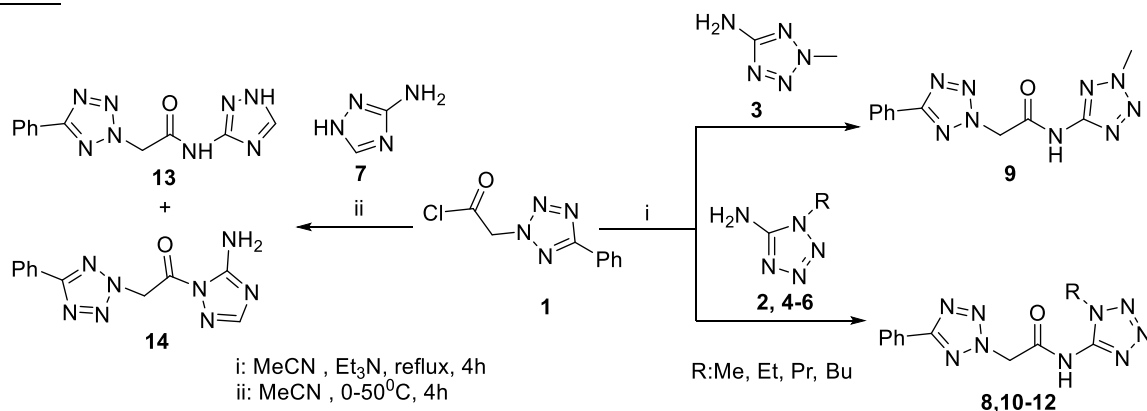
<sup>1</sup>СПб ФИЦ РАН, 14-я линия В.О., д. 39, Санкт-Петербург, 199178, Российская Федерация;

<sup>2</sup>СПбГТИ(ТУ), Московский проспект, дом 24-26/49 литера А, г. Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация; e-mail: va\_ostrovskii@mail.ru

Современная стратегия получения перспективных активных ингредиентов лекарственных средств основывается на поиске и исследовании биологической активности неаннелированных полиядерных соединений, в которых тетразольный цикл связан с другим гетероциклом с помощью линкерной группы. Данные соединения рассматриваются в качестве многообещающих кандидатов на роль активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) с мультитаргетным эффектом [1]. Как показано нами ранее, перспективными субстратами являются производные пириимидина, 1,2,4-триазола и тетразола [2].

На основании данных литературы и *in silico* прогноза (PASS 2022, молекулярный докинг), мы предположили, что соединения **2-7**, являются перспективными реагентами в синтезе сложных молекул с разнообразной биологической активностью. Перспективным вариантом в синтезе новых неаннелированных «гибридных» соединений с разнообразной биологической активностью – является использование хлорангида 5-фенилтетразол-2-илуксусной кислоты **1** в качестве ацилирующего агента. (Схема 1).

Схема 1.



По данным прогноза биологической активности соединения **8-14** проявляют потенциальную противовирусную, противоопухолевую, противодиабетическую активности. Для отдельных представителей выполнены *in vivo* и *in vitro* исследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-13-00224).

## Литература

- [1] V. A. Ostrovskii, E. A. Popova, R. E. Trifonov // Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV. 2022. vol. 6, pp. 182-232.
- [2] В. А. Островский, Н. Т. Шманёва, И. С. Ершов, Д. В. Антоненко, М. А. Скрыльникова, А. В. Храмчихин, Е. Н. Чернова, А. Ю. Гришина, Н. А. Анисимова, С. М. Напалкова, О. В. Буюклинская, В. С. Мажай, Ю. Н. Павлюкова, Р. Е. Трифонов // Известия Академии наук. Серия химическая. 2024. Т. 73, № 7. С. 1977 – 1983.

# СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕТЕРОАРИЛИРОВАННЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛОАЗИНОВ

Ю. А. Пазникова<sup>1</sup> А.В. Емельянова,<sup>1</sup> П. О. Серебренникова<sup>1</sup>, А.П. Сарапульцев<sup>3</sup>,  
И. А. Утепова,<sup>1,2</sup> О. Н. Чупахин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, ул. Мира, д. 19, г. Екатеринбург, 620002, Российская Федерация; <sup>2</sup> Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, ул. С. Ковалевской 22/Академическая 20, Екатеринбург, 620108, Российская Федерация; <sup>3</sup> Южно-Уральский Государственный Университет, пр. Ленина, д 76, г. Челябинск, 454080, Российская Федерация; e-mail: [iulia.paznikova@urfu.ru](mailto:iulia.paznikova@urfu.ru)

1,2,4-Триазолы и аннелированные системы на их основе являются перспективными соединениями для медицинской химии. Так, среди этих производных известны соединения с ярко выраженной антибактериальной, противогрибковой, противораковой и противовирусной активностью.

При использовании окислительной внутримолекулярной циклизации гидразонов в присутствии соединений гипервалентного йода(III) [1] нами были получены бис-(1,2,4-триазоло)пиримидины и хиноксалины, а также моно- и бис-(1,2,4-триазоло)фталазины. Полученные азолоазины проявили выраженную способность влиять на пролиферацию опухолевых линий различного генеза (рак молочной железы MCF7, колоректальный рак DLD-1, немелкоклеточный рак легких A549), при низкой цитотоксичности в отношении здоровых дермальных фибробластов DF-2 [2] (Схема 1).

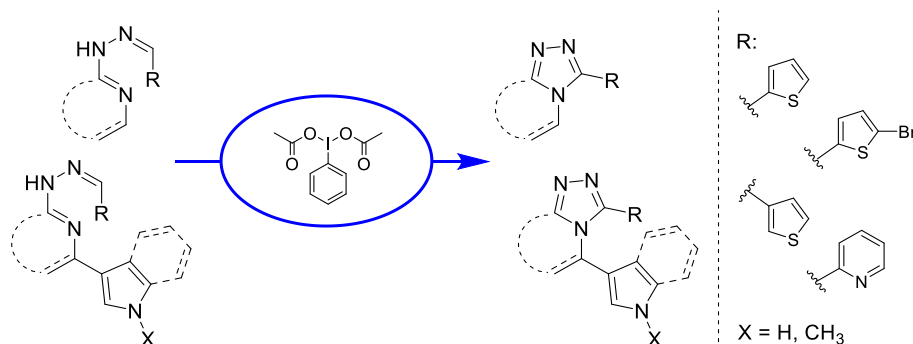


Схема 1. Окислительная циклизация азинилгидразонов под действием йода(III)

С целью расширения фармакологического профиля конденсированных систем на основе 1,2,4-триазолоазинов, была разработана методика синтеза их гетероарилированных производных путем последовательности реакций: 1)  $AlCl_3$ -промотируемая C-H функционализация азинов (хиноксалина и фталазина) гетероциклическими нуклеофилами и 2) конструирование 1,2,4-триазольного кольца путем окислительной внутримолекулярной циклизации гидразонов в присутствии соединений гипервалентного йода(III) (Схема 1).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-13-20056).

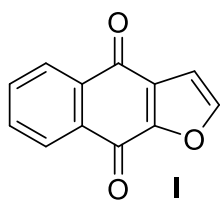
## Литература

- [1] P.O. Serebrennikova, I.A. Uteпова, O.N. Chupakhin, I.V. Guzhova, E.R. Mikhaylova, A.P. Antonchick // *Synthesis*. – 2022. – Vol. 54(11). – P. 2677–2686.  
[2] P.O. Serebrennikova, J.A. Paznikova, E.A. Kirnos, I.A. Uteпова, E.D. Kazakova, V.F. Lazarev, L.S. Kuznetcova, B.A. Margulis, I.V. Guzhova, O.N. Chupakhin, A.P. Sarapultsev // *New J Chem*. – 2023. – Vol. 47(39). – P. 18325-18331.

# СИНТЕЗ ТРИХЛОРМЕТИЛ- И ФУРИЛСОДЕРЖАЩИХ ФУРОНАФТОХИНОНОВ

И.А. Пилипенко<sup>1,2</sup>, В.Ю. Минаева<sup>1</sup>, О.Ю. Озерова<sup>1</sup>, С.В. Макаренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, наб. р. Мойки д.48, 191186, Российская Федерация; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет им. С. М. Кирова, Институтский пер., д.5, 194021, Российская Федерация; e-mail: kohrgpu@yandex.ru



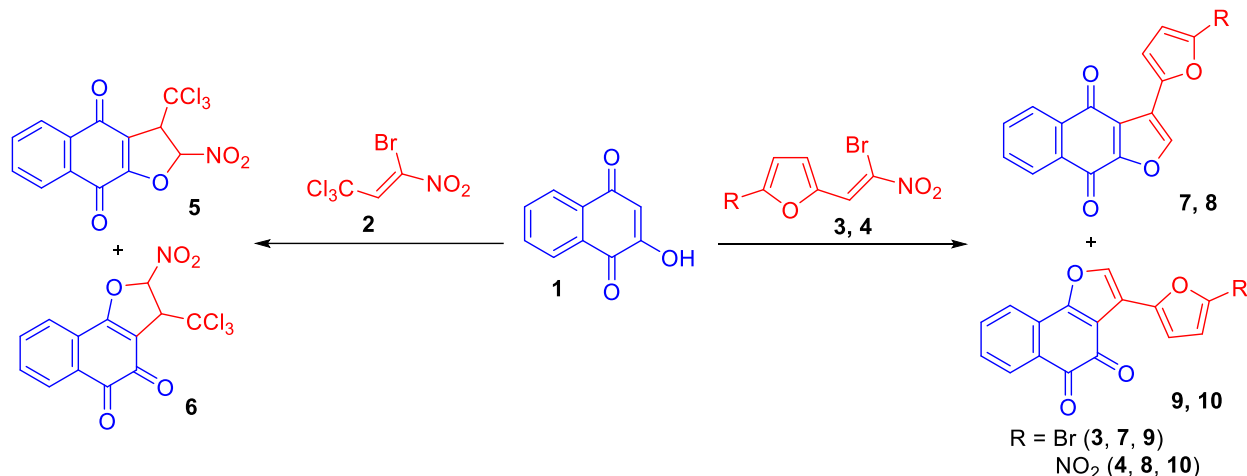
**I**

Хиноновые фрагменты входят в структуру многих природных веществ, проявляющих различные биологические активности. Среди них значительный интерес представляют производные фуринафтохинона. Например, из коры стебля *Avicennia alba* выделен нафтохинон **I** (авицехинон-В) [1], проявивший умеренную цитотоксическую активность к клеткам гепатомы крысы [2]. Следует отметить, что простые и эффективные методы синтеза подобных

веществ встречаются довольно редко.

Нами предложены методы синтеза дигидрофуру- и фуринафтохинонов на основе реакций 2-гидрокси-1,4-нафтохинона **1** (*Lawsonone*) с функционализированными *гем*-бромнитроалкенами **2-4**. Реакции успешно протекают в среде безводного метанола в присутствии ацетата калия при комнатной температуре и завершаются образованием дигидрофуринафтохинонов **5, 6** в случае 2-трихлорметил-1-бром-1-нитроэтена **2** и фуринафтохинонов **7-10** в реакции с 1-бром-1-нитро-2-(5-бром(нитро)фурил)этена **3, 4**, выделяемых в виде смесей изомеров, успешно разделяемых препаративной тонкослойной хроматографией или дробной перекристаллизацией (Схема 1).

Схема 1.



Строение всех синтезированных соединений охарактеризовано данными ИК и ЯМР спектроскопии, а также подтверждено результатами рентгеноструктурного анализа.

Исследование выполнено за счет внутреннего гранта РГПУ им. А. И. Герцена (проект № 51-ВГ).

## Литература

- [1] Ito, C.; Katsuno, S.; Kondo, Y.; Tan, H.T.-W.; Furukawa, H. // Chem. Pharm. Bull. – **2000**. – Vol. 48. – P. 339-343.  
[2] Ch. Wu, R. K. Johnson, M. R. Mattern, J. C. Wong, D. G. I. Kingston // J. Nat. Prod. – **1999**. – Vol. 62. – P. 963-968.

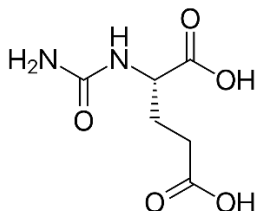
# РАЗРАБОТКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ И ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КАРГЛУМОВОЙ КИСЛОТЫ

М.И. Поддубная, Д.В. Криворотов

ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»,  
Федерального медико-биологического агентства, ул.Заводская, зд. 6/2, корпус 93, гп  
Кузьмоловский, Всеволожский м.р-н, Ленинградская область, 188663, Российская Федерация;  
e-mail: [denhome@bk.ru](mailto:denhome@bk.ru)

Карглумовая кислота (рисунок 1) используется в качестве действующего вещества в лекарственных препаратах для борьбы с гипераммониемией. Гипераммониемия - это редкое орфанное заболевание, которое характеризуется повышенным уровнем аммиака в крови, что может привести к серьезным последствиям, таким как нарушения центральной нервной системы, судороги, кома, а в некоторых случаях к смерти (смертность среди младенцев составляет около 33 %). Карглумовая кислота помогает снизить уровень аммиака в крови и предотвратить развитие серьезных осложнений, связанных с гипераммониемией [1].

