X Всероссийская
научная конференция
и школа молодых ученых

«Химия и технология
растительных
веществ»

5 июня – 9 июня 2017 г.
Казань

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

5-9 июня 2017

«ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ»

КАЗАНЬ

УДК 547:577.1:615
ББК 2.24.239.28.072.28.073
Д22

Д22 **X Всероссийская научная конференция и школа молодых ученых «Химия и технология растительных веществ» (Казань, 2017):** тезисы докладов. – Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, 2017. – 360 с.

ISBN 978-5-9500371-0-8

В сборнике представлены тезисы докладов X Всероссийской научной конференции и школымолодых ученых «Химия и технология растительных веществ», проходившей в Казани с 5 по9 июня 2017 года.

Конференция проводилась при финансовой поддержке гранта РФФИ № 17-03-20168.

УДК 547:577.1:615
ББК 2.24.239.28.072.28.073

Подписано в печать 29.05.2017. Формат 70x100 1/16. Усл. печ. л. 29,9. Тираж 100 экз.
Издательство «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук». 420088, Казань, ул. Арбузова, 8
ООО «АДС принт». 420032, Казань,ул. П. Морозова, 17, оф. 2.3

ISBN 978-5-9500371–0–8

© ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, 2017
© Макет, оформление Бурилов О.А., 2017

Глубокоуважаемые коллеги, дорогие друзья!

Приветствуя участников юбилейной X Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ», я искренне рад, что, несмотря на огромные проблемы, стоящие сегодня перед научным сообществом в России, наша с вами работа не прерывается.

В 1994 году в Сыктывкаре было проведено I совещание «Лесохимия и органический синтез». С периодичностью один раз в два года (1996 и 1998 г.г.) в Сыктывкаре прошли еще два совещания. С 2000 года было решено переименовать совещание в конференцию «Химия и технология растительных веществ». Первая Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» была организована в 2000 году совместно Институтом химии и Институтом физиологии Коми НЦ УрО РАН. С тех пор менялась география встреч. В 2002 году II конференция проводилась в Казани на базе Института органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра РАН; в 2004 году III конференция она прошла в Саратове на базе Института биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН; с 2006 по 2011 годы конференция проводилась в Сыктывкаре на базе Институтов химии и физиологии Коми научного центра, Сыктывкарского государственного университета и Сыктывкарского лесного института; в 2013 году VIII конференция была проведена в Калининграде с участием Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта, в 2015 году IX конференция проходила в Институте биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН г. Москва. Всё это способствовало объединению ученых и специалистов России в области химии и технологии растительных веществ.

И вот спустя 15 лет мы вновь собрались в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН в славной тысячелетней столице Татарстана для демонстрации своих достижений и обсуждения широкого спектра актуальных фундаментальных и прикладных вопросов по лесохимии, органическому синтезу, химии и технологии природных соединений.

На юбилейной X конференции будут рассмотрены актуальные вопросы химии природных соединений, включая выделение и изучение состава, структуры, химических свойств и биологической активности низко- и высокомолекулярных веществ растительного, морского происхождения, аналогов и производных природных соединений, а также химическую технологию и биотехнологию веществ и материалов растительного происхождения с акцентом на усиление роли фундаментальных исследований для решения проблем практического характера.

Памяти выдающегося ученого в области биохимии, биофизики и химии физиологически активных соединений, академика РАН Юрия Семеновича Оводова (80-летие со дня рождения) будет посвящен мини-симпозиум по химии и биохимии углеводов.

С целью привлечения внимания перспективных молодых специалистов к химии природных соединений в рамках конференции традиционно пройдет школа молодых ученых, на которой с обзорными лекциями выступят ведущие ученые.

В работе конференции принимают участие ученые и специалисты академических учреждений и ВУЗов России – от Владивостока до Калининграда, представители промышленности и бизнеса. Программа конференции включает более 200 работ (устные и стендовые доклады, а также сообщения заочных участников).

Хочу выразить уверенность в том, что представленные на нашей юбилейной конференции работы докажут, что биоорганическая химия и химия природных соединений давно и прочно занимают передовые позиции в мировой и отечественной науке, и будут способствовать мобилизации и активизации научной мысли на поиск решения актуальных проблем российского общества.

Искренне желаю всем успешной работы на конференции, плодотворных дискуссий, новых идей и полезного обмена опытом, а также новых достижений в повседневном научном труде!

А.В. Кучин

Председатель программного комитета конференции,
Член-корреспондент Российской академии наук

ОРГАНИЗАТОРЫ

Российская академия наук
Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН
Институт химии Коми НЦ УрО РАН
Федеральное агентство научных организаций
Научный Совет РАН по органической химии
Российский научный фонд
Российский фонд фундаментальных исследований
Республиканское химическое общество им. Д.И. Менделеева

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ КОНФЕРЕНЦИИ

Синяшин Олег Герольдович, академик РАН (Казань)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ПРЕДСЕДАТЕЛЯ КОНФЕРЕНЦИИ

Миронов Владимир Федорович, член-корреспондент РАН (Казань)

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРОГРАММНОГО КОМИТЕТА

Кучин Александр Васильевич, член-корреспондент РАН (Сыктывкар)

ЧЛЕНЫ ПРОГРАММНОГО КОМИТЕТА

Бачурин Сергей Олегович, член-корреспондент РАН (Москва)
Варфоломеев Сергей Дмитриевич, член-корреспондент РАН (Москва)
Габибов Александр Габибович, академик РАН (Москва)
Гарабаджиу Александр Васильевич, профессор (С.-Петербург)
Гинс Мурат Сабирович, член-корреспондент РАН (Москва)
Горшкова Татьяна Анатольевна, профессор (Казань)
Джемилев Усеин Меметович, член-корреспондент РАН (Уфа)
Зефиров Николай Серафимович академик РАН (Москва)
Катаев Владимир Евгеньевич, профессор (Казань)
Миронов Владимир Федорович, член-корреспондент РАН (Казань)
Нифантьев Николай Эдуардович, член-корреспондент РАН (Москва)
Племенков Виталий Владимирович, профессор (Калининград)
Попов Сергей Владимирович, профессор (Сыктывкар)
Салахутдинов Нариман Фаридович, профессор (Новосибирск)
Стоник Валентин Аронович, академик РАН (Владивосток)
Чарушин Валерий Николаевич, академик РАН (Екатеринбург)
Черешнев Валерий Александрович, академик РАН (Пермь)
Юнусов Марат Сабирович, академик РАН (Уфа)

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Карасик Андрей Анатольевич, д.х.н., профессор
Катаев Владимир Евгеньевич, д.х.н., профессор
Андреева Ольга Валерьевна, к.х.н.
Загидуллин Алмаз Анварович, к.х.н.
Иванова Наталия Ивановна
Карасик Анжелика Игоревна
Кешнер Татьяна Дмитриевна, к.х.н.
Минзанова Салима Тахиятулловна, к.х.н.
Наумова Ольга Евгеньевна, к.х.н.
Немтарев Андрей Владимирович, к.х.н.
Татаринов Дмитрий Анатольевич, к.х.н.
Хасиятуллина Надежда Рустэмовна, к.х.н.
Шарипова Радмила Рафисовна, к.х.н.
Якупов Альберт Маратович

В 2017 году исполняется 80 лет со дня рождения одного из крупнейших специалистов в области биоорганической химии и молекулярной иммунологии, создателя новых направлений и методов структурной химии и иммунохимии физиологически активных углеводсодержащих биополимеров академика **Юрия Семеновича Оводова.** Мини-симпозиум «Химия и биохимия углеводов» в рамках юбилейной X Всероссийской научной конференции и школы молодых ученых «Химия и технология растительных веществ» посвящен его памяти.

Юрий Семенович Оводов родился 28 августа 1937 года в Харькове в семье офицера ВВС РККА и учителя начальной школы. Уже в школьные годы он увлекся химией и с большим интересом занимался в химическом кружке дворца пионеров Ярославля. В 1954 году Юрий Семенович заканчивает школу с золотой медалью и поступает на химический факультет Московского госуниверситета им. М.В.Ломоносова, где его учителями были всемирно известные химики-органики академики А.Н.Несмеянов и О.А.Реутов, чл.-корр. Р.М.Хомутов и профессор А.Н.Кост. После окончания МГУ в 1959 г. Юрий Семенович был распределен в Новосибирский институт органической химии СО АН СССР, где работал старшим лаборантом под непосредственным руководством большого ученого и прекрасного человека академика Н.Н.Ворожцова, который рекомендовал его на стажировку в Москву (1960-1962 г.г.), в Институт химии природных соединений АН СССР (ныне Институт биоорганической химии РАН им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова). Здесь под руководством выдающегося ученого, академика Н.К.Кочеткова, в неповторимой атмосфере научного творчества Юрий Семенович начал свою работу в области химии углеводов, подготовил и в 1963 г. успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук.

В 1962 году Ю.С.Оводов был направлен во Владивосток, где он вместе с будущим академиком РАН Г.Б.Еляковым и будущим членом-корреспондентом РАН В.Е.Васьковским внес основополагающий вклад в организацию (1964 г.) и развитие (1964-1994 г.г.) Тихоокеанского института биоорганической химии (ТИБОХ) ДВО РАН. В 1964 году молодой кандидат наук Ю.С.Оводов создал в новом институте лабораторию химии углеводов и в течение 20 лет, возглавляя её, работал и заместителем директора ТИБОХа по научной работе (1967- 1987 г.г.). С 1975 по 1994 г.г. он возглавлял отдел молекулярной иммунологии. Следует отметить огромный вклад Юрия Семеновича в создание в 1966 г. Морской экспериментальной станции ТИБОХ и в организации на специализированных научно-исследовательских судах биохимических экспедиций в тропические районы Мирового океана. В качестве начальника экспедиции он сам лично принимал участие в трех экспедициях в экваториальную зону Индийского и Тихого океанов на научно-исследовательских судах «Проф. Богаров» и «Акад. Опарин». В 1972 г. Ю.С.Оводову была присуждена ученая степень доктора химических наук, в 1973 г. ученое звание профессора по специальности «биоорганическая химия», а в 1990 году он был избран членом-корреспондентом АН СССР, а затем, в 1992 году, действительным членом Российской академии наук. В 1994 году Ю.С.Оводов переехал в Сыктывкар и создал в Институте физиологии Коми НЦ УрО РАН Отдел молекулярной иммунологии и биотехнологии, а с 2004 г. и до своей кончины в 2014 году он возглавлял и весь Институт.

Вклад Юрия Семеновича Оводова в науку невозможно переоценить. Им впервые изучено строение полисахаридов-иммуномодуляторов из морских организмов и показана их способность стимулировать выработку иммунитета к различным заболеваниям, включая вирусные инфекции и онкозаболевания. При

изучении онкофетальных антигенов выявлены основные закономерности в проявлении ими иммунологических свойств, открыт новый класс соединений – онкопреципитины, которые нормализуют опухолевые клетки. В результате предложены и нашли применение новые средства иммунодиагностики злокачественных новообразований. Под его руководством выполнен большой цикл работ, посвященный выяснению структуры и физиологической активности антигенов грамотрицательных бактерий, который привел к открытию новой группы иммунодоминантных сахаров. В результате были предложены современные подходы к ранней диагностике инфекционных заболеваний, разработан и нашел применение новый иммуноадъювант, значительно усиливающий действие вакцин. В ходе реализации советско-кубинского научного проекта (1974-1987), посвященного изучению химического строения и физиологической активности препаратов, выделяемых из беспозвоночных Карибского моря, под руководством Ю.С.Оводова были разработаны иммунодиагностические препараты и серия иммуномодуляторов против различных заболеваний. Поистине классическими стали работы по систематическому изучению строения и свойств пектинов, обладающих широким спектром физиологического действия и физико-химических свойств, проводимые научной школой Юрия Семеновича Оводова в Институте физиологии Коми НЦ УрО РАН. Практически важным результатом этих работ стала биотехнология получения ценных пектиновых биопрепаратов. Ю.С.Оводов является автором около 400 научных работ, опубликованных в ведущих отечественных и международных журналах. В их числе три монографии, два учебных пособия и более 30 патентов и авторских свидетельств, за которые он отмечен знаком «Изобретатель СССР».

Много сил и энергии Юрий Семенович отдавал научно-организационной и преподавательской деятельности. Под его руководством защищено 11 докторских и более 40 кандидатских диссертаций. Возглавляя Всероссийский научный совет по химии и технологии переработки возобновляемого растительного сырья (1995-2005), он объединил усилия ученых различных регионов России на создание биологически активных добавок и лекарственных препаратов. Ю.С.Оводов был членом объединенных ученых советов по химии и биологии при Президиуме УрО РАН, членом правлений Российского общества биотехнологов им. Ю.А. Овчинникова, Всероссийского биохимического общества, Российского научного общества иммунологов, членом Американской ассоциации содействия науке, Американского химического общества, научного совета Американского биографического института и Международного Кембриджского биографического центра.

В течение многих лет Ю.С.Оводов вел подготовку студентов Дальневосточного и Сыктывкарского университетов в области биоорганической химии и молекулярной иммунологии. С 1999 г. он являлся директором созданного им учебно-научного центра «Физико-химическая биология» при Сыктывкарском госуниверситете и Сыктывкарском лесном институте, с 2010 г. возглавлял магистратуру при Вятском и Сыктывкарском госуниверситетах.

Плодотворная научная и организаторская деятельность Юрия Семеновича Оводова отмечена высокими правительственными наградами. Это ордена Октябрьской Революции, Трудового красного знамени, За заслуги перед Отечеством IV степени, медали СССР. Ю.С.Оводов был награжден премией Ленинского комсомола, премиями РАН им. И.И. Мечникова и Ю.А.Овчинникова и рядом международных наград. Он удостоен почетных званий «Заслуженный работник Республики Коми» и «Почетный деятель науки Республики Коми».

ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

ПОИСК НОВЫХ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ В РЯДУ ВЕЩЕСТВ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

С.О. Бачурин

Институт физиологически активных веществ РАН, Северный пр.1., Черноголовка, 142432, bachurin@ipac.ac.ru

Современные подходы к созданию эффективных средств для лечения болезни Альцгеймера (БА) и ряда родственных заболеваний, характеризуются следующими основными тенденциями в поиске новых лекарственных препаратов [1,2]:

1. Разработка препаратов, действующих на основные стадии патогенеза заболевания (т.н. «болезнь-модифицирующие лекарства»). Такие препараты способны замедлять развитие структурных и функциональных нарушений в ЦНС и давать устойчивое улучшение когнитивных функций, которое сохраняется даже после отмены препарата.
2. Создание «мультитаргетных агентов». К настоящему времени считается установленной мультифакторная природа многих нейродегенеративных заболеваний, в том числе БА. Это обуславливает интерес к поиску препаратов, действующих одновременно на несколько молекулярных мишеней, участвующих в патогенезе заболевания.
3. Репозиционирование лекарств. Как известно, поиск и создание новых лекарственных препаратов является длительным (10-15 лет) дорогостоящим (сотни миллионов долларов) и рискованным процессом. В этой связи очень привлекательным с точки зрения упрощения прохождения клинических испытаний является исследование возможности использования уже известных препаратов по новому применению.

Анализ данных по веществам, проходивших клинические испытания на больных БА в последние годы, позволяет сделать вывод, что около четверти всех препаратов имеют растительное происхождение, либо являются синтетическими аналогами природных соединений и хорошо соответствуют главным направлениям исследований по созданию новых классов нейропротекторов для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 14-03-00160.

Литература

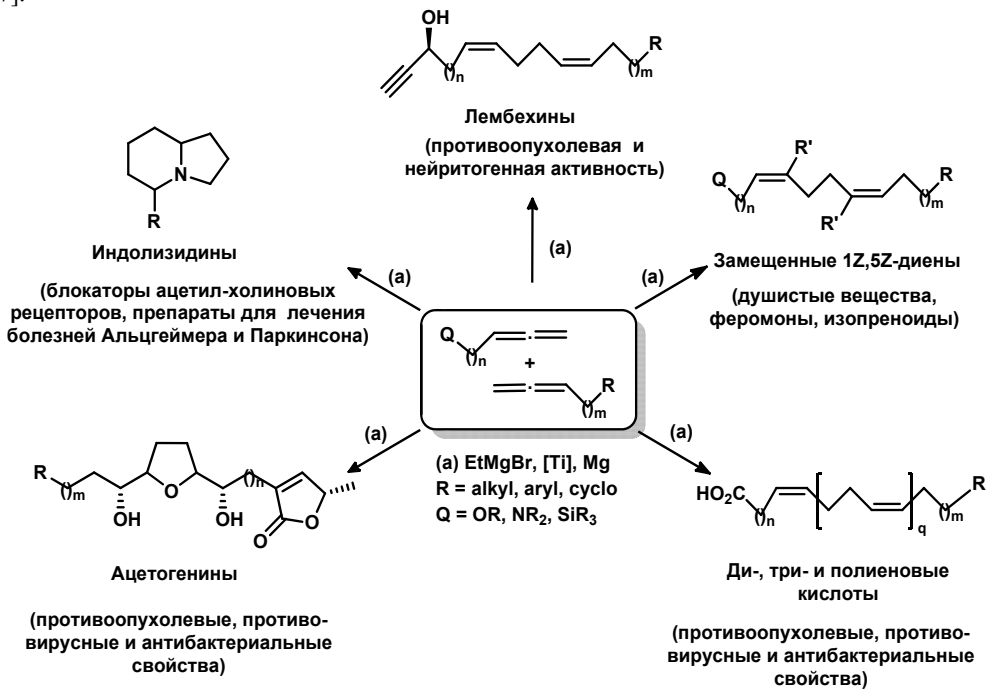
1. С.О.Бачурин *Ж. неврол. психиатр. им. С.С.Корсакова*, **2016**, 8, 77-87.
2. S.Bachurin, E.Bovina, A.Ustyugov. *Med. Res. Rev*. **2017**, Jan 13. DOI: 10.1002/med

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО И МОРСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ, ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И НЕЙРИТОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ

В.А. Дьяконов, Л.У. Джемилева, У.М. Джемилев

Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук, Уфа, Россия
450075, Россия, г. Уфа, просп. Октября, д. 141.
DyakonovVA@gmail.com

В докладе обсуждаются последние достижения авторов по разработке оригинальных методов стереоселективного синтеза природных ацетогенинов, высших бис-метиленразделенных ди-, три- и полиеновых кислот, лембехинов, а также основных интермедиатов при получении индолизидинов, представляющих исключительный интерес в качестве современных малотоксичных таргетных противоопухолевых препаратов, а также соединений с неритогенной активностью для лечения нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера и Паркинсона) [1-8]. Разрабатываемые подходы к синтезу перечисленных выше природных соединений базируются на применении на ключевой стадии синтеза открытых в лаборатории каталитического синтеза ИНК РАН новых металлоорганических реакций Ti-катализируемого гомо- и кросс-цикломагнирования 1,2-диенов с помощью доступных реактивов Гриньяра [8-17].



Для синтезированных соединений на базе открытого при финансовой поддержке Российского научного фонда при лаборатории каталитического синтеза ИНК РАН "Центра молекулярного дизайна и биоскриннинга веществ-кандидатов для фарминдустрии" выполнены исследования по изучению противоопухолевой, противовирусной и антибактериальной активности in vitro с привлечением современных методов проточной цитофлуоримерии, флуоресцентной микроскопии, тест-систем для изучения ингибирующей активности в отношении человеческих топоизомераз I/II и ДНК-гираз, вестерн-блоттинга. Исследования in silico по

изучению закономерностей влияния структуры синтезированных соединений на проявляемую ими противоопухолевую активность выполнены с привлечением молекулярного докинга и молекулярной динамики. Для соединений проявивших наибольшую активность выполнены исследования in vivo на линейных мышах с привитой злокачественной карциномой Льюиса.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (Гранты 14-13-00263, 16-13-10172).

Литература

1. U.M. Dzhemilev, V.A.D'yakonov, L.O.Khafizova, A.G. Ibragimov, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1287-1291.
2. В.А.Дьяконов, Р.А.Зиннурова, А.Г.Ибрагимов, У.М. Джемилев. *ЖОрХ*, **2007**, *43*, 962-966.
3. В.А.Дьяконов, М.А.Макаров, А.Г.Ибрагимов, У.М. Джемилев. *ЖОрХ*, **2008**, 44, , 207-211.
4. V.A.D'yakonov, A.A.Makarov, A.G.Ibragimov, L.M.Khalilov, U.M.Dzhemilev. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10188-10194.
5. V.A.D'yakonov, R.K.Timerkhanov, T.V.Tumkina, N.R.Popod'ko, A.G.Ibragimov, U.M. Dzhemilev. *Tetrahedron Lett*, **2009**, *50*, 1270−1272.
6. В.А.Дьяконов, А.А. Макаров, Э.Х. Макарова, Л.М.Халилов, У.М. Джемилев. *Известия АН. Сер. хим.* **2012**, 1928-1934.
7. V.A.D'yakonov, A.A.Makarov, L.U.Dzhemileva, E.Kh.Makarova, E.K. Khusnutdinova, U.M. Dzhemilev. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8401-8403.
8. V.A.D'yakonov, A.A.Makarov, E.Kh.Makarova, U.M.Dzhemilev. *Tetrahedron,* **2013**, *69*, 8516-8526.
9. V.A.D'yakonov, L.U.Dzhemileva, A.A.Makarov, A.R.Mulyukova, D.S.Baev, E.K. Khusnutdinova, T.G.Tolstikova, U.M. Dzhemilev. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015,** *25*, 2405.
10. V.A.D'yakonov, L.U.Dzhemileva, A.A.Makarov, A.R.Mulyukova, D.S. Baev, E.K. Khusnutdinova, T.G. Tolstikova, U.M. Dzhemilev. *Curr. Cancer Drug Targets*, **2015**, *15*, 504.
11. V.A.D'yakonov, L.U.Dzhemileva, R.A.Tuktarova, A.A.Makarov, I.I.Islamov, A.R.Mulyukova, U.M. Dzhemilev. *Steroids*, **2015**, *102*, 110.
12. U.M.Dzhemilev, V.A.D'yakonov, R.A.Tuktarova, L.U.Dzhemileva, S.R.Ishmukhametova, M.M. Yunusbaeva, A. de Meijere, *J. Nat. Prod.*, **2016**, *79*, 2039.
13. V.A.D'yakonov, R.A. Tuktarova, S.R. Ishmukhametova, U.M. Dzhemilev, *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 5783.
14. V.A.D'yakonov, L.U.Dzhemileva, A.A.Makarov, A.R.Mulyukova, D.S.Baev, E.K. Khusnutdinova, T.G.Tolstikova, U.M.Dzhemilev. *Med. Chem. Res.*, **2016**, *25*, 30.
15. L.U.Dzhemileva, V.A.D'yakonov, A.A.Makarov, E.N.Andreev, M.M.Yunusbaeva, U.M. Dzhemilev, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 470-476.
16. V.A.D'yakonov, A.A.Makarov, L.U.Dzhemileva, E.N.Andreev, U.M.Dzhemilev. *Mendeleev Comm*. **2017**, *27*, 122-124.
17. V.A.D'yakonov, A.A.Makarov, L.U.Dzhemileva, E.N.Andreev, U.M.Dzhemilev. *Chemistry Select*, **2017**, *2*, 1211-1213

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЕ ФУНКЦИИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ АКТИВАТОРОВ АМФК

А.В. Гарабаджиу, В.Г. Трибулович

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия
190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 26.
gar-54@mail.ru

Рассмотрены низкомолекулярные лиганды природного, полусинтетического и синтетического происхождения, проявляющие нейропротекторные свойства посредством активации АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) – ключевого регулятора энергетического баланса в организме.

В течение последних лет установлена определяющая роль АМФК в регуляции производства и потребления энергии в нейронах. Так, активация синапсов обуславливает ряд молекулярных и клеточных процессов, таких как функционирование натриевого насоса, транслокация рецепторов, синаптический транспорт, которые характеризуются высоким энергопотреблением и используют глюкозный метаболизм, контролируемый АМФК. Помимо этого показано участие АМФК в процессах митохондриального биогенеза и функции митохондрий в нейронах.

Дисфункция АМФК тесно связана с нейродегенерацией и зафиксирована при болезнях Альцгеймера и Паркинсона. Для болезни Альцгеймера показано снижение накопления бета-амилоидных белков при индуцированной активации АМФК. Позитивное воздействие низкокалорийных диет при болезни Паркинсона также может быть объяснено нейропротекторным эффектом активации АМФК.

Длительное применение активаторов АМФК дает мощный нейропротекторный эффект, аналогичный ишемическому прекондиционированию – явлению, при котором воздействие сублетальных ишемических стимулов приводит к защите организма от последующих тяжелых ишемических инсультов.

Обсуждаются вопросы дизайна новых нейропротекторных лекарственных препаратов, использующих структурные особенности активаторов АМФК растительного происхождения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ (грант 11.G34.31.0069 от 21.10.2011).

Литература

1. Д.С. Новикова, А.В. Гарабаджиу, Дж. Мелино, Н.А. Барлев, В.Г. Трибулович. *Биохимия*, **2015**, *80*, 163-183.
2. D.S. Novikova, G.S. Ivanov, A.V. Garabadzhiu, V.G. Tribulovich. *Chemistry and Technology of Plant Substances: Chemical and Biochemical Aspects*, **2017**, 183-209.

ПОЛИСАХАРИДЫ КРАСНЫХ ВОДОРОСЛЕЙ КАК ОСНОВА ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ГИСТОХРОМ

И.М. Ермак, Н.П. Мищенко, В.Н. Давыдова, В.П. Глазунов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, 690022, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159 Email. imyer@mail.ru

Природные полисахариды благодаря широкому спектру физиологической активности, безопасности и биосовместимости представляют перспективный класс полимеров для биомедицины. Исследование полисахаридного состава морских трав и бурых водорослей Японского моря было начато в ТИБОХ в 70-годы под руководством Ю.С.Оводова. Были достигнуты значительные успехи в установлении структуры ряда сульфатированных и нейтральных полисахаридов, углеводсодержщих полимеров из бактериальных и морских источников, лектинов из морских гидробионтов и показан их физиологический эффект. Работы по установлению структуры нерегулярных полисахаридов морских водорослей илектинов из морских организмов, изучению их биологических активностей и возможностей использования в биомедицине продолжаются в ТИБОХ и на сегодняшний день остаются одной из важных и непростых задач.

Из красных водорослей семейств *Gigartinaceae*, *Tichocarpaceae*, *Phylloforaceae* выделены сульфатированные полисахариды, представляющие собой каррагинаны различных структурных типов, установлена их структурно-функциональная связь и исследованы физиико-химические свойства. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* изучена противовоспалительная, иммуномодулирующая и эндотоксин-нейтрализующая активности каррагинанов и показано, что эффект физиологического действия зависит от структурной нерегулярности полисахарида, его моносахаридного состава, молекулярной массы, количества и местоположения сульфатных групп в полимере. Структурные особенности каррагинанов определяют их поведение в растворах, конформацию и макромолекулярную организацию. Сочетание гелеобразующих свойств каррагинанов с их физиологической активностью открывает возможность использования этих полимеров в качестве гидрофильных матриксов, широко используемых для систем доставки лекарства с контролируемым высвобождением действующего вещества. В качестве лекарственного средства использован природный эхинохром А (МНН: пентагидроксиэтилнафтохинон) - активная субстанция лекарственного препарата *Гистохром*, разработанного в ТИБОХ и получившего широкое применение в кардиологии и офтальмологии. Он нерастворим в воде и подвергается окислению кислородом воздуха, в связи с чем важной задачей является разработка новых дозированных форм препарата, позволивших повысить растворимость эхинохрома, защитить гидроксильные группы от окисления, а также усилить его фармакологические свойства. Так как пероральный путь применения лекарства остается самым предпочтительным среди всех остальных с точки зрения переносимости пациентами, то новые матрицы на основе каррагинанов могут создать дополнительные преимущества для перорального введения и пролонгированного действия Гистохрома.

Исследование устойчивости водных растворов эхинохромаво времени показало, что в среде каррагинанов через 2 суток сохраняется более 90% эхинохрома, тогда как в буферных растворах происходитдо 80 % его окисления. При этом защитные свойства каррагинанов усиливаются с возрастанием степени сульфатирования полисахарида. Анализ разностных дифференциальных спектров поглощения эхинохрома, каррагинанов и их смесей в области от 300 до 700 нм свидетельствует о связывании всех типов каррагинанов с эхинохромом, что согласуется с данными морфологических и электрокинетических исследований. Согласно данным динамического светорассеяния (ДРС) и электрокинетических измерений каррагинаны образуют с эхинохромом в диапазоне соотношений 5:1 до 50:1 (Карр/ЭХв/в) достаточно однородные по заряду отрицательные частицы, со средним диаметром от 1500 до 4 600 нм. Значение поверхностного потенциала этих частиц меньше, чем самих каррагинанов и

значительно больше величины заряда ЭХА. Данные сканирующей микроскопии свидетельствуют о значительных изменениях поверхностной морфологии каррагинана, обусловленной встраиванием молекул эхинохрома в макромолекулярную организацию полисахарида в широком диапазоне их соотношений. При оценке мукоадгезивных свойств каррагинанов, необходимых при выборе средств доставки активных фармацевтических ингредиентов, установлена важная роль степени сульфатирования полисахарида в проявлении мукоадгезии. Поверхностный заряд частиц, образуемых муцином с каррагинаном, значительно меньше заряда каррагинана, что, вероятно, происходит в результате адсорбции каррагинана на поверхности муцина и диффузии цепей полимера в зазоры и петли гликопротеиновой сети муцина. Изучение кинетики высвобождения эхинохрома из растворов каррагинанов указывает на то, что скорость выхода активного вещества зависит от концентрации, структуры используемого полисахарида и его содержания.

Выявлена гастропротекторная активность эхинохрома, включенного в полисахаридную матрицу. В эксперименте на модели индометациновой язвы желудка установлено, что эхинохром в дозе 1 мг/кг проявляет умеренный противоязвенный эффект, который по величине соответствует таковому у референсногопрепарата фосфолюгеля в дозе 5 мг/кг. Включение эхинохрома в полисахаридную матрицу каппа-каррагинана усиливает более чем в 2раза его анти-ульцерогенную активность. При этом каррагинан, так же как и гастрозащитный препарат фосфолюгель, заметно снижают гиперемию слизистой оболочки желудка, связанную с раздражающим действием индометацина. Введение эхинохрома оказывает слабый протекторный эффект, в то время как его комплекс с полисахаридом полностью купирует раздражение слизистой желудка.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (16-14-00051).

Посвящается памяти учителя академика Юрия Семеновича Оводова.

ХИРАЛЬНОСТЬ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ – ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОСНОВА АСИММЕТРИЧЕСКОГО ОРГАНОКАТАЛИЗА

С.Г. Злотин, А.С. Кучеренко

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук
119991, Россия, г. Москва, Ленинский просп, д. 47.
zlotin@ioc.ac.ru

Разработка эффективных и практичных методов получения хиральных органических соединений в энантиомерно чистом виде является одной из основных задач современной органической химии. Такие соединения необходимы для фармацевтики, так как антиподы некоторых хиральных лекарственных препаратов оказывают разное действие на организм, при этом один из энантиомеров в лучшем случае бесполезен, а в худшем – может приводить к крайне негативным результатам. Впечатляющие результаты дало в последние годы применение органических катализаторов (органокатализаторов) для получения энантиомерно чистых соединений из прохиральных предшественников. Эти относительно небольшие, не содержащие металла, органические молекулы не только ускоряют протекание реакций, но и передают их продуктам хиральную информацию. Источником такой информации, прямо или косвенно являются природные соединения. В первом случае они напрямую участвуют в каталитическом процессе, входя в состав катализатора в виде ключевых структурных фрагментов. Во втором – помогают сформировать требуемую конфигурацию стереоцентров катализатора на стадии его получения (например, путем разделения диастереомерных аддуктов с природными соединениями с помощью кристаллизации или хроматографии).

Ключевая роль природных соединений как источников хиральности рассматривается в докладе на примере каталитических асимметрических альдольных реакций и реакций Михаэля в присутствии аминокатализаторов различных типов (аминокислоты, их амиды, алкалоиды, терпеноиды, хиральные 1,2-диамины, и др.) [1-5]. При этом значительное внимание уделено рециклизуемым формам таких катализаторов, которые необходимы для разработки практически важных процессов получения энантиомерно чистых лекарств.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 14-50-00126).

Литература

1. S.G. Zlotin. In: *Sustainable Catalysis: Without Metals or Other Endangered Elements*, M. North (Ed.), Part 1, **2016**, 236-261.
2. D.E. Siyutkin, A.S. Kucherenko, L.L. Frolova, A.V. Kuchin, S.G. Zlotin. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 776–779.
3. E.V. Filatova, O.V. Turova, I.V. Kuchurov, A.A. Kostenko, A.G. Nigmatov, S.G. Zlotin, *J. Supercrit. Fluids*, **2016**, *109*, 35-42.
4. A.S. Kucherenko, V.G. Lisnyak, A.A. Kostenko, S.V. Kochetkov, S.G. Zlotin. *Org. Biomol. Chem*., **2016**, *14*, 9751-9759.
5. R.S. Tukhvatshin, A.S. Kucherenko, Y.V. Nelyubina, S.G. Zlotin. *ACS Catal*., **2017**, *7*, 2981-2989.

ПОЧЕМУ ПРИРОДНЫЕ ТЕРПЕНЫ И СТЕРОИДЫ ОБЛАДАЮТ АНТИТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ. НОВЫЕ МИШЕНИ

В.Е. Катаев

Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН,
42088, Казань, ул. Арбузова, д. 8.
e-mail: kataev@iopc.ru

Ответ на вопрос «почему природные терпены и стероиды обладают антитуберкулезной активностью» находится в причинах выживаемости и вирулентности *M. Tuberculosis* в организме человека. В докладе внимание фокусируется на последних работах молекулярных генетиков и биологов, посвященных изучению генома *M. Tuberculosis* (штамм H37Rv). Особый интерес вызывают идентифицированные недавно гены Rv3377c и Rv3378c, которые, как было установлено, кодируют ферменты дитерпенциклазу DTC (Rv3377c) и туберкулозинол фосфатазу TP (Rv3378c) соответственно. Первый из перечисленных ферментов циклизует геранилгеранил дифосфат в туберкулозинол дифосфат, а второй превращает его в три дитерпеноида класса лабданов, названных туберкулозинол, 13(*R*)-туберкулозинол и 13(*S*)-*изо*-туберкулозинол. Эти терпеноиды ингибируют процесс образования фаголизосом, служащих для уничтожения *M. Tuberculosis* в альвеолярных макрофагах человека, способствуя таким образом выживаемости патогена. Интересно, что ген Rv3377c был обнаружен только в вирулентных штаммах *M. Tuberculosis*. В непатогенных штаммах *M. Tuberculosis* ни он сам, ни его гомологи найдены не были. Таким образом, впервые установлено, что именно ген Rv3377c несёт ответственность за патогенность *M. Tuberculosis*, а дитерпеноиды туберкулозинолы, синтезируемые ферментами DTC (Rv3377c) и TP (Rv3378c), обеспечивают проникновение патогена через иммунную систему человека.

В докладе приводятся структуры ферментов DTC (Rv3377c) и TP (Rv3378c) *M. Tuberculosis*, установленные методом РСА. Активные центры ферментов представляют собой гидрофобные полости, в которых размещаются их субстраты – терпеновые (терпеноидные) дифосфаты. В докладе приводятся структуры образующихся комплексов фермент – терпеноидный субстрат, а также примеры молекулярного докинга комплексов этих ферментов с некоторыми синтезированными ингибиторами нетерпеноидной природы. Делается предположение, что молекулы «посторонних» терпеноидов, как природных, так и полусинтетических, размеры которых соответствуют размеру активных полостей указанных ферментов, попадая в них, затрудняют циклизацию геранилгеранил дифосфата в туберкулозинол дифосфат и превращению последнего в туберкулозинолы, препятствуя этим образованию фаголизосом, уничтожающих *M. Tuberculosis*.

Вторым фактором, обеспечивающим выживаемость и вирулентность *M. Tuberculosis* в организме человека, является холестерин, находящийся в альвеолах легких человека. Недавние исследования молекулярных генетиков и биологов показали, что через специальную систему трансмембранных белков холестерин импортируется в *M. Tuberculosis* и вызывает экспрессию серии генов, запускающих процесс его собственной деградации. Самое важное в этом процессе – это то, что осуществляемая ферментами 3β-HSD (Rv1106c), Cyp125 (Rv3545c), Cyp142 (Rv3518c) и FadA5 (Rv3546) деградация холестерина человека приводит в конечном счете к метилмалонил-CoA, с которого далее начинается мевалоновый путь биогенезиса полипренильных липидов, необходимых для постоянного синтеза клеточной стенки *M. Tuberculosis*. Таким образом, холестерин, синтезируемый в организме человека, способствует выживанию патогена в альвеолярных макрофагах, обеспечивая его постоянный рост и вирулентность.

В докладе делается предположение, что поскольку холестерин является субстратом для ферментов 3β-HSD (Rv1106c), Cyp125 (Rv3545c), Cyp142 (Rv3518c), молекулы «посторонних» стероидов, близкие по размеру к холестерину, смогут конкурировать с ним за связывание с активным центром этих ферментов, ингибируя таким образом деградацию холестерина

человека, а следовательно ингибируя и синтез клеточной стенки *M. Tuberculosis*, что отрицательно скажется на способности патогена выживать в альвеолярных макрофагах. В докладе приводятся структуры ферментов Cyp125 (Rv3545c) и Cyp142 (Rv3518c), определенные методом РСА, а также примеры молекулярного докинга комплексов этих ферментов с некоторыми синтезированными ингибиторами деградации холестерина в *M. Tuberculosis*.

Обобщая изложенный материал, в докладе делается предположение, что антитуберкулезная активность как природных, так и полусинтетических терпенов (терпеноидов) и стероидов обусловлена их конкурентным связыванием с активными центрами ферментов DTC (Rv3377c) и TP (Rv3378c) (для терпенов) и 3β-HSD, Cyp125, Cyp142 (для стероидов) *M. Tuberculosis* H37Rv. Все перечисленные ферменты являются перспективными мишенями для синтеза нового поколения антитуберкулезных агентов, основой которых являются природные терпены (терпеноиды) и стероиды.

Докладчик благодарен РНФ (грант № 14-50-00014) за финансовую поддержку.

ЛЕСОХИМИЯ. НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

А.В. Кучин

Институт химии Коми НЦ УрО РАН
167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48
kutchin-av@chemi.komisc.ru

Лесохимия, изначально определяемая как основа технологии канифольно-скипидарного производства и углежжения, в настоящее время представляет собой науку, объединяющую множество дисциплин. Изучение химического состава древесины и всех морфологических составляющих дерева, разработка способов выделения индивидуальных химических соединений, синтез на их основе новых производных, выявление биологической и фармакологической активности являются в современном понимании предметом лесохимии. Перспективы ее развития основываются на использовании возобновляемого растительного сырья и уникальности получаемых продуктов.

Низкомолекулярные компоненты, выделяемые из растительного сырья, широко используются в тонком органическом синтезе, являясь основой для химической трансформации. Одним из наиболее интересных и перспективных с точки зрения синтетических возможностей классов соединений являются терпеноиды. У этого класса химических веществ выявлен широкий спектр биологической активности. Установлено, что терпеноидные соединения могут проявлять обезболивающее, противовоспалительное, ранозаживляющее, антимикробное, антивирусное, антигистаминное, иммуномодулирующее, противоопухолевое, спазмолитическое, успокаивающее действие.

Важное направление химии монотерпеноидов – функционализация исходных субстратов с целью получения фармакологически активных соединений. Тенденция к использованию биологически активных веществ природного происхождения постоянно возрастает в силу относительно низкой токсичности соединений, синтезированных на основе компонентов растительного сырья, по сравнению с синтетическими аналогами.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект № 15-15-34-68.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ, МОРСКИХ БЕСПОЗВОНОЧНЫХ, РЫБ И МЛЕКОПИТАЮЩИХ: СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Н.Э. Нифантьев, Н.Е. Устюжанина, М.И. Билан, Е.Ю. Бородина, Е.А. Цветкова, А.И. Усов, А.С. Дмитренок, А.С. Шашков,

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН,
119991, Москва, Ленинский проспект, 47.nen@ioc.ac.ru

Тромбозы и тромбоэмболические осложнения являются причиной целого ряда опасных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемический инсульт, инфаркт миокарда, тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Для лечения и профилактики такого рода состояний в настоящее время широко используются сульфатированныйполисахарид гепарин, выделяемый из тканей млекопитающих, а также его производные. Однако побочные эффекты этих медикаментов, такие как тромбоцитопения и кровотечения, делают исключительно актуальным поиск антикоагулянтов новых типов, свободных от указанных недостатков.

В данном сообщении рассматриваются результаты структурного анализа и изучения влияния сульфатированных полисахаридов фукоиданов из бурых водорослей, хондроитинсульфатов из хрящей рыб и фукозилированных хондроитинсульфатов из морских огурцов на систему гемостаза. Примерыисследованных полисахаридов показаны на рис. 1, в ряду которых варьируется строение основных и боковых цепей, моносахаридный состав, направление и конфигурация межзвеньевых связей, характер сульфатирования, оказывающее в разной степени влияние на биологическую активность рассматриваемых биополимеров.

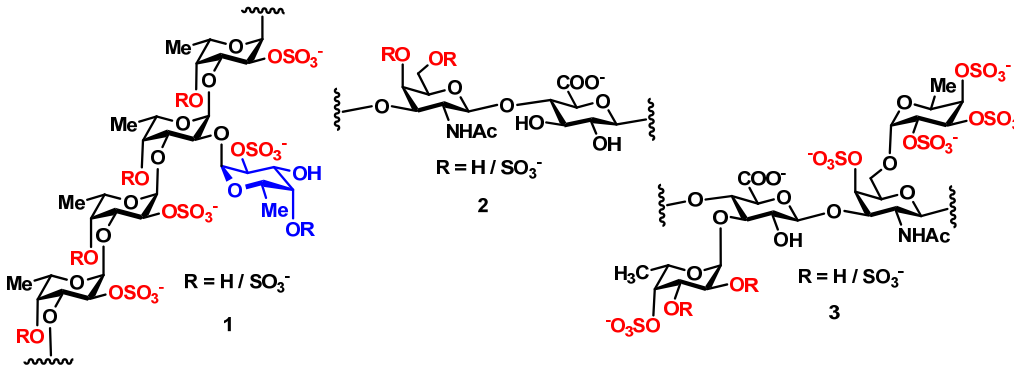


Рис. 1. Строение повторяющегося звена (**1**) фукоидана из водоросли *Laminariasaccharina*, (**2**) хондроитинсуьфата из хряща рыбы *Salmonsolar*, (**3**) фукозилированного хондроитинсульфата из морского огурца *Cucumariafrondosa*.

Для оценки влияния полученных нами полисахаридов на процесс формирования фибринового сгустка были проведены эксперименты с нормальной плазмой. Определяли коагулогическим методом величины активированного частично тромбоплатинового времени (АЧТВ) и тромбинового времени (ТВ). Кроме того, были проведены эксперименты с очищенными белками – тромбином, фактором Ха и антитромбином (**3**). Для оценки способности полисахаридов блокировать агрегацию тромбоцитов была использована плазма здоровых доноров, обогащенная тромбоцитами. В экспериментах были использованы три различных индуктора: АДФ, коллаген, ристомицин. Было показано, что такие детали структуры, как типы гликозидных связей, степень сульфатирования, положение сульфатных групп, наличие разветвлений, молекулярный вес, существенно влияют на величину биологического эффекта.

Благодарности
Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-13-01325.

Литература

1. N.E.Ustyuzhanina, N.A.Ushakova, M.E.Preobrazhenskaya, M.I.Bilan, E.A.Tsvetkova, V.B. Krylov, N.A.Anisimova, M.V.Kiselevskiy, N.V.Krukovskaya, Ch.Li, G.Yu, S.Saran, R.Saxena, A.I.Usov, N.E.Nifantiev. *Pure & Appl. Chem.* **2014**, *86*, 1365-1375.
2. N.E.Ustyuzhanina, M.I.Bilan, A.S.Dmitrenok, A.S.Shashkov, M.I.Kusaykin, V.A.Stonik, N.E. Nifantiev, A.I.Usov. *Glycobiology.* **2016**, *26*, 449-459.
3. N.E.Ustyuzhanina, M.I.Bilan, A.S.Dmitrenok, E.A.Tsvetkova, A.S.Shashkov, V.A.Stonik, N.E. Nifantiev, A.I.Usov. *Carbohyd. Polym.* **2016**, *153*, 399-405.
4. N.E.Ustyuzhanina, M.I.Bilan, A.S.Dmitrenok, N.E.Nifantiev, A.I.Usov. *Carbohyd. Polym.* **2017**, DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.01.034.
5. N.E.Ustyuzhanina, M.I.Bilan, N.A.Ushakova, A.I.Usov, M.V.Kiselevskiy, N.E.Nifantiev. *Glycobiology.* **2014**, *24*, 1265-74.
6. N.E.Ustyuzhanina, N.A.Ushakova, K.A.Zyuzina, M.I.Bilan, A.L.Elizarova, O.V.Somonova, A.V.Madzhuga, V.B.Krylov, M.E.Preobrazhenskaya, A.I.Usov, M.V.Kiselevskiy, N.E. Nifantiev. *Mar. Drugs.* **2013**, *11*, 2444-2458.

РЕАКЦИИ ДИЛЬСА И АЛЬДЕРА В ХИМИИ ТЕРПЕНОИДОВ

В.В. Племенков

Химический институт им. А.М.Бутлерова Казанского федерального (Приволжского) университета, 420008, ул. Кремлёвская, 18, Казань, Россия. E-mail: plem-kant@yandex.ru

Реакции циклоприсоединения по Дильсу-Альдеру и Альдер-енового присоединения характерные для олефиновых углеводородов имеют общий электронный характер, который может быть определён как (4+2) взаимодействие. В терпеновом ряду имеется немало соединений со структурными фрагментами сопряжённых диенов, что открывает возможность участия их в реакции Дильса-Альдера в качестве диеновой компоненты. Это полиены 2,6-диметилоктанового скелета (мирцен, аллооцимен и др.), моноциклические и полициклические диеновые терпены ментанового и абиетанового типа. Все они гладко образуют аддукты циклогексеновой структуры при взаимодействии с типичными диенофилами электроноакцепторногохарактера при условии соблюдении правил реакции.

Терпеновые углеводороды содержащие гиперконьюгационный фрагмент аллильного типа, $--CH_2—(R)C=CH_2$, в свою очередь, способны вступать в реакцию Альдер-енового присоединения с енофилами электроноакцепторного свойства. Следует отметить, что диенофилы и енофилы это как правило одни и те же соединения, с той лишь разницей, что их диенофильная активность всегда выше.

Соединений с диен-ено-фильными свойствами среди терпеноидов не много и как правило их активность в указанных реакциях не велика по причине не высокой электроноакцепторности и стерической загруженности (см. например, ангеликовую и тиглиновую кислоты). Но эта синтетическая ниша удачно заполняется синтетическими моно- и гемитерпеноидами, такими как, норборнены, цитраконовый ангидрид, диметилциклопропен, 3-метил-3-цианоциклоропен – последний оказался весьма продуктивным по нескольким аспектам.

Он образует Дильс-Альдеровские аддукты с диеновыми монотерпенами как *эндо*-так и *экзо*- конфигурации, но всегда с *син*- ориентацией CN группы(это уже правило); во-вторых, легко взаимодействует с диенами электроно-донорами и электроно-акцепторами. В реакции Альдер-енового присоединения с β-пиненом проявляет высокую диастереоселективность, а с Z-изомером аллооцимена образует бис-аддукт по каскадной схеме Альдер-ен-Дильса-Альдера присоединение. Все соединения образованные реакцией 3-метил-3-цианоциклопропена с монотерпенами являются уже сесквитерпенами, для которых выполняется «изопреновое правило Ружички», и соответственно он может рассматриваться как изопренилирующий реагент.

Диен-ено-фильная активность терпеноидов циклопропенового и норборненового рядов обеспечивается напряжённостью их олефиновой связи, а стерический контроль процесса обязан участию их метиленовых фрагментов в формировании переходного состояния реакций по механизму гиперконьюгации.

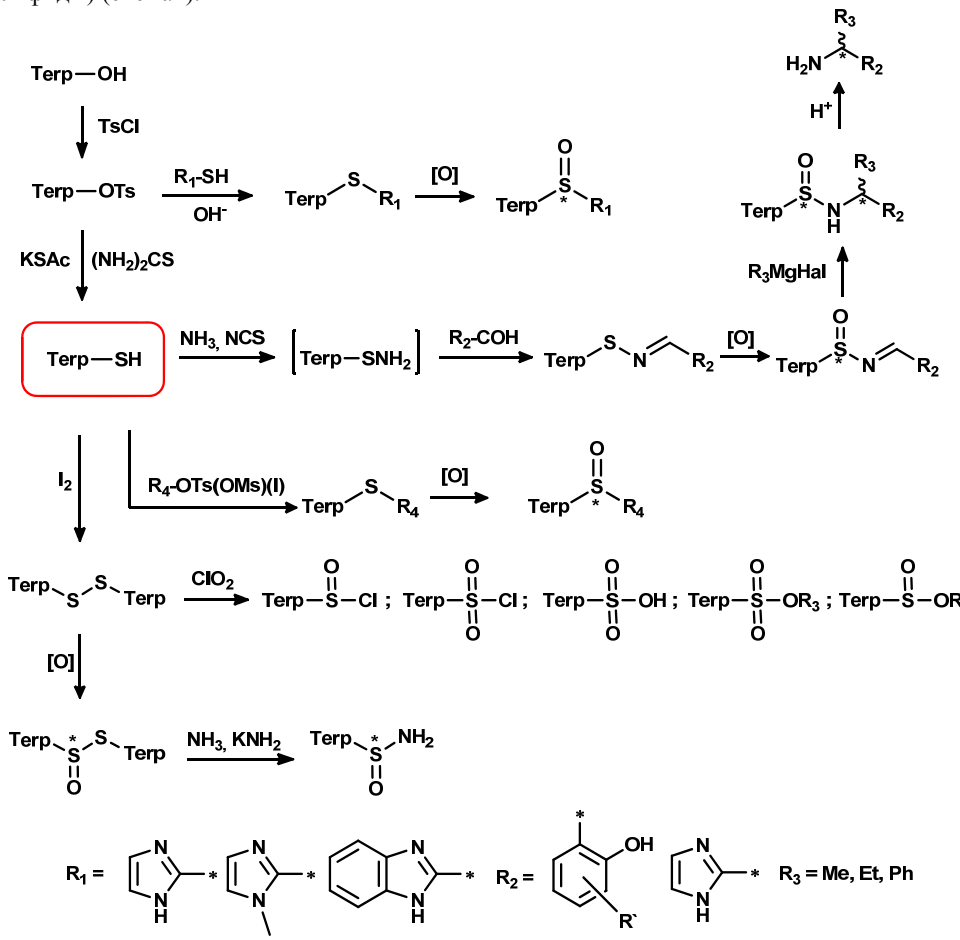
СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ МОНО-И СЕСКВИТЕРПЕНОИДОВ

С.А. Рубцова, Д.В. Сударикова, Е.С. Изместьев, С.В. Пестова, Ю.В. Гырдымова, О.М. Лезина, О.Н. Гребёнкина, А.К. Мелехин, А.В. Кучин

Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48
rubtsova-sa@chemi.komisc.ru

Терпеноиды представляют собой один из наиболее интересных и перспективных классов природных соединений благодаря богатым синтетическим возможностям и физиологически активным свойствам. В докладе обобщены результаты направленного синтеза оптически активных N, O, S-содержащих терпеноидов с использованием в качестве первичного источника хиральности моно- и сесквитерпеноидов.

Разработаны методы функционализации монотерпеноидов, и получены новые оптически активные сульфиды и сульфоксиды с гетероциклическими заместителями, тиолы, ди-, три- и тетрасульфиды, сульфохлориды, тиолсульфинаты, тиолсульфонаты, сульфокислоты, сульфенимины, сульфинимины, *N*-замещенные α-разветвленные сульфинамиды и амины, серосодержащие монотерпеноиды с моносахаридными фрагментами (сульфиды, дисульфиды, бис-сульфиды) (схема1).



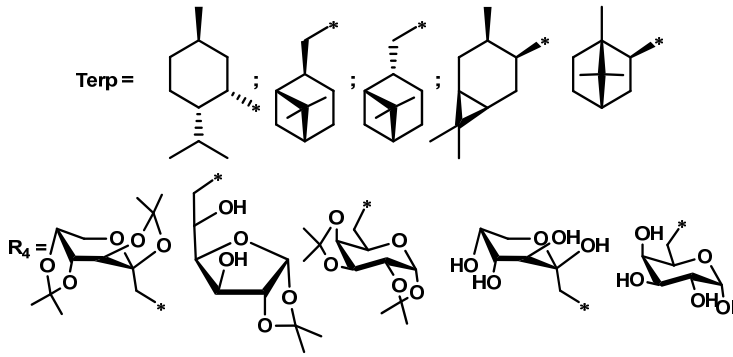
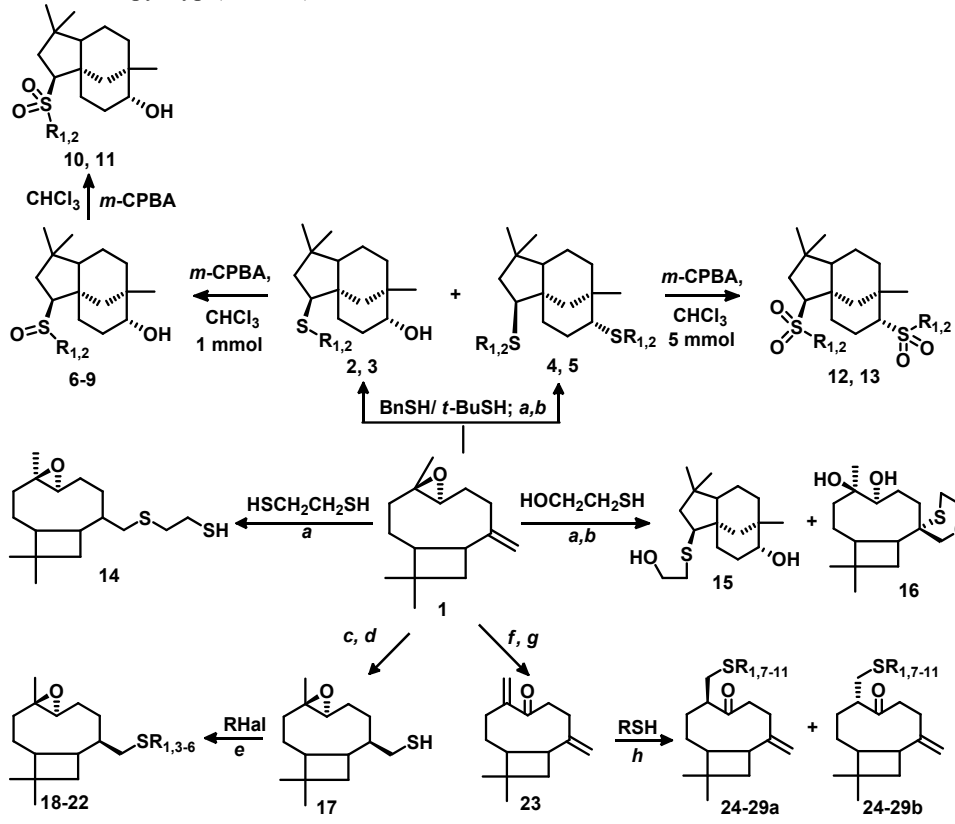


Схема 1.

На основе оксида кариофиллена синтезированы тиопроизводные кариофилланового и клованового структур (схема 2).



Conditions: *a*- Lewis acid, $CHCl_3$; *b*- Lewis acid, $CHCl_3$, reflux; *c*- AcSH, silica gel; *d*- KOH, EtOH; *e*- LDA, THF, reflux; *f*- BAIB, TEMPO, CH_2Cl_2; *g*- Cs_2CO_3, TBAI, EtOH; R: 1- Bn, 2-*t*-Bu, 3-Me, 4- Et, 5-*p*-$BnNO_2$, 6- $PhSCH_2$-, 7- Ph, 8- *p*-Tol, 9- *p*-MeOPh, 10- Py, 11- *N*-Methylimidazolyl

Схема 2.

Установлена антиоксидантная, мембранопротекторная, антибактериальная и противогрибковая активность некоторых полифункциональных терпеноидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 16-03-01064_а и Уральского отделения Российской академии наук № 15-21-3-16.

ПРИРОДНЫЕ МОНОТЕРПЕНОИДЫ В ДИЗАЙНЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

Н.Ф. Салахутдинов[1,2], О.И. Яровая [1,2]

[1]Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Лавреньева 9
[2]Новосибирский государственный университет, 630090, Россия, г Новосибирск, ул. Пирогова 1. E-mail: anvar@nioch.nsc.ru

Поиск новых противовирусных агентов, проявляющих активность в отношении резистентных штаммов вирусов, является особенно актуальным на фоне недавней пандемии гриппа 2009 года и сезонных эпидемий. Так, зимой 2016-2017 года эпидемиологический порог по гриппу был превышен практически во всех регионах России. Ранее нами было показано, что соединения, имеющие в своём остове одну или две иминогруппы и фрагмент камфоры, проявляют противовирусную активность [1,2]. В рамках выявления соединения лидера, нами была синтезирована библиотека производных на основе природной (+)-камфоры [3], проведено исследование связи структура-активность [4]. Наиболее перспективное соединение, названное нами Камфецин, проявляет широкий спектр противовирусной активности, действуя на ранней стадии вирусной репликации [5]. Разработаны и валидированы методики количественного определения агента в биологических средах [6]. С целью выявления влияния природы каркасного фрагмента на биологическую активность целевых соединений, нами проведен синтез библиотеки гетероциклических производных иного бициклического монотерпеноида – (–)-борнеола (схема 1), выявлены ключевые структурные блоки, отвечающие за проявление противовирусной активности [7].