Рисунок 1. Карглумовая кислота ((2S)-2-(карбамоиламино)пентандиовая кислота)



Поскольку препараты, содержащие карглумовую кислоту, на российском рынке в основном представлены импортными производителями, разработка отечественных лекарственных препаратов карглумовой кислоты в разных лекарственных формах является важной социально значимой задачей. На данном этапе работы происходит разработка как методов её химического синтеза, так и показателей качества и соответствующих методик их определения в активной фармацевтической субстанции и лекарственном препарате.

На сегодняшний момент описан внешний вид, исследованы физико-химические и технологические свойства, растворимость, температура плавления, pH, родственные примеси, потеря в массе при высушивании субстанции карглумовой кислоты (исследованы 3 образца субстанции разных производителей), а также разработаны методики количественного определения карглумовой кислоты (методом ВЭЖХ и кислотно-основного титрования). Для готовой лекарственной формы (диспергируемых таблеток) описан внешний вид, исследована однородность массы, прочность на раздавливание, истираемость, распадаемость, однородность дозирования, потеря в массе при высушивании, профили высвобождения. На фармацевтическую субстанцию и готовую форму разработаны проекты спецификаций. Полученный отечественный лекарственный препарат карглумовой кислоты по всем показателям качества сравним с импортным аналогом.

## Литература

[1] А.В. Дегтярева, Е.В. Соколова и др. // Гипераммониемия в практике неонатолога. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т. 65:(6). – С. 98–107.



# СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ СЕЛЕНОЦИСТИНА – МИМЕТИКОВ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ

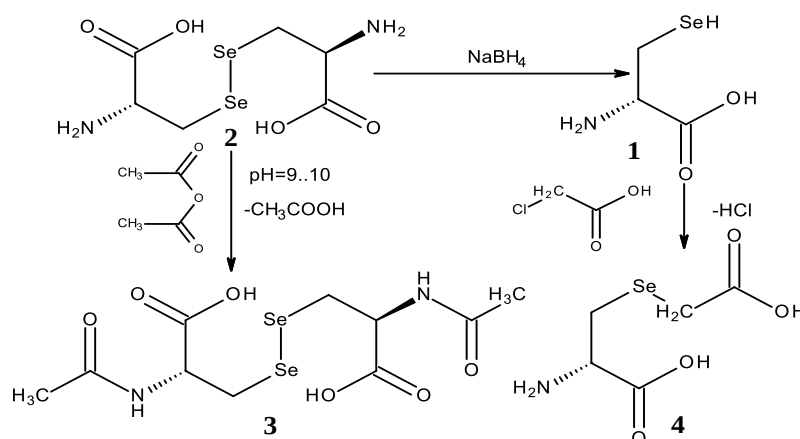
П.А. Полубояринов<sup>1</sup>, А.В. Кузнецова<sup>1</sup>, И.Я. Моисеева<sup>1</sup>, А.В. Митишев<sup>1</sup>, Н.В. Фомичева<sup>1</sup>,  
В.С. Погодина<sup>1</sup>, Д.Г. Елистратов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Красная 40, г. Пенза,  
440066, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ООО «Парафарм», 440033, г. Пенза, ул. Калинина, 116-а 440033, Российская Федерация;  
e-mail: [poluboyarinovpavel@yandex.ru](mailto:poluboyarinovpavel@yandex.ru)

Селен-производные цистеина представляют интерес не только как антиоксиданты и источники эссенциального микроэлемента, но и как миметики глутатионпероксидазы. Ранее нами из  $\beta$ -хлор-*L*-аланина и элементного селена был получен *L*-селеноцистин **2** [1], который использовался для биофортификации Астрала шерстистоцветкового (*Astragalus Dasyanthus Pall.*) – гипераккумулятора селена. Компанией Парафарм зарегистрированы и выпускаются биологически активные добавки к пище, содержащие биомассу биофортифицированного астрала SELENBIO for women, Астрал П, Селенфито [2].

Селеновые аналоги известных лекарственных препаратов ацетилцистеина и карбоцистеина - *N,N'*-диацетил-*L*-селеноцистин **3** и *Se*-карбоксиметил-*L*-селеноцистеин **4** - потенциально обладают широким спектром биологической активности и перспективны как фармакологически активные субстанции.



В работе из *L*-селеноцистина были получены *N,N'*-диацетил-*L*-селеноцистин и *Se*-карбоксиметил-*L*-селеноцистеин с использованием уксусного ангидрида и хлоруксусной кислоты соответственно. Благоприятные условия реакции достигаются в присутствии гидроксида лития для поддержания pH. Реакции идут в водной среде, в мягких условиях, продукты выделены и очищены на колонке с ионообменником с выходами 60-70%.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-23-20241).

## Литература

- [1] П.А.Полубояринов, И.Я.Моисеева, Н.И.Микуляк, Н.А.Голубкина, А.П.Каплун //Известия высших учебных заведений. Серия Химия и химическая технология. **2022**.–Т. 65. № 2.– С. 19-29.
- [2] П.А. Полубояринов, Д.Г.Елистратов //Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. **2019**. –Т. 22. № 12.– С. 64.

# КОНТРОЛЬ РОСТА *DUNALIELLA SALINA* IN VIVO ЦИФРОВЫМ ФОТОКОЛОРИМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Д.А. Пузанов, В.А. Богатырев

Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов, ФИЦ «Саратовский научный центр РАН», просп. Энтузиастов 13, г. Саратов, 410049, Российская Федерация; e-mail: [mail@ibppm.ru](mailto:mail@ibppm.ru)

Микроводоросли *D. salina* — это один из наиболее перспективных источников фармацевтически ценных продуктов, в частности хлорофиллов и каротиноидов [1]. Разработка методов оперативного контроля состояния культуры микроводорослей остается актуальной задачей. Мы предлагаем неинвазивный метод цифрового фотоколориметрического/турбидиметрического (DPC/T) контроля общей биомассы в культуре микроводоросли *D. salina* по мутности, основанный на анализе изображений в аддитивной цветовой модели RGB, получаемых с помощью камеры смартфона, при этом характеристики взвесей выражаются в терминах единиц оптической плотности [2]. На рис. 1 показана зависимость оптической плотности в зависимости от разведения культуральной средой (А) и ПЭГ-600 (Б)

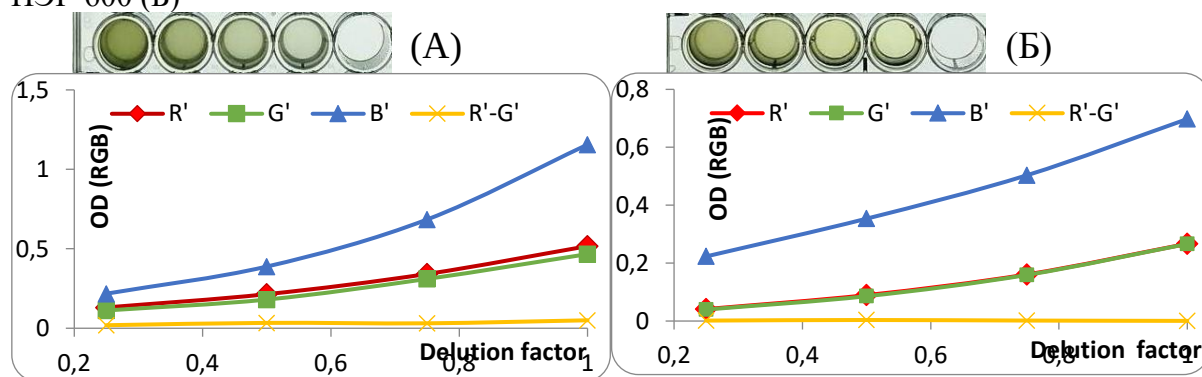


Рис. 1 - Концентрационная зависимость оптической плотности в терминах степени разведения взвеси живых микроводорослей культуральной средой (А) и ПЭГ-600 (Б)

Экспоненциальный характер кривой (А), по всей видимости, отображает свойства матрицы камеры смартфона. Подтверждением этому является выравнивание аналогичной кривой (Б) в ряду сред с уменьшающейся мутностью. Другим доказательством адекватности измерений цифровым DPC/T методом является достаточно линейная зависимость экстинкции от толщины оптического слоя (рис.2)

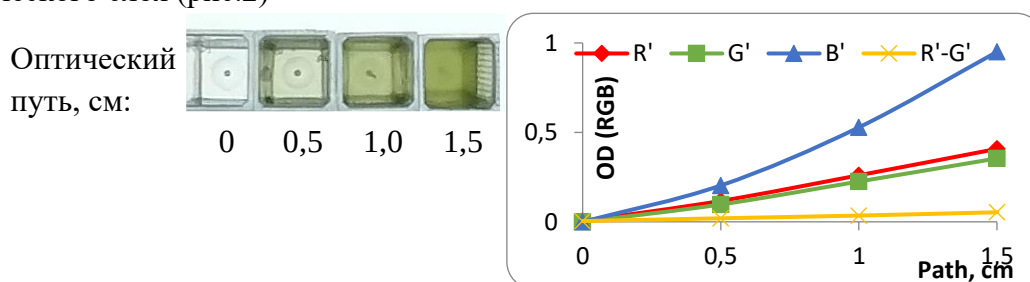


Рис.2 - Зависимости оптической плотности от толщины оптического слоя

Выполнение закона Бугера-Ламберта-Бера как по концентрации, так и по длине оптического пути показывает перспективность использования метода DPC/T для оперативной оценки общей биомассы в культуре микроводоросли.

## Литература

- [1] S.K. Saha, N. Kazipet, P. Murray. // Biomed. Res. Int., -2018, 2018(1), P. 1-11
- [2] Z.A. Shogah, D.S. Bolshakov, V.G. Amelin. // J. Anal. Chem. -2023, Vol.78, P.426-449

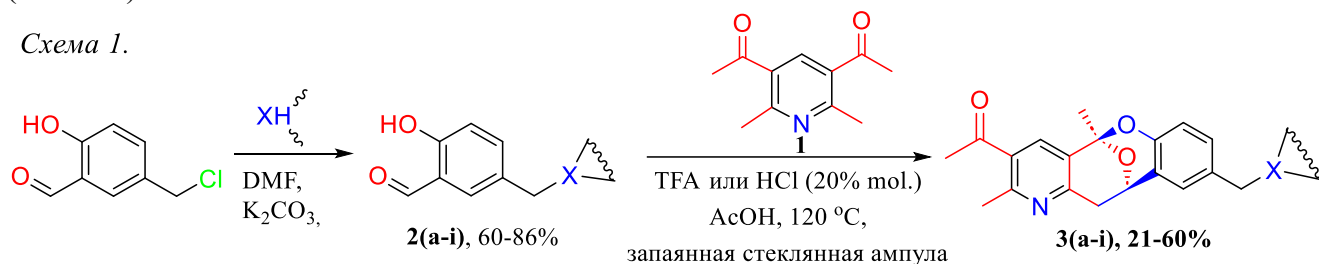
# СИНТЕЗ И IN SILICO ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРИИ НОВЫХ АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ ИНТЕГРАСТАТИНОВ

И.А. Пустолайкина<sup>1</sup>, А.Ф. Курманова<sup>1</sup>, Д.Д. Капишникова<sup>2</sup>, С. Норматов<sup>3</sup>,  
А.Л. Сталинская<sup>4</sup>, И.В. Кулаков<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Карагандинский университет имени Е.А. Букетова, ул. Университетская, 28, 100024, Казахстан; <sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Университетский проспект, 26, 198504, Российская Федерация; <sup>3</sup>Университет ИТМО, Кронверкский пр., 49, 197101, Санкт-Петербург, Российская Федерация; <sup>4</sup>Тюменский государственный университет, ул. Перекопская, 15а, 625003, Российская Федерация; e-mail: [pustolaikina\\_irina@buketov.edu.kz](mailto:pustolaikina_irina@buketov.edu.kz)

Интеграстатины — класс сложных гетероциклических соединений природного происхождения, потенциальный класс препаратов, ингибирующих интегразы — ферменты, участвующие в процессе интеграции вирусной ДНК в геном клетки-хозяина, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Применение интеграстатинов в вирусной терапии весьма ограничено из-за сложности их выделения из природных источников и высокой стоимости получаемого продукта. В Тюменском государственном университете научная группа профессора И.В. Кулакова в течение последних нескольких лет занимается синтезом новых интеграстатинов с использованием упрощенной одностадийной реакции циклизации. Недавно с использованием этого метода была синтезирована новая серия интеграстатинов, модифицированных фармакофорными группами, в том числе такими алкалоидами, как цитизин, анабазин, сальсолин (Схема 1).