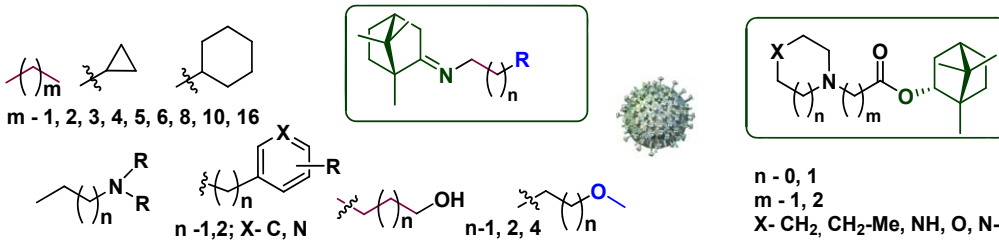


Схема 1.

В результате работы были обнаружены соединения, терапевтический индекс которых в отношении наиболее опасного вируса H1N1, превышает таковой у препаратов сравнения в сто и более раз. Фактически, нами был открыт новый класс противовирусных агентов на основе каркасных бициклических монотерпеноидов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 15-03-00193.

Литература

1. A.S.Sokolova, O.I.Yarovaya, A.V.Shernyukov, M.A.Pokrovsky, A.G.Pokrovsky, V.A. Lavrinenko, V.V.Zarubaev, T.S.Tretiak, P.M.Anfimov, O.I.Kiselev, A.B.Beklemishev, N.F. Salakhutdinov. *Bioorg. Med. Chem*. **2013**, *21*, 6690.
2. A.S.Sokolova, O.I.Yarovaya, D.V.Korchagina, V.V.Zarubaev, T.S.Tretiak, P.M.Anfimov, O.I. Kiselev, N.F. Salakhutdinov. *Bioorg. Med. Chem*. **2014**, *22*, 2141.
3. A.S.Sokolova, O.I.Yarovaya, A.V.Shernyukov, Yu.V.Gatilov, Yu.V.Razumova, V.V.Zarubaev, T.S.Tretiak, A.G. Pokrovsky, O.I.Kiselev, N.F.Salakhutdinov. *Eur. J. Med. Chem*. **2015**, *105*, 263.

4. A.S.Sokolova, O.I.Yarovaya, D.S.Baev, A.V.Shernyukov, A.A.Shtro, V.V.Zarubaev, N.F. Salakhutdinov. *Eur. J. Med. Chem*. **2017**, *127*, 661.
5. V.V.Zarubaev, A.V.Garshinina, T.S.Tretiak, V.F.Fedorova, A.A.Shtro, A.S.Sokolova, O.I. Yarovaya, N.F. Salakhutdinov. *Antivir Res*. **2015**, *120*, 126.
6. A.D.Rogachev, O.I.Yarovaya, S.V.Ankov, M.V.Khvostov, T.G.Tolstikova, A.G.Pokrovsky, N.F. Salakhutdinov. *J. Chromat. B.* **2016**, *1036-1037*, 136-141.
7. A.S.Sokolova, O.I.Yarovaya, M.D.Semenova, A.A.Shtro, I.R.Orshanskay, V.V.Zarubaev and N.F. Salakhutdinov. *Med. Chem. Commun*. **2017**, AdvanceArticle DOI: 10.1039/C6MD00657D.

СУЛЬФАТИРОВАННЫЕ ПОЛИСАХАРИДЫ МОРСКИХ ВОДОРОСЛЕЙ-МАКРОФИТОВ

А.И. Усов

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, 119991, Москва, Ленинский пр., 47, e-mail: usov@ioc.ac.ru

Морские многоклеточные водоросли (макрофиты) служат источником полисахаридов, необычайно разнообразных по структуре. Это неудивительно, если сравнивать полисахаридный состав представителей разных отделов, которые характеризуются фундаментальными различиями в путях метаболизма. В этом случае единственным общим признаком является наличие сульфатных групп, что позволяет водорослям существовать в морской воде, тогда как углеводные основы молекул построены различным образом. Однако существенные структурные различия наблюдаются и для полисахаридов водорослей, представляющих более мелкие таксоны. Так, хорошо известны специфические особенности полисахаридов, выделяемых из различных порядков красных водорослей (табл. 1) [1,2].

Таблица 1. Различия в полисахаридном составе для представителей различных порядков красных водорослей [1].

Порядок	***Специфические водорастворимые полисахариды***
Bangiales	Частично метилированные и сульфатированные гибриды типа агаран-агароза (порфираны)
Nemaliales	Сульфатированные ксиломаннаны и нейтральные ксиланы
Gelidiales	Типичные агары
Corallinales	Сульфатированные и метилированные ксилогалактаны группы агара и альгиновые кислоты
Halymeniales	Сложные сульфатированные галактаны (DL-гибриды)
Gracilariales	Агары, включая высокозамещенные гибриды агарана-агарозы
Gigartinales	Типичные каррагинаны и DL-гибриды
Rhodymeniales	Сложные сульфатированные галактаны (DL-гибриды)
Palmariales	Нейтральные ксиланы и сульфатированные галактаны группы агара
Ceramiales	Сильно модифицированные галактаны группы агара и DL-гибриды

Практическое использование этих полисахаридов, в первую очередь каррагинанов, неуклонно возрастает [3]. Знание связей между таксономическим положением водоросли и структурой ее полисахаридов позволяет целенаправленно производить поиск новых источников полезных полисахаридов среди не изученных ранее видов водорослей [4], а также может оказать помощь при решении ряда вопросов, связанных с систематическим положением отдельных видов. Необходимо подчеркнуть, что на процесс установления строения галактанов существенное влияние оказало введение в практику восстановительного гидролиза и спектроскопии ЯМР. Если первый из этих подходов позволяет получить ценную информацию до извлечения полисахарида из водоросли [5], то второй подход дает сведения о структуре сразу после выделения галактана, до использования химических методов анализа [6,7].

Структурный анализ фукоиданов выявил более сложную картину. Долгое время, начиная с первых исследований, проведенных в середине прошлого века, считалось, что фукоиданы из разных видов бурых водорослей похожи друг на друга, поскольку структурные различия между ними было не так просто установить. Напротив, новейшие данные свидетельствуют, что даже близкородственные водоросли (например, отдельные виды, принадлежащие к родам *Saccharina, Fucus* или *Sargassum*) могут существенно различаться по химическому строению сульфатированных полисахаридов [8]. Дополнительные сложности возникают, если учесть, что суммарные препараты таких полисахаридов содержат обычно несколько компонентов, различающихся по структуре. Поэтому бывает трудно сопоставлять результаты определения биологической активности, полученные разными авторами при использовании фукоиданов разного происхождения. Тем не менее, биологические свойства фукоиданов (не только наиболее изученное антикоагулянтное, но и противоопухолевое действие и другие виды активности) настолько привлекательны, что бурное развитие этих исследований, имеющих практическую направленность [9-11], должно рано или поздно привести к установлению надежных корреляций между активностью и тонким химическим строением полисахаридов.

Сульфатированные полисахариды зеленых водорослей исследованы менее подробно, но также весьма перспективны для использования в качестве биологически активных биополимеров [12].

Литература

1. A. I.Usov. *Adv. Carbohyd. Chem. Biochem.* **2011**, *65*, 115–217.
2. F.Soares, T.Chopin, L.Pereira. Review of the chemotaxonomic significance of some phycocolloids present in economically important algae (Gigartinales, Rhodophyta), in *Carrageenans*, L. Pereira, ed., Nova Science Publishers, Inc., **2016**, 161-188.
3. V.D.Prayapati, P.M.Maheriya, G.K.Jani, H.K.Solanki. *Carbohyd. Polym.* **2014**, *105*, 97-112.
4. В.Е.Васьковский, Г.П.Смирнова, А.С.Шашков, А.И.Усов. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, (5), 1163-1167.
5. A.I.Usov, N.G.Klochkova. *Bot Mar*, **1992**, *35*, 371-378.
6. A.I.Usov, S.V.Yarotsky, A.S.Shashkov. *Biopolymers*, **1980**, *19*, 977-990.
7. F.van de Velde, S.H. Knutsen, A.I.Usov, H.S.Rollema, and A.S.Cerezo. *Trends Food Sci. Technol*. **2002**, *13*, 73-92.
8. А.И.Усов, М.И.Билан. *Усп. хим.* **2009**, *78*, 846-862.
9. N.E.Ustyuzhanina, M.I.Bilan, N.A.Ushakova, A.I.Usov, M.V.Kiselevskiy, N.E.Nifantiev. *Glycobiology*. **2014**, *24*, 1265-1274.
10. N.E.Ustyuzhanina, N.A.Ushakova, M.E.Preobrazhenskaya, M.I.Bilan, E.A.Tsvetkova, V.B. Krylov, N.A.Anisimova, M.V.Kiselevskiy, N.V.Krukovskaya, Ch.Li, G.Yu, S.Saran, R.Saxena, A.I.Usov, N.E.Nifantiev. *Pure & Appl. Chem.* **2014**, *86*, 1365-1375.
11. L.Wu, J.Sun, X.Su, Q.Yu, Q.Yu, P.Zhang. *Carbohydr Polym*, **2016**, *154*, 96-111.
12. L.Wang, , X.Wang, , H.Wu, R.Liu. *Mar Drugs*, **2014**, *12*, 4984-5020.

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

ТАНДЕМНАЯ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ ФРАГМЕНТОВ ФУКОИДАНОВ, МЕЧЕННЫХ КИСЛОРОДОМ ^{18}O

С.Д. Анастюк, К.В. Белокозова

ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, 690022, г. Владивосток, пр-т 100-лет Владивостоку, 159. email: office@piboc.dvo.ru

Использование природных соединений в качестве лекарственных средств остается приоритетом многих групп исследователей по всему миру. Хотя сульфатированные полисахариды из бурых водорослей известны уже более ста лет как фукоиданы, интерес к ним постоянно растет, поскольку бурые водоросли являются богатым, возобновляемым, доступным для искусственного выращивания источником.

Фукоиданы – нетоксичные соединения, обладающие антикоагулянтной, антивирусной, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью, которая может зависеть от ряда структурных характеристик. Построены они из последовательно связанных остатков α-L-фукопиранозы, которые могут быть замещены остатками других сахаров, например, галактозой, маннозой, остатками уроновой кислоты. Разнообразие заместителей может формировать сложную разветвленную структуру, установление которой требует комплексного подхода с использованием современных физико-химических и инструментальных методов анализа.

Поскольку фукоиданы проявляют антикоагулянтные/антитромботические свойства, сходные с такими хорошо изученными сульфатированными полисахаридами как гепарины, очень важной задачей является разработка метода по получению низкомолекулярных производных, которые бы обладали, например, и антиопухолевыми свойствами исходного полисахарида, и имели улучшенные фармакокинетические свойства, обладали уменьшенной антикоагулянтной активностью относительно антитромботической, чтобы не провоцировать внутренние кровотечения.

Нами был разработан метод автогидролиза (автокатализ гидролиза с использованием собственных сульфатных групп в качестве источника протонов) для получения низкомолекулярных производных фуканов и галактофуканов. Метод позволяет уменьшить молекулярную массу исходного полисахарида и избирательно удалить сульфатных групп из позиции С-2 для 3-связанных фуканов. Производные показывают сходную, а иногда и более высокую антиопухолевую активность in vitro в сравнении с исходным полимером [1-3].

Поскольку низкомолекулярные фракции гидролизатов анализируются нами в основном современными методами масс-спектрометрии (МС), метод важно развивать. Необходимо отметить, что именно использование МС позволило впервые определить структурные особенности фукоолигосахаридов, в которые входили остатки минорных сахаров в ряде последних работ группы. В данной работе мы использовали автогидролиз в тяжелой по кислороду (^{18}O) воде для получения меченных по восстанавливающему концу олигосахаридов.

Использование метки позволило внести асимметрию в молекулярные массы фрагментных ионов, что уточнило ряд ошибок в интерпретации некоторых тандемных масс-спектров. На рис. 1 показаны МС/МС остатков моносульфатированной фукозы без метки (А) и с меткой (Б). Без использования метки невозможно различить фрагментные ионы $^{2,4}A$ и $^{0,2}X$, что приводит к ошибочной интерпретации спектров, когда интенсивный сигнал с *m/z* 138.97 приписывают к $^{0,2}X$-иону, возникающему при наличии сульфатной группы в позиции С-2 и свободному протону при гидроксиле атома С-3 ((1,4)-тип связи, [4]). Необходимо отметить, что строение данного моносахарида было подтверждено с помощью ЯМР-спектроскопии. МС/МС анализ подобного моносахарида из бурой водоросли *Fucus evanescens* с использованием метки позволил увидеть больший процент сульфатирования при С-2, что косвенно подтвердилось увеличенной интенсивностью иона с *m/z* 225.01, связанного с отрывом молекулы воды.

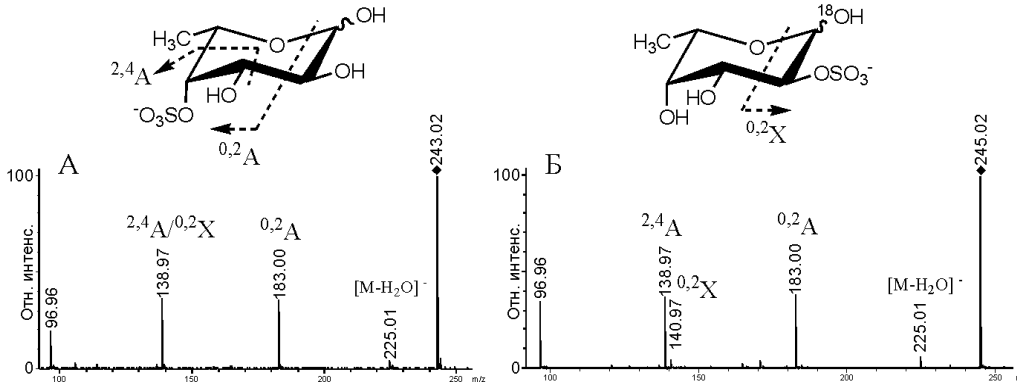


Рис. 1. Тандемные масс-спектры сульфатированной фукозы, полученной автогидролизом фукоидана из бурой водоросли *Saccharina cichorioides* (А) в обычной воде, (Б) в тяжелой по кислороду (^{18}O).

Аналогично МС/МС анализу остатков моносахаров, дисульфатированные дисахариды (*m/z* 235.02) из тех же бурых водорослей с установленным строением основной цепи были исследованы. При интерпретации МС/МС в предыдущих работах мы пользовались в основном результатами трудов [4, 5]. Однако, использование метки позволило установить неточность в интерпретации сигнала с молекулярной массой 285.03 (двухзарядный ион имел *m/z* 182.00). В работе [4] данный сигнал приписывали к сигналу иона типа $^{0,2}X_1$, однако, подобно «двойнику» сигнала $^{0,2}X$ в случае с моносахаридом, он оказался $^{2,4}A_2$-типа, о чем ранее в литературе не сообщалось. Также, благодаря метке, были успешно и точно отнесены минорные сигналы С-серии. В случае с дисахаридом из *S. cichorioides* с использованием метки впервые удалось правильно отнести сигнал фрагментного иона $^{0,2}X_0$ с *m/z* 287.03, отвечающий за (1,2)-тип связи.

Работа поддержана грантом РНФ № 16-13-10185.

Литература

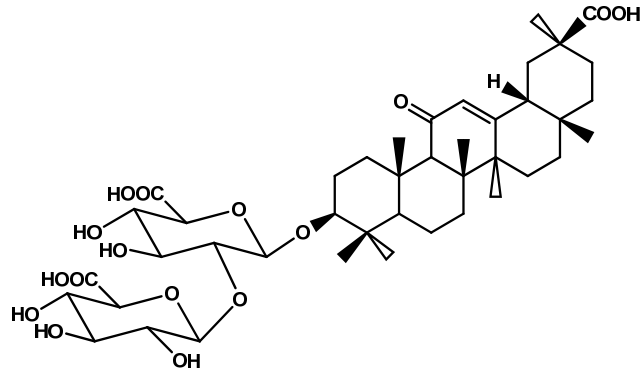
1. R.V.Menshova, S.D.Anastyuk, S.P.Ermakova, N.M.Shevchenko, V.I.Isakov, and T.N. Zvyagintseva. *Carbohyd. Polym*. **2015**, *132*, 118-125.
2. N.M.Shevchenko, S.D.Anastyuk, R.V.Menshova, O.S.Vishchuk, V.I.Isakov, P.A.Zadorozhny, T.V.Sikorskaya, T.N.Zvyagintseva. *Carbohydr Polym*. **2015**, *121*, 207-216.
3. R.V.Usoltseva (Menshova), S.D.Anastyuk, N.M.Shevchenko, T.N.Zvyagintseva, and S.P. Ermakova. *Carbohydrate Polymers*. **2016**, *153*, 258-265.
4. R.Daniel, L.Chevolot, M.Carrascal, B.Tissot, P.A.S.Mourao, J.Abian. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342* (6), 826-834.
5. B.Tissot, J.Y.Salpin, M.Martinez, M.P.Gaigeot, and R.Daniel. *Carbohydr Res*. **2006**, *341* (5), 598-609.

ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ИНГИБИТОРЫ ВИРУСОВ ГРИППА

Л.А. Балтина[1], А.И. Файрушина [1], Л.А. Балтина (мл.)[1], В.В. Зарубаев [2]

[1]Уфимский институт химии Российской академии наук, Уфа, Россия
450054, Россия, Уфа, пр. Октября, д. 71.
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение НИИ гриппа Минздрава РФ,
1987376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17
baltina@anrb.ru

Поиск новых противовирусных агентов является одним из приоритетных направлений исследований в современной медицинской химии, что связано с распространением ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С, и появлением новых социально опасных вирусных инфекций, таких как гриппы A/H1N1, H3N2,H5N1, лихорадка Зика, лихорадка Эбола и др. Инновационным подходом в разработке новых противовирусных агентов является использование доступных растительных метаболитов в качестве скаффолдов (матриц) для синтеза библиотек производных и изучения зависимости структура – противовирусная активность. К числу лидирующих природных соединений, перспективных в качестве основы для создания новых противовирусных агентов, относится глицирризиновая кислота (ГК) **(1)** – основной тритерпеновый гликозид корней солодки голой и уральской (*Glycyrrhiza glabra L., Gl. Uralensis Fisher*), среди производных которой найдены эффективные ингибиторы ВИЧ, вируса Эпштейна-Барра, вируса Марбурга и SARS-ассоциированных коронавирусов, вызывающих атипичную пневмонию [1]. Настоящая работа посвящена синтезу и *in vitro* оценке противовирусной активности ряда производных ГК с целью изучения зависимости структура-активность в отношении вирусов гриппа А и В.



Осуществлен синтез коньюгатов ГК с метиловыми и этиловымиэфирами *L*- и *D*-аминокислот с использованием N-гидроксибензотриазола / N-гидроксисукцинимида и N-этил-N-(3-диметиламинопропил)карбодиимида в присутствии 4-диметиламинопиридина. С целью получения библиотеки аминокислотных коньюгатов ГК для скрининга противовирусной активности синтезированы коньюгаты ГК, содержащие остатки аминокислот или их эфиров в углеводной части молекулы гликозида. Предложены способы конденсации ГК с аминокислотами и дипептидами по принципу «минимальной защиты» аминокомпонента с использованием натриевых солей аминокислот. Синтезированы гетероциклические амиды ГК, содержащие остатки амино- и тиоурацилов с использованием N,N'-дициклогексилкарбодиимида.

Проведена *in vitro* оценка цитотоксичности и вирусо-ингибирующей активности ряда производных ГК на моделях экспериментальных гриппозных инфекций, вызванных виру-

сами гриппа человека А и В, из коллекции вирусов ФГБУ НИИ гриппа Минздрава РФ. Количественная оценка противовирусной активности соединений проводилась по индексу селективности (терапевтический индекс) (SI), который является частным от деления среднетоксической концентрации препарата (вызывающей 50 % гибель клеток) (CTD50) на эффективную концентрацию (вызывающую 50 %-ное снижение инфекционного титра вируса) (EC50) (SI = CTD50/EC50).

В результате скрининга установлено, что коньюгаты ГК, содержащие остатки метиловых или этиловых эфиров ароматических *L*- и *D*-аминокислот (Phe, Tyr, Trp) показали умеренную или выраженную противовирусную активность в отношении вирусов гриппа A/H1N1, A/H3N2, A/H5N1, B/Брисбен в культуре клеток MDCK. Модификация ГК путем введения урацильных остатков, связанных амидными связями с карбоксильными группами ГК, приводит к усилению противогриппозной активности соединений. Так, индекс селективности амида ГК с 5-аминоурацилом превышает таковой ГК в 500 раз и ремантадин в 300 раз. Установлены высокие вирусо-ингибирующие свойства данного амида на других штаммах вирусов гриппа (A/Aich/2/68/H3N2, A/Mallard/Pennsylvania/10218/84/H5N2, A/Владивосток/2/09/H1N1, B/Lee/40) (EC50 1.5-4.4 мкг/мл), в том числе, резистентных к осельтамивиру. Введение других урацильных остатков в молекулу ГК также привело к существенному усилению противовирусной активности. Все исследованные урацильные производные ГК были активнее римантадина.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 14-03-01307.

Литература

1. L.A.Baltina, R.M.Kondratenko, L.A.Baltina (jr.), O.A.Plyasunova, A.G.Pokrovskyi, G.A. Tolstikov. *Pharm. Chem. J*. **2009**, *43*, 539-548.

ОРГАНОКАТАЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ β-АМИНОСПИРТОВ КАРАНОВОЙ И ПИНАНОВОЙ СТРУКТУРЫ В АСИММЕТРИЧЕСКОЙ АЛЬДОЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЗАТИНА С АЦЕТОНОМ

О.А. Банина, Д.В. Сударикov, Л.Л. Фролова, А.В. Кучин

Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия
167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48
olga.ferolg.banina@mail.ru

Аминоспирты – обширный класс соединений, представляющий интерес не только для медицины, но и для асимметрического органического синтеза в качестве строительных блоков и хиральных индукторов. Синтезированные на основе α-, β-пинена, 3-карена, лимонена и ментона β-аминоспирты выполняют роль катализаторов в реакциях присоединения диэтилцинка к альдегидам [1-3]. Относительно новым и перспективным направлением применения аминоспиртов является асимметрический органический катализ (органокатализ). Наиболее широкое применение он нашел при проведении ряда альдольных реакций, среди которых особо следует отметить конденсацию изатина (индол-2,3-диона) (**1**) с ацетоном (**2**) (схема 1). Интерес к изатину и реакциям его трансформации обусловлен тем, что он является ценным синтоном в синтезе физиологически активных соединений, в частности, такрина, дибукаина и конволютамидинов A-E. Из литературы известно, что реакция изатина с ацетоном протекает с высокой энантиоселективностью в присутствии каталитических количеств вицинальных аминоспиртов – лейцинола и валинола [4].

Проведенная нами первичная серия опытов по тестированию органокаталитической активности β-аминоспиртов каранового ряда в реакции изатина с ацетоном в дихлорметане показала, что они также эффективно могут катализировать альдольное сочетание со значениями *ee* (энантиомерных избытков) продуктов (**3a**) и (**3b**) до 84% [5].

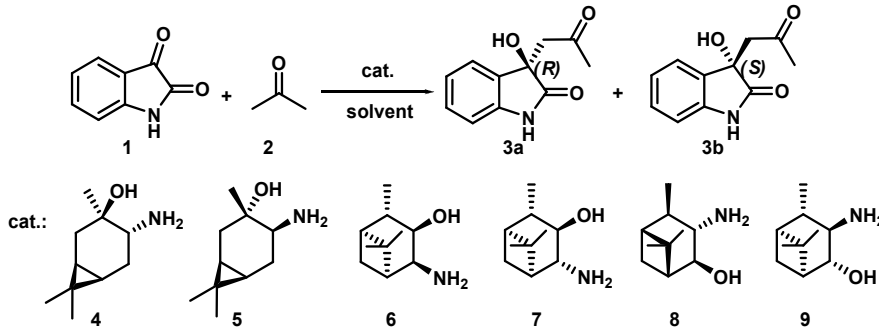


Схема 1. Асимметрическая альдольная реакция изатина с ацетоном, катализируемая β-аминоспиртами (**4-9**).

Настоящее исследование посвящено поиску оптимальных условий проведения конденсации индол-2,3-диона с ацетоном с целью увеличения органокаталитической активности синтезированных впервые аминоспиртов карановой и пинановой структуры (**4-9**) и, как следствие, повышения энантиоселективности реакции. Нами было выявлено, что наибольшие значения энантиомерных избытков продукта (**3a**), имеющего *R*-конфигурацию хирального центра, достигаются в среде толуола за 21-24 ч в присутствии 20 мольн.% катализаторов (**4**) и **9** и составляют более 99% (схема 1). Несколько меньшие значения *ee* (82 и 93%) 3-ацетонил-3-гидроксиоксиндолона (**3a**) были получены при использовании катализаторов (**6**) и (**7**). Продукт (**3b**) с *S*-конфигурацией хирального центра преимущественно образуется в присутствии β-аминоспиртов (**5**) и (**8**), при этом значения энантиомерных

избытков также высоки и достигают 96 и 98%. Высокая энантиоселективность реакции изатина с ацетоном, катализируемой соединениями (**4-9**), объясняется отсутствием стерических затруднений при NH_2-группе, которая расположена как в *син*-, так и *анти*-положении по отношению к циклопропановым фрагментам молекул аминоспиртов.

Таким образом, мы показали, что β-аминоспирты карановой и пинановой структуры являются перспективными и высокоэффективными органокатализаторами в реакции конденсации изатина с ацетоном, продуктами которой являются предшественники физиологически активных соединений.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ № 15-03-09352 А и № 16-33-50061 мол_нр.

Литература

1. Z.Szakonyi, T.Gonda, S.B.Ötvös, F.Fülöp, *Tetrahedron:Asymmetry*. **2014**, *25*, 1138-1145.
2. S.N.Joshi, S.V.Malhotra, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1763-1766.
3. D.Steiner, S.G.Sethofer, C.T.Goralski, B.Singaram, *Tetrahedron: Asymmetry*. **2002**, *13*, 1477-1483.
4. A.Malkov, M.Kabeshov, M.Bella, O.Kysilka, D.Malyshev, K.Pluháčková, P.Kočovský, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5473-5476.
5. О.А.Банина, Д.В.Сударикov, А.Г.Нигматов, Л.Л.Фролова, П.А.Слепухин, С.Г.Злотин, А.В. Кучин. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017**, (2), 293-296.

СИНТЕЗ МОДЕЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛИГНИНА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ХИМИИ ДРЕВЕСИНЫ

А.В. Васильев[1,2]

[1]*Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет, Санкт-Петербург 194021, Россия, г. Санкт-Петербург, Институтский пер., д. 5.*
[2]*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.*
aleksvasil@mail.ru

Синтезирована серия модельных соединений лигнина (**1-7**) (схема 1), в которых присутствует основной тип связывания β-O-4 между фенилпропановыми единицами в лигнине. Соединения (**1-7**) содержат различные заместители в α-положении (кетоны или спирты), в γ-положении (метильные или гидроксиметильные группы), а также гидроксильные или метоксильные заместители в ароматическом кольце.

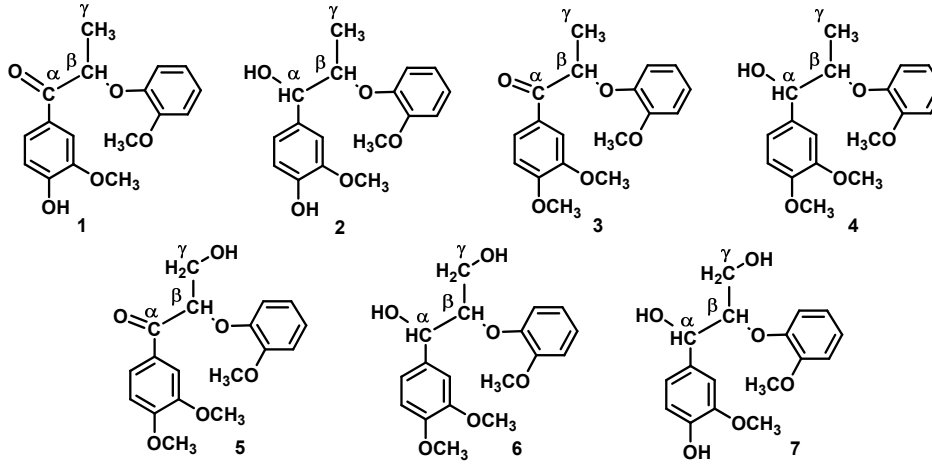


Схема 1.

Модельное соединение биарильного типа (**10**) синтезировано в результате одноэлектронного окисления вещества (**8**) в системе PbO_2-CF_3CO_2H через промежуточное образование катион-радикала (**9**) (схема 2).

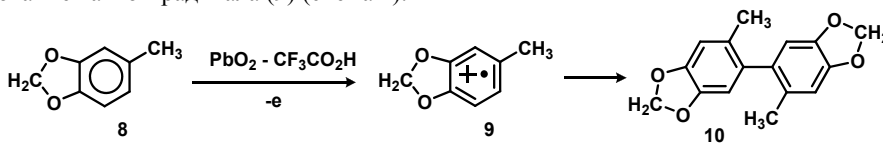


Схема 2.

Модельные соединения лигнина **1-7** использовали в химии древесины для установления механизма деструкции лигнина в суперкислотах Бренстеда [1, 2]. Для веществ **1-7** зарегистрировали спектры ЯМР в твердом теле для выполнения отнесения сигналов в спектрах ЯМР в твердом теле лигнинов. Кроме этого, для веществ **1-7**, **10** определили различные виды биологической активности.

Литература

1. A.V.Kalugina, D.S.Ryabukhin, T.O.Artamonova, M.A.Khodorkovsky, M.Ya.Zarubin, A.V. Vasilyev. *Mend. Comm*. **2014**, *24*, 353-354.
2. D.S.Ryabukhin, A.V.Vasilyev, M.Ya.Zarubin. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2012**, 717-719.

СТРУКТУРНОЕ РАЗНООБРАЗИЕ РАМНОГАЛАКТУРОНАНОВ I В РАСТЕНИЯХ ЛЬНА-ДОЛГУНЦА

И.З. Гайфуллина[1], П.В. Микшина[1], А.С. Шашков[2], Т.А. Горшкова[1]

[1]Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН, Казань, Россия, 420111, Россия, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31
[2]Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия, 119991, Россия, г. Москва ул. Ленинский Проспект, д. 47
gaifullina9292@mail.ru

Рамногалактуронаны I (RGs-I) – наиболее сложноорганизованные и вариабельные по структуре полисахариды растительных клеточных стенок. Эти полисахариды объединены в одну группу на основе наличия в их структуре остова из чередующихся димеров [→4)-α-D-Gal*p*A-(1→2)-α-L-Rha*p*(1→] и могут присутствовать в клеточной стенке, как в составе пектинового комплекса, так и в виде самостоятельных полимеров. Известно три ключевых функции RGs-I: а) в первичных клеточных стенках они играют роль «клея», связывающего соседние клетки; б) секретируясь на поверхность семян некоторых растений и набухая при попадании влаги, эти полисахариды формируют капсулу и выполняют функцию «мягкой губки», обеспечивающей комфортное микроокружение для прорастающих семян; в) в третичной клеточной стенке волокон RG-I участвует в создании натяжения, благодаря которому волокна играют роль своеобразных растительных «мускулов» [1]. Разновидности RGs-I уникальны не только для каждого растения, но для клеточных стенок различных тканей одного растения, а иногда для разных стадий развития одной ткани.

Все три функции RGs-I описаны пока для одного представителя – растений льна. С помощью различных видов хроматографии и ЯМР спектроскопии в работе были установлены особенности состава и строения RGs-I этого представителя.

Первый RG-I – характерный компонент первичных клеточных стенок льна, находясь в составе пектинового комплекса, участвует в обеспечении соединения соседних клеток и целостности растительного организма, по крайней мере, у молодых проростков и формирующихся органов. [2]. Этот RG-I был получен нами из 5-7 дневных гипокотилей льна, как ключевой компонент пектинового комплекса (Rha/GalA ~ 0,3), экстрагируемого хелатирующими агентами. Моносахаридный состав показал, что фракция состоит из двух групп полисахаридов, отличающихся друг от друга долей галактуроновой кислоты и имеющих низкое соотношение Gal/Rha, характеризующее среднюю длину боковых галактановых цепей. Подобное ранее описанным Rags-I, выделенным аналогичным способом из первичной клеточной стенки гипокотилей льна, соотношение ключевых моносахаридов [3] позволяет предполагать сходные элементы структуры боковых цепей этих Rags-I, а именно, их состав из арабинанов ((1→5)-Ara*f*) и галактанов ((1→4)- и (1→3)-, (1→6)-Gal*p*), короткую длину и замещение ими остатков рамнозы по О-4 положению.

Второй RG-I был получен из слизи, выделяемой семенами льна при набухании. Состав этого полисахарида свидетельствует о присутствии в его структуре фрагментов гоморамнана. Среди компонентов боковых цепей – ключевое место занимают цепи из единичного остатка галактозы, замещающей остатки рамнозы в О-3 положении, вместо традиционного для большинства RGs-IO-4 положения. Остатки галактозы при этом представлены L-формой, вместо более распространенной D-формы. Установленные особенности структуры этого RG-I согласуются с продемонстрированными ранее другими авторами [4, 5], позволяют RG-I такого типа формировать звездоподобные структуры, в которых цепи направлены во все стороны, что, судя по всему, повышает возможность этого полисахарида к взаимодействию с арабиноксиланом и повышению вязкости слизи, образуемой семенами [4].

Третий RG-I льна – ключевой компонент волокон, участвующий в создании натяжения в третичной клеточной стенке. Принципиальные особенности этого полисахарида состоят в

способности к образованию надмолекулярных структур с расположенным на поверхности заряженным остовом и образованию геля, обладающего упругой деформацией [6]. Этот тип RG-I был получен после полного разрушения микрофибрилл целлюлозы. Ключевые особенности структуры этого RG-I состоят в: а) исключительной регулярности остова и отсутствии связи с гомогалактуронановыми участками, что подтверждается эквивалентным соотношением Rha и GalA, а также данными ЯМР; б) высокой степени замещения остова боковыми цепями из β-(1→4)-связанной галактозы, длина которых достигает не одного десятка остатков.

Сопоставление структурных особенностей рамногалактуронанов I с известными функциями позволит выявить потенциальные факторы их функциональной специфичности и свойств, что может послужить основой как для понимания механизмов «работы» этих биополимеров в клетке, так и для их применения в различных сферах.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ № 15-04-02560 и гранта президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых МК-8393.2016.4.

Литература

1. П.В.Микшина, А.А.Петрова, Т.А.Горшкова. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, (5), 1014-1023.
2. R.Oechslin, M.V.Lutz, R.Amado. *Carbohyd. Polym.* **2003**, *51* (3), 301-310.
3. C.Rihouey, C.Morvan, I.Borissova, A.Jauneau, M.Demarty, M.Jarvis. *Carbohyd. Polym.* **1995**, *28* (2), 159-166.
4. K.-Y.Qian, S.W.Cui, Y.Wu, H.D.Goff. *Food Hydrocolloids*, **2012**, *28* (2), 275-283.
5. R.Naran, G.Chen, N.C.Carpita. *Plant Physiol.*, **2008**, *148* (1), 132-141.
6. П.В.Микшина, А.А.Петрова, Д.А.Файзуллин, Ю.Ф.Зуев, Т.А.Горшкова. *Биохимия*. **2015**, *80* **(**7), 1088-1098.

ЦИТОТОКСИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ТРИТЕРПЕНОИДЫ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМ ФРАГМЕНТОМ НА ОСНОВЕ БЕТУЛИНА

Н.В. Галайко, А.В. Конышева, А.В. Назаров, В.О. Небогатиков, И.А. Толмачева, В.В. Гришко

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук (ИТХ УрО РАН), Пермь, Россия, 614013, Россия, г. Пермь, ул. Академика Королева, 3.
natagalaiko@gmail.com

Пентациклические тритерпеноиды – вторичные метаболиты растений, активно используемые в качестве полифункциональной платформы в синтезе новых противоопухолевых агентов. Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой эффективности синтетического подхода, основанного на введении в структуру тритерпеноида гетероциклического фрагмента [1], в том числе конденсированного с молекулой тритерпеноида [2], для получения цитотоксически активных производных.

В настоящем исследовании в синтезе аннелированных по А-кольцу с тритерпеновым остовом гетероциклов (замещенных оксазолов, изоксазолов, 1,2,3-триазолов и 1,2,4-триазинов) в качестве исходных соединений использовали лупановые и 18αH-олеананновые α-гидроксиминокетоны (схема 1), полученные нами ранее на основе бетулина [3, 4].

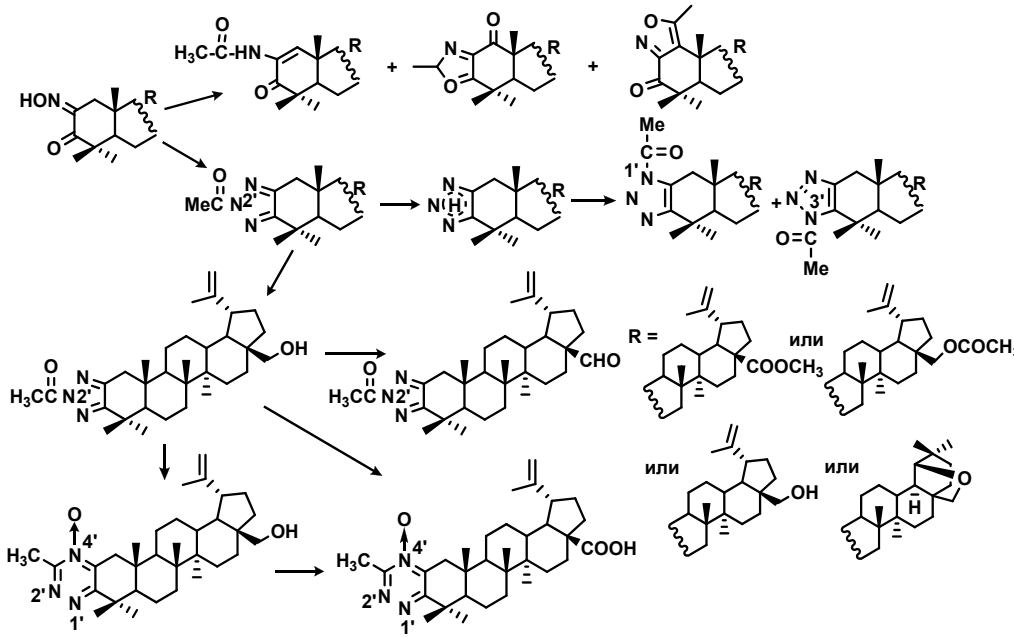


Схема 1.

В процессе гетероциклизации цикла А и/или изопропилиденового фрагмента тритерпеноида с формированием одного или двух циклов 1,3,4-оксадиазолина в качестве базовых соединений использовали 30-формил, 20-оксо-, 3/30-ацетилгидразонзамещенные производные на основе 2,3-секо-лупанового альдегидонитрила (схема 2) [3].

По данным скрининга цитотоксических свойств синтезированных соединений в отношении линий опухолевых клеток человека: немелкоклеточной карциномы легкого A549, карциномы гортани HEp2, колоректальной карциномы HCT 116, меланомы MS и

рабдомиосаркомы RD TE32, уровень цитотоксичности (IC_{50}) наиболее активных соединений составил 0.6-16.8 мкМ.

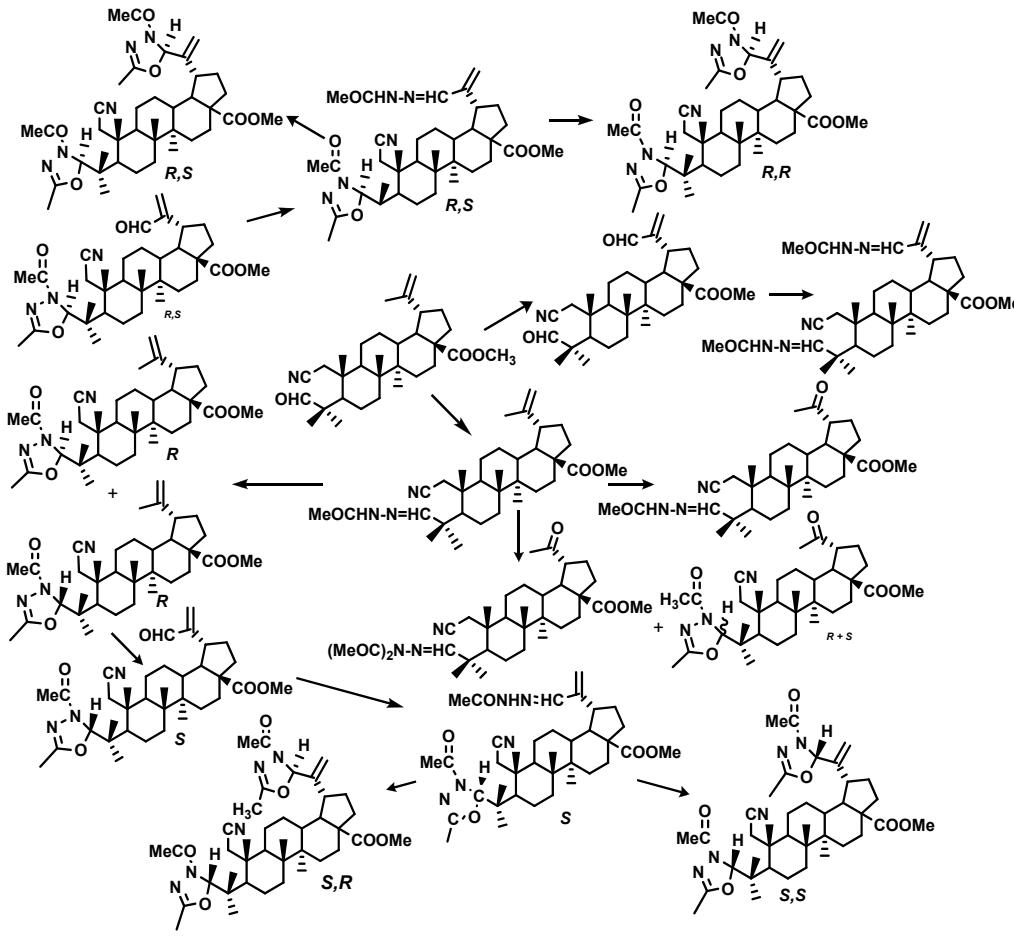


Схема 2.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы Президиума РАН «Биомолекулярная химия и органический синтез» (№ 15-21-3-2) и гранта МК-5386.2016.3.

Литература

1. M.Kvasnica, M.Urban, N.J. Dickinson, J. Sarek. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1303-1330.
2. H.Zhang, Y.Wang, P.Zhu, J.Liu, S.Xu, H.Yao, J.Jiang, W.Ye, X.Wu, J.Xu. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 235-244.
3. I.A.Tolmacheva, A.V.Nazarov, O.A.Maiorova, V.V.Grishko. *Chem. Nat. Compd.* **2008**, *44*, 606-611.
4. V.V.Grishko,I.A.Tolmacheva, V.O.Nebogatikov, N.V.Galaiko, A.V.Nazarov, M.V.Dmitriev, I.B. Ivshina. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 629-639.

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЛИКОТРЕПЕНОИДЫ НА ОСНОВЕ ИЗОСТЕВИОЛА, ГЛЮКОЗАМИНА, ГЛЮКУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ТРЕГАЛОЗЫ. СИНТЕЗ И АНТИТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ.

Б.Ф. Гарифуллин [1], Р.Р. Шарипова [1], И.Ю. Стробыкина [1], О.В. Андреева, М.А. Кравченко [2], В.Е. Катаев [1]

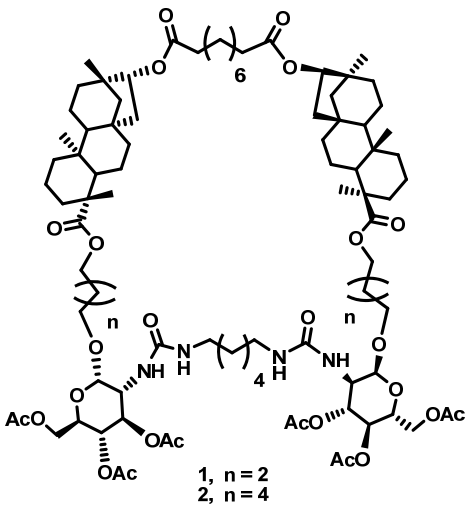
[1] Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, 420088, Казань, ул. Арбузова, 8
[2] Уральский НИИ Фтизиопульмонологии Минздрава России, 620039, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 50
e-mail: garifullin.bulat@iopc.ru

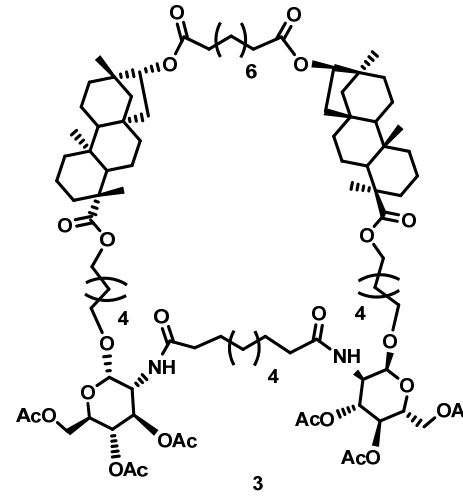
В докладе сообщается о синтезе и антитуберкулезной активности первых представителей неизвестного ранее класса производных природных соединений – макроциклических гликотерпеноидов, молекулы которых содержат несколько углеводных и терпеноидных остатков, соединенных спейсерами различной природы.

В качестве терпеноидной составляющей мы использовали дитерпеноид изостевиол. Такой выбор был обусловлен тем, что ранее было обнаружено наличие у некоторых его макроциклиесих производных антитуберкулезной активности [1]. Поскольку, согласно литературным данным [2], гликозилирование биологически активных соединений увеличивает их активность, мы решили ввести в состав макроциклов остатки углеводов в качестве которых выбрали трегалозу, глюкозамин и глюкуроновую кислоту.

Макроциклическте гликотерпеноиды (**1**-**7**) (схема 1) были синтезированы непосредственно из изостевиола, полученного из гликозидов растения *Stevia rebaudiana* [3], и коммерчески доступных углеводов.

У макроциклов (**1**, **4**, **5**) была изучена антитуберкулезная активность. Было установлено [4], что макроциклы (**1**, **4**, **5**) ингибируют рост лабораторного штамма H37Rv *Mycobacterium tuberculosis* при минимальной ингибирующей концентрации (МИК) 12.5 мкг/мл, что соответствует активности противотуберкулезного препарата пиразинамида (МИК 13 мкг/мл). Интересно отметить, что антитуберкулезная активность макроциклов (**1**, **4**, **5**) не зависит от природы углеводных остатков и от того – входят в состав макроцикла азотсодержащие фрагменты или нет.





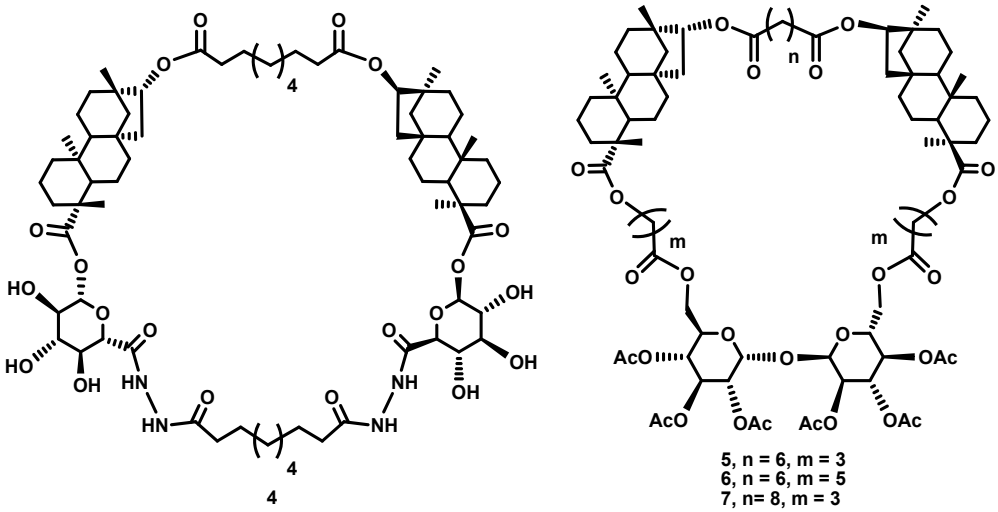


Схема 1.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-50-00014).

Литература

1. R.N.Khaybullin, I.Yu.Strobykina, V.P.Gubskaya, G.Ì.Fazleeva, Sh.K.Latypov, V.E.Kataev. *Mendeleev Comm*. **2011**, *21*, 134-136.
2. G.Grynkiewicz, W.Szeja, J.Boryski. *Acta Pol. Pharm*., 2008, **65**, 655-676.
3. Р.Н.Хайбуллин, И.Ю. Стробыкина, В.Е. Катаев, О.А. Лодочникова, А.Т. Губайдуллин, Р.З.Мусин. *Журн. общ. хим.* **2009**, *79*, 795-799.
4. B.F.Garifullin, I.Yu.Strobykina, R.R.Sharipova, M.A.Kravchenko, O.V.Andreeva, O.B. Bazanova, V.E. Kataev. *Carbohyd. Res*. **2016**, *431*, 15-24.

ОПЫТ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОИЗВОДСТВА ПЕКТИНОВ

В.В. Головченко

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, 167982, Россия, г. Сыктывкар ул. Первомайская, д. 40
lemnan@mail.ru

Пектины – природные полимеры, которые нашли широкое применение в пищевой, фармацевтической и медицинской промышленности. Главными функциональными свойствами пектинов, определяющими области их применения, являются гелеобразующая и комплексообразующая способность. Пектины (пищевая добавка Е-440) главным образом используются в производстве желейно-пастильных изделий, фруктовых начинок и наполнителей, фруктовых соков, варенья, джемов и кисломолочных напитков. Отрасль производства пектинов появилась именно в пищевой индустрии. Промышленное производство пектинов началось в 1908 г. в Германии с выпуска пектинового концентрата, потребителями которого стали домохозяйки и предприятия по производству желе и джемов, а в 1924 г. в США было организовано первое экспериментальное производство пектинов из цитрусовых выжимок [1]. Выявленная позже многоплановая физиологическая активность обусловила использование пектинов также в медицинской и фармацевтической промышленности как в качестве вспомогательных средств при изготовлении многих лекарственных форм. На их основе производят специальные диетические, лечебные и лечебно-профилактические средства. Пектины способствуют выведению из организма животных и человека солей тяжелых металлов [2], радионуклидов и токсинов [3], обладают гипохолестеринемическим эффектом [4], гепатопротекторным [5] и гипогликемическим действием [6], обладают иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [7]. Эти природные биополимеры проникают в новые сегменты и ниши рынка, в которых ранее не были востребованы.

Широкая сфера применения пектинов в промышленности не повлекла за собой масштабное его производство в России. Ранее в СССР было налажено производство яблочного пектина (г. Бендеры и г. Калининск (Молдавия), г. Бар (Украина), г. Газалкент (Узбекистан), производство свекловичного пектина было отлажено в Краснодаре, на Меркенском сахарном заводе в Казахстане, в г. Гайсине (Украина). Однако выработка пектина на этих предприятиях составляла лишь 0.22 % от потребности [8]. В настоящее время растущий спрос на пектины полностью обеспечивается иностранными производителями. На рынке пектинов доминирует ограниченное число производителей; многие из них имеют производственные мощности в разных странах и регионах. На сегодняшний день крупнейшими поставщиками пектинов являются компании: Yantai Andre Pectin (Китай), Cargill (Франция), CP Kelco (Дания, Германия) и Herbstreith & Fox (Германия). За последние годы на российском рынке значительно укрепились позиции более дешевого в сравнении с европейскими производителями китайского пектина. Таким образом, в этой области наблюдается полная зависимость российского потребителя от иностранных поставщиков, и как следствие высокая цена на этот продукт. Более того, потребность в пектинах значительно превышает объемы закупок за рубежом [8]. Как следует из аналитических обзоров, объем российского рынка достигает 80-100 млн. долларов США, при этом емкость рынка только пищевого пектина, в 2 раза больше. Проблема импортозамещения особенно остро стоит в последние годы и потребность в организации производства пектинов на территории России велика.

На территории России для производства пектина имеется неограниченная сырьевая база, которая позволяет организовать бесперебойную, круглогодичную загрузку заводов по производству пектина. Наиболее перспективным сырьем для получения пектинов, с точки зрения экономической целесообразности его использования, являются вторичные сырьевые ресурсы - выжимки цитрусовых и яблок, жом сахарной свеклы и тыквы, сердцевины

корзинок подсолнечника, а также кормовые арбузы [9]. Исследуются и другие альтернативные источники пектинов: топинамбур, амарант, дайкон, свекла, люпин, ягодные культуры, которые могут являться перспективными источниками пектина для России в рамках комплексной переработки сырья [10]. Однако одно лишь наличие сырья не может обеспечить успех.

Одной из главных проблем производства пектинов является сильное отставание в технологии и аппаратном оформлении процесса. Современные технологии ведущих фирм-производителей полностью или частично конфиденциальны и закрыты. Использованная ранее традиционная технология была экологически опасна, энергозатратна, требовала использования специального коррозионностойкого оборудования из конструкционных материалов и использования очистных сооружений. Длительное отсутствие в России собственного производства оказало отрицательное влияние на научные исследования и на разработку новых технологий и аппаратов. В последние годы число исследований в этой области стало расти. Разрабатываются и апробируются новые технологии производства пектинов и пектиновых продуктов, которые предусматривают возможность использования отечественного оборудования [9].

Попытки организовать производство пектина в России неоднократно предпринимались. В 2008 г. был осуществлен тестовый выпуск продукции на заводе (ЗАО «Астраханский пектин») в п. Чаган Камызякского района. Завод был построен для производства пектинового порошка (250 т) и пектинового напитка (17.5 тыс. т.). Однако ввиду того, что основной инвестор строительства предприятия и потенциальный заказчик его продукции - «Газпром», от планов по дальнейшему развитию завода отказался, производство было законсервировано. Краснодарское ООО «Калитеро» отложило срок запуска завода мощностью 1 тыс. т сухого пектина и 24 млн бутылок напитков в год на 2018 г. На сегодняшний день ООО «НПО «Пектин по-русски» - единственная компания в России по производству пектина, однако производственная мощность компания составляет всего 400 кг пектина в год.

Литература

1. А.С.Габишин. *Новые технол.* **2010**, *2*, 30-34.
2. I.Serguschenko, E. Kolenchenko, M. Khotimchenko. *Nutr. Res.* **2007**, *27*, 633-639.
3. Y.L.Sun, J.Tang, X.H.Gu, D.Y.Li. *Internat. J. Biol. Macromol.* **2005**, *36*, 283-289.
4. P.A.Judd, A.S.Truswell. *Brit. J. Nutr.*, **1985**, *53*, 409-425.
5. Ю.С.Хотимченко, Э.И.Хасина, В.В.Ковалев, О.И.Шевцова, С.В.Шестакова. *Вопр. питания*, **2000**, *1-2*, 22-26.
6. M.Kim. *Nutrition*, **2005**, *21*, 372-377.
7. С.В.Попов *Биохимия*, **2013**, *78* (7), 1053-1067.
8. Н.В.Сокол, З.Н.Хатко, Л.В.Донченко, Г.Г.Фирсов. *Новые технол.* **2008**, *6*, 30-35.
9. Л.В.Донченко Технология пектина и пектинопродуктов. М.: ДеЛи, **2000**. 256 с.
10. С.Т.Минзанова, В.Ф.Миронов, А.И.Коновалов, А.Б.Выштакалюк, О.В.Цепаева, А.З. Миндубаев, Л.Г.Миронова, В.В.Зобов. *Пектины из нетрадиционных источников: технология, структура, свойства и биологическая активность*. Казань: «Печать-Сервис-XXI век», 2011. 224 с.

ПОЛИСАХАРИДЫ КАЛЛУСНОЙ ТКАНИ СТЕБЛЯ БОРЩЕВИКА ОБЫКНОВЕННОГО *HERACLEUM SOSNOWSKYI* MANDEN

Е.Н. Гордина, А.А. Злобин, Е.А. Мартинсон, С.Г. Литвинец

Вятский государственный университет, Киров, Россия,
610000, Россия, г. Киров, ул. Московская, д.36, inst_bbt@vyatsu.ru

Культуры клеток и тканей растений благодаря контролируемым условиям роста могут использоваться для синтеза физиологически активных гликанов определенного состава и строения. С этой точки зрения перспективным объектом является каллусная ткань борщевика Сосновского, свойства водорастворимых гликанов которого недостаточно изучены. Каллусную ткань стебля борщевика культивировали при 26 °С в темноте в течение 21 сут на питательной среде Мурасиге-Скуга, содержащей витамины по прописи Стаба, сахарозу – 30 г/л, а также фитогормоны: 2,4-дихлорфеноксиуксусную кислоту – 2.0 мг/л и 6-бензиламинопурин – 0.1 мг/л. Удельная скорость роста каллуса составила 2.00 ± 0.22 сут$^{-1}$.