Схема 1.



Синтезированные соединения **3(a-i)** были далее изучены *in silico* на предмет физико-химических и биоактивных параметров с помощью методов квантовой химии, инструментов предсказания биологической активности, молекулярного докинга и динамики.

Оценка глобальных дескрипторов химической активности соединений **3(a-i)** с помощью программы Gaussian-16 на основании DFT RB3LYP 6-311G(d,p) CPCM (вода) рассчитанной энергии граничных ВЗМО и НСМО орбиталей показала, что соединения **3a-i** характеризуются энергетической щелью  $\Delta E_{\text{gap}}$  от 3,2 до 4,2 эВ, имеют высокий потенциал ионизации IP от 5,4 до 6,4 эВ и сродство к электрону EA на уровне 2,0-2,1 эВ. Химическая жесткость изученных молекул **3a-i** варьируется от 1,6 до 2,1 эВ, что вместе с довольно большой энергетической щелью указывает на жесткую природу соединений. С помощью инструмента PassOnline был предсказан противовирусный потенциал для всех исследуемых соединений, далее с помощью молекулярного докинга и программы AutoDock Vina соединения **3(a-i)** были протестированы на противовирусную ингибирующую способность относительно риновируса, вирусов ВИЧ-1 и SARS-CoV-2, в качестве препаратов сравнения были использованы рибавирин, невирапин, фавипиравир. Соединения **3(a-i)** продемонстрировали высокую аффинность связывания с вирусными белками (PDB ID: **4PDW**, **3V81**, **7AAP**), причем соединение **3i** показало наилучшую аффинность связывания с белком риновируса, соединение **3c** — с белком ВИЧ-1, а соединение **3f** — с белком SARS-CoV-2. Моделирование молекулярной динамики в стандартных для биосистем условиях с помощью программы GROMACS продемонстрировало стабильный характер связывания с белками ВИЧ-1 и SARS-CoV-2, в то время как с риновирусом образуется нестабильный комплекс.

Работа выполнена при финансовой поддержке Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (проект № AP23488790).

# НОВЫЙ КЛАСС 6-КАРБОНИТРИЛАЗОЛОАЗИНОВ: СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ

Саватеев К.В., Сбродова Т.Е., Котовская С.К., Русинов В.Л.

Уральский Федеральный Университет, 620002,  
г. Екатеринбург, ул. Мира 19; e-mail: i-krafttt@yanex.ru

Азолопиримидины являются привилегированным классом гетероциклов в медицинской химии, поскольку демонстрируют широкий спектр полезной биологической активности. В последнее время нами показан противоопухолевый потенциал азолоазинов [1]. 7Н-Производные азолопиримидинов являются малоизученным классом азолоазинов, а упоминающиеся в литературе производные, как правило, не содержат функциональных фрагментов в С5 и С6-положениях системы. Исходя из этого, разработка методов синтеза нитрилсодержащих 7-Н-азоло[1,5-а]пиримидинов является актуальной научной задачей.

Нами была предложена стратегия синтеза гетероциклов **4** на основе последовательного взаимодействия аминоазолов **2** с 3-оксoproпионитрилом **1** с последующим аннелированием пиримидинового цикла под действием *N,N*-диметилформамида диметилацетата (схема 1).

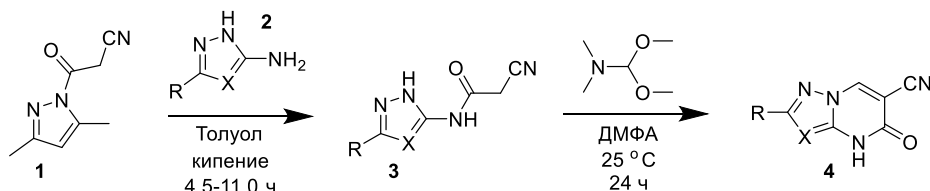


Схема 1

В соответствии с разработанным подходом был получен ряд из 16 азолопиримидинов **4** с выходами 20-96%. Показано, что синтезированные нитрильные производные **4** обладают селективным цитотоксическим действием на клетки линий Т-24 и А-172, а также демонстрируют противоопухолевый эффект на модели асцитной карциномы Эрлиха *in vivo*.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2023-0021 (H687/42Б.325/23).

## Литература

- [1] G. V. Urakov, et al. // Russ. Chem. Bull. 2023. 72. 3022–3031.

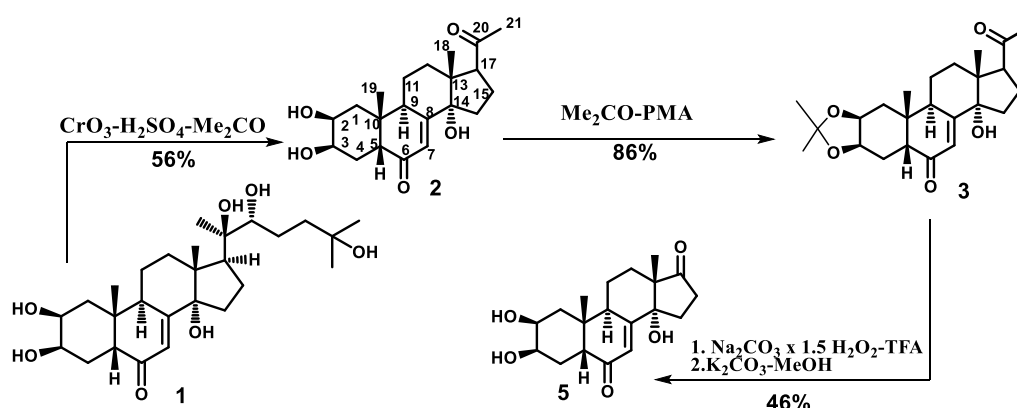
# РЕАКЦИЯ БАЙЕРА-ВИЛЛЕГЕРА В СИНТЕЗЕ МЕТАБОЛИТА 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА

Савченко Р.Г.

Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального  
исследовательского центра Российской академии наук  
450075 Россия, г. Уфа, пр. Октября, 141; e-mail: rimasavchenko@mail.ru

Экдистероиды представляют собой многочисленную группу природных соединений, выполняющих роль биологических регуляторов в растениях и организме животных. 20-гидроксиэкдизон (20E) **1** — мажорный экдистероид, выделяемый нами из растения *Serratula coronata*, играет важную роль в регуляции метаморфоза и развития у членистоногих, а также активно изучается для применения в медицине и спортивной фармакологии, благодаря своим анаболическим и адаптогенным свойствам [1]. Полигидроксилированная стероидная молекула 20E метаболизируется в организме с участием 14-гидрокси-7-ен-6-онового фрагмента и боковой цепи молекулы и нет четкого понимания роли метаболитов в фармакокинетики, биодоступности и потенциальной токсичности. С целью синтеза андростанового метаболита 20E **5** реализована схема последовательного окислительного расщепления стериновой цепи стартовой молекулы фитоэкдистероида **1** через прегнанный прекурсор **2** и избирательное окисления его ацетонидного производного **3** по Байеру-Виллегеру с помощью трифторнадуксусной кислоты, генерированной *in situ* из ангидрида трифторуксусной кислоты и перкарбоната натрия.

## Схема.



Работа выполнена в рамках государственного задания FMRS-2025-0033.

## Литература

- [1] R.G. Savchenko, N.A. Veskina, V.N. Odínokov, G.V. Benkovskaya, L.V. Parfenova // *Phytochem. Rev.* – 2022. - Vol.21. - 1445-1486.

# СИНТЕЗ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФТОРАРОМАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ 4H-ИМИДАЗОЛОВ В КАЧЕСТВЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ФОТОАКТИВНЫХ МАТЕРИАЛОВ И КРАСИТЕЛЕЙ ДЛЯ КЛЕТОЧНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

Ю.А. Селезнев,<sup>1</sup> И.А. Лавринченко,<sup>1</sup> Т.Д. Мосеев,<sup>1</sup> М.В. Вараксин,<sup>1,2\*</sup>  
В.В. Мелехин,<sup>1</sup> В.Н. Чарушин,<sup>1,2</sup> О.Н. Чупахин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Уральский федеральный университет, ул. Мира, 19, 620062 Екатеринбург, Россия.

<sup>2</sup>ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, 620066, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22/20  
e-mail: [iu.a.seleznev@urfu.ru](mailto:iu.a.seleznev@urfu.ru)

Флуоресцентная микроскопия – это современный метод для исследования биологических процессов в клетках. В настоящее время для синтеза красителей для клеточной визуализации набирают большую популярность азагетероциклические производные (триазолы, имидазолы и т.д.). Последние в свою очередь представляют большой интерес из-за широкого спектра возможностей для функционализации, что позволяет проводить тонкую настройку фотофизических свойств полученных соединений.

В данной работе предложен метод синтеза фотоактивных фторароматических производных 4H-имидазолов, содержащих в своей структуре различные (гетеро)ароматические заместители.

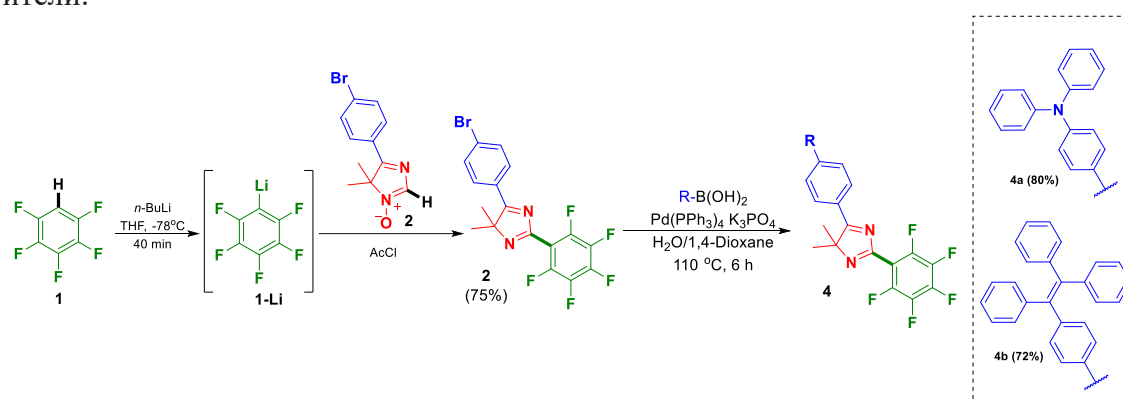


Схема 1. Метод синтеза фторароматических производных 4H-имидазолов

Оба полученных соединения были исследованы в качестве красителей для клеточной визуализации клеток карциномы легкого человека (A549). Исследование проводилось при облучении клеток окрашенных данными образцами светом с длиной волны 350 нм. Оба флуорофора продемонстрировали окрашивание всех органелл кроме ядра, которое детектировалось при 450 нм (рис. 1). По результатам МТТ-теста были рассчитаны значения IC<sub>50</sub>, которые составили 68 и 89 мкМ для соединений **4a** и **4b** соответственно.

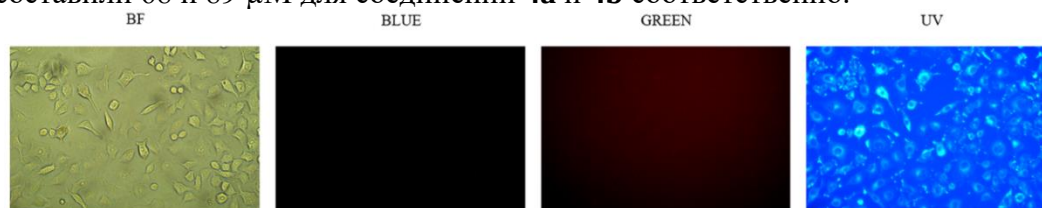


Рисунок 1. Изображение клеток A549, обработанных соединением **4a**, при 350 нм

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта 20-73-10077, <https://www.rscf.ru/project/20-73-10077/>.



# МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН ПРОТИВОВИРУСНЫХ СИСТЕМ

***А.В. Сербин<sup>1,2</sup> О.Л. Алиханова<sup>1,2</sup>***

<sup>1</sup>Институт нефтехимического синтеза РАН, Ленинский пр-т 29, г. Москва, 119991;

<sup>2</sup>ИЦ биомодуляторов НИФ Здоровья, б-р адм. Ушакова, 14-209, г. Москва, 117042, Россия.

[serbin@ips.ac.ru](mailto:serbin@ips.ac.ru); [heal@aha.ru](mailto:heal@aha.ru)

Ввиду естественно-природных и современных техногенных, в том числе, генно-инженерных причин, критически ускоряется эволюция и экспансия вирусов человека [1,2]. За региональными и сезонными вспышками эпидемий теперь следуют уже планетарные пандемии (гриппа, ВИЧ, корона вирусов), а значит, жизненная актуальность противовирусной защиты неуклонно возрастает. Между тем, в современном арсенале противовирусных препаратов пока преобладают **низкомолекулярные** лекарства (НМЛ), потенциал которых объективно **ограничен** возможностями блокады лишь соразмерно малых (**точечных**) мишеней [2,3]. Такие мишени доступны, внутри уже инфицированной клетки – на этапе эксплуатации **низкомолекулярных** метаболитов клетки для паразитической репликации вирусных макромолекул (ВММ).

Однако сами ВММ, составляющие базис вирионов на входе в клетку и играющие ключевую роль на всех этапах вирусной репродукции, могут быть подвержены воздействию НМЛ лишь частично – в пределах локальных **точек**, без одновременной блокады функционально значимого аллостерического окружения. Это предопределяет: ●ограниченную эффективность НМЛ и ●легкость выхода вирусов из-под лекарственного контроля – путем простейших – **точечных** мутаций. Наряду с антиметаболит-акцентированной тактикой подавления вирусной репликации, случаи адекватной применимости НМЛ возможны в **локальных точках** узких ионных каналов (например, оболочки вируса гриппа А), активных центров энзимов и контакта ВММ с клеточными рецепторами. Но перспективы таких НМЛ оказываются краткосрочными, так как фундаментальная причина **несоразмерности** НМЛ – ВММ ведёт к быстрому распространению лекарственно-устойчивых адаптационно мутирующих вирусных популяций. Яркий тому пример – знаменитые противогриппозные препараты XX века – ряда ремантадина и аналогов, утратившие сегодня свои позиции ввиду повсеместно приобретенной резистентности к ним вирусов гриппа А [4]. Таким образом, тактика **экстенсивного** развития НМЛ **стратегически** оказывается **неполноценной**, провоцируя селекцию невосприимчивых вирусных мутантов.

Ситуация кардинально меняется при дополнении традиционных НМЛ подходов новыми возможностями молекулярного дизайна противовирусных соединений на уровне **высокомолекулярных лекарственных систем** (ВМЛ). Оптимальная интеграция структурно-функциональных потенциалов “малых” молекул в рациональные конструкции макромолекул, сопоставимых с масштабами биополимеров, позволяет реализовать не **моно-**, а **много-точечные** нейтрализующие воздействия на вирусные макромолекулы и наноконструкции. В результате, открываются принципиально новые возможности многократного аддитивного / синергического усиления и расширения диапазона целевого противовирусного действия, а **полимерно-масштабированная блокада** вирусов на порядки снижает вероятность их мутационной адаптации. В докладе рассмотрены фундаментальные принципы, прикладные критерии и методы, проектирования – синтеза ВМЛ, с иллюстрацией на экспериментальных примерах высокоэффективных ингибиторов вирусных патогенов человека и животных, включая вирусы гриппа, парагриппа, герпеса, иммунодефицита человека, корона и другие [2,3].

*Исследования выполняются в соответствии с Гос. заданием ИНХС РАН 124032600004-0*

## Литература

- [1] A.V. Serbin // Ecological Congress International Journal. **1997**. – V. 1(2), P. 31-34.
- [2] A.V. Serbin, E.N. Karaseva, V.B. Tsvetkov, O.L. Alikhanova, I.L. Rodionov // Macromol. Symp., **2010**. – V. 296(1), – P. 466-477; Antiviral Research. **2011**. – V. 90 (2), - P.76;
- [3] А.В. Сербин, Ю.А. Егоров, О.Л. Алиханова // Изв. КБГУ – **2024**, Т. 14, №1, С. 77-83.
- [4] Recommendations of the ACIP // MMWR 21. **2011**. – V. 60 (1) – P. 1–26.



# ТЕРПЕН-ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СИСТЕМЫ

**А.В. Сербин,<sup>1,2</sup> О.Л. Алиханова,<sup>1,2</sup> Д.В. Судариков,<sup>3</sup> С.А. Рубцова,<sup>3</sup> В.В. Зарубаев<sup>4</sup>**

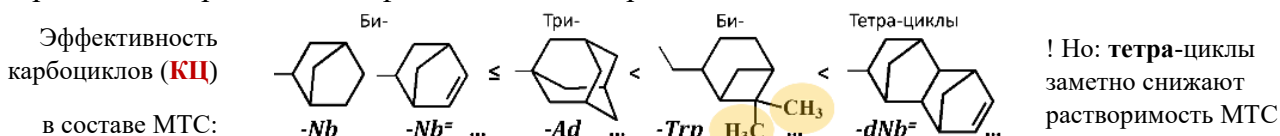
<sup>1</sup>Институт нефтехимического синтеза РАН, Ленинский проспект 29, г. Москва, 119991;

<sup>2</sup>ИЦ биомодуляторов НИИФ Здоровья, бульвар адмирала Ушакова, 14-209, г. Москва, 117042;

<sup>3</sup>Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, 167000, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48;

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, ул. Мира, д. 14, Санкт-Петербург, 197101, Россия; [serbin@ips.ac.ru](mailto:serbin@ips.ac.ru); [heal@aha.ru](mailto:heal@aha.ru)

Природные соединения терпенового ряда служат фармакологически ценным ресурсом поиска, синтеза и разработки широкого спектра лекарственных препаратов [1], в том числе, ориентированных на профилактику и терапию инфекционных заболеваний вирусной этиологии. Однако, несмотря на разнообразие молекулярных структур и биологической активности терпенов и продуктов их модификации, возможности прямого эффективного воздействия **низкомолекулярных** лекарств (НМЛ) на **макромолекулярные** мишени (МММ), включая вирус-специфические белки, РНК/ДНК и их нанокомплексы, существенно **ограничены**. **Несоразмерность** “малых” молекул масштабам МММ структур предопределяет способность НМЛ лишь к **точечному** воздействию на МММ и, соответственно, ●ограниченный уровень достижимой противовирусной эффективности, а также ●легкость выхода вирусов из-под контроля НМЛ путем простейших – **точечных** мутаций [2]. Таким образом, несмотря на безграничность возможного поиска новых препаратов экстенсивными методами расширения диапазона исследуемых НМЛ, его практическая и долгосрочная (без резистентности вирусов) результативность имеет объективные ограничения. Адекватное применение НМЛ целесообразно внутри уже инфицированных клеток – для подавления вирусной репликации с участием **низкомолекулярных** метаболитов. Но на остальных этапах инфекционного вторжения и репродукции вирусов кардинально необходим более высокий барьер противовирусной защиты – на уровне МММ-соразмерных макромолекулярных терапевтических систем (МТС) [2]. В данной работе выполнен синтез новых МТС, показана высокая противогриппозная эффективность и перспективность интеграции терпен-производных структур на платформе биосовместимых, растворимых, заряд-селективных полиэлектролитов, наряду с МТС-аналогами, содержащими карбоциклы нефтехимического происхождения:



Пример ингибирования вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34(H1N1) *in vitro* (на клетках MDCK):

| Препарат:                                      | НМЛ                               |                 | [ПОЛИАНИОН] <b>n</b>                                           | <b>m</b> НМЛ + [ПОЛИАНИОН] <b>n</b> → МТС    |                 |           |                   |
|------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------|-----------|-------------------|
| Индекс селектив-                               | <b>КЦ</b> -X-NH <sub>2</sub> .HCl |                 | (-COO <sup>-</sup> H <sup>+</sup> /Na <sup>+</sup> ) <b>4n</b> | (КЦ-X-NHCO-) <b>m</b> (-COOH/Na) <b>4n-m</b> |                 |           |                   |
| ности противови-                               | Ремантадин                        | Терпен          | “платформа”                                                    | <b>КЦ</b> = Ad                               | <b>КЦ</b> = Trp |           |                   |
| русного действия                               | <b>КЦ</b> = Ad                    | <b>КЦ</b> = Trp |                                                                | <b>m/4n</b> = 0.08                           | = 0.04          | = 0.10    | = 0.12            |
| <b>SI</b> = CC <sub>50</sub> /IC <sub>50</sub> | 6                                 | 9               |                                                                | 12 (40)*                                     | 40 (130)*       | 90 (300)* | <b>105 (350)*</b> |

\* в скобках указаны корректировки SI с учетом недооценки значений CC<sub>50</sub> > 300 мкг/мл, которые в аналогичных тестах *in vitro* составляли не менее 1000 мкг/мл (что более чем в 3 раза повышает расчетно-ожидаемые SI)

Работы выполнены при поддержке Государственных заданий ИХХС РАН (124032600004-0) и ИХ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (125020301261-5)

## Литература

[1] Chemistry and technology of plant substances: chemical and biochemical aspects / Ed. Kutchin, A.V. et al. - **2017** - Apple Academic Press, Inc. (Canada - USA); [2] A.V. Serbin, O.L. Alikhanova, et al. // Macromol. Symp., **2010**. – V. 296(1), – P. 466-477; //Antiviral Research. **2011**. – V. 90 (2), - P.76; // Изв. КБГУ – **2024**, Т. 14, №1, С. 77-83.

# ПОЛУЧЕНИЕ НОВОГО РЯДА БИС-ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ НАФТАЛИНА И ОЦЕНКА ИХ АНТИМИКРОБНОГО ПОТЕНЦИАЛА

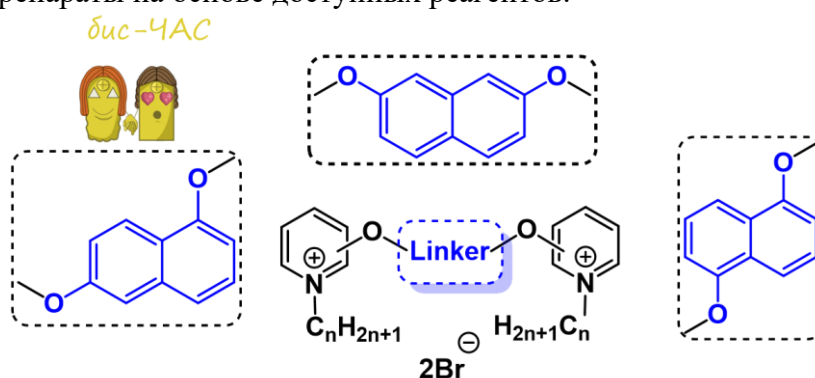
Сеферян М.А.<sup>1</sup>, Фролов Н.А.<sup>1</sup>, Колмаков И.А.<sup>1,2</sup>, Детушева Е.В.<sup>1,3</sup>, Верещагин А.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук, Ленинский пр-т, д. 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; <sup>2</sup>Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Ленинские горы, 1с3, г. Москва, 119991, Российская Федерация; <sup>3</sup>Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, территория «Квартал А», д. 24, п. Оболенск, г.о. Серпухов, Московская обл., 142279, Российская Федерация.  
e-mail: marysev@ioc.ac.ru

Разработка новых противомикробных соединений является актуальной задачей современной медицины и органической химии ввиду растущей устойчивости патогенных микроорганизмов не только к антибиотикам, но и к широко применяемым антисептикам и дезинфектантам. При этом особое внимание уделяется соединениям с широким спектром активности, низким уровнем токсичности и минимальным негативным влиянием на окружающую среду. Такие характеристики способны обеспечить высокую эффективность терапии инфекционных заболеваний и снизить риск побочных эффектов у пациентов.

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) являются универсальными и эффективными противомикробными агентами, широко используемыми в здравоохранении, пищевой промышленности и сельском хозяйстве [1]. Введение нафталинового каркаса в структуру таких соединений позволяет существенно расширить спектр их биологической активности, включая антимикробные, противовирусные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства, что делает их перспективными для разработки новых лекарственных и антисептических средств [2].

В настоящей работе разработан простой и эффективный метод синтеза бис-пиридиниевых ЧАС на основе нафталинового линкера. Полученные соединения были исследованы на антибактериальную, антибиопленочную и противогрибковую активность в отношении лабораторных и мультирезистентных штаммов микроорганизмов, а также продемонстрировали низкую гемолитическую активность. Данный подход позволил получить перспективные антимикробные препараты на основе доступных реагентов.



Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект № 075-15-2024-531.

## Литература

- [1] Vereshchagin A. N. et al. Quaternary ammonium compounds (QACs) and ionic liquids (ILs) as biocides: From simple antiseptics to tunable antimicrobials // International journal of molecular sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 13. – С. 6793.
- [2] Makar S., Saha T., Singh S. K. Naphthalene, a versatile platform in medicinal chemistry: Sky-high perspective // European journal of medicinal chemistry. – 2019. – Т. 161. – С. 252-276.