Для выделения водорастворимых полисахаридов использовали метод [1]. Фракцию резервных полисахаридов HScI выделяли из ткани дистиллированной водой, а пектиновых полисахаридов HScII – 0.7 %-ным раствором оксалата аммония. Моносахаридный состав фракций полисахаридов определяли методом хромато-масс-спектрометрии (ГЖХ-МС) перацетатов полиолов и триметилсильльных (ТМС) эфиров моносахаридов [2] после кислотного гидролиза гликанов 2М раствором трифторуксусной кислоты (TFA) при 100 °С в течение 4 ч. Содержание остатков гликуроновых кислот определяли спектрофотометрическим методом реакцией с 3,5-диметилфенолом [3], белка – по методу Лоури [4], метоксильных групп – по методу [5]. Метилирование образцов проводили по методу Хакамори [6], с последующим гидролизом метилированных полисахаридов 2М раствором TFA при 100 °С в течение 5 ч, ацетилированием частично метилированных производных моносахаридов и их анализом методом ГЖХ-МС. Ультрафильтрацию растворов полисахаридов проводили с помощью мембран Vivacell ПЭС («Владисарт», Россия) с отсекаемыми среднемассовыми молекулярными массами 10, 30 и 100 кДа.

Характеристика полученных фракций резервных HScI и пектиновых HScII полисахаридов каллуса борщевика приведена в Таблице 1.

Таблица 1. Состав гликанов каллусной ткани борщевика.

Фракция	Выход, %*	MeO, %	Содержание, %							
			GalA	Ara	Gal	Rha	Xyl	Man	Glc	Белок
HScI	4.2	1.9	24.1	9.7	19.6	0.2	3.1	0.4	5.0	18.0
HScII	4.6	2.7	70.0	10.9	3.8	0.7	0.4	0.3	0.9	9.4

Примечания. *В пересчете на сухое вещество каллусной ткани; MeO – метоксильные группы; Сл. – следовые количества; GalA – *D*-галактуроновая кислота; Ara – *L*-арабиноза; Gal – *D*-галактоза; Rha – *L*-рамноза; Xyl – *D*-ксилоза; Man – *D*-манноза; Glc – *D*-глюкоза.

Из гликуроновых кислот в виде ТМС-производных в составе HScII идентифицированы только остатки *D*-галактуроновой кислоты, а в HScI в следовых количествах обнаружены также остатки *D*-глюкуроновой кислоты. Из нейтральных моносахаридов в составе резервных гликанов HScI каллуса преобладают остатки *D*-галактозы и *L*-арабинозы. В минорных количествах в них содержатся остатки *L*-рамнозы. Фракция пектиновых полисахаридов HScII отличается высоким содержанием остатков *D*-галактуроновой кислоты и низким количеством остатков *L*-рамнозы. Из нейтральных моносахаридов в составе HScII также преобладают остатки *D*-галактозы и *L*-арабинозы. При ультрафильрации HScI и HScII с использованием мембраны с отсекаемой молекулярной массой 100 кДа были получены

главные фракции HScI-u и HScII-u (Таблица 2).

Таблица 2. Состав гликанов каллусной ткани борщевика после ультрафильтрации.

Фракция	Выход, %*	MeO, %	Содержание,%							
			GalA	Ara	Gal	Rha	Xyl	Man	Glc	Белок
HScI-u	81.4	2.3	25.5	9.0	18.0	0.4	2.5	0.4	3.8	14.1
HScII-u	90.8	3.0	72.5	7.4	2.7	0.4	0.2	0.4	0.3	8.9

Примечание. *Выход от массы образца, взятого на ультрафильтрацию.

Результаты метилирования HScI-u и HScII-u указывают на то, что в состав их углеводных цепей входят 1,4-связанные остатки *D*-ксилопиранозы, 1,5- и 1,3,5-связанные остатки *L*-арабинофуранозы, 1,4-связанные остатки *D*-глюкопиранозы, 1,6- и 1,3,6-связанные остатки *D*-маннопиранозы, 1,4- и 1,6-связанные остатки *D*-галактопиранозы, а также 1-связанные остатки *L*-арабинофуранозы, *D*-глюкопиранозы и *D*-ксилопиранозы.

Для ферментативного гидролиза HScI-u и HScII-u использовали пектиназу *Aspergillus niger* (Sigma, США). При осаждении продуктов реакции 4-х кратным объемом 96 %-ного этилового спирта были получены фракции HScI-u-F и HScII-u-F (Таблица 3).

Таблица 3. Состав гликанов каллуса борщевика после ферментативного гидролиза.

Фракция	Выход, %*	MeO,%	Содержание,%							
			GalA	Ara	Gal	Rha	Xyl	Man	Glc	Белок
HScI-u-F	65.7	2.5	29.7	10.9	19.0	0.4	3.0	0.5	2.2	21.4
HScII-u-F	73.1	3.6	57.9	8.6	6.0	1.0	2.1	0.4	1.6	6.4

Примечание. *Выход от массы образца, взятого на ферментативный гидролиз.

В спиртовых супернатантах ферментолизатов методом ГЖХ-МС в виде ТМС-производных были идентифицированы остатки свободной *D*-галактуроновой кислоты, что свидетельствует о наличии в полисахаридах HScI-u и HScII-u фрагментов образованных 1,4-связанными остатками α-*D*-галактуроновой кислоты.

Таким образом, можно предположить, что в состав фракции гликанов каллуса борщевика HScI входят арабинаны, галактаны и/или арабиногалактаны, а в HScII – гомогалактуронан и рамногалактуронан-I.

Литература

1. Р.Г.Оводова, О.А.Бушнева, В.В.Головченко, С.В.Попов, Ю.С.Оводов. *Пат. РФ* № 2149642 (2000). Бюлл. Изобр. **2000**, № 15.
2. W.S.York, A.G.Darvil, M.McNeil, T.T.Stevenson. *Meth. Enzymol*. **1986**, *118*, 3-40.
3. A.T.Usov, M.I.Bilan, N.G.Klochkova. *Bot. marina*. **1995**, *38*, 43-51.
4. O.H.Lowry, N.J.Rosebrough, A.L.Farr, R.J.Randall. *J. Biol. Chem*. **1951**, *193*, 265-275.
5. P.J.Wood, I.R.Siddiqui. *Analyt. Biochem*. **1971**, *39*, 418-428.
6. S.Hakomori. *J. Biochem*. **1964**, *55* (2), 205-208.

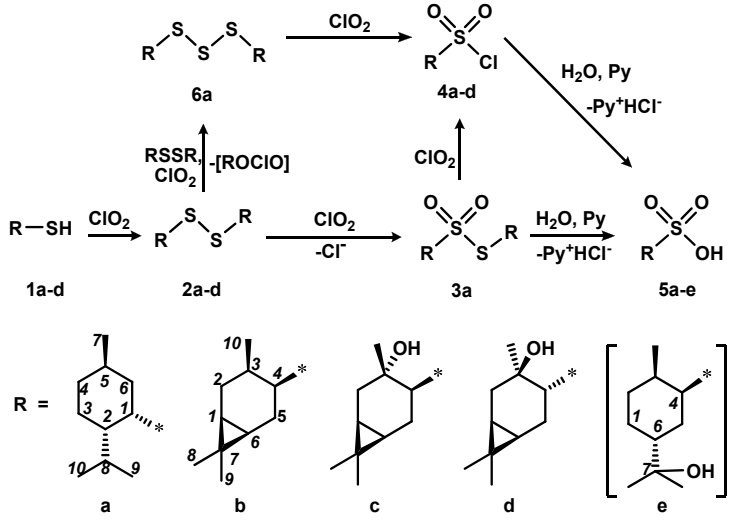
РЕАКЦИИ МОНОТЕРПЕНОВЫХ ТИОЛОВ МЕНТАНОВОЙ И КАРАНОВОЙ СТРУКТУР С ДИОКСИДОМ ХЛОРА

О.Н. Гребёнкина, О.М. Лезина, Д.В. Сударикова, Е.С. Изместьев, С.А. Рубцова, А.В. Кучин

ФГБУН Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук
167982, Россия, г. Сыктывкар, Первомайская, 48.
olya.grebyonkina@mail.ru

Несмотря на широкое развитие органического синтеза, не теряет своей актуальности проблема поиска новых биологически активных соединений, в частности, путем химической модификации природных веществ. Особый интерес с этой точки зрения вызывают исследования в области химии серосодержащих терпеноидов. В работах [1, 2] приведены данные о биологической активности терпенов, а также S- и O-содержащих терпеноидов. Окислительные трансформации терпеноидов позволяют расширить спектр биологической активности, снизить токсичность, а также повысить растворимость в воде и эффективность действия соединения.

В настоящей работе предлагается получение S-, O-, N-, Cl-содержащих терпеноидов через синтез соответствующих тиолов и их дальнейшее окисление с использованием в качестве окислителя диоксид хлора ClO_2. Наличие неспаренного электрона и двух реакционных центров (хлор и кислород) придают данному реагенту свойства, отличные от других окислителей. В качестве исходных субстратов для окисления были использованы терпеновые тиолы ментановой и карановой структур, синтезированные нами по известным методикам: неоментантиол (**1a**) [3], 4-карантиол (**1b**) [4],(3R)-4-сульфанилкаран-3-ол (**1c**) и (3S)-4-сульфанилкаран-3-ол (**1d**) [5]. Исследовалось влияние структуры субстрата, мольного соотношения тиол-окислитель и природы растворителя на направление реакции. Реакции проводились в гексане, дихлорметане, ацетонитриле, спирте и пиридине.



[1] - Нумерация радикала e сохранена относительно исходного b.

Схема 1.

Основными продуктами окисления тиолов являются дисульфиды (**2a-d**),

динеоментилтиолсульфонат (**3a**), сульфохлориды (**4a-d**) и сульфокислоты (**5a-d**) (схема). Однако, при окислении неоментантиола (**1a**) в метаноле наряду с дисульфидом (**2a**) образуется трисульфид. (**6a**) с выходом до 56%. Этому направлению реакции способствует недостаток окислителя в реакционной смеси.

Окисление карановых тиолов ClO_2 идет с раскрытием циклопропанового цикла. Так, в реакции 4-карантиола (**1b** с водным раствором ClO_2 в метаноле и дихлорметане происходит образование, предположительно, сульфоновой 7-гидроксикислоты (**5e**). Окислением тиолов (**1c**) и (**1d**) двукратным избытком ClO_2 в ацетонитриле получены сульфохлориды (**4c**, **4d**) селективностью 70 и 40% соответственно.

Использование основного пиридина в качестве растворителя способствует селективному образованию соответствующих сульфокислот (**5a-d**) (выходы 76-96%). Однако, сложно выделить целевой продукт от образующихся сольватов и солей пиридиния. Поэтому для получения неоментансульфокислоты (**5a**) в качестве растворителя опробован ацетонитрил, что позволило выделить сульфокислоту в чистом виде. Выход кислоты (**5a**) составил 70%.

Структуры полученных соединений подтверждены методами ЯМР и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №16-33-00783 мол_а) и Уральского отделения Российской академии наук (проект № 15-21-3-16).

Литература

1. В.В.Гаврилов, В.А.Старцева, Л.Е.Никитина, О.А.Лодочникова, О.И.Гнездилов, С.А. Лисовская, Н.И.Глушко, Е.Н.Климовицкий. *Хим.-фарм. ж*. **2009**, *43* (5), 20-23.
2. В.В.Гаврилов, В.А.Старцева, Л.Е.Никитина, О.А.Лодочникова, О.И.Гнездилов, С.А. Лисовская, Н.И.Глушко, Е.Н.Климовицкий. *Хим.-фарм. ж.* **2010**, *44* (3), 17-20.
3. L.A.Subluskey, L.C.King. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73 (6),* 2647-2650.
4. A.Banach, Ja.Ścianowski, P.Ozimek *Phosphorus, Sulfur, Silicon. Rel. Elem.* **2014,** *189* (2), 274-284.
5. О.А.Банина, Д.В.Судариков, П.А.Слепухин, Л.Л.Фролова, А.В.Кучин. *ХПС.* **2016**, *52* (2)*,* 211-217.

ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПЕКТИН-КАЛЬЦИЕВЫХ ГЕЛЕЙ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ПЕКТИНОВ КАЛЛУСНЫХ КУЛЬТУР

Е.А. Гюнтер[1], О.В. Попейко[1], А.К. Мелехин[1], Е.А. Мартинсон[2]

[1]Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, Сыктывкар, Россия
167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 50
[2]Вятский государственный университет, Киров, Россия
610000, г. Киров, ул. Московская, д. 36
gunter-ea@mail.ru

Определена способность пектинов с различным строением, выделенных из каллусных культур, образовывать гели в присутствии ионов кальция. Пектины каллусных культур смолевки SVC, пижмы TVC и ряски LMC с низкой степенью метилэтерификации (6-12%) с молекулярной массой более 300 кДа, а также коммерческий яблочный пектин (AU701, Herbstreith & Fox, Германия) со степенью метилэтерификации 40% были использованы для получения гелевых частиц методом ионотропного гелеобразования. Пектины SVC и TVC имеют сходный моносахаридный состав, высокую степень линейности и низкую степень разветвленности полисахаридов. Пектин LMC характеризуется более низкой линейностью, высокой разветвленностью и повышенной степенью метилэтерификации. Пектин TVC обладает наибольшей молекулярной массой и характеристической вязкостью по сравнению с другими пектинами. Гелевые частицы сферической формы были получены путем покапельного введения 3%-го раствора пектина в раствор 0,34 М хлорида кальция. Диаметр сухих гелевых частиц, полученных из TVC меньше, чем диаметр частиц из SVC и LMC. Размеры частиц из яблочного пектина значительно больше таковых из пектинов каллусных культур. Максимальная плотность отмечена у частиц из TVC, а минимальная – у частиц из AU701. Небольшие размеры и высокая плотность гелевых частиц из TVC, вероятно, обусловлены такими особенностями пектина, как высокие Mw (660 кДа) и вязкость (6 дл/г). Текстурные характеристики пектин-кальциевых гидрогелей зависят от строения и физико-химических свойств пектинов. Прочность геля является максимальной для геля TVC, что может быть обусловлено высокими Mw, вязкостью и линейностью полисахарида, а также небольшой степенью разветвленности и метилэтерификации пектина. Прочность геля является наименьшей для геля LMC. Прочность геля из AU701 выше, чем прочность LMC и ниже, чем SVC и TVC.

Исследованы некоторые функциональные свойства пектин-кальциевых гелей. Пектиновые гели были использованы как носители для доставки преднизолона в различные отделы кишечника. Эффективность инкапсулирования преднизолона составила 61-66%. Гелевые частицы, полученные из пектинов каллусных культур, более устойчивы к деградации в искусственной гастроэнтеральной среде, чем гелевые частицы из яблочного пектина. Гель из яблочного пектина (AU701) полностью разрушается в среде тонкого кишечника. Гели SVC и LMC постепенно набухают в среде желудка и тонкой кишки и полностью разрушаются в первые 30 мин инкубации в среде толстой кишки. Гель TVC постепенно набухает в среде желудка и тонкой кишки и не разрушается в среде толстой кишки, что может быть связано с высокой прочностью геля TVC и плотностью частиц. Гель из яблочного пектина полностью высвобождает преднизолон в гастральной среде (2 ч инкубации). Гель LMC высвобождает 88 и 100% преднизолона в искусственной среде желудка (2 ч) и тонкой кишки (4 ч), соответственно. Гели SVC и TVC частично высвобождают преднизолон в искусственной среде желудка (18 и 46%, соответственно) и тонкой кишки (48 и 58%) и полностью высвобождают его в среде толстой кишки.

Исследовано такое свойство пектин-кальциевых гелей, как способность адгезировать клетки бактерий. Гелевые частицы инкубировали в суспензии грамположительных бактерий *Bacillus subtilis* 149-3 или грамотрицательных бактерий *Escherichia coli* М-17-02 (коллекция

ВКПМ) при 37°С в течение 8 часов. Адгезию клеток на гелях определяли по уменьшению $ОП_{660}$ клеточной суспензии. Установлено, что степень адгезии *E. coli* на пектиновых гелях изменяется следующим образом: TVC = LMC > SVC. На геле AU701 наблюдается очень слабая адгезия клеток. Установлено, что степень адгезии *B. subtilis* выше на геле TVC, чем на других гелях. На геле AU701 клетки не адгезировались. Константа скорости адгезии обеих бактерий на геле TVC является наибольшей по сравнению с другими гелями и является минимальной на геле AU701. Скорость адгезии *B. subtilis* выше, чем *E. coli*. С помощью сканирующей электронной микроскопии показано, что клетки *E. coli* адгезировались на гелях SVC и TVC с неровным микрорельефом поверхности по отдельности, а на геле LMC – небольшими группами. Клетки *B. subtilis* адгезировались на гелях SVC и LMC по отдельности, а на геле TVC – в виде скоплений. На геле AU701 с более гладким микрорельефом клетки обоих видов бактерий не адгезировались. Полученные результаты указывают на то, что адгезия *B. subtilis* и *E. coli* зависит от строения пектина, на основе которого был приготовлен гель, и от рельефа поверхности геля.

Полученные результаты позволяют разработать подходы к получению биоматериалов на основе пектиновых гелей, полученных биотехнологическим путем. Гелевые гранулы из пектинов каллусных культур ряски могут быть предложены в качестве потенциальных систем доставки лекарственных средств в отдел тонкой кишки, а пижмы обыкновенной и смолевки обыкновенной – в отдел толстой кишки. Полученные гели могут быть использованы в качестве матриц-носителей для доставки пробиотиков в желудочно-кишечный тракт, а также в биомедицине – для получения материалов с различными адгезивными свойствами.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 15-04-01981.

СИНТЕЗ ФЕРРОЦЕНИЛТРИАЗОЛОВ ДИ- И ТРИТЕРПЕНОВОГО РЯДА

М.С. Денисов[1], В.А. Глушков[1,2], Д.А. Шемякина[2], Л.В. Павлогорадская[1]

[1]ФГБУН Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук, 614013, Россия, г. Пермь, ул. Академика Королёва, д. 3
[2]Пермский государственный национальный исследовательский университет, 614990, Россия, Пермь, ул. Букирева, д. 15.
m189@mail.ru

Продолжая наши исследования в области триазолов [1] и других азолов [2-9] – производных дитерпеноидов [1-5] и тритерпеноидов [1,5,6], сообщаем о синтезе ферроценилтриазольных производных дитерпеноидов (соединения (**1**,**2**), схема 1) и тритерпеноидов (соединения (**3**-**6**), схема 2), в которых ферроцен [1,7,8] соединен с терпеноидом линкером, содержащим остатки С(3) и С(6) углеводородной цепи. Их синтез был реализован методом клик-химии [1] пропаргиловых эфиров дегидроабиетиновой или бетулоновой кислот с соответствующими ферроценилалкилазидами:

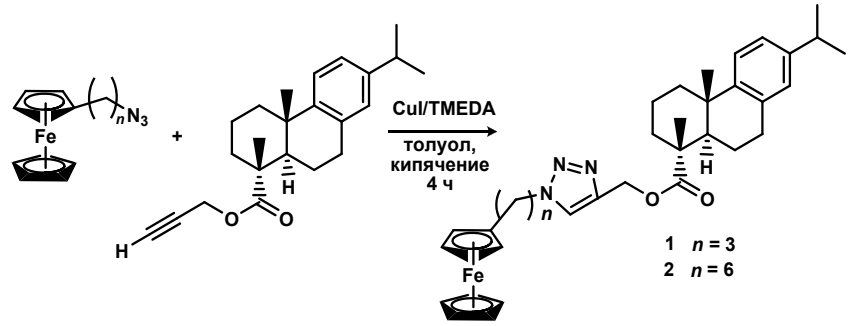


Схема 1.

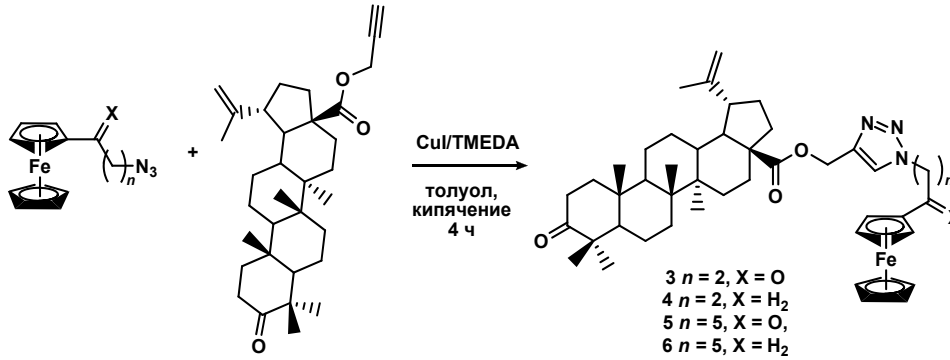


Схема 2.

Триазолы несколько другого строения (**7**,**8**) были получены аналогичной реакцией ферроценилацетилена с тритерпеновыми азидами (схема 3).

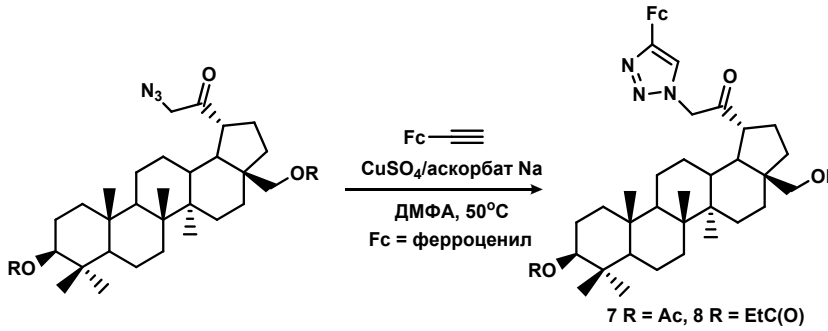


Схема 3.

Строение соединений (**1**-**8**) подтверждено комплексом физико-химических методов (ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопия). В дальнейшем будут изучены оптические (УФ спектры и флуоресценция) и электрохимические свойства веществ, как было ранее сделано для иных соединений ферроцена [7]. Изучена цитотоксическая активность синтезированных соединений, аналогично работе [9].

Работа поддержана грантами РФФИ №№ 16-33-00147-мол_а, 17-43-590040-р_а и 17-03-00456-а и программой «Бимолекулярная химия и органический синтез» УрО РАН № 15-21-3-2.

Литература

1. L.V.Anikina, D.A.Shemyakina, L.V.Pavlogradskaya, A.N.Nedugov, V.A. Glushkov. *Russ. J. Org. Chem*. **2014**, *50*, 1180-1183.
2. A.A.Gorbunov, M.S.Denisov, V.I.Karmanov, V.A.Glushkov. *Russ. J. Org. Chem*. **2013**, *49*, 1062-1066.
3. V.A.Glushkov, E.N.Teplykh, M.S.Denisov, A.A.Gorbunov. *Russ. J. Org. Chem*. **2012**, *48*, 815-819.
4. M.S.Denisov, I.S.Usatykh, A.A.Gorbunov, O.A.Maiorova, V.A.Glushkov. *Russ. J. Org. Chem*. **2014**, *50*, 705-710.
5. М.С.Денисов. *Соли имидазолия ряда абиетана, лупана и адамантана: синтез и применение в катализе.* Дис. ... канд. хим. наук. Пермь, **2015**, 164 с.
6. L.V.Pavlogradskaya, M.S.Denisov, I.A.Borisova, O.A.Maiorova, V.A.Glushkov. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 42–46.
7. В.А.Глушков, А.А. Горбунов, М.С.Денисов, А.Д.Антуфьева, К.О.Манылова. *Журн. общ. хим.* **2015**, *85*, 2034-2040.
8. A.A.Gorbunov, M.S.Denisov, M.V.Dmitriev, P.A.Slepukhin, V.A.Glushkov. *Inter. J. Org. Chem.* **2016**, *6*, 107-116.
9. М.С.Денисов, А.А.Горбунов, В.О.Небогатиков, Л.В.Павлоградская, В.А.Глушков. *Журн. общ. хим.* **2017**, *87*, 457-464.

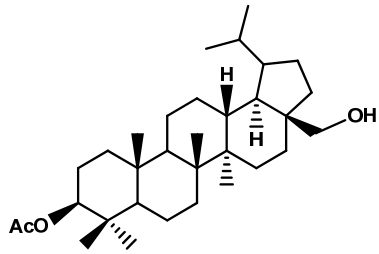
МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА 3β-О-АЦЕТИЛДИГИДРОБЕТУЛИНА

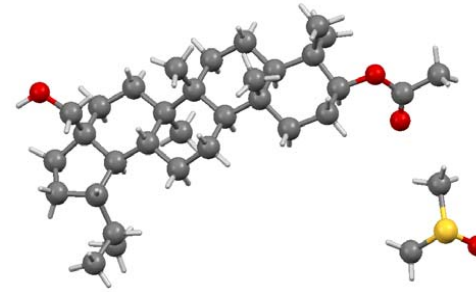
А.Б. Добрынин, И.Ю. Стробыкина, В.Е. Катаев

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Арюзова, д. 8.
aldo@iopc.ru

Основным источником бетулина является кора березы. Содержание бетулина в бересте колеблется от 10 до 40% в зависимости от вида березы, местности произрастания и сезона сбора коры, в суммарном экстракте бересты доля бетулина составляет примерно70%. Бетулин и продукты его метаболического гидроксилирования обнаружены, по крайней мере, в двух десятках различных растений. Обладает широким спектром биологической активности, а также является синтетическими предшественником большого количества соединений с ценными фармакологическими свойствам. Ацетаты бетулина обладают гиполипидемическими свойствами. Бетулин и бетулиновая кислота представляют интерес для медицины в качестве основы для разработки новых противовирусных агентов. Доступность бетулина, а также высокая и разнообразная биологическая активность других природных лупановых тритерпеноидов (бетулиновой кислоты и лупеола) обуславливают интерес к проведению химических трансформаций данного соединения.

Для того, чтобы реакция протекала исключительно по первичной гидроксильной группе и не осложнялась перегруппировкой с участием двойной связи бетулина, был получен 3β-*О*-ацетилдигидробетулин (**1**). Синтез данного соединения описан в [1].





Проведено рентгеноструктурное исследование данного соединения, а также сравнение параметров полученного соединения с известными аналогами. При поиске в CCDC было обнаружено несколько структур, содержащих подобный «бетулиновый» каркас [QALGAN, QALGER] [2]. Геометрические параметры пентациклических каркасов молекул **1** и данных структур, найденных в CCDC совпадают в пределах экспериментальной погрешности.

Кристаллографические данные: кристаллы данного соединения ($C_{32}H_{54}O_3 \times C_2H_6OS$, M = 564.89) моноклинные, при 296K a = 13.291(8), b = 7.257(5), c = 17.757(11) Å, β = 104.484(9)°, V = 1658.3(18) Å^3, Z = 2, пространственная группа $P2_1$, $d_{выч}$ = 1.131 г·см$^{-3}$, μ = 0.132 мм$^{-1}$, F(000) = 624. Параметры ячейки и экспериментальные данные получены при T=296K на автоматическом дифрактометре Bruker Smart APEX II CCD [λ(MoK$_\alpha$) = 0.71073 Å, ω-сканирование], $2\theta < 52°$, R_{int} = 0.048.

Литература

1. И.Ю. Стробыкина, Б.Ф. Гарифуллин, Р.Р. Шарипова, А.Д. Волошина, А.С. Стробыкина, А.Б. Добрынин, В.Е. Катаев. *Химия природных соединений*, 2017, в печати.
2. C.Genet, C.Schmidt, A.Strehle, K.Schoonjans, J.Auwerx, R.Saladin, A.Wagner. *ChemMedChem*, **2010**, *5* (12), 1983-1988.

УВЕЛИЧЕНИЕ ГИДРОЛИТИЧЕСКОЙ СПОСОБНОСТИ ЦЕЛЛЮЛОЛИТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА *PENICILLIUM VERRUCULOSUM* МЕТОДОМ БЕЛКОВОЙ ИНЖЕНЕРИИ ЦЕЛЛЮЛАЗ

А.С. Доценко, А.М. Рожкова, А.В. Гусаков, А.П. Синицын

Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук, Москва, Россия 119071, Ленинский проспект, д. 33, стр. 2
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия 119991, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, ГСП-1, МГУ, химический факультет
ansdotsenko@gmail.com, amrojkova@yahoo.com, avgusakov@enzyme.chem.msu.ru

Основными компонентами растительного сырья являются целлюлоза, гемицеллюлозы и лигнин. Биотехнологическая переработка целлюлозы позволяет получать разнообразные органические соединения (технические сахара, органические спирты и кислоты, алканы и алкены, простые и сложные эфиры, др.), которые далее могут быть использованы в различных отраслях промышленности [1-3].

Для увеличения эффективности биотехнологической переработки растительного сырья и снижения стоимости конечных продуктов необходима оптимизация всех стадий процесса, в том числе стадии ферментативного гидролиза целлюлозы до технических сахаров [4]. Гидролиз целлюлозы осуществляется под действием ферментов целлюлолитического комплекса; в состав комплекса входят целлобиогидролазы (ЦБГ), эндоглюканазы (ЭГ) и β-глюкозидазы. ЭГ действуют на аморфные участки целлюлозы, катализируя гидролиз гликозидных связей внутри полисахаридной цепи. ЦБГ адсорбируются на кристаллических участках целлюлозы и последовательно отщепляют остатки целлобиозы от концов полисахаридной цепи. β-Глюкозидазы гидролизуют образующиеся в результате действия ЭГ и ЦБГ олигосахариды и целлобиозу до конечного продукта гидролиза целлюлозы – глюкозы [5].