# ИЗУЧЕНИЕ СКОРОСТИ РАСЧЁТНОГО МЕТОДА GFN2-ХТВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ БЕЛКОВО-ЛИГАНДНЫХ КОМПЛЕКСОВ

А.Д. Сковородин,<sup>1,2</sup> К.Р. Гузеева,<sup>1,2</sup> Р.Р. Ризванов,<sup>3</sup> И.С. Герасимов,<sup>2</sup>  
М.В. Панова,<sup>2</sup> Ф.Н. Новиков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», ул. Мясницкая, д. 20, г. Москва, 101000, Российская Федерация; <sup>2</sup>Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Ленинский проспект, д. 47, г. Москва, 119991, Российская Федерация; <sup>3</sup>Boston University College of Arts and Science, Commonwealth Ave, 725, Boston, MA 02215, USA; e-mail: [adskovorodin@edu.hse.ru](mailto:adskovorodin@edu.hse.ru)

За последние 30 лет расчетные методы стали востребованы при разработке лекарственных кандидатов благодаря экономии времени и ресурсов на синтез биологически активных соединений. Погрешность существующих методов составляет около 1 ккал/моль [1], что позволяет отделять активные вещества от неактивных, однако этого часто недостаточно для ранжирования родственных соединений.

Развитие квантовохимических методов и вычислительных мощностей за последнее десятилетие позволило корректно учитывать изменение поляризации электронной плотности и прочих квантовых эффектов [2], что критично при сравнении соединений, отличающихся друг от друга одним или несколькими заместителями и имеющими похожую биологическую активность - биоизостерами. Наш подход [3] обеспечивает среднюю ошибку 0.52 ккал/моль, что сопоставимо с точностью существующих межлабораторных экспериментальных методов.

С использованием базы данных PDB была сформирована выборка из 120 структур комплексов белков с лигандами, образующих пары с биоизостерной заменой водорода на фтор.

Для оптимизации длительности расчёта было исследовано влияние числа неводородных (тяжёлых) атомов на расчётное время. Исследование показало экспоненциальную сложность  $O(e^N)$ , но с низким линейным коэффициентом (0.008), что указывает на умеренный рост времени при увеличении числа атомов (Рисунок 1). При увеличении числа тяжелых атомов до нескольких сотен точность выходит на плато, что подчёркивает незначительный вклад удаленных взаимодействий. Для исследуемых систем среднее время расчёта оказалось порядка одного часа.

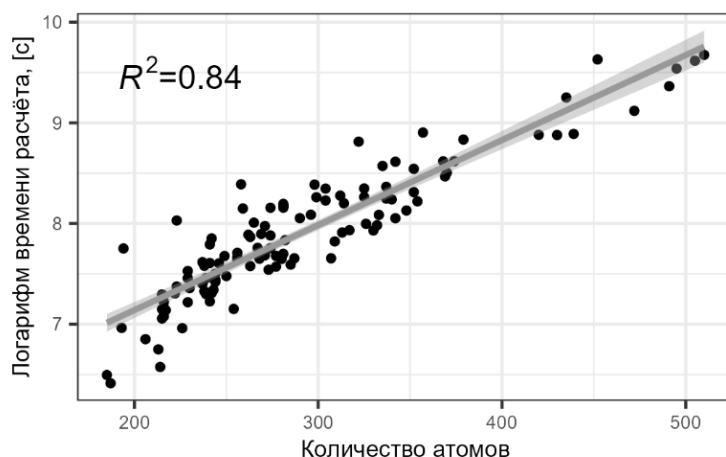


Рисунок 1. Корреляция времени расчёта и количества тяжёлых атомов в модели

## Литература

- [1] G.A. Ross et al. // Commun Chem. Nature Publishing Group - 2023. - Vol. 6. – P. 1–12.
- [2] C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme // J. Chem. Theory Comput. American Chemical Society - 2019. - Vol. 15. – P. 1652–1671.
- [3] T.V. Losev et al. // Chem. Inf. Model – 2023. - Vol. 63. – P. 1239–1248.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДОКСИНА И НИТРОКСИЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

О.С. Суворова<sup>1,2</sup> В.И. Амозова,<sup>1</sup> Т.С. Ступина,<sup>1</sup> В.А. Логинова,<sup>3</sup>  
Д.В. Мищенко<sup>1,3</sup>, А.А. Балакина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии РАН», пр-т Академика Семёнова, д.1, г. Черноголовка, 142432, Россия; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Институтский пер, д. 9, г. Долгопрудный, 141700, Россия; <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», Радио ул., 10А, Москва, 105005, Россия; e-mail: [olya.suvorova.02@list.ru](mailto:olya.suvorova.02@list.ru)

Витамин В6 является природным соединением с широким спектром антиоксидантной активности. Пиридоксин применяется на территории РФ в комплексном лечении и профилактике различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе ишемической болезни сердца, стенокардии II–III степени, инфаркта миокарда, ишемического инсульта. Молекула пиридоксина может представлять собой перспективный предшественник для создания на ее основе новых соединений с потенциалом антиоксидантной активности. Самым известным представителем митохондриальных цитопротекторов – производных пиридоксина является этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексикор). Преимущество этого препарата – в уникальном сочетании антигипоксанта и антиоксиданта действия его компонентов. Мексикор содержит в своем составе метаболит цикла трикарбоновых кислот – сукцинат, который способен поддерживать при гипоксии активность сукцинатаоксидазного звена. Мы предположили, что замена янтарной кислоты на нитроксиянтарную в составе соединения способна существенно повлиять на его антиоксидантные свойства. В данной работе использовали пиридиниевые соли нитроксиянтарной кислоты – производные пиридоксина и эпигида, а также саму нитроксиянтарную кислоту.

Установлено, что производные пиридоксина и эпигида обладают способностью связывать супероксид, а также проявляют ярко выраженные цитопротекторные свойства *in vitro* при активации окислительных процессов с помощью пероксида водорода. При этом цитопротекторная активность производного пиридоксина была выше, чем производного эпигида. Определено, что все исследованные соединения вызвали значительное увеличение внутриклеточного содержания транскрипционного фактора Nrf2 – основного активатора антиоксидантного клеточного ответа. Однако ядерную локализацию Nrf2 наблюдали главным образом в присутствии производного пиридоксина. Также выявлена активация Nrf2-зависимой антиоксидантной системы в присутствии пиридиниевых солей нитроксиянтарной кислоты на уровне экспрессии генов и белков. Было показано, что сама нитроксиянтарная кислота обладает потенциалом антиоксидантной активности, а ее производные могут превосходить по цитопротекторным свойствам производные янтарной кислоты. Поскольку в ряде экспериментов активность нитроксиянтарной кислоты была выше, чем у производного эпигида, можно предположить, что на антиоксидантные свойства гибридных молекул такого типа большое влияние оказывает структура оксиароматической группы.

Полученные результаты свидетельствуют о большом потенциале производных пиридоксина и нитроксиянтарной кислоты в качестве антиоксидантов, цитопротекторов, а также активаторов Nrf2-зависимых клеточных процессов. Создание соединений путем различных сочетаний молекул, обладающих антиоксидантными свойствами и свойствами активатора Nrf2 открывают широкие перспективы для медицинской химии и позволят значительно повысить их биологическую активность.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ (госзадание № 124020500019-2).

# СЕЛЕКТИВНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ $\alpha$ , $\beta$ -НЕПРЕДЕЛЬНЫХ КЕТОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ 1,3-ДИОКСАНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

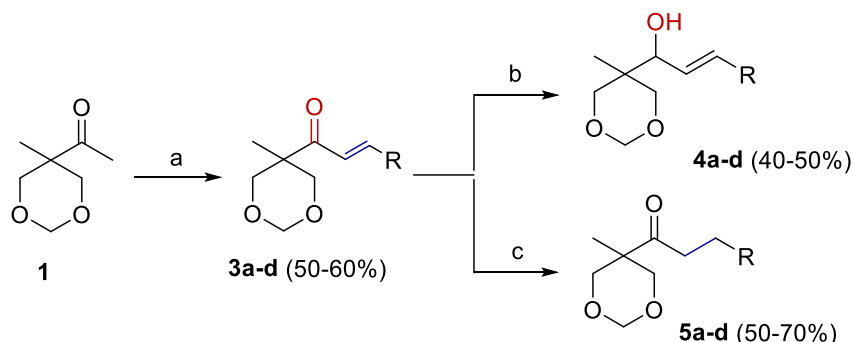
Я.С. Березняк, Е.С. Акимова, С.С. Злотский, Р.М. Султанова

Уфимский государственный нефтяной технический университет, ул. Космонавтов, д. 1, г. Уфа, 450064, Российская Федерация; e-mail: [rimmams@yandex.ru](mailto:rimmams@yandex.ru)

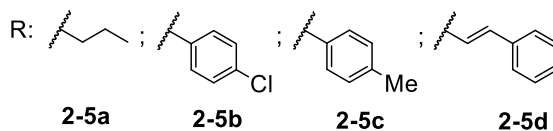
Полифункциональные 1,3-диоксаны представляют собой важный класс органических соединений, которые находят обширное применение в различных областях. Они используются в качестве флотоагентов и эмульгаторов, добавок к маслам и топливам, а также служат отличными растворителями для множества органических и неорганических веществ. Кроме того, эти соединения обладают разнообразной физиологической активностью: их применяют в качестве гербицидов, они проявляют транквилизирующее, анестезирующее и противоопухолевое действие [1].

В настоящей работе, изучено селективное восстановление  $\alpha$ , $\beta$ -непредельных кетонов, содержащих 1,3-диоксановый фрагмент. Конденсация 5-ацил-5-метил-1,3-диоксана с альдегидами (**2a-d**) в присутствии метилата натрия при комнатной температуре приводит к образованию соответствующих  $\alpha$ , $\beta$ -ненасыщенных кетонов **3a-d** с выходами 50-60%. Последующее восстановление полученных кетонов  $\text{NaBH}_4$  в метаноле протекает с восстановлением карбонильной группы и непредельные спирты **4a-d** выделены с выходами 40-50%, а использование системы  $\text{NaBH}_4\text{-CH}_3\text{COOH}$  в бензоле позволило получить соответствующие насыщенные кетоны **5a-d** с выходами 50-70% (Схема 1).

Схема 1



Условия и реагенты: а)  $\text{CH}_3\text{ONa}$ ,  $\text{R-CHO}$ ,  $t = 20^\circ\text{C}$ ;  
b)  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $t = 20^\circ\text{C}$ ; c) бензол, ЛУК,  $\text{NaBH}_4$ ,  $t = 20^\circ\text{C}$ .



При проведении предварительной оценки биологической активности (*in vitro*) полученных гибридных соединений обнаружена ветрогонная, противоэксмазная активность, а также свойства агониста целостности мембран, субстрата CYP2J и др.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы развития УГНТУ «Приоритет-2030» (Лидерский проект 2025 года № Б17619).

## Литература

- [1] Султанова Р.М., Борисова Ю.Г., Хуснутдинова Н.С., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. 1,3-Диоксацикланы: синтез на основе продуктов нефтехимии, химические превращения и применение. Изв. АН Сер. хим. 2023. Т.72. № 10. С. 2297-2318. DOI: 10.1007/s11172-023-4027-  
[2] <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>.

# СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА КАК АКТИВАТОРОВ РЕДОКС-ЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

А.А. Терехова<sup>1</sup>, В.И. Амозова<sup>1</sup>, Т.С. Ступина<sup>1</sup>, Н.А. Санина<sup>1,2</sup>, А.А. Балакина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка, Московская область, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Государственный университет просвещения», Москва, Российская Федерация

Динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) и их димеры – представители большого класса соединений, особенностью строения которых является наличие тетраэдрического железа, координированного двумя NO группами и двумя S-, N- или O- содержащими лигандами. В биологических системах ДНКЖ являются высокореакционными интермедиатами, а также резервуарами и транспортерами NO *in vivo*.

Нами были получены ДНКЖ различной структуры, являющиеся синтетическими аналогами нитрозильных [1Fe-2S] кластеров – важных регуляторов различных путей клеточной гибели в опухолевых клетках. Регуляция редокс-зависимых клеточных процессов при терапии злокачественных новообразований может в значительной степени определить как эффективность лечения, так и степень повреждения здоровых органов и тканей организма. Активация таких окислительно-восстановительных факторов транскрипции, как Nrf2 или NF-κB может вызывать подавление окислительного стресса и различных путей клеточной гибели, развитие воспалительных реакций, а также появление более резистентных опухолевых клеток с новым редокс-статусом. В данной работе было проведено сравнительное исследование ряда водорастворимых ДНКЖ по их способности активировать различные механизмы клеточной гибели и влиять на Nrf2 или NF-κB-зависимые процессы.

Были использованы соединения:  
[Fe(SC(NH<sub>2</sub>)(NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>))<sub>2</sub>(NO)<sub>2</sub>]Cl\*[Fe(SC(NH<sub>2</sub>)(NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>))Cl(NO<sub>2</sub>)] (1);  
[Fe(SC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(NO)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>[Fe<sub>2</sub>(S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(NO)<sub>4</sub>] (2); Na<sub>2</sub>[Fe<sub>2</sub>(S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(NO)<sub>4</sub>]·4H<sub>2</sub>O (3), синтезированные и охарактеризованные ранее. Было показано, что в зависимости от структуры ДНКЖ могут индуцировать апоптотическую или некротическую гибель клеток, вызывая значительное накопление внутриклеточных свободных радикалов – активных форм кислорода и NO. При этом NO-донорные свойства комплекса не влияют на его цитотоксичность. Комплексы могут как активировать Nrf2-зависимый клеточный ответ, подавляя провоспалительные пути NF-κB (комплекс 1), так и, наоборот, являться активаторами транскрипционного фактора NF-κB (комплекс 2). Комплекс 3 вызывает значительное увеличение внутриклеточного накопления монооксида азота и активных форм кислорода, но не влияет на экспрессию редокс-чувствительных транскрипционных факторов Nrf2 и NF-κB. Таким образом, присутствие в структуре комплексов тиомочевинных лигандов существенным образом влияет на их биологическую активность. Среди исследованных соединений комплекс с N-этилтиомочевинной – 1 является активатором транскрипционного фактора Nrf2, обладает способностью значительно влиять на редокс-гомеостаз опухолевых клеток и активировать процессы апоптоза, что делает его перспективным для дальнейших исследований как потенциального противоопухолевого соединения.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (госзадание № 124020500019-2 и KFRF-2025-0023)



# СУПРАМОЛЕКУЛЯРНАЯ САМОСБОРКА ВИОЛОГЕНОВЫХ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНОВ С РНК

Е.А. Федорова<sup>1</sup>, Ю.С. Разуваева,<sup>1</sup> Р.Р. Кашапов,<sup>1</sup> А.Ю. Зиганишина,<sup>1</sup> А.Сапунова,<sup>1</sup>  
А.Д. Волошина,<sup>1</sup> В.Ф. Сальников,<sup>2</sup> Л.Я. Захарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Республика Татарстан, 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8; <sup>2</sup>Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Республика Татарстан, 420111, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2; e-mail: [elenafedor01@mail.ru](mailto:elenafedor01@mail.ru)

Супрамолекулярная самоорганизация амфифилов и полиэлектролитов представляет собой многообещающий способ для разработки функциональных коллоидных систем. Нековалентные взаимодействия между компонентами способствуют формированию уникальных и сложных структур, обладающих улучшенными свойствами по сравнению с отдельными поверхностно-активными веществами и полимерами. РНК представляет собой природный полимер с отрицательным зарядом, который может служить основой для формирования различных надмолекулярных структур благодаря электростатическим и  $\pi$ - $\pi$  взаимодействиям с катионными амфифилами. В нашей работе мы сосредоточились на изучении смешанных композиций, состоящих из виологеновых каликс[4]резорцинов (VR, схема 1), которые отличаются длиной алкильных заместителей на нижнем ободе, и натриевой соли дрожжевой РНК.

Агрегационное поведение в смешанных растворах VR–РНК было исследовано с использованием широкого набора физико-химических методов. Результаты исследования показали, что размер и другие характеристики частиц, образующихся в результате агрегации, зависят от длины алкильных групп макроцикла и от соотношения компонентов VR:РНК в системе. Полученные наночастицы способны увеличить растворимость гидрофобного субстрата (кверцетина) в воде. При избытке РНК относительно VR формируются отрицательно заряженные наночастицы, которые могут связывать гидрофильный противораковый препарат гидрохлорид доксорубина. Несмотря на то, что сами частицы VR–РНК не токсичны, инкапсуляция в них доксорубина приводит к увеличению цитотоксической активности препарата как по отношению к опухолевым, так и к нормальным клеткам. Полученные результаты показывают перспективы применения VR в создании совместных агрегатов с РНК, которые могут быть использованы в качестве систем доставки лекарств.

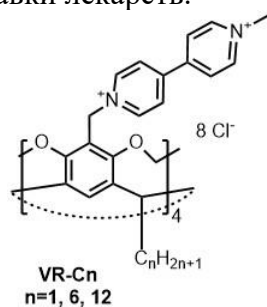


Схема 1. Структура виологеновых каликс[4]резорцинов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-73-10050).



# УВЕЛИЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ МЫШЕЙ С АСЦИТНОЙ ОПУХОЛЬЮ ЭРЛИХА ОТ СОВМЕЩНОГО ДЕЙСТВИЯ ГИДРОКАРБОНАТА НАТРИЯ И ОМЕПРАЗОЛА

О.А. Хохлова, Д.Б. Гончаров

ФГБУ "НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи" МЗ РФ 123098 г. Москва, ул. Гамалеи – 18.  
[olga.khokhlova@mail.ru](mailto:olga.khokhlova@mail.ru)

Мы остановились на мышинной модели асцитной опухоли Эрлиха (АОЭ) поскольку ее клетки, не являясь метастатическими, но так же, как метастатические клетки, растут в кислой среде, так рН 6.9 у асцитной жидкости, а внутриклеточная рН 6.6-7.0 [1]. Асцитная жидкость, необходимая для жизни клеток АОЭ, перевитых в брюшную полость, продуцируется из кровеносных сосудов брюшины от клеточного воздействия и также, как метастатические клетки, клетки АОЭ усиливают сосудистую проницаемость [2]. Локальное местонахождение опухолевых клеток в брюшной полости позволяет объективно оценивать результаты лечения мышей с АОЭ. До нас было показана хорошая выживаемость таких мышей от внутрибрюшинного введения 1% раствора гидрокарбоната натрия, который сдвигает рН вправо, создавая неблагоприятную щелочную среду для клеток АОЭ [3]. Помимо гидрокарбоната натрия для лечения мышей с АОЭ мы использовали омепразол, являющийся ингибитором протонной помпы, сильно закисляющий цитоплазму метастатических клеток, вызывая супрессию их метастатического потенциала [4]. Ожидали, что омепразол будет закислять цитоплазму клеток АОЭ, приводя, возможно, к снижению рН до 6.3 или ниже, что будет являться причиной остановки синтеза ДНК в опухолевых клетках [1]. Совместное лечение гидрокарбонатом натрия и омепразолом, его водорастворимой натриевой солью, мышей с АОЭ увеличивало продолжительность их жизни в зависимости от концентрации омепразола с 12 до 23 дней по сравнению с мышами, имеющими АОЭ, но не подвергнутых лечению. Для доказательства положительной роли в лечении омепразола мы ввели здоровым мышам клетки АОЭ вместе с омепразолом одной из концентраций, ранее нами применяемых. Оказалось, что у мышей во время формирования АОЭ, омепразол снижал объем продуцируемой асцитной жидкости в 1.5 раза, а количества опухолевых клеток в ней в два раза. Т.о., совместное лечение гидрокарбонатом натрия и омепразолом мышей с АОЭ увеличивало их продолжительность жизни за счет, как снижения количества асцитной жидкости, так и опухолевых клеток в ней.

## Литература

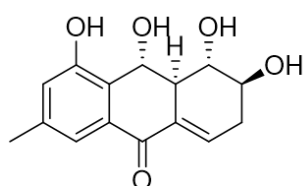
- [1] L.B. Margolis, I.A. Rozovskaya, V.P. Skulachev. Acidification of the interior of Ehrlich ascites tumor cells by nigericin inhibits DNA synthesis. FEBS LETTERS, 1987, 220(2), 288-290.
- [2] I.B. Feitosa, B. Mori, C.B.C. Teles, A.G. da Costa. What are the immune responses during the growth of Ehrlich tumor in ascitic and solid form? Life Sciences, 2021, 264: 118578.
- [3] А.А. Богданов, А.А. Богданов, В.М. Моисеенко. Ощелачивающая терапия в лечении рака. Практическая онкология, 2024, 25(3): 272-280.
- [4] Y. Li, B-x. Ren, H-m. Li, T. Lu, R. Fu, Z-q. Wu. Omeprazole suppresses aggressive cancer growth and metastasis in mice through promoting Snail degradation. Acta Pharmacologica Sinica, 2022, 43: 1816-1828.

# АНТРАХИНОНЫ ГРИБА *ASTEROMYCES CRUCIATUS* KMM 4696 С АНТИБИОПЛЕНОЧНОЙ И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ

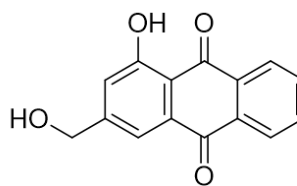
Е.А. Чингизова, Е.А. Юрченко, А.А. Климович, А.Н. Юрченко

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,  
пр-т 100-летия Владивостока, д. 159, г. Владивосток, 690022, Российская Федерация;  
e-mail: martyyas@mail.ru, yurchant@piboc.dvo.ru

Морские грибы являются продуцентами различных биологически активных низкомолекулярных соединений. Так, из морского гриба *Asteromyces cruciatus* KMM 4696 был выделен ряд антрахинонов, в том числе новый акруцихинон А (АА) и известный ранее  $\omega$ -гидроксипахибазин (ОГ) [1].



Акруцихинон А (АА)



$\omega$ -Гидроксипахибазин (ОГ)

АА и ОГ значительно ингибировали образование биопленок *Staphylococcus aureus* за счет подавления активности генов системы quorum sensing и снижения активности внеклеточного фермента сортазы А. В *in vitro* экспериментах с кератиноцитами человека HaCaT, инфицированных *S. aureus*, моделирующих инфицированное повреждение кожи, АА и ОГ значительно снижали уровень воспалительных маркеров, ускоряли миграцию, пролиферацию и возвращали к норме прохождение инфицированными клетками клеточного цикла.

В экспериментах *in vivo* ОГ наносили на раны у мышей в качестве активного вещества в гидрогелевом покрытии. Это значительно ускоряло заживление ран, инфицированных *S. aureus*, уменьшало их бактериальную контаминацию, препятствовал проникновению бактерий в кровь животных. При лечении ОГ отмечалось уменьшение уровня воспалительных цитокинов в крови животных, нормализация уровня гемоглобина и общих показателей крови. Отмечено, что при лечении инфицированных ран ОГ был более эффективен, чем средство «Левомеколь».

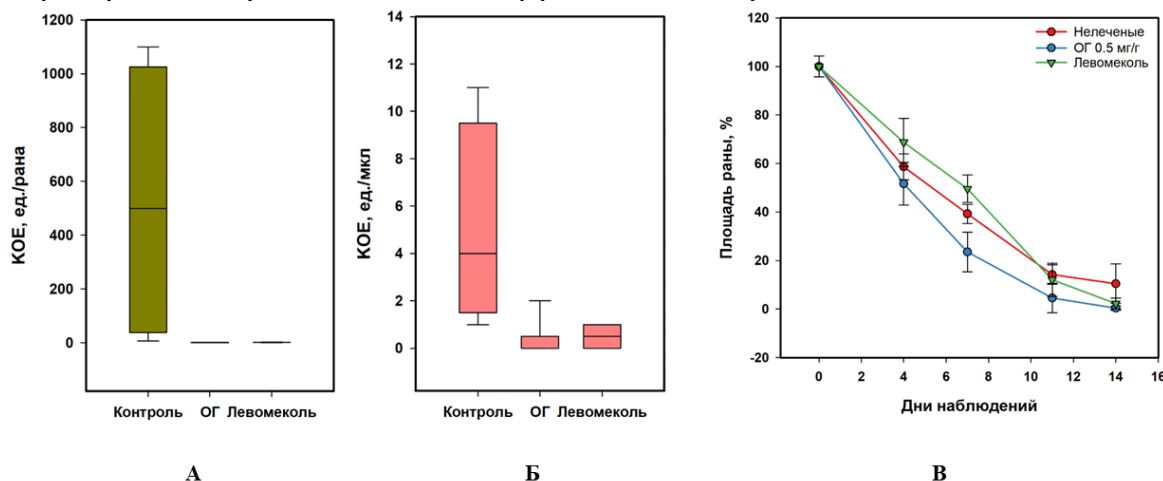


Рисунок 1. Влияние ОГ на контаминацию ран (А) и крови (Б) мышей с ранами, инфицированными *S. aureus*, и на заживление этих ран (В).

Таким образом, антрахиноны морского гриба *A. cruciatus* KMM 4696 являются перспективным средством для лечения инфицированных ран.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 23-24-00471).