Мицелиальный гриб *Penicillium verruculosum* – промышленный продуцент ферментов целлюлолитического комплекса [6]. Типичный ферментный комплекс, секретируемый штаммом *P. verruculosum* B151, имеет состав ЦБГI-ЦБГII-ЭГII 35%-33%-8%, на долю остальных гликозидгидролаз приходится 24% [7, 8]. Улучшение свойств целлюлаз ЦБГI, ЦБГII и ЭГII методами белковой инженерии позволит увеличить гидролитическую способность ферментного комплекса.

Известно, что N-гликозилирование оказывает значительное влияние на свойства гидролитических ферментов, в том числе целлюлаз [9]. Ранее нами было показано, что инженерия сайтов N-гликозилирования целлюлаз ЦБГI, ЦБГII и ЭГII *P. verruculosum* позволяет увеличить каталитическую активность этих ферментов, при этом другие важные свойства (pH- и T-оптимумы активности, термостабильность) остаются практически неизменными [10-12]. Целью данной работы было увеличение гидролитической способности целлюлолитического комплекса *P. verruculosum* методом белковой инженерии его компонентов: ЦБГI, ЦБГII и ЭГII.

Был осуществлен гидролиз микрокристаллической целлюлозы и измельченной древесины осины под действием тройных смесей мутантных и немутантных форм целлюлаз ЦБГI, ЦБГII и ЭГII. Массовая доля ферментов в смеси составляла 40, 40 и 20% для ЦБГI, ЦБГII и ЭГII соответственно. Данное соотношение было выбрано как наиболее близкое к соотношению целлюлаз в составе ферментного комплекса *P. verruculosum* [7, 8]. Использование мутантных форм целлюлаз позволило значительно (до 38%) увеличить выход глюкозы при гидролизе целлюлозных субстратов по сравнению с ферментами дикого типа.

При проведении исследований использовалось оборудование Центра коллективного пользования «Промышленные биотехнологии» Федерального государственного учреждения

«Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 16-14-00163).

Литература

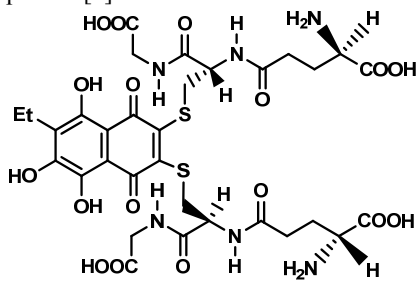
1. From the Sugar Platform to biofuels and biochemical. Final report for the European Commission Directorate-General Energy N ENER/C2/423-2012/SI2.673791, April **2015**.
2. V. Menon, M. Rao. *Progress in Energy and Combustion Science*, **2012**, *38*, 522-550.
3. S. Nanda, J. Mohammad, S. Reddy, J. Kozinski, A. Dalai. *Biomass Conversion and Biorefinery*, **2014**, *4*, 157-191.
4. A.Illanes, A.Cauerhff, L.Wilson, G.R.Castro. *Bioresource Technol.* **2012**, 115, 48-57.
5. T.T.Teeri. *Trends in Biotechnology*, **1997**, *15*, 160-167.
6. А.В.Чекушина, Г.С.Доценко, Е.Г.Кондратьева, А.П.Синицын. *Биотехнол.* **2013**, 3, 69-80.
7. V.V.Morozova, A.V.Gusakov, R.M.Andrianov, A.G.Pravilnikov, D.O.Osipov, A.P.Sinitsyn. *Biotechnol. J.* **2010**, *5*, 871-880.
8. A.V.Gusakov, A.P.Sinitsyn. *Biofuels*. **2012**, 3, 463-477.
9. G.T.Beckham, Z.Dai, J.F.Matthews, M.Momany, C.M.Payne, W.S.Adney, S.E.Baker, M.E.Himmel. *Curr. Opin. Biotechnol.* **2012**, *23*, 338-345.
10. A.S.Dotsenko, A.V.Gusakov, P.V.Volkov, A.M.Rozhkova, A.P.Sinitsyn. *Biotechnol. Bioengineer.* **2016**, *113*, 283-291.
11. A.S.Dotsenko, A.V.Gusakov, A.M.Rozhkova, O.A.Sinitsyna, V.A.Nemashkalov, A.P. Sinitsyn. *Protein Engineer. Design and Select.* **2016**, *29*, 495-502.
12. A.V.Gusakov, A.S.Dotsenko, A.M.Rozhkova, A.P.Sinitsyn. *Biochimie*. **2017**, *132*, 102-108.

ДИГЛУТАТИОНИЛЬНЫЙ АНАЛОГ ЭХИНОХРОМА: КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА И ПРОДУКТЫ ЕГО МЕТАБОЛИЗМА

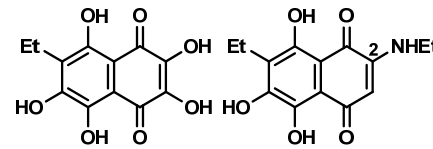
А.Е. Закирова, В.Ф. Ануфриев, В.В. Маханьков, П.С. Дмитренок, И.Г. Агафонова

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук, Владивосток, Россия
690022, Россия, г. Владивосток, ул. Проспект 100 лет Владивостоку, д. 159.
zakirova@piboc.dvo.ru

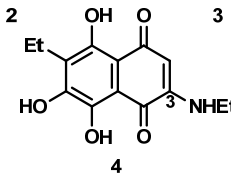
Сердечно-сосудистые заболевания являются самыми распространенными заболеваниями и занимают лидирующую позицию в мировой статистике смертности. Этот факт обусловлен в первую очередь широким распространением ишемической болезни сердца. Именно поэтому создание лекарственных средств, обладающих антиангинальным действием, остается актуальной задачей. В ТИБОХ ДВО РАН проводятся синтез и исследование соединений, обладающих потенциальными кардиопротекторными свойствами. К этой группе соединений относятся полигидроксилированные нафтохиноны ряда нафтазарина. Ранее была показана высокая кардиопротекторная активность этих соединений *in vivo,* сравнимая с эхинохромом [1].



1



2 3



4

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния 6-гидрокси-2,3-диглутатионил-7-этилнафтазарина (ДГЭ, **1**) на динамику развития экспериментального инфаркта миокарда (ИМ) у мышей линии CD-1. Индукцию ИМ проводили путем однократного подкожного введения 0,1%-ного раствора адреналина гидрохлорида в дозе 5 мг/кг. В качестве препарата-сравнения использовали коммерческий «Гистохром»™ в дозе 1 мг/кг. Исследован кардиопротекторный эффект различных доз ДГЭ. Наличие кардиопротекторного эффекта определялось по его способности депрессировать элевацию сегмета ST на ЭКГ. Также фиксировались показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС) и интервалов RR. Показано, что однократная подкожная инъекция ДГЭ в дозе 1 мг/кг статистически значимо снижала высоту элевированного сегмента ST. Таким образом, установлено, что синтезированный аналог эхинохрома 6-гидрокси-2,3-диглутатионил-7-этилнафтазарин оказывает положительное влияние на динамику процессов восстановления сердечной мышцы у мышей с экспериментальным ИМ, и его эффект сравним с гистохромом, активной субстанцией которого является эхинохром (**2**). Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и масс-спектрометрии высокого разрешения показано, что через час после инъекции моча животных содержит только продукты метаболизма ДГЭ. Для двух из них, брутто-формулы $C_{14}H_{15}NO_5$, предложены структуры 2(3)-этиламино-6-гидрокси-7-этилнафтазаринов (**3, 4**).

Работа частично выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Дальний Восток (грант № 15-I-5-006).

Литература

1. V.Ph.Anufriev et all. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8* (6), 587-592.

ФЛОРОТАННИНЫ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ – ИНГИБИТОРЫ ФУКОИДАН ГИРОЛАЗ МОРСКИХ ОРГАНИЗМОВ

Т.И. Имбс, А.С. Сильченко, С.А. Федореев, С.П. Ермакова, Т.Н. Звягинцева

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
690022, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159
e-mail:tatyanaimbs@mail.ru

Поиск и изучение ингибиторов ферментов является актуальной задачей современной энзимологии. Сведения об ингибиторах ферментов, функционирующих в морских организмах, ограничены. Роль их практически не изучалась. В настоящее время особый интерес вызывают фукоиданазы – ферменты, катализирующие гидролиз сульфатированных полисахаридов бурых водорослей – фукоиданов, и их ингибиторы. Бурые водоросли являются основным ингредиентом пищевого рациона морских организмов. Эти водоросли синтезируют уникальные полисахариды: ламинараны, альгиновые кислоты, редко встречающиеся на Суше, и фукоиданы, аналоги которых на Суше до сих пор не найдены. Фукоиданы в последние годы стали объектом повышенного внимания и интенсивного исследования. Практический интерес к этим полисахаридам объясняется их низкой токсичностью и разнообразной биологической активностью. Стоит принять во внимание структурное разнообразие фукоиданов, что предполагает наличие в природе большого числа фукоидан гидролаз, имеющих разную специфичность. Однако, сообщения о продуцентах фукоиданаз единичны. Нами была выделена высокоочищенная рекомбинантная фукоиданаза FFA 2 из морской бактерии *Formosa algae* КММ 3553Т.

Цель данного исследования – поиск среди метаболитов бурых водорослей, произрастающих в морях Дальнего Востока России, эффекторов фукоидан гидролаз. Ингибиторы рекомбинантной фукоиданазы FFA 2 были обнаружены и выделены из водно-этанольных экстрактов бурых водорослей *Fucus evanescens* и *Costaria costata*. Ингибиторы относятся к флоротаннинам – полифенолам бурых водорослей. Мономерной единицей флоротаннинов является флороглюцинол (1,3,5-тригидроксибензол). Основываясь на типе связи мономеров, флоротанины можно разделить на четыре класса: фугалолы и флоретолы (эфирная связь), фуколы (фенильная связь), фукофлоретолы (эфирные и фенильные связи) и эколы и кармалолы (дибензодиоксиновая связь).

Фукофлоретол с молекулярной массой 746 Да, выделеный из *F. evanescens,* ингибировал рекомбинантную фукоиданазу FFA 2 в интервале концентраций 10-50 мкг/мл. Из *C. costata* выделили октофлоретол с молекулярной массой 994 Да, который ингибировал рекомбинантную фукоиданазу FFA 2 в концентрации 62 мкг/мл. Тип ингибирования для обоих ингибиторов необратимый.

Известно, что фукоиданы образуют с полифенолами трудноразделимые комплексы. Трудности с обнаружением продуцентов фукоидан гидролаз могут быть связаны с использованием в качестве субстратов фукоиданов, имеющих примесь полифенолов, играющих роль ингибиторов ферментативного процесса. По всей видимости, водоросль защищается от уничтожения, синтезируя ингибиторы ферментов морских животных и микроорганизмов, разрушающих ее целостность.

Работа выполнена при поддержке Гранта РФФИ 15-04-01004.

ОТ СИНТЕЗА ФЕРОМОНОВ НАСЕКОМЫХ ДО ПРЕПАРАТОВ

Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Н.М. Ишмуратова, Г.А. Толстиков

Уфимский Институт химии Российской академии наук, Уфа, Россия
450054, г. Уфа, проспект Октября, 71

В докладе будут обобщены результаты работ лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии РАН по направленному синтезу феромонов медоносной пчелы и насекомых-вредителей, созданию препаратов на их основе для пчеловодства и контроля численности вредоносных насекомых.

Феромоны насекомых – биологически активные вещества, выделяемые насекомыми в окружающую среду и специфически влияющие на поведение и физиологическое состояние других особей того же вида.

Поскольку, феромоны вырабатываются в организмах насекомых чаще всего в нанограммовых количествах, единственным путем их получения для практических целей является многостадийный (обычно 8-10 стадийный) химический синтез. При этом решаются обычные для направленного органического синтеза проблемы: доступность и дешевизна исходных соединений; хемо-, регио- и стереоселективность отдельных стадий; технологичность и высокие выходы. Причем особое внимание обращается на полное структурное и стереохимическое соответствие природному биорегулятору и чистоту синтетического феромона, которая должна быть не менее 98-99%. В свою очередь, несомненными достоинствами организуемого производства феромонов является наукоемкость и малокилограммовость (а иногда и малограммовость), что позволяет применять в синтезе феромонов обычное лабораторное оборудование без проблемы утилизации отходов и стоков.

В наших исследованиях по направленному синтезу феромонов насекомых были использованы субстраты с высоким синтетическим потенциалом синтетического (циклические и линейные олигомеры, соолигомеры и теломеры бутадиена и изопрена, 4-метилтетрагидропиран, ацетилен и его производные) и природного (*l*-ментол, α-(+)-пинен, (S)-(+)-дигидромирцен, Δ^3-карен, гераниол, цитраль) происхождения.

В результате, развито перспективное научное направление направленного синтеза низкомолекулярных биорегуляторов насекомых, включающее разработку технологичных методов получения большой группы универсальных блок-синтонов ациклического типа и осуществления на их основе оригинальных и экономичных схем синтеза феромонов более 60 видов насекомых – вредителей сельскохозяйственных культур и лесных древесных растений ацетогениновой, изопреноидной и макролидной структуры. Как итог, организовано широкомасштабное производство и внедрение запатентованных и сертифицированных феромонных препаратов «Армигаль» (до 1 млн. диспенсеров/год при норме расхода 6 штук/га) и «Кюнемон» (до 200 тыс. клеевых ловушек/год при норме расхода 1 ловушка/150 м^3) для регулирования численности хлопковой совки и мельничной огневки, соответственно.

С использованием теории феромонной коммуникации насекомых сформулировано и развито перспективное научное направление по созданию препаратов для пчеловодства на основе синтетически полученных метаболитов медоносных пчел [многофункционального феромона медоносной пчелы – 9-оксо-2*E*-деценовой кислоты – и основного компонента маточного молочка – 10-гидрокси-2*E*-деценовой кислоты], включающее разработку эффективных путей их синтеза, исследование фармакологической активности и методов применения.

ВЛИЯНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ФОТОФИЗИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ ХЛОРИНА e_6

И.В. Клименко[1], А.В. Лобанов[2]

[1]Институт биохимической физики Российской академии наук, Москва, Россия
119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4.
inna@deom.chph.ras.ru
[1]Институт химической физики Российской академии наук, Москва, Россия
119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4.
avlobanov@mail.ru

Метод фотодинамической терапии (ФДТ), используемый при консервативном лечении различных онкологических, офтальмологических и других заболеваний, основан на использовании специального химического агента – фотосенсибилизатора (ФС). Он накапливается в патологических клетках и при локальном воздействии облучения определенной длины волны, соответствующей максимуму поглощения ФС, способен генерировать синглетный кислород или кислородсодержащие свободные радикалы, что приводит к гибели опухолевых клеток.

Хлорин e_6 (Xe_6), являющийся производным хлорофилла, относится к группе фотосенсибилизаторов второго поколения. Это нетоксичный ФС, максимум поглощения которого находится в области 660 ± 5 нм, что соответствует области наибольшей оптической прозрачности для биологических тканей, а квантовый выход синглетного кислорода достигает 0.7 [1, 2].

Для Xe_6 характерны также высокая фотодинамическая активность при использовании малых доз. Большую роль в разработке соединений на основе хлорина сыграла доступность сырья, так как Xe_6 производится, например, из микроводоросли Spirulina platensis или листьев крапивы. Однако молекулы Xe_6 имеют тенденцию образовывать агрегаты в водных растворах, что значительно снижает его фотодинамическую активность. С целью оптимизации фотофизических и фармакологических свойств, а также создания новых лекарственных средств, применяемых при ФДТ, в данной работе определены спектрально-флуоресцентные характеристики различных супрамолекулярных систем на основе хлорина e_6 ($2 \cdot 10^{-5}$ М) и изучено влияние различных вспомогательных веществ, таких как поли-N-винилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ), бычий сывороточный альбумин (БСА), хитозан, Тритон Х-100 (ТХ-100) на спектральные характеристики супрамолекулярных систем. Выбор данных вспомогательных соединений объясняется тем, что они широко распространены в качестве биологически совместимых веществ, применяемых как часть фармакологических препаратов.

Полученный в данном эксперименте спектр оптического поглощения водного раствора Xe_6 практически совпадает с данными по оптическому поглощению Xe_6, представленными в литературе [3-5]. Он характеризуется наличием высокоинтенсивной полосы *Соре* с максимумом λ = 403 нм, характерным для всех порфиринов [6], а также наличием менее интенсивных полос в области λ = 450-750 нм, которая включает плато в интервале длин волн λ = 450-615 нм с небольшими пиками в области 504 нм, 533 нм и 599 нм, а также явно выраженный пик *Q-полосы* с λ = 653 нм.

Полученные данные максимумов поглощения таких супрамолекулярных систем, как Xe_6-ПВП (663 нм), Xe_6-ТХ-100 (665 нм), Xe_6-БСА (666 нм) в области *Q-полосы* свидетельствуют о дезагрегации молекул хлорина e_6 в данных системах и образовании комплексов. Появление полосы молекулярного комплекса порфирина при 615 нм в системах с ТХ-100, БСА и ПВП также является подтверждением этого. Что касается системы Xe_6-ПЭГ, исчезновение поглощения в области 680-700 нм, характерного для агрегатов

порфиринов, также является подтверждением их разрушения и перехода сенсибилизатора в молекулярные ассоциаты, а в дальнейшем, возможно, и молекулярные комплексы.

Характерной особенностью спектров флуоресценции супрамолекулярных систем было их перекрывание с *Q-полосой* спектра поглощения, что позволяет рассматривать образовавшиеся молекулярные ассоциаты и комплексы в качестве доноров энергии фотовозбуждения для молекул Xe_6. Обнаружено, что добавление в водный раствор хлорина e_6 всех исследуемых вспомогательных веществ приводит к увеличению интенсивности флуоресценции Xe_6. Наибольшее увеличение интенсивности флуоресценции наблюдается при добавлении в раствор Xe_6 поли-*N*-винилпирролидона.

Полученные из спектров флуоресценции значения квантового выхода флуоресценции φ_k (в качестве эталона была взята свободная форма красителя в отсутствие фермента с φ_0 = 0.15) для систем Xe_6-ПВП (φ_k = 0.164), Xe_6-БСА (φ_k = 0.155) и Xe_6-ПЭГ (φ_k = 0.16) согласуется с данными по спектрам поглощения и подтверждает гипотезу о последовательном разрушении агрегатов Xe_6 и появлении фракции дезагрегированных молекул Xe_6. При этом степень разрушения агрегатов в водной среде различна в присутствии разных вспомогательных веществ. Что касается системы Xe_6-ТХ-100, низкое значение φ_k = 0.12, возможно, связано с частичной агрегацией красителя и образованием комплекса другого типа, характеризуемого низким квантовым выходом флуоресценции. Система Xe_6-хитозан характеризуется агрегацией красителя в растворе, что уменьшает фотохимическую активность фотосенсибилизатора.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о перспективности метода управляемой агрегации фотосенсибилизаторов в составе супрамолекулярных комплексов для создания лекарственных препаратов с прогнозированной фотодинамической активностью.

Литература

1. М.В.Пархоц, В.А.Галиевский, А.С. Сташевский и др. *Оптика и спектр.* **2009,** *107* (6), 1026-1032.
2. С.В.Шляхтин, Т.В. Трухачева. *Вестник фарм.* **2010**, *2* (48)*,* 87-106
3. Э.А.Генина. Методы биофотоники: Фототерапия. Саратов: Новый ветер, **2012**. 119 с.
4. А.К.Вишератина А.О. Орлова, В.Г. Маслов и др. *Оптич. Журн.* **2015**, *82*, (11), 30-35.
5. Е.В.Пиняскина. *Известия ДГПУ*. **2010**, *1*, 60-67
6. Г.П.Гуринович, А.И.Севченко, К.Н.Соловьев. *Спектроскопия хлорофилла и родственных соединений*. Минск: Наука и техника, **1978**. 517 с.

АЛКИЛИРОВАННЫЕ А-СЕКОТРИТЕРПЕНОИДЫ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АГЕНТОВ

А.В. Конышева, В.О. Небогатиков, И.А. Толмачева, В.В. Гришко

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук (ИТХ УрО РАН), Пермь, Россия, 614013, Россия, Пермь, ул. Академика Королева, 3.
Pereslavceva89@mail.ru

Продуцируемые растениями полициклические тритерпеноиды и их полусинтетические производные широко используются в разработке новых терапевтически перспективных агентов. В медицинской химии для повышения уровня биологической активности нативных тритерпеноидов, наряду с успешно реализуемым направлением по функционализации реакционно-активных заместителей тритерпеноидов, широкое развитие получили работы по модификации тритерпенового скелета, приводящие к фрагментации, сужению или расширению циклов углеродного остова тритерпеноидов [1-4].

Доступный пентациклический тритерпеноид бетулин, извлекаемый в больших количествах из бересты повсеместно распространенной березы, можно рассматривать как один из наиболее значимых источников полусинтетических А-секотритерпеноидов [5]. Нами на основе бетулина предложены альтернативные методы синтеза С-3 алкилированных 2,3-секотритерпеноидов лупанового и олеананового типа (схемы 1, 2).

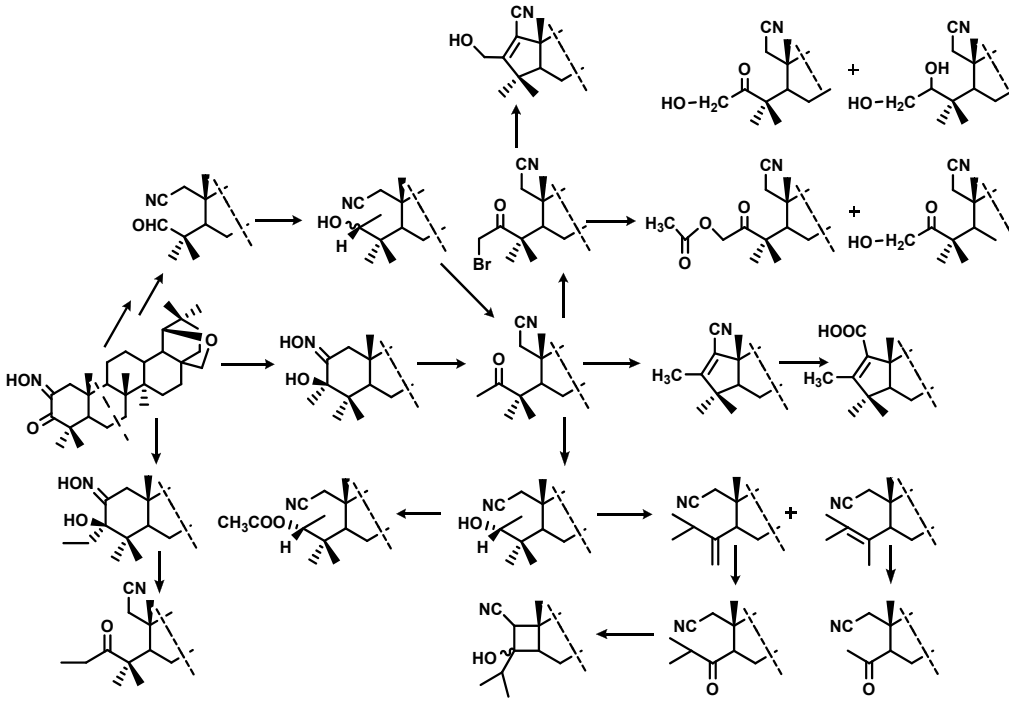


Схема 1.

В результате селективной функционализации 2,3-секотритерпеновых метилкетонов получен спектр производных с модифицированными С 2/3, С 28/30 и С 31 углеродными центрами.

В условиях основного катализа реакцией внутримолекулярной региоселективной оксонитрильной циклизации 2,3-секометилкетонов получена серия тритерпеновых производных с фрагментом α,β-алкен-нитрила в пятичленном кольце А. Исследована реакционная активность нитрильной группы А-пентациклических α,β-алкен-нитрилов в условиях основного гидролиза и региоселективного восстановления.

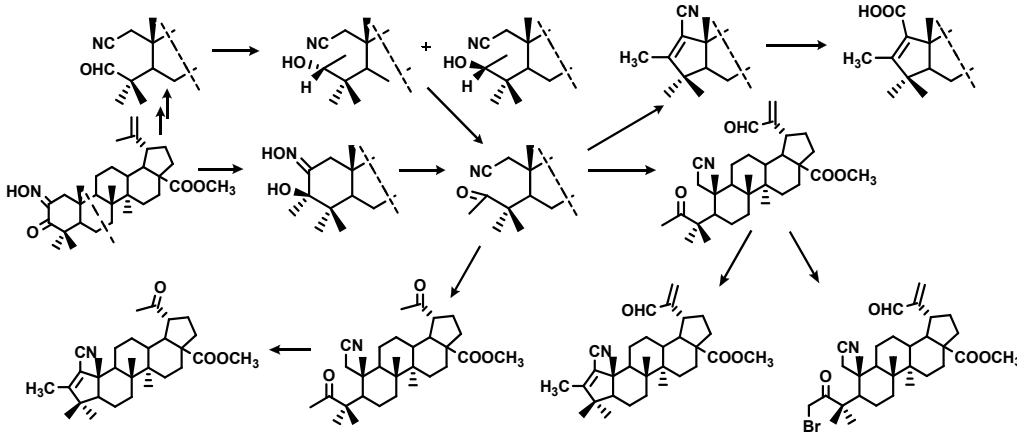


Схема 2.

По данным скринирования противовирусной активности, среди продуктов синтеза в качестве наиболее перспективного соединения отобран 3-метил-1-циано-19β,28-эпокси-2,3-секо-2-нор-18αH-олеан-3-он, сочетающий ингибирующую активность в отношении вируса герпеса простого I типа и ВИЧ-1 (EC_{50} 21.1 и 7.2 мкг/мл соответственно).

В результате исследования цитотоксических свойств полусинтетических тритерпеноидов показано влияние модифицированного изопропилиденового фрагмента на уровень цитотоксичности, проявляемой А-секо- и А-пентациклическими производными. В качестве активного агента отобран метиловый эфир 31-бром-3-метилен-3-оксо-1-циано-2,3-секо-2-норлуп-20(29)-ен-30-аль-28-овой кислоты, цитотоксичность (IC_{50}) которого в отношении линий лорингиальной HEp2 и колоректальной HCT 116 карцином, меланомы MS и рабдомиосаркомы RD TE32 составила 3.4-10.3 мкМ, при индексе селективности (IS) 9-27. По данным Annexin V-FITC теста, анализа активности каспаз и морфологических изменений в митохондриях и ядрах опухолевых клеток, механизм цитотоксического действия данного соединения обусловлен индукцией каспаза-8-зависимого апоптоза (программируемая смерть клеток) по митохондриально-независимому пути.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 16-13-10245.

Литература

1. J.-L. Ríos. *J. Ethnopharmacol.*, **2010**, *128*, 1-14.
2. D.J. Newman, G.M. Cragg. *J. Nat. Prod.*, **2012**, *75*, 311-335.
3. V.V. Grishko, I.A. Tolmacheva, A.V. Pereslavtseva. *Chem. Nat. Compd.*, **2015**, *51*, 1-21.
4. R. Csuk, A. Niesen-Barthel, R. Schafer, A. Barthel, A. Al-Harrasi. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *92*, 700-711.
5. A.V. Shernyukov, N.F. Salakhutdinov, G.A. Tolstikov. *Russ. Chem. Bull.*, **2013**, *62*, 878-895.

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ УГЛЕВОДОВ - ОСНОВА ДИЗАЙНА АКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИНГРЕДИЕНТОВ

Я.А. Костыро, В.В. Костыро

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, г. Иркутск
e-mail: yanakos@irioch.irk.ru

В настоящее время в медицинской практике широко применяются активные фармацевтические ингредиенты на основе углеводов и их производных. Это препараты для лечения и диагностики различных заболеваний на основе фармацевтических субстанций глюкозы, фтордезоксиглюкозы, лактозы, сахарозы, ксилитола, сорбитола, маннитола, икодекстрина, декстранов различной молекулярной массы, крахмала, гидроксиэтилкрахмала, различных производных целлюлозы, глюкозамина, хондроитин сульфата, гепарина и т.д.

Современные возможности тонкого органического синтеза позволяют получить различные производные природных углеводов с заданной структурой и фармакологическими свойствами.

Так, в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН на основе основного водорастворимого полисахарида лиственницы сибирской (*Larix sibirica Ledeb.*) арабиногалактана методом химической модификации (сульфатирования) получена фармацевтическая субстанция «Агсулар®», обладающая гиполипидемической и антикоагулянтной активностью [1, 2].

Предпосылкой для ее получения стала задача разработки на основе возобновляемого сырья оригинального полусинтетического гепариноида, обладающего высокой биологической доступностью при пероральном применении и высокотехнологичного при производстве.

Субстанция «Агсулар®» представляет собой сульфатированное производное арабиногалактана в виде калиевой соли, в котором сульфатные группы находятся при С-2 и С-4 углеродных атомах основной галактановой цепи и при С-6 углеродном атоме концевых остатков галактозы основной и боковой цепей полисахарида [3].