[1] Zhuravleva, O.I.; et al. *Mar. Drugs* **2023**, *21*, 431. <https://doi.org/10.3390/md21080431>

# СИНТЕЗ НОВЫХ НИТРИЛАЗОЛОПИРИМИДИНОВ С ПОМОЩЬЮ SOLVENT-FREE МЕТОДА

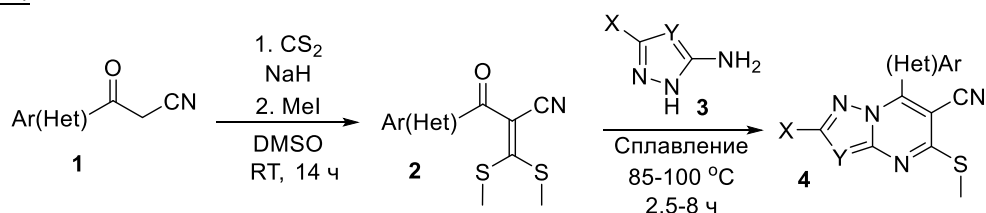
Е.Т. Шабунина, Г.В. Ураков, К.В. Саватеев, В.Л. Русинов

Уральский федеральный университет, ул. Мира, д. 19, г. Екатеринбург, 620002, Российская Федерация; e-mail: [shabuninaevq2000@gmail.com](mailto:shabuninaevq2000@gmail.com)

Азолазины являются привилегированным scaфолдом в органической и медицинской химии, поскольку демонстрируют разнообразные полезные свойства, включая широкий спектр биологической активности [1]. Кроме того, в последнее время показано, что данные конденсированные системы проявляют свойства флуорофоров, как в растворах, так и в твердом виде [2]. Актуальным является дальнейшее развитие и создания новых подходов к синтезу азолазиновых систем, а также их функционализации с целью получения молекул с заданными свойствами.

Классическим подходом к построению азолопиримидиновой системы является ретросинтетическая схема по типу [3+3], в которой бинуклеофильным реагентом выступают различнозамещенные аминоазолы **3**. В качестве биелектрофильной молекулы нами было предложено использовать акрилонитрилы **2**. Последние могут быть получены из 3-оксипропионитрилов **1**, которые обладают СН-кислотными свойствами, и в присутствии гидрида натрия реагируют с сероуглеродом. Последующее алкилирование йодистым метилом приводит к получению целевых акрилонитрилов **2** с выходами от 61 до 87% (Схема 1).

Схема 1.



Было обнаружено, что сплавление аминоазолов **3** и акрилонитрилов **2** приводит к образованию целевых азолопиримидинов **4**. В случае аминоазолов **3**, содержащих электронодонорные заместители, реакция протекала при 85 °C за 2.5 часа, а в случае азолов **3** с меньшей электронной плотностью на атоме азота аминогруппы требовалось более длительное нагревание при 100 °C. Показано, что в некоторых случаях возможен механосинтез производных **4** при растирании в ступке исходных реагентов **2** и **3**.

Разработанный метод соответствует принципам зеленой химии, поскольку исключает использование растворителей и катализаторов, а в качестве одного из побочных продуктов выделяется вода. В итоге была получена библиотека из 22 азолазинов **4** с выходами от 23 до 92%. Структура соединений **4** была установлена на основании комплекса современных физико-химических методов анализа, включая <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию и ИК-спектроскопию.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и Правительства Свердловской области № 24-13-20011, <https://rscf.ru/project/24-13-20011/>.

## Литература

- [1] G.V. Uraikov, K.V. Savateev, V.V. Melekhin, S.K. Kotovskaya, V.L. Rusinov // Russ. Chem. Bull. – **2023**. – Vol. 72. – P. 3022-3031.  
[2] S.V. Aminov, V.V. Fedotov, K.V. Savateev, E.N. Ulomsky // Dyes and Pygments. – **2025**. – Vol. 232. – 112447.

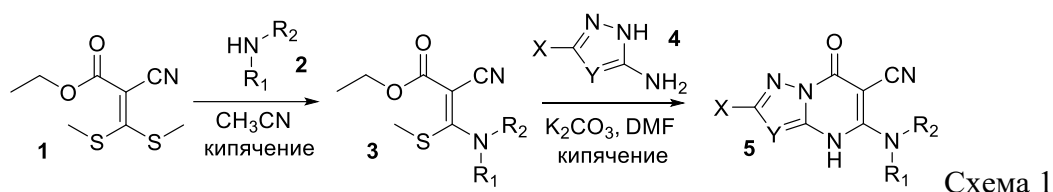
# 5-АМИНО-7-ОКСОАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН-6-КАРБОНИТРИЛЫ КАК ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

Шабунина Е.Т., Долгова В.В., Ураков Г.В., Саватеев К.В.,  
Русинов В.Л.

Уральский федеральный университет, 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19,  
e-mail: shabuninaevg2000@gmail.com

Известно, что азолоазины являются распространенным скаффолдом среди противоопухолевых лекарственных средств [1]. Ранее нами было показано, что нитрилсодержащие азолоазины обладают селективным цитотоксическим действием в отношении опухолевых клеток [2].

В данном исследовании нами была предложена схема синтеза нового ряда 5-амино-7-оксоазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов (схема 1), которые являются близкими структурными аналогами упоминаемых цитотоксических производных. Преимуществом предлагаемой стратегии является возможность получения водорастворимых форм соединений 5, поскольку они обладают NH-кислотными свойствами.



В оптимизированных условиях была получена библиотека из 24 соединений 5 с выходами 20–88%. Структура полученных соединений была доказана с помощью комплекса современных физико-химических методов анализа. Показано, что азолоазины 5 проявляют цитотоксическое действие в отношении клеточных линий A-172 (глиобластома), T24 (карцинома мочевого пузыря) и A-549 (карцинома легкого). Обнаружены гетероциклы с селективным цитотоксическим действием (не снижают жизнеспособность клеток НЕК-293).

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2023-0021 (H687/42Б.325/23).

## Литература

- [1]. L. Zhong, et al. // Transduct. Target. Ther. 2021. 6(1). 201.
- [2]. G.V. Urakov, et al. // Russ. Chem. Bull. 2023. 72. 3022–3031.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ОСНОВНЫХ ГЕНОВ ВИРУЛЕНТНОСТИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* И ВЛИЯНИЕ LPRDA НА ИХ ЭКСПРЕССИЮ

А.Д. Шахматова, Е.М. Гордина, С.А. Божкова, К.В. Кудрявцев

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

*S.aureus* является одним из ведущих патогенов человека во всем мире. Он вызывает широкий спектр заболеваний: от поверхностных инфекций до опасных для жизни инвазивных заболеваний. Патогенность *S.aureus* во многом обусловлена наличием факторов вирулентности, включая широкий спектр экзотоксинов. Одним из наиболее токсичных факторов вирулентности является  $\alpha$ -гемолизин, кодируемый геном *hla*. Его выработку контролирует система quorum sensing (QS), состоящая из оперона *agr*. Ингибирование гена *hla*, а также промотора *agr* может значительно подавлять на вирулентность *S.aureus*. Поиск новых антимикробных агентов, способных действовать в отношении *S.aureus* является актуальной задачей по настоящее время.

Целью данного исследования была оценка влияния LPRDA на экспрессию основных факторов вирулентности *S.aureus*.

Материалы и методы. Выделение *S. aureus* выполняли в соответствии с международными стандартами микробиологических исследований. Идентификацию выполняли методом MALDI-TOF-MS, антибиотикочувствительность – в соответствии с EUCAST v.24. Из эталонных и клинических штаммов после обработки 250 мг/л LPRDA в течение ночи при 37°C, до достижения OD<sub>600</sub> 2,5, выделяли нуклеиновые кислоты с использованием набора для выделения нуклеиновых кислот «Магно-Сорб» (Амплисенс, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Получение препаратов РНК, свободных от ДНК производили с использованием ДНКазы I (Thermo FS, США). Дополнительный лизис бактериальной культуры проводили в присутствии 20 мг/мл лизостафина (Sigma Aldrich, США) и 50 мг/мл лизоцима (Amresco, США) в трис-ЭДТА буфере в течение 60 минут при 37°C. Измерение концентрации выделенных аминокислот производилось с использованием Implen NP80-Touch (Implen, Германия). Для синтеза кДНК использовался набор БиоМастер ОТ-ПЦР-PB (2X) (Биолабмикс), ПЦР в режиме реального времени проводили с использованием БиоМастер HS-qPCR SYBR Blue (2X) (Биолабмикс). В качестве референсного гена использовали *16s RNA*. Экспрессия генов *AgrA*, *RNAIII*, *hla*, *PVL* была получена путём расчёта  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  после нормализации порогового цикла ( $C_t$ ) каждого гена со значением  $C_t$  гена домашнего хозяйства (*16s RNA*). Сравнение уровней экспрессии опытных и контрольных штаммов выполнялось в программе GraphPad Prism 9.

Результаты. Было проанализировано 25 штаммов (2 эталонных, 23 клинических). Все изученные штаммы характеризовались продукцией альфа-токсина. Ингибирующее действие LPRDA было отмечено у 84% культур. Из 18 исследованных штаммов MSSA, у 16 определяли снижение уровня экспрессии гена *hla*. У MRSA из 7 исследованных штаммов снижение уровня экспрессии *hla* было отмечено у 6 штаммов. То же количество штаммов было проанализировано на наличие гена *PVL*. Из 25 штаммов имели ген *PVL* 6 культур (5-MRSA и 1-MSSA). Однако выраженное снижение экспрессии субъединиц гена *PVL* наблюдалось у 2 штаммов (1 – MSSA, 1 – MRSA). Снижение экспрессии *agrA* при действии LPRDA наблюдалось как у MSSA, так и MRSA.

Закключение. Пентапептид LPRDA характеризуется ингибирующим действием на экспрессию альфа-гемолизина, также ингибирует экспрессию гена *PVL S.aureus*. Полученные результаты показали, что применение LPRDA может снижать экспрессию одного из основных факторов вирулентности *S.aureus* и потенциально влиять на тяжесть течения стафилококковой инфекции, что требует дальнейших исследований.

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

# **ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОБРАЗЦАХ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЯМИ ПОЧЕК МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ-ТАНДЕМНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ**

**М.Д. Шачнева, Е.В. Загладкина, Е.И. Савельева**

*Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека, 188663, Ленинградская область, м.р-н Всеволожский, г.п. Кузьмолдовское, ул. Заводская, зд. 6/2, корп.№93; e-mail: shachneva\_mariya@mail.ru*

Кишечная микробиота и ее метаболиты оказывают существенное влияние на здоровье человека. С альтерациями кишечного микробиома ассоциированы многие заболевания. В ряду сигнальных молекул, обеспечивающих связи кишечник-мозг, кишечник-печень, кишечник-почки, наиболее изучены короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК), являющиеся важными иммуномодуляторами. Связь хронических болезней почек и, в частности, одного из наиболее опасных – иммуноглобулин А нефропатии (IgAN), с альтерацией кишечного микробиома изучается в целях разработки новых средств диагностики и терапии.

Целью настоящей работы было сравнительное исследование профиля КЖК в сыворотке крови здоровых добровольцев и пациентов с патологиями почек, включая IgAN.

Объектами исследования были образцы сыворотки крови из коллекции Института нефрологии при Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова: от здоровых добровольцев (Контроль 1; n=15), от пациентов с подтвержденным диагнозом IgAN (n=52) и от пациентов с другими заболеваниями почек (Контроль 2; n=8).

Определение КЖК в сыворотке крови проводили методом газовой хроматографии-тандемной масс-спектрометрии (ГХ-МС/МС) на газовом хроматомасс-спектрометре модели GCMS-TQ8040 (Shimadzu, Япония). Хроматографическое разделение компонентов осуществляли на капиллярной колонке Stabilwax (Restek, США): 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм. В качестве аналитов были выбраны 7 КЖК: уксусная (C2), пропионовая (C3), изомасляная (iso-C4), масляная (C4), изовалериановая (iso-C5), валериановая (C5), капроновая (C6). Внутренний стандарт – уксусная кислота-d4. Пределы обнаружения КЖК в сыворотке крови не превышали 7 нг/мл, а относительное среднее квадратическое отклонение – 10 %.

В результате проведенных исследований установлено статистически значимое снижение C2 на 30 % (p=0,02), C4 на 40 % (p=0,002) и C6 на 60 % (p=0,0003) в образцах сыворотки крови группы IgAN по сравнению с группой Контроль 1. Также наблюдается снижение концентрации C4 на 45 % (p=0,01) и C6 на 70 % (p=0,009) в образцах сыворотки крови группы Контроль 2 по сравнению с группой Контроль 1. Статистически значимых различий в концентрациях КЖК в образцах сыворотки крови групп IgAN и Контроль 2 не обнаружено. Таким образом, проведенное исследование не позволило выявить значимых различий в профилях КЖК крови пациентов с различными болезнями почек, но установило пониженное содержание КЖК в сыворотке крови людей с заболеваниями почек в сравнении со здоровыми людьми. Полученные результаты подтверждают важность разработки препаратов, способствующих нормализации состояния кишечного микробиома и повышению продукции КЖК, для терапии хронических болезней почек.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-15-00510).

## АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

### Устные доклады

Фамилия, имя, отчество участника  
МОБИ-ХимФарма2025

Страница

---

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| Агафонов Михаил Андреевич        | 4  |
| Аксенов Дмитрий Александрович    | 5  |
| Аксенов Николай Александрович    | 6  |
| Аксенова Надежда Анатольевна     | 7  |
| Арбузова Маргарита Андреевна     | 8  |
| Байков Сергей Валентинович       | 9  |
| Балакин Константин Валерьевич    | 10 |
| Балакина Анастасия Александровна | 11 |
| Батунова Ксения Александровна    | 12 |
| Башилов Антон Вячеславович       | 13 |
| Березин Дмитрий Борисович        | 14 |
| Бочко Татьяна Николаевна         | 15 |
| Буданова Ульяна Александровна    | 16 |
| Бурмистров Владимир Владимирович | 17 |
| Бухтоярова Дарья Романовна       | 18 |
| Васильева Лейсан Альбертовна     | 19 |
| Ваулина Дария Дмитриевна         | 20 |
| Верещагин Анатолий Николаевич    | 21 |
| Вигонт Владимир Александрович    | 22 |
| Гарибян Анна Арташовна           | 23 |
| Герасимова Надежда Сергеевна     | 24 |
| Гладышев Павел Павлович          | 25 |
| Глебов Евгений Михайлович        | 26 |
| Горячева Ирина Юрьевна           | 27 |
| Григорьева Татьяна Алексеевна    | 28 |
| Гуляк Евгений Леонидович         | 29 |
| Давыдова Екатерина Геннадьевна   | 30 |
| Данилкина Наталья Александровна  | 31 |
| Дружиловский Дмитрий Сергеевич   | 32 |
| Дубашинская Наталья Вадимовна    | 33 |
| Егорова Анастасия Валерьевна     | 34 |
| Едемская Елена Владимировна      | 35 |
| Ершов Иван Станиславович         | 36 |



| Фамилия, имя, отчество участника<br>МОБИ-ХимФарма2025 | Страница |
|-------------------------------------------------------|----------|
| Есаулкова Яна Леонидовна                              | 37       |
| Ефимова Светлана Сергеевна                            | 38       |
| Заправдина Дарья Михайловна                           | 39       |
| Зарубаев Владимир Викторович                          | 40       |
| Земская Анастасия Сергеевна                           | 41       |
| Зорина-Тихонова Екатерина Николаевна                  | 42       |
| Иванов Сергей Михайлович                              | 43       |
| Кабанов Дмитрий Сергеевич                             | 44       |
| Кадикова Гульнара Назифовна                           | 45       |
| Калюта Татьяна Юрьевна                                | 46       |
| Капусткина Дарья Сергеевна                            | 47       |
| Киселева Александра Алексеевна                        | 48       |
| Киселёва Дарья Александровна                          | 49       |
| Клюшова Любовь Сергеевна                              | 50       |
| Князева Ольга Александровна                           | 51       |
| Ковалевский Руслан Анатольевич                        | 52       |
| Козлов Сергей Александрович                           | 53       |
| Коннова Галина Николаевна                             | 54       |
| Коновалов Александр                                   | 55       |
| Кононова Полина Александровна                         | 56       |
| Коржикова-Влах Евгения Георгиевна                     | 57       |
| Коршун Владимир Аркадьевич                            | 58       |
| Кошенкова Ксения Андреевна                            | 59       |
| Кошман Владимир Евгеньевич                            | 60       |
| Криворотов Денис Викторович                           | 61       |
| Кузнецов Никита Александрович                         | 62       |
| Кучеренко Александр Сергеевич                         | 63       |
| Лапченко Екатерина Анатольевна                        | 64       |
| Лейченко Елена Владимировна                           | 65       |
| Лидер Елизавета Викторовна                            | 66       |
| Луценко Ирина Александровна                           | 67       |
| Малюченко Наталия Валериевна                          | 68       |
| Мищенко Денис Валерьевич                              | 69       |
| Мухаметова Лилия Инилевна                             | 70       |
| Мухин Евгений Максимович                              | 71       |

| Фамилия, имя, отчество участника<br>МОБИ-ХимФарма2025 | Страница |
|-------------------------------------------------------|----------|
| Никифоров Алексей Игоревич                            | 72       |
| Образцова Надежда Александровна                       | 73       |
| Островский Владимир Аронович                          | 74       |
| Остроумова Ольга Сергеевна                            | 75       |
| Панина Екатерина Михайловна                           | 76       |
| Попугаева Елена Александровна                         | 77       |
| Поройков Владимир Васильевич                          | 78       |
| Разуваева Юлия Сергеевна                              | 79       |
| Саватеев Константин Валерьевич                        | 80       |
| Савченко Римма Гафуровна                              | 81       |
| Сапожникова Ксения Андреевна                          | 82       |
| Семенов Артем Валерьевич                              | 83       |
| Сильченко Александра Сергеевна                        | 84       |
| Синицына Екатерина Сергеевна                          | 85       |
| Смирнова Анна Вячеславовна                            | 86       |
| Спиридонов Александр Анатольевич                      | 87       |
| Суворова Ольга Сергеевна                              | 88       |
| Султанова Римма Марсельевна                           | 89       |
| Суриц Валерий Викторович                              | 90       |
| Терехова Александра Алексеевна                        | 91       |
| Титов Владимир Юрьевич                                | 92       |
| Тихомиров Алексей Дмитриевич                          | 93       |
| Трибулович Вячеслав Генрихович                        | 94       |
| Уварова Марина Александровна                          | 95       |
| Ульянова Майя                                         | 96       |
| Федотова Марина Сергеевна                             | 97       |
| Фомина Юлия Андреевна                                 | 98       |
| Фролов Никита Андреевич                               | 99       |
| Ханина Диана Александровна                            | 100      |
| Хвостов Михаил Владимирович                           | 101      |
| Хмелевская Екатерина Алексеевна                       | 102      |
| Чингизова Екатерина Александровна                     | 103      |
| Шишов Андрей Юрьевич                                  | 104      |
| Шульга Дмитрий Александрович                          | 105      |
| Шумило Михаил Викторович                              | 106      |

| Фамилия, имя, отчество участника<br>МОБИ-ХимФарма2025 | Страница   |
|-------------------------------------------------------|------------|
| Шумянцева Виктория Васильевна                         | <b>107</b> |
| Юхин Юрий Михайлович                                  | <b>108</b> |

### Постерные доклады

| Фамилия, имя, отчество участника<br>МОБИ-ХимФарма2025 | Страница   |
|-------------------------------------------------------|------------|
| Александрова Людмила Александровна                    | <b>110</b> |
| Балакина Анастасия Александровна                      | <b>111</b> |
| Березин Дмитрий Борисович                             | <b>112</b> |
| Берснева Ева Валерьевна                               | <b>113</b> |
| Берснева Ева Валерьевна                               | <b>114</b> |
| Богомолова Ольга Андреевна                            | <b>115</b> |
| Большиков Борис Дмитриевич                            | <b>116</b> |
| Борисова Юлианна Геннадьевна                          | <b>117</b> |
| Бородина Мария Олеговна                               | <b>118</b> |
| Валеев Анвар Булатович                                | <b>119</b> |
| Ванчугова Людмила Витальевна                          | <b>120</b> |
| Вараксин Михаил Викторович                            | <b>121</b> |
| Васина Дарья Владимировна                             | <b>122</b> |
| Владимирова Александра Евгеньевна                     | <b>123</b> |
| Ворона С.В.                                           | <b>124</b> |
| Ганусенко Даниил Дмитриевич                           | <b>125</b> |
| Гарибян Анна Арташовна                                | <b>126</b> |
| Градова Елизавета Вадимовна                           | <b>127</b> |
| Грибова Елена Дмитриевна                              | <b>128</b> |
| Горьковая К.С.                                        | <b>129</b> |
| Джафаров М.Х.                                         | <b>130</b> |
| Дубашинская Наталья Вадимовна                         | <b>131</b> |
| Жукова Ксения Ивановна                                | <b>132</b> |
| Загладкина Елизавета Владиславовна                    | <b>133</b> |
| Кадикова Гульнара Назифовна                           | <b>134</b> |
| Калашникова Александра Андреевна                      | <b>135</b> |
| Катранова Анна Юрьевна                                | <b>136</b> |
| Козьменко Ярослав Вадимович                           | <b>137</b> |

| Фамилия, имя, отчество участника<br>МОБИ-ХимФарма2025 | Страница |
|-------------------------------------------------------|----------|
| Кондратенко Наталья Дмитриевна                        | 138      |
| Самойлова Е.В.                                        | 139      |
| Коржикова-Влах Евгения Георгиевна                     | 140      |
| Кочура Дмитрий Михайлович                             | 141      |
| Первушина К. В.                                       | 142      |
| Кропотова Екатерина Сергеевна                         | 143      |
| Курликов Александр Эскендерович                       | 144      |
| Лавринченко Игорь Алексеевич                          | 145      |
| Сухих А.С.                                            | 146      |
| Ликликадзе Георгий Кахаберович                        | 147      |
| Литасова Елена Викторовна                             | 148      |
| Брусина М.А.                                          | 149      |
| Мальшева Анна Олеговна                                | 150      |
| Малюга Владимир Владимирович                          | 151      |
| Марфичев Алексей Юрьевич                              | 152      |
| Мезенцев Александр Викторович                         | 153      |
| Михальский Михаил Геннадьевич                         | 154      |
| Мосеев Тимофей Дмитриевич                             | 155      |
| Мусатова Валерия Олеговна                             | 156      |
| Мухин Евгений Максимович                              | 157      |
| Нелюбина Анна Андреевна                               | 158      |
| Никитин Тимофей Дмитриевич                            | 159      |
| Никитина Наталья Александровна                        | 160      |
| Никифорова Мария Андреевна                            | 161      |
| Новикова Дарья Сергеевна                              | 162      |
| Новикова Дарья Сергеевна                              | 163      |
| Осипов Василий Николаевич                             | 164      |
| Антоненко Д. В.                                       | 165      |
| Пазникова Юлия Андреевна                              | 166      |
| Пилипенко Илья Александрович                          | 167      |
| Поддубная М.И.                                        | 168      |
| Полубояринов Павел Аркадьевич                         | 169      |
| Пузанов Даниил Александрович                          | 170      |

| Фамилия, имя, отчество участника<br>МОБИ-ХимФарма2025 | Страница |
|-------------------------------------------------------|----------|
| Пустолайкина Ирина Анатольевна                        | 171      |
| Саватеев Константин Валерьевич                        | 172      |
| Савченко Римма Гафуровна                              | 173      |
| Селезнев Юрий Александрович                           | 174      |
| Сербин Александр Владимирович                         | 175      |
| Сербин Александр Владимирович                         | 176      |
| Сеферян Мэри Андрониковна                             | 177      |
| Сковородин Андрей Дмитриевич                          | 178      |
| Суворова Ольга Сергеевна                              | 179      |
| Султанова Римма Марсельевна                           | 180      |
| Терехова Александра Алексеевна                        | 181      |
| Федорова Елена Алексеевна                             | 182      |
| Хохлова Ольга Анатольевна                             | 183      |
| Чингизова Екатерина Александровна                     | 184      |
| Шабунина Евгения Тимофеевна                           | 185      |
| Шабунина Евгения Тимофеевна                           | 186      |
| Шахматова Александра Дмитриевна                       | 187      |
| Шачнева Мария Дмитриевна                              | 188      |

**Программный комитет Десятой Междисциплинарной конференции  
«Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и  
Фармакологии»  
(МОБИ-ХимФарма2025)**

**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

Десятая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» – МОБИ-ХимФарма2025 проводится в период 22.04.2025–24.04.2025. МОБИ-ХимФарма2025 организована *Санкт-Петербургским государственным технологическим институтом (техническим университетом) и Национальным медицинским исследовательским центром травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена*. Соорганизатором МОБИ-ХимФарма2025 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-ХимФарма2025:  
д.х.н. Кудрявцев Константин Викторович (Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена, [kudryavtsev@mobi-chem.org](mailto:kudryavtsev@mobi-chem.org))

д.б.н. Виноходов Дмитрий Олегович (Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет))

Адрес сайта конференции в сети Интернет [www.mobi-chem.org](http://www.mobi-chem.org) .