Разработанная технология получения субстанции «Агсулар®» фармацевтического качества является безопасной и высокотехнологичной [4], полностью соответствующей принципам «зеленой химии» и требованиям Правил надлежащей производственной практики (GMP) [5].

Субстанция «Агсулар®» может быть использована в качестве активного фармацевтического ингредиента при получении различных лекарственных форм широкого спектра действия для профилактики и лечения социально-значимых заболеваний таких, как атеросклеротическое повреждение кровеносных сосудов, пред- и тромботические состояния, хроническая венозная недостаточность.

На ее основе разработаны пероральные лекарственные формы в виде таблеток, покрытых оболочкой, и капсул, по эффективности не уступающие мировым стандартам: препарату «Вессел Дуэ Ф®» (сулодексид, Alfa-Wassermann S.p.A., Italy: капсулы 250 ЛЕ) (антикоагулянтная и антитромботическая активность) и препарату «Зокор®» (симвастатин, «Merck Sharp & Dohme», Нидерланды: таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг») (гиполипидемическая и антиатерогенная активность) и предназначенные для профилактики и лечения атеросклероза [6].

Для профилактики и лечения хронической венозной недостаточности на основе субстанции «Агсулар®» разработаны мягкие лекарственные формы для наружного применения системного и топического действия в виде гидрофильного геля и ректальных капсул [7]. Фармакологическими экспериментами на моделях сосудистой патологии было показано выраженное венопротекторное действие, в механизме которого ведущую роль играет противовоспалительная активность, уменьшение проницаемости сосудов и повышение тонуса их стенок на уровне официнальных препаратов: «Лиотон®» (Берлин-

Хеми/Менарини Фарма ГмбХ, Германия: гель 1000 МЕ/г), «Троксевазин®» (Балканфарма – Троян А.Д., Болгария: гель 2%) и «Нигепан®» (ОАО «Нижфарм», Россия: суппозитории) [8].

В настоящее время проводятся исследования по фармацевтической разработке парентеральных лекарственных форм для профилактики и лечения пред- и тромботических состояний, где в качестве основного активного фармацевтического ингредиента будет использована субстанция «Агсулар®».

Работа выполнена при финансовой поддержке Российской академии наук (программ фундаментальных исследований Президиума РАН № 5 «Фундаментальные науки – медицине» (2009-2014 гг.) и № 30 "Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий" (2016-2017 гг.)).

Литература

1. Я.А.Костыро, В.К.Станкевич, Б.А.Трофимов. *Пат. РФ* № 2532915 (2014). Бюл. изобр. **2014**. № 32.
2. Свидетельство на товарный знак «Агсулар®» № 398618 от 19.01.2010 г.
3. Я.А.Костыро. *Разработка технологии получения, исследование свойств сульфатированного арабиногалактана и создание таблетированной лекарственной формы препарата антикоагулянтного и гиполипидемического действия*. Автореф. дис. канд. фарм. наук. М, **2008**. 23 с.
4. Я.А.Костыро, В.К.Станкевич. *Изв. АН. Сер. хим*. **2015**, (7), 1576-1580.
5. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52249-2009 "Правила производства и контроля качества лекарственных средств".
6. Я.А.Костыро, К.В.Алексеев, В.К.Станкевич, Б.А.Трофимов. *Пат. РФ* № 2468789 (2012) Бюл. изобр. **2012**. № 34.
7. Я.А.Костыро, В.В.Костыро, К.В.Алексеев, С.А.Лепехова, И.А.Шурыгина, В.К.Станкевич, Б.А.Трофимов. *Пат. РФ* № 2541808 (2015). Бюл. изобр. **2015**. № 5.
8. В.В.Костыро, Я.А.Костыро, С.А.Лепехова, И.В.Бабушкина, И.А.Шурыгина, В.К. Станкевич, Б.А.Трофимов. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. **2013**, *89* (1), 106-110.

ТОРРЕФИКАЦИЯ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ПРЕДОБРАБОТКИ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Л.В. Козлова[1,2], С.А. Пушкин[2], А.А. Макаров[2], А.Н. Грачев[2], Т.А. Горшкова[1]

[1]Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра Российской академии наук, Казань, Россия, 420111, Россия, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31.

[2]Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия 420015, Россия, г. Казань, ул. К.Маркса, д. 68. E-mail: bbinb@bk.ru

Ежегодный объем лесозаготовки в России оценивается в 180 млн. м^3, примерно такой же объем остается в лесу при рубках в виде отходов лесозаготовки. Еще примерно 70 млн. м^3 составляют отходы деревообработки. Таким образом, количество не используемого лигноцеллюлозного сырья огромно. Однако коммерческое применение этого ресурса сталкивается с рядом характерных проблем, к числу которых относятся неравномерность химического и гранулометрического составов, низкая энергетическая и насыпная плотности, биоразлагаемость и рассредоточенность по территории. По крайней мере, часть из этих проблем может быть решена за счет местной предобработки растительного сырья, например его торрефикации. Торрефикация представляет собой вид мягкого пиролиза. В ходе технологического процесса растительное сырье подвергается кратковременному (30 мин – час) нагреву в инертной среде до 200-300°C. В результате лигно-целлюлозная биомасса становится более однородной и энергоемкой, требует меньших энергозатрат на измельчение, приобретает биостабильность и гидрофобность. Тем не менее, состав исходного сырья все же сказывается на свойствах конечного продукта.

Мы сравнивали эффекты, оказываемые торрефикацией на древесину мягкой (сосна) и твердой (береза) пород деревьев, основные различия между которыми заключаются в строении гемицеллюлоз и лигнина. Основные различия наблюдались между образцами древесины, торрефицированными при 225 и 250°C. В первую очередь их обуславливало поведение углеводных компонентов растительного сырья. Моносахаридный анализ выявил снижение содержания детектируемой ксилозы с 26 (в исходном образце) до 1% (250°C) от массы образца в березе и с 11 до 1% в сосне. Маннаны были более устойчивы к термохимической деградации, чем ксиланы. Сопоставление данных ВЭАОЖХ, ГПХ, термогравиметрического анализа и ИК-спектроскопии выявило, что молекулы гемицеллюлоз модифицируются в ходе торрефикации при 225-250°C, но не удаляются из образца. Именно эти модификации могут быть причиной значительного изменения свойств древесины, которые были более выражены у твердой породы. Относительное содержание ароматических структур повышается в результате торрефикации – эффект отчасти обусловленный конденсацией термически модифицированных моносахаридных остатков.

Индекс кристалличности целлюлозы возрастал в торрефицированных образцах. В то же время общее содержание целлюлозы снижалось в ходе торрефикации уже при 200°C в обоих видах древесины, однако у березы оно сохранялось на том же уровне и в результате термообработки при 250°C, тогда как у сосны в этих условиях снижалось до 5% от массы образца. Торрефикация при 300°C делала образцы обеих пород древесины сходными.

Различные виды торрефицированных материалов могут использоваться при создании биокомпозитов в качестве наполнителей. Одним из существенных ограничений применения растительного сырья в этой области является его гидрофильность. Для преодоления этой трудности зачастую используется химическая модификация уже размолотого сырья, что удорожает технологию. Торрефикация уже при 200°C снижала гидрофильность древесины обеих пород. С использованием наполнителей из исходной и торрефицированной древесной муки были созданы композиты с полипропиленом. В докладе будет представлены так же результаты исследований водопоглащающей способности, механических и реологических свойств полученных древесно-полимерных композитов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Республики Татарстан в рамках научного проекта № 15-44-02606, а так же при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-2584.2017.4.

СУЛЬФАТИРОВАННЫЕ ПОЛИСАХАРИДЫ И ПИГМЕНТЫ КРАСНОЙ ВОДОРОСЛИ *MASTOCARPUS PACIFICUS*

А.О. Кравченко, В.П. Глазунов, И.М. Ермак

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток, Россия
690022, Россия, г. Владивосток, проспект 100 лет Владивостоку, 159
kravchenko_25.89@mail.ru

Сульфатированные полисахариды – агар и каррагинан – основные структурные компоненты красных водорослей, которые благодаря физико-химическим свойствам и разнообразной биологической активности находят широкое применение в биотехнологии, медицинской и фармацевтической промышленности. В основе структуры этих полисахаридов лежит повторяющееся дисахаридное звено, состоящее из остатков D-галактозы и ее производных, соединенных регулярно чередующимися β-(1→4) и α-(1→3) гликозидными связями. Структурное разнообразие этих полисахаридов обусловлено тем, что 4-О-замещенный моносахаридный остаток может быть представлен как галактозой, так и ее 3,6-ангидропроизводным, находящимся в L-форме в случае агара и в D-форме в случае каррагинана.

Наряду с полисахаридами, красные водоросли содержат пигменты – фикобилипротеины (ФБП) (фикоэритрин (ФЭ), фикоцианин (ФЦ) и аллофикоцианин (АФЦ)), представляющие собой высокомолекулярные комплексные соединения, в которых хромофорная группа пигмента ковалентно связана с остатком цистеина водорастворимого белка. ФБП обладают яркой окраской и интенсивной флуоресценцией, что определяет их использование в иммунофлуоресцентной диагностике, пищевой и косметической промышленности.

Перспективы использования ФБП и полисахаридов в различных областях промышленности и медицины обуславливают необходимость разработки методов их комплексного извлечения с максимальным выходом, что позволило бы рационально использовать природные ресурсы и сократить количество отходов производства.

Данная работа посвящена изучению пигментного и полисахаридного состава водоросли *Mastocarpus pacificus* (*Phyllophoraceae*). Эта водоросль обитает вдоль всего побережья российского Дальнего Востока, вегетирует в течение года и может представлять новый возобновляемый источник полисахаридов и пигментов. Анализ пигментного состава и структуры полисахаридов этой водоросли до настоящего времени не проводился.

Водоросли *Mastocarpus pacificus*, представленные гаметофитом, были собраны в июле 2015 г. Ранее на примере водоросли *Ahnfeltiopsis flabelliformis* (*Phyllophoraceae*) были подобраны наиболее эффективные условия последовательного выделения пигментов и полисахаридов, согласно которым преимущественным экстрагентом для выделения пигментов был раствор $NaNO_3$. В соответствии с этими данными для выделения пигментов и полисахаридов из *Mastocarpus pacificus* последовательно проводили обработку водоросли 0,1 М фосфатным буфером или 1,5% $NaNO_3$ при 20°С, а затем водой при 80°С.

Идентификацию пигментов в полученных растворах проводили спектральным методом анализа по максимумам поглощения, характерным для ФЭ в области 565 нм, ФЦ – 615 нм и АФЦ – 650 нм. Содержание фикобилинов рассчитывали по формулам Розенберга. В соответствии с полученными данными ФЭ является основным фикобилипротеином и по содержанию превосходит количество ФЦ и АФЦ. При этом экстракция ФБП 1.5% $NaNO_3$ позволяет увеличить выход ФЭ в 2 раза при неизменном уровне остальных пигментов по сравнению с экстракцией пигментов 0,1 М фосфатным буфером. Выход полисахарида незначительно зависит от способа выделения ФБП, причем увеличение его выхода наблюдается при экстракции пигментов 1,5% $NaNO_3$. Основными моносахаридами выделенных полисахаридов являются галактоза и 3,6-ангидрогалактоза. Содержание галактозы было достаточно высоким (42-44%) независимо способа выделения пигментов.

Помимо основных моносахаридов, в полисахаридах также присутствуют в незначительных количествах глюкоза и ксилоза. Молярное соотношение AnGal : Gal указывает на то, что выделенные полисахариды имеют довольно регулярную структуру. Согласно ИКС полисахариды представляют собой в основном каппа-каррагинан, а также содержат звенья йота-каррагинана и остатки несульфатированной галактозы. Замена водной экстракции полисахаридов на щелочную не изменяет структуру выделенного полимера, что подтверждено данными химического анализа и ИКС и может свидетельствовать в пользу регулярной структуры полисахарида, в полимерной цепи которого отсутствуют биосинтетические предшественники каррагинанов.

Работа поддержана грантом ДВО РАН (№ 15-I-5-003).

СВОЙСТВА ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА ИЗ МОРСКИХ ГИДРОБИОНТОВ

Ю.А. Кучина, В.Ю. Новиков, С.Р. Деркач, И.Н. Коновалова, Н.В. Долгопятова

ФГБОУ ВО «Мурманский государственный технический университет», 183010 г. Мурманск, ул. Спортивная, 13. E-mail: office@mstu.edu.ru

Природный полисахарид хондроитина сульфат (ХС) входит в состав многих лекарственных препаратов, применяемых при заболеваниях суставов, оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие, является хондропротектором, способствует активной регенерации хрящевой ткани. Макромолекулы ХС состоят из чередующихся мономерных звеньев сульфатированного N-ацетил-*D*-галактозамина и *D*-глюкуроновой кислоты.

Современные методы получения хондроитина сульфатов представляют собой многостадийные процессы экстракции. По описанным в литературе технологиям основные стадии получения хондроитина сульфата включают обезжиривание сырья, щелочной и ферментативный гидролиз, выделение хондроитина сульфата из раствора, дополнительную очистку препарата, сушку. В работе использовали технологию выделения ХС, предложенную в работе [1], которая предусматривает использование ферментных препаратов.

Для ферментативного гидролиза использовали ферментные препараты панкреатин, гепатопанкреатин и протосубтилин. Выделение хондроитина сульфата из гидролизата проводили методом осаждения при добавлении к нему избытка осадителя – этанола. ХС отделяли от раствора и сушили при температуре не выше 55 °С до постоянной массы. Полученный ХС представляет собой мелкодисперсный порошок светло-серого цвета, с содержанием влаги не более 5 % масс. Идентификацию полученных образцов хондроитина сульфата проводили методом ИК-спектроскопии [2,3]. Среднемассовую молекулярную массу определяли нефелометрическим методом и с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Термический анализ ХС проводили на приборе термического анализа Diamond TG/DTA Perkin Elmer.

Качество полученного хондроитина сульфата определяется, в частности, величиной молекулярной массы, которая влияет на растворимость. ХС по литературным данным имеет молекулярную массу от 50 до 100 кДа. Низкомолекулярный хондроитина сульфат по данным исследований обладает более высокой растворимостью, чем высокомолекулярный. В таблице приведены молекулярная масса и растворимость образцов ХС, осажденных из гидролизатов, полученных под действием различных ферментных препаратов. Среднемассовая молекулярная масса образцов хондроитина сульфатов, не превышает 75 кДа, что соответствует литературным данным. Хондроитина сульфат, осажденный из гидролизата, полученного под действием гепатопанкреатина, характеризуется более низкой среднемассовой молекулярной массой, чем хондроитина сульфаты, полученные в присутствии панкреатина и протосубтилина. Этот же образец имеет более высокую растворимость.

Таблица. Среднемассовая молекулярная масса и растворимость образцов ХС.

Ферментный препарат, используемый при выделении ХС	Молекулярная масса (M_w), кДА	Растворимость (S), мг/мл			
		дист. вода	0.15 н NaCl	0.1н $NaHCO_3$	0.1н NaOH
панкреатин	68 ± 4	7.2 ± 0,2	8.5 ± 0,1	9.0 ± 0,1	9.6 ± 0,1
гепатопанкреатин	37 ± 3	8.0 ± 0,2	9.0 ± 0,1	9.5 ± 0,1	9.8 ± 0,1
протосубтилин	50 ± 2	7.5 ± 2	9.0 ± 0,1	9.3 ± 0,1	9.6 ± 0,1

Результаты изучения термических свойств ХС показали, что потеря массы хондроитина сульфата при термическом разрушении происходит в интервале температур от 40 до 600°С в несколько этапов (рис. 1).

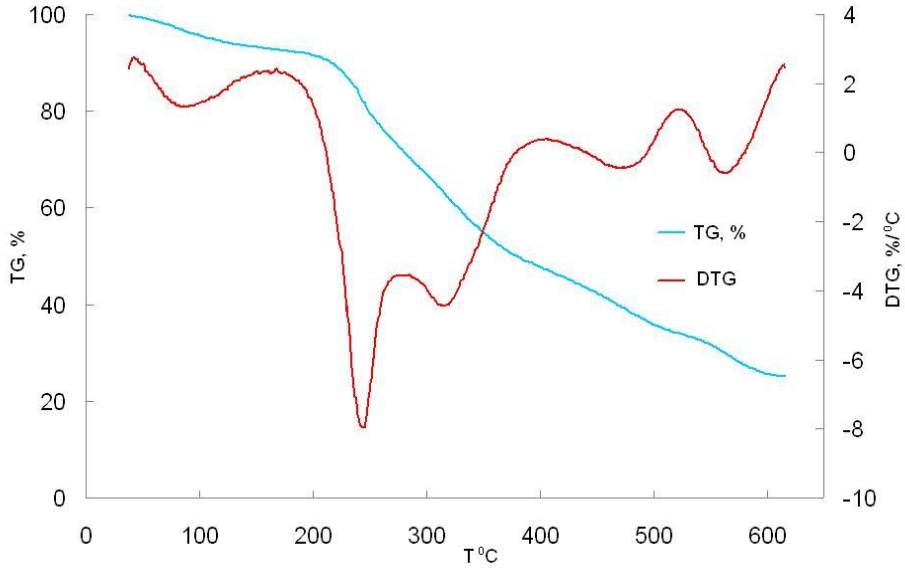


Рис 1. Термогравиметрические (TG) и дифференциальные термогравиметрические кривые (DTG) хондроитина сульфата, полученного из хрящевой ткани северного ската.

На дифференциальных термогравиметрических кривых имеются температуры, соответствующие наибольшей скорости потери массы: 68-109 °С , 237-244 °С, 320-327 °С, и 523-560°С. При нагревании образцов ХС до 523-560°С развивается термоокислительная деструкция, приводящая к потере массы до 75-85%.

Получен хондроитина сульфат из хрящевой ткани северного ската с использованием различных ферментов. Молекулярная масса и растворимость ХС зависит от природы ферментного препарата. Температура, при которой скорость термической деструкции ХС максимальна, составляет 237-244 °С.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного фонда (проект № 16-16-00076).

Литература

1. Salmon-origin chondroitin sulfate: patent US 20030162744, МПК A61K 031/737, C08B 037/00 / M.Takai, H.Kono; заявитель и патентообладатель M. Takai, H. Kono - № 220539; заявл. 17.12.2002; опубл. 28.08.2003.

2. В.Б.Крылов, А.А.Грачев, Н.Е.Устюжанина, Н.А.Ушакова, М.Е.Преображенская, Н.И. Козлова, М.Н.Порцель, И.Н.Коновалова, В.Ю.Новиков, Х.Х.Зиеберт, А.С.Шашков, Н.Э. Нифантьев. *Изв. АН. Сер. хим*. **2011**, (4), 731-738.

3. В.Ю.Новиков, Н.В.Долгопятова, И.Н.Коновалова, Ю.А.Кучина. *Изв. вузов. Химия и хим. технол*. **2017**, *60* (2), 60-66.

IN VITRO ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАМИНАРАНОВ ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫХ БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ И ИХ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

О.С. Маляренко[1], С.И. Иванникова[2], Р.В. Усольцева[1], Т.Н. Звягинцева[1], С.П. Ермакова[1]

[1]Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН
690022, Россия, г. Владивосток, проспект 100-летия Владивостоку 159
[2]Дальневосточный федеральный университет
690091, Россия, г. Владивосток, ул. Суханова, 8
vishchuk87@gmail.com

Создание новых высокоэффективных биологически активных препаратов на основе веществ природного происхождения является актуальным. Бурые водоросли наряду с другими полисахаридами, содержат ламинараны (1,3;1,6-β-*D*-глюканы), обладающие антибактериальным, радиопротекторным и иммуномодулирующим действием [1, 2]. Исследование противоопухолевой активности ламинаранов находится на начальном этапе [3]. В настоящее время одним из распространенных способов получения новых веществ с усиленным биологическим действием является химическая модификация уже известных и испытанных соединений.

Целью данной работы является выделение ламинаранов из бурых водорослей *Saccharina cichorioides* и *Fucus evanescens*, получение их сульфатированных производных и определение влияния полисахаридов на пролиферацию, формирование колоний и миграцию раковых клеток человека *in vitro*.

Ламинараны были выделены из бурых водорослей *S. cichorioides* и *F. evanescens* с помощью методов экстракции, анионообменной, гидрофобной хроматографии и структурно охарактеризованы с использованием физико-химических методов анализа, в том числе и 1D, 2D ЯМР-спектроскопии.

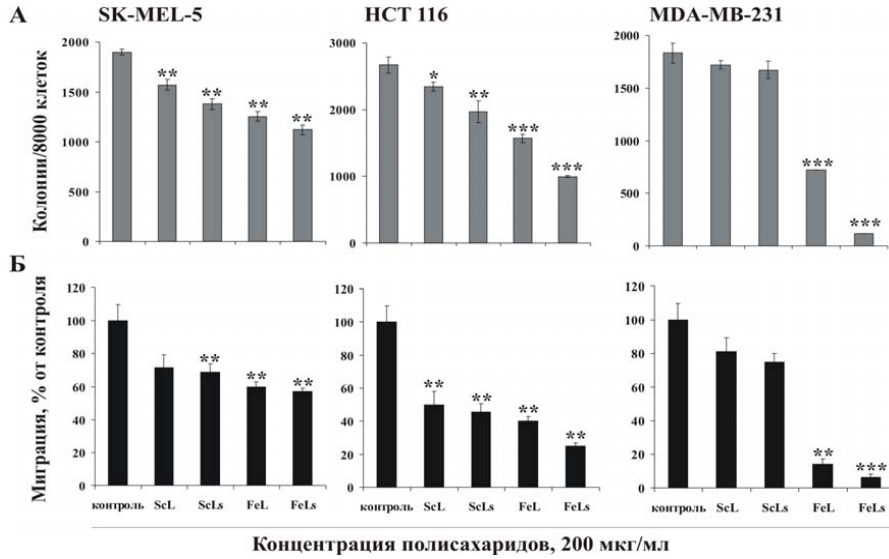


Рис. 1. Действие ламинаранов (ScLи FeL) из бурых водорослей *S. cichorioides* и *F. Evanescens* и их сульфатированных производных (ScLs и FeLs) на **(А)** формирование колоний и **(Б)** миграцию клеток меланомы SK-MEL-5, карциномы толстого кишечника HCT 116 и молочной железы человека MDA-MB-231.

Показано, что ламинаран из *S. cichorioides* состоит из остатков 1,3-β-*D*-глюкопиранозы с ответвлениями в виде глюкозы по С6, соотношение 1,3:1,6 связей составляет 9:1. Ламинаран из *F. evanescens* содержит 1,3- и 1,6-связанные остатки β-*D*-глюкозы в составе главной цепи, соотношение 1,3:1,6 связей составляет 4 : 1. Ответвления по С6 представлены как в виде глюкозы, так и в виде гентиобиозы.

Проведено сульфатирование природных ламинаранов из *S. cichorioides* (ScLs) и *F. evanescens* (FeLs), степень сульфатирования ScLs составила 42 %, а FeLs – 50 %. Определено, что у сульфатированных производных ламинаранов сульфатные группы находятся при С2, С6 атомов углерода глюкозы в основной и боковой цепях. Сульфаты при С4 находятся только у атомов углерода глюкозы в основной цепи. Длинные боковые цепи и не восстанавливающие концы ламинарана из *F. evanescens* также были сульфатированы в различных положениях.

Установлено, что исследуемые полисахариды не проявляют цитотоксического действия по отношению к клеткам меланомы, карциномы толстого кишечника и молочной железы человека в концентрациях до 800 мкг/мл, но эффективно ингибируют формирование колоний раковых клеток в различной степени в мягком агаре (рис. 1А). Спомощью модели «царапины» *in vitro* показано, что наибольшей ингибирующей активностью обладает природный (FeL) и сульфатированный (FeLs) ламинараны из *F. evanescens* (рис. 1Б).

С помощью метода зимографии показано, что сульфатированный ламинаран из *F. evanescens* эффективно предотвращает миграцию клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231 через ингибирование активности матриксных металлопротеиназ (ММП-2,ММП-9) (рис. 2).

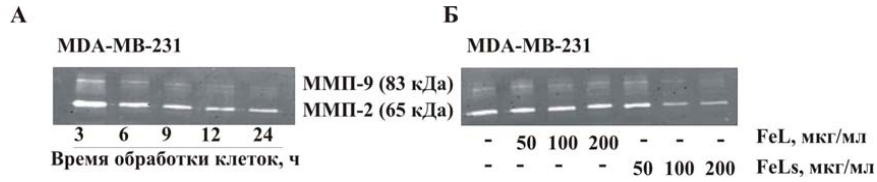


Рис. 2. А) Активация ММП-2 и ММП-9 в клетках рака молочной железы человека MDA-MB-231. **Б)** Действие ламинарана (FeL) из бурой водоросли *F. evanescens* и его сульфатированного производного (FeLs) на активность ММП-2 и ММП-9 в клетках MDA-MB-231.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 16-14-10131.

Литература

1. M.F.Raposo, A.B.Morais, R.M.Morais. *Mar. Drugs*. **2015**, *13*, 2967-3028.
2. S.U.Kadam, B.K.Tiwari, C.P.O'Donnell. *Int. J. Food Sci Technol*. **2015**, *50*, 24-31.
3. Y.B.Ji, C.F.Ji, H.Zhang. *Molecules*. **2012**, *17*, 9947-9960.

МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, СТРУКТУРА И БИОАДГЕЗИЯ ПЕКТИНОВОГО ГИДРОГЕЛЯ

П.А. Марков[1], Н.С. Крачковский[1], Е.А. Мартинсон[2]

[1] ФГБУН Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН,
167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д.50.
[2] ФГБОУ ВО Вятский государственный университет,
610000, Россия, г. Киров, ул. Московская, д. 36
p.a.markov@mail.ru

Работа проведена с целью оценки влияния строения микрорельефа поверхности и механических свойств пектинового гидрогеля на его адгезивные свойства в отношении серозной оболочки брюшины и органов брюшной полости, макрофагов и белков плазмы крови.

В исследовании использованы пектиновые гидрогели, приготовленные из 1, 2 и 4% растворов пектина (AU701, Herbstreith & Fox, Germany). Желирование пектинов проводили ионотропным методом с использованием 1М раствора хлорида кальция. Механические свойства гидрогелей определяли на анализаторе текстуры TA. XT plus (Stable Micro Systems, UK). Характеристику микрорельефа проводили с использованием сканирующей (JEOL, JSM 6510 LV, USA) и атомно-силовой микроскопии (NTegra, NT-MDT, Russia).

Установлено, что прочность и упругость гидрогеля, шероховатость профиля поверхности увеличивается с увеличением концентрации пектина в геле. Выявлено, что гидрогели приготовленные из 1% раствора пектина обладают слабой адгезией к серозной оболочке брюшины и органов брюшной полости мышей; в минимальном количестве адгезируют на своей поверхности белки плазмы крови и макрофаги (J774). Гидрогели из 2 и 4% растворов пектина обладают сопоставимой силой адгезии к серозной оболочке и в равной степени адсорбируют белки плазмы крови. Количество макрофагов адгезированных на гидрогеле из 4% раствора пектина в два раза превышает число макрофагов на геле из 2% раствора пектина. При соинкубировании с фибробластами (NIH3T3) все гидрогели показали низкую цитотоксичность. Выявлено, что пектиновые гидрогели являются биодеградируемыми, продолжительность биодеструкции в фосфатно-буферном растворе и в питательной среде ДМЕМ увеличивается с повышением прочности гидрогеля. Механические характеристики пектиновых гидрогелей сопоставимы с механическими свойствами мягких тканей человека.

Таким образом, установлено, что количество адгезированных макрофагов на поверхности пектинового гидрогеля увеличивается с увеличением его прочности и упругости, шероховатость профиля поверхности гидрогеля не влияет на адгезию макрофагов. Адгезия к серозной оболочке и адсорбция белков плазмы крови зависит от концентрации пектина в гидрогеле и не зависит от структуры микрорельефа поверхности и механических свойств пектинового гидрогеля.

Работа выполнена при поддержке программы Уральского Отделения РАН, проект № 15-3-4-38.

РАМНОГАЛАКТУРОНАН I ВОЛОКОН ЛЬНА: СТРУКТРНЫЙ АНАЛИЗ ГЕЛЕОБРАЗОВАТЕЛЯ НОВОГО ТИПА

П.В. Микшина, А.А. Петрова, О.Н. Макшакова, Ю.Ф. Зуев, Т.А. Горшкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН, 420111, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31
p.mikshina@gmail.com

Рамногалактуронаны I – сложные, крайне вариабельные по структуре и свойствам пектиновые полисахариды, широко представленные в различных источниках. Объединение рамногалактуронановI в одну группу полисахаридов основано на наличии у них остова из повторяющихся димеров [→4)-α-*D*-Gal*p*A-(1→2)-α-*L*-Rha*p*(1→]. Зачастую эти полисахариды входят в состав пектинового комплекса, где в структуре остова присутствуют включения из гомогалактуронанана; выделение этих полисахаридов из таких комплексов в чистом виде основано на их разрушении с помощью пектиназ. Желатинозные волокна льна – источник чистого рамногалактуронана I, выделяемого после полного разрушения микрофибрилл целлюлозы без действия ферментов [1, 2]. Боковые цепи этого полисахарида представлены, главным образом, β-(1→4)-*D*-галактанами; достаточно протяженные по длине – средняя длина олигомерных цепей составляет 14 остатков [3].

Одной из ключевых особенностей рамногалактуронана I клеточной стенки желатинозных волокон является способность образовывать прочные гидрогели при микроволновом воздействии [4]. Считается, что рамногалактуронаны I сами по себе не способны формировать гели. Для пектинов известно два ключевых способа гелеобразования, присущих высоко- и низкометилированным полисахаридам этого класса и оба этих способа связаны с вовлечением в процесс гелеобразования остатков галактуроновой кислоты. Низкометилированные пектины образуют гели за счет формирования так называемых «egg-box» структур, построенных с участием ионов Ca^{2+} или других многовалентных ионов; среди необходимых условий для гелеобразования в этом случае, помимо присутствия этих ионов, следует отметить низкое содержание модифицирующих групп, по меньшей мере, 6-7 последовательных карбоксильных групп (остатков Gal*p*A) в каждой цепи, отсутствие боковых цепей и pH 3.0-7.0. При гелеобразовании высокометилированных пектинов решающее значение имеют гидрофобные взаимодействия, что собственно и реализуется посредством модифицирующих групп в структуре этих полисахаридов; важную роль при этом играют присутствие низкомолекулярных растворимых сахаров (сахароза) и кислый pH (2.0-3.5) [обзоры5, 6].

Способ получения рамногалактуронана I из клеточной стенки желатинозных волокон льна (предобработка клеточных стенок волокон концентрированной щелочью для удаления связующих гликанов) подразумевает отсутствие модифицирующих групп в его структуре и, соответственно, исключает гелеобразование характерным для высокометилированных пектинов способом. Результаты ЯМР и хроматографического анализов этого полисахарида свидетельствуют о том, что фрагменты полигалактуроновой кислоты в структуре его остова также отсутствуют, что исключает и способ гелеобразования по типу, характерному для низкометилированных пектинов. С помощью ЯМР спектроскопии установлено, что микроволновое воздействие не вызывает химических модификаций структуры рамногалактуронана I [2], в частности, например, не приводит к образования из галактозы, входящей в состав боковых цепей, 3,6-ангидро-*D*-галактозы – характерного углеводного остатка гелеобразующих каррагинанов, а также не вызывает изменений в структуре остатков галактуроновой кислоты, что свидетельствует о способности к гелеобразованию полисахарида исходной структуры и необходимости микроволнового воздействия для гелеобразования, как физического фактора. Само по себе нагревание до сопоставимых с микроволновым излучением температур к гелеобразованию рамногалактуронана I не приводит.

Ранее показано, что рамногалактуронан I желатинозных волокон льна образует ассоциаты молекул за счет взаимодействия боковых галактановых цепей [7] и характеризуется способностью прочно удерживать молекулы воды [3, 4] – одни из потенциальных мишеней микроволнового воздействия. Удаление значительной части боковых галактановых цепей с помощью ферментативного гидролиза приводит к потере способности этого полисахарида к гелеобразованию [2], что подразумевает их непосредственное участие в этом процессе.С помощью ИК спектроскопии нами были выявлены изменения на спектре геля по сравнению со спектром раствора рамногалактуронана I, относящиеся к поглощению галактозы и гликозидной связи [2], что служит свидетельством изменений в пространственной организации галактановых цепей этого полисахарида при образовании геля.

Итогом доклада будет служить представление возможного механизма формирования геля из чистого рамногалактуронана I желатинозных волокон льна, сформированное на основе приведенных сведений и обобщения экспериментальных данных по сопоставлению раствора и геля рамногалактуронана I, а также фрагментов этого полисахарида, полученных после ферментативного гидролиза.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 15-04-02560 и гранта президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых МК-8393.2016.4.

Литература

1. O.P.Gurjanov, N.N.Ibragimova, O.I.Gnezdilov, T.A.Gorshkova. *Carbohydrate Research*. **2008**, *72* (4), 719-729.
2. P.V.Mikshina, O.N. Makshakova, A.A. Petrova, I.Z. Gaifullina, B.Z. Idiyatullin, T.A. Gorshkova, Yu.F.Zuev. *В печати*. **2017**.
3. P.V.Mikshina, O.P.Gur'janov, F.K.Mukhitova, A.A.Petrova, A.S.Shashkov, T.A. Gorshkova. *Carbohydrate Polymers*. **2012**, *87* (1), 853-861.
4. П.В.Микшина, А.А.Петрова, Д.А.Файзуллин, Ю.Ф.Зуев, Т.А.Горшкова. *Биохимия*. **2015**, *80* (7), 1088-1098.
5. B.R.Thakur, R.K. Singh, A.K. Handa, M.A. Rao. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition,* **1997**, *37* (1), 47-73.
6. M.C.Jarvis. *Plant, Cell and Environment.* **1984**, *7* (3), 153-164.
7. P.V.Mikshina, B.Z.Idiyatullin, A.A.Petrova, A.S.Shashkov, Yu.F.Zuev, T.A. Gorshkova. *Carbohydrate Polymers.* **2015**, *117,* 853-861.

СИНТЕЗ И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ Na-, Fe-, Ca-ПОЛИГАЛАКТУРОНАТА

С.Т. Минзанова, В.Ф. Миронов, А.Б. Выштакалюк, Л.Г. Миронова, А.В. Краюшкина, Д.М. Архипова, Р.В. Шушляев, А.В. Немтарев, В.А. Милюков, О.Г. Синяшин

ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, 420088, г. Казань, ул. Арбузова 8, minzanova@iopc.ru

В рамках мероприятия «Доклинические исследования инновационных лекарственных средств» федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» проводятся доклинические исследования лекарственного средства на основе Na-, Fe-, Ca-полигалактуроната для лечения железодефицитной анемии.

Для получения водорастворимого пектинового металлокомплекса – Na-, Fe-, Ca-полигалактуроната за основу взят разработанный подход, предполагающий полную деэтерификацию пектинов с образованием пектата натрия со степенью солеобразования 100% [1-3]. Синтез Na-, Fe-, Ca-полигалактуроната проводился по реакции обмена ионов Na^+ в составе полигалактуроната натрия на соответствующие макро- и микроэлементы (схема 1)

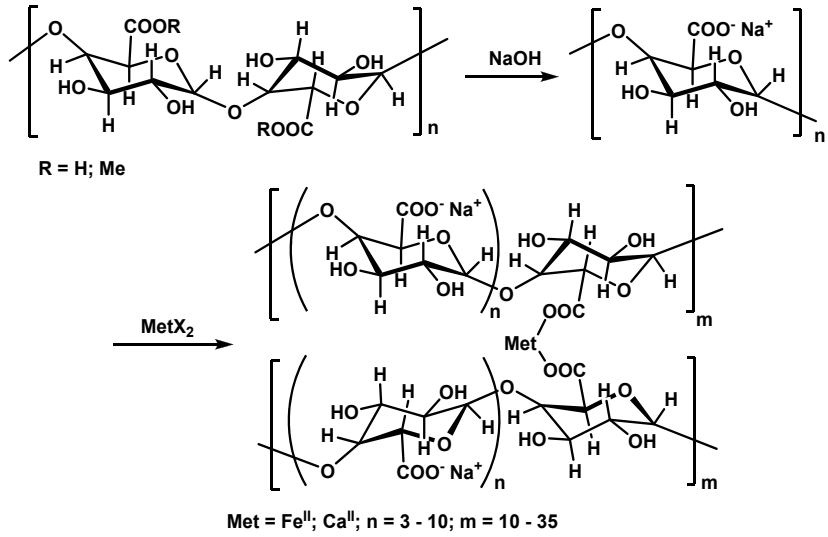


Схема 1.

В рамках проведенных исследований разработаны лабораторный регламент на производство фармацевтической субстанции Na-, Fe-, Ca-полигалактуронат и фармакопейная статья. Подлинность фармацевтической субстанции (ФС) подтверждается карбазольным методом, а также методами ИК спектроскопии и поляриметрии. Содержание макро- и микроэлементов в составе определяется на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно-связанной плазмой iCAP 6300 DUO.

Токсикологические свойства Na-, Fe-, Ca-полигалактуроната исследованы в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [4]. Экспериментально установлено, что при пероральном введении вещества гибели животных не наблюдается при дозе 12500 мг/кг. Согласно классификации опасности веществ

по степени воздействия на организм Na-, Fe-, Ca-полигалактуронат относится к группе практически нетоксичных соединений [5].

Изучение специфической противоанемической активности Na-, Fe-, Ca-полигалактуроната *in vivo* проводилось на модели постгеморрагической анемии на 2-х месячных самцах крыс массой 200-250 г. Выявлено стимулирующее действие фармацевтической субстанции на кроветворение, проявляющееся в более быстром по сравнению с контролем восстановлении концентрации гемоглобина, числа эритроцитов, гематокрита и параметров эритроцитов у лабораторных животных. Выявлены преимущества по сравнению с противоанемическим лекарственным средством Тотема.

Работа выполнена при финансовой поддержке гос. контракта № 14.N 08.12.1042.

Литература

1. В.Ф.Миронов, А.И.Коновалов, А.Н.Карасева, С.Т.Минзанова, А.Б.Выштакалюк, В.В. Карлин, А.З.Миндубаев. *Пат. РФ* № 2281957 (2006). Бюлл. № 23 (2006).
2. С.Т.Минзанова, В.Ф.Миронов, А.Б.Выштакалюк, О.В.Цепаева, А.З.Миндубаев, Л.Г. Миронова, В.В.Зобов, О.А.Ленина, А.В.Ланцова, А.И.Коновалов. *Докл. АН*. **2009**, *429* (2), 219-222.
3. С.Т.Минзанова, А.Р.Хаматгалимов, И.С.Рыжкина, Л.И.Муртазина, В.Ф.Миронов, А.Б. Выштакалюк, В.А.Милюков. *Докл. АН*. **2016**, *467* (4), 431-435.
4. А.Н.Миронов, Н.Д.Бунятян, А.Н.Васильев, О.Л.Верстакова, М.В.Журавлева, В.К.Лепахин, Н.В.Коробов, В.А.Меркулов, С.Н.Орехов, И.В.Сакаева, Д.Б.Утешев, А.Н.Яворский. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств* (ч. 1). **2012**. 944 с.
5. Н.Ф.Измеров, И.В.Саноцкий, К.К.Сидоров. *Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном введении (справочник)*. М.: Медицина, **1977**. С. 196-197.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭХИНОХРОМА И ЕГО КОМПЛЕКСОВ

Н.П. Мищенко, Е.А. Васильева, Д.В. Тарбеева, И.М. Ермак

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, 690022, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159, e-mail: mischenkonp@mail.ru

Хиноидные пигменты морских ежей выделены в особую группу вторичных метаболитов – спинохромы. Новый интерес к изучению пигментов морских ежей возник в связи с разработаным в ТИБОХ ДВО РАН лекарственным препаратом Гистохром®, субстанцией которого является природный эхинохром А (МНН: пентагидроксиэтилнафтохинон). Эхинохром является одним из самых распространенных спинохромов и наиболее фармакологически изученным. Известно, что побочным эффектом при использовании тромболитической терапии при инфаркте является окислительный стресс. Эхинохром А оказался наиболее эффективным антиоксидантом, способным уменьшать перекисное окисление липидов при ишемии-реперфузии.

В последнее время нами был обнаружен ряд новых свойств природного эхинохрома, объясняющих его фармакологическую активность. Эхинохром в широком диапазоне концентраций не проявлет цитотоксического действия на изолированные кардиомиоциты крыс, не изменяет мембранный потенциал митохондрий, но дозозависимо уменьшает генерацию активных форм кислорода в митохондриях. Эхинохром дозозависимо увеличивает массу митохондрий и содержание митохондриального ДНК, что приводит к увеличению скорости поглощения кислорода и окислительного фосфорилирования, и соответственно к увеличению уровня АТФ в митохондриях [1].

Эхинохром защищает клетки миокарда от губительного действия кардиотоксичных препаратов, таких как противоопухолевые антибиотики, антигипертензивные препараты и другие инициаторы активных форм кислорода [2].

Введение гистохрома перед созданием хронического стресса у мышей нормализует в клетках костного мозга экспрессию белка p53, одного из универсальных регуляторов клеточного цикла, что свидетельствуют о антистрессорных свойствах эхинохрома [3].

Эхинохром дозозависимо ингибирует ацетилхолинэстеразу. Низкая ингибирующая концентрация (IC_{50} = 16.4 μM) указывает на новый терапевтический потенциал для эхинохрома при лечении заболеваний, связанных с нарушением ацетилхолинового обмена, в том числе болезни Альцгеймера, и открывает перспективу к разработке новых ингибиторов ацетилхолинэстеразы с меньшим количеством побочных эффектов [4].

Однако эхинохром не растворим в воде. Лекарственная форма гистохром является его натриевой солью, которая легко диссоциирует и окисляется кислородом воздуха. Гистохром выпускается только для инъекций в двух концентрациях: 10 мг/мл для лечения острого инфаркта миокарда и ишемии в кардиологии, и 0.2 мг/мл для лечения дегенеративных глазных заболеваний, гемофтальмов, увеитов, глаукомы, катаракты и применяется при травмах и операциях на глазах. После вскрытия ампул гистохром быстро подвергается окислительной деструкции. А следовательно, одной из важных задач является исследование способности эхинохрома образовывать комплексы с матрицами, которые могут повысить растворимость эхинохрома, защитить его гидроксильные группы от окисления не изменяя или усиливая его фармакологические свойства.

Нами была получена молекулярно-капсулированная водорастворимая форма эхинохрома, позволяющая устранить вышеперечисленные недостатки и стабилизировать эхинохром в водной среде. Средство, обладающее кардиопротекторным действием, на основе эхинохрома представляет собой водный раствор эхинохрома в виде водорастворимого ассоциата с дифильным поверхностно-активным веществом, имеющим значение гидрофильно-липофильного баланса в диапазоне 12-18. Изучена возможность дополнительного введения антиоксидантов (аскорбиновая кислота, α-токоферол) в

молекулярно-капсулированную форму для увеличения ее стабильности и антиоксидантного действия.

Получен водорастворимый комплекс включения β-циклодекстрин (β-ЦД) – гистохром при молярном соотношении указанных компонентов от 1:1 до 3:1, обладающий пролонгированным антиоксидантным действием. Образование комплекса включения β-ЦД с эхинохромом подтверждено спектрами ядерного магнитного резонанса (^{1}H ЯМР).

Новые матрицы на основе полисахаридов водорослей могут создать дополнительные преимущества в разработке лекарственных форм пентагидроксиэтилнафтохинона (Гистохрома) для перорального введения и пролонгированного действия. В качестве такой матрицы были использованы сульфатированные полисахариды красных водорослей – каррагинаны. Установлено, что эхинохром образует комплексы с *kappa*-каррагинаном в различных соотношениях. Наибольший интерес вызывает комплекс эхинохром-*kappa*-карагинан 1:5, который обеспечивает высокую сохранность эхинохрома в расворах, имитирующих различные биологические среды организма, и в котором замедлен выход эхинохрома из матрицы. Этот комплекс проявляет *ex vivo* кардиопротекторное действие на изолированных предсердиях интактных крыс. Внесение его в среду инкубации оказывает действие, подобное эхинохрому: в концентрации 1×10^{-4} М вызывает снижение частоты и амплитуды сокращений предсердия крысы на 21 и 40% соответственно.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, грант 16-14-00051 и Программы «Дальний Восток», грант 15-I-5-030.

Литература

1. S.H.Jeong, H.K.Kim, I.-S.Song, S.J.Noh, J. Marquez, K.S.Ko, B.D.Rhee, N.Kim, N.P. Mishchenko, S.A.Fedoreyev, V.A.Stonik, J.Han. *Marine Drugs*. **2014**, *12* (8), 4602-4615.
2. S.H.Jeong, H.K.Kim, I.-S.Song, S.J.Lee, K.S.Ko, B.D.Rhee, N.Kim, N.P.Mishchenko, S.A.Fedoreyev, V.A.Stonik, J.Han. *Marine Drugs*. **2014**, *12* (5), 2922-2936.
3. Е.Н.Карева, Д.А.Тихонов, Н.П.Мищенко, С.А.Федореев, Н.Л.Шимановский. *Хим.-фарм. ж*. **2014**, *48* (3), 9-12.
4. S.R.Lee, J.R.Pronto, B.-E.Sarankhuu, K.S.Ko, B.D.Rhee, N.Kim, N.P.Mishchenko, S.A.Fedoreyev, V.A.Stonik, J.Han. *Marine Drugs*. **2014**, *12* (6), 3560-3573.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ИЗ СОЛОМЕННОГО СЫРЬЯ. СОЗДАНИЕ ОПЫТНОГО ПРОИЗВОДСТВА

О.К. Нугманов, Р.Я. Дебердеев

Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия
420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса 68
E-mail: nugmanovok@rambler.ru

В КНИТУ (г. Казань) разработаны непрерывно действующие технологии получения ЦСМ различного назначения непосредственно из альтернативного травянистого соломенного сырья (СС) [1, 2]. Травянистые растения – лубяные, злаковые, крестоцветные, тростниковые и мятликовые культуры отличаются высокой урожайностью и большим потенциалом районирования. Они возделываются во многих регионах РФ и через несколько месяцев после посадки готовы к технологическому использованию. Более того, солома льна и конопли содержит в своем составе от 50 до 60% целлюлозы, которые по основным физико-химическим показателям (α-целлюлозы, смачиваемости, степени полимеризации и др.) не уступают хлопковой целлюлозе. Уместно отметить, что с одного гектара посевов травяных культур собирают в 5-8 раз больше целлюлозы чем с одного гектара леса.

Технология разработана на базе специализированных пилотных установок, использующие основные принципы экструзионных технологий (модифицированные одно- и двухшнековые аппараты). Комплексные специализированные аппараты были использованы как термомеханохимические активаторы (ТМХА) на стадии варки (бучения) СС. Суть подхода ТМХА заключается в делигнификации ЦСМ, разрушении древесной части стебля (костры), удалении спутников целлюлозы, измельчении и фибрилизации целлюлозного волокна. Кроме того, использование непрерывно действующих ТМХА позволило исключить периодические, ёмкостные, высокотемпературные и энергоёмкие варочные аппараты автоклавного типа. Более того, разработанная технология, по сравнению с действующими на современных ЦБК, исключает использование серу- и хлорсодержащих реагентов, характеризуется отсутствием вредных газо-воздушных выбросов, низким водопотреблением и не создаёт проблем даже на локальных очистных сооружениях. Таким образом, производственные модули могут размещаться вблизи поселений с учётом требований промышленной санитарии и экологии.

В рамках выполнения необходимых этапов НИОКР были получены малые опытные партии из СС регулируемого гранулометрического состава – от крупноволокнистой (2-5 см) до ультрадисперсной формы (меньше ~ 100 мкм), включая наноразмерные её образования (50-150 нм).В стадии НИОКР разрабатывается технология получения нитратов целлюлозы из её дисперсной и ультрадисперсной формы [3]. Выход целевого продукта (включая наноцеллюлозу) составляет 45-55% от объёма исходного ЦСМ. Предполагается, что стоимость СС в зависимости от объёмов возделываемых культур и появления промышленного спроса на солому, может составлять от 1 до 10 рублей за килограмм, что не сопоставимо с ценами, например, на импортное хлопковое сырье 180-200 руб. за килограмм ($2.6 за кг) по данным оборонных предприятий.

Параллельно исследованы промышленная составляющая, ценообразование, а так же тенденция внутреннего и внешнего рынка по потреблению и использованию нанодисперсных материалов в том числе наноцеллюлозы в различных отраслях экономики. На базе Технополиса «Химград» г. Казань создан опытно-промышленный участок (ОПУ), на создание которого затрачено более 80 млн. руб. Смонтированы основные узлы производства травяной целлюлозы производительностью не менее 35 кг/ч. Технология потребовала детальной проработки, как аппаратурного оформления процесса, детализации и модернизации существующих технических устройств, их сочетания и сочленения с учетом непрерывности технологической схемы. Особое внимание было уделено созданию единой технологической линии производства целлюлозы различных форм от волокнистой до

наноразмерной. Уточнены расходных норм и коэффициентов по сырью, химическим реагентам, энергозатратам и водопотреблению. Создание финансового плана и на его основе бизнес-план производственного модуля мощностью до 15 тыс. тонн в год по целевому продукту, 30-50 тыс. тонн в год – удобрительных составов и реагентов для раскисления почв (вместо известкования) из рабочих щелоков. Подготовка мероприятий к поставкам целлюлозы в волокнистой и порошковой форме на экспорт.

Литература

1. Н.П.Григорьева, О.К.Нугманов, Д.С.Нусинович, В.Ф.Сопин, Н.А.Лебедев. *Вестник КГТУ*. **2011**, (3), 165-168.
2. О.К.Нугманов, Н.П.Григорьева, Н.И.Гайнуллин, Н.А.Лебедев. *Пат. РФ* № 2378432 (2010). Бюл. изобр. **2010**. № 7.
3. О.К.Нугманов, Н.П.Григорьева, Д.С.Нусинович, Р.Р.Лутфуллин. *Пат. РФ* № 2572532 (2016).

ТЕХНОЛОГИЯ, СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ (МАЗЬ И ТАБЛЕТКИ) НА ОСНОВЕ ФУКОИДАНСОДЕРЖАЩЕГО ЭКСТРАКТА ФУКУСА

Е.Д. Облучинская

Мурманск, ФГБУН Мурманский морской биологический институт КНЦ РАН, okaterine@yandex.ru

Фукоиданы в последние годы стали объектом повышенного внимания и интенсивного исследования. Они представляют собой обширный класс биополимеров, содержание и структура которых варьирует в зависимости от вида водоросли, мест ее произрастания, сезона сбора и многих других факторов.

Фукоиданы из бурых морских водорослей представляют собой сложные разветвленные полисахариды, молекулы которых построены в основном из сульфатированных остатков *L*-фукозы, но могут содержать в качестве минорных компонентов ряд других сахаров, а также некоторое количество О-ацетильных групп [1]. Постоянно растущий интерес к этим полисахаридам объясняется их низкой токсичностью и разнообразной биологической активностью: гепариноподобной, антиокисдантной, противовоспалительной, противоопухолевой и др. [2].

Одним из наиболее важных видов активности фукоиданов является гепариноподобная – антикоагулянтная и антитромботическая, обуславливающая возможность их использования как заменителей гепарина. Недостатки гепаринотерапии, к которым относятся риск развития ряда осложнений, в том числе возникновение кровотечений, тромбоцитопения, тромбозы, риск иммунных осложнений, остеопения [3], аллергические реакции, головокружение, тошнота, диарея, анорексия, временное выпадение волос, а также то, что гепарин является лекарственным препаратом животного происхождения, делают актуальным создание новых антикоагулянтных средств, лишенных этих недостатков. Создание препаратов местного действия с антикоагулянтной активностью (для лечения варикозной болезни, рассасывания гематом и т. д.) представляет особый интерес, т.к. при накожном нанесении действующее вещество в высокой концентрации попадает непосредственно на участок, где требуется воздействие лекарственного средства, при этом риск развития нежелательных побочных эффектов минимален.

Цель работы – фармацевтическая разработка готовых лекарственных форм и доклинические исследования специфической фармакологической активности лекарственного средства фукоидана для лечения и профилактики тромбофлебитов и тромбозов вен нижних конечностей.

Разработаны состав и технологии получения готовых лекарственных форм (ГЛФ) в форме мази и в форме таблеток с фукоидансодержащим экстрактом фукуса пузырчатого Баренцева моря (далее – фукоидан). Пероральная лекарственная форма таблетки антикоагулянтного действия для фукоидана разработана впервые. Разработаны и стандартизированы основные методики стандартизации препаратов в виде мази и таблеток на основе фукоидана [4]. Проведено исследование специфической фармакологической активности мази с фукоиданом; установлено, что лекарственный препарат при многократном нанесении увеличивал показатели АЧТВ и ТВ, проявлял дозозависимую ингибирующую активность в отношении активированного X фактора свертывания (фактора Стюарта-Прауэра). Наиболее вероятный механизм действия препарата в форме мази с фукоиданом – блокирующее действие на «внутренний» путь коагуляционного гемостаза и на процесс формирования фибрина[5].

Впервые проведено экспериментальное исследование специфической фармакологической активности ГЛФ в форме таблеток с фукоиданом; установлено, что лекарственный препарат достоверно удлиняет тромбиновое время (ТВ), аналогично референтному препарату Вессел Дуе Ф, проявляет ингибирующую активность в отношении

активированного X фактора свертывания. Наиболее вероятный механизм действия ГЛФ на основе ФС фукоидан в форме таблеток– ингибирующее действие на фактор Ха и на образование фибрина.

Исследована острая токсичность препаратов на основе фукоидана в виде мази и таблеток. В результате проведения экспериментов в условиях *in vivo* установлено, что ГЛФ фукоидан мазь и ГЛФ фукоидан таблетки не оказали токсического действия на организм лабораторных животных. Подобные результаты получены и при исследовании хронической токсичности ГЛФ фукоидан мазь и ГЛФ фукоидан таблетки: препараты отнесены к классу малотоксичных веществ. Летальные эффекты в группах экспериментальных животных, получавших тестируемые препараты во всех дозах, отсутствовали, как при изучении хронической токсичности, так и при исследовании острой токсичности.

Изучена фармакокинетика ГЛФ на основе фукоидана в виде мази и таблеток. На основании проведенных экспериментов проведен расчет основных фармакокинетических параметров исследуемых препаратов. Статистически значимых различий основных фармакокинетических параметров после однократного и многократного нанесения препаратов ГЛФ фукоидан мазь и ГЛФ фукоидан таблетки не установлено.

Проведены исследования антиоксидантной активности ГЛФ на основе фукоидана в виде мази и таблеток. Установлено, что и ГЛФ мазь, и ГЛФ таблетки обладают антиоксидантными свойствами, ингибируя свободно радикальные процессы и активируя антиоксидантную систему организма. Проведены исследования противовоспалительной активности ГЛФ на основе фукоидана в виде мази и таблеток. В результате проведения экспериментов установлено, что ГЛФ Фукоидан в форме мази оказала выраженный лечебный (противовоспалительный и обезболивающий) эффект, сопоставимый с таковым препарата сравнения Диклофенак мазь.

Результаты исследования получены при финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» в рамках реализации мероприятия 2.5 «Доклинические исследования инновационных лекарственных средств» по теме «Доклинические исследования антикоагулянтного лекарственного средства на основе фукоидана» (Шифр «2015-14-N08-0036»).

Литература

1. Н.А.Ушакова, Г.Е.Морозевич, Н.Е.Устюжанина и др. *Биомед. хим*. **2008**, *5* (54), 597-606.
2. *Фукоиданы – сульфатированные полисахариды бурых водорослей. Структура, ферментативная трансформация и биологические свойства*. Под ред. Н.Н.Беседнова, Т.Н. Звягинцева. Владивосток. 2014. 379 с.
3. U.R.Desay. *Med. Res. Rev*. **2004**, *2* (24), 151-181.
4. Е.Д.Облучинская, В.М.Косман, О.Н.Пожарицкая, А.Н.Шиков. *Фармация*. **2016**, *65* (4), 26-29.
5. Y.A.Terekhina, M.V.Karlina, E.D.Obluchinskaya, O.N.Pozharitskaya. *Rev. clin. pharmacol. drug ther.* **2016**, 14, Suppl. P. 59.

ТОРФ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК РАСТИТЕЛЬНЫХ СТЕРИНОВ

А.С. Орлов, И.Н. Зубов, С.Б. Селянина, М.В. Труфанова, О.Н. Ярыгина

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики Российской академии наук, 163000, Архангельск, ул. Наб. Северной Двины 23.
gumin@fciarctic.ru

В последние годы наблюдается устойчивый рост числа научных работ направленных на поиск новых источников, разработку методов получения и применение фитостеринов [1, 2].

Растительные стерины (преимущественно, β–ситостерин с примесью эргостерина, стигмастерина и кампастерина), содержатся в различных растительных маслах, и играют важную роль в человеческом организме, способствуют нормализации липидного обмена, стимулируют реакцию иммунитета, снижают риск возникновения ишемической болезни сердца и раковых заболеваний пищеварительной системы. Их высокая биологическая активность, возможность синтеза многочисленных производных, используемых в медицине, косметологии и пищевой промышленности, делает поиск новых природных источников получения стеринов чрезвычайно важной научно-исследовательской задачей.

Основным сырьем для промышленного получения фитостеринов сегодня, являются побочные продукты сульфатных варок целлюлозы (сульфатное мыло, талловое масло, талловый пек). При этом, в нашей стране, несмотря на доминирование сульфатного способа делигнификации, фитостерины из побочных продуктов сульфатных варок целлюлозы не производятся. Как правило, сульфатное мыло и талловое масло Российских предприятий экспортируются за границу, где осуществляется их глубокая переработка до продуктов с высокой добавленной стоимостью, в частности фитостерина

Альтернативным и, что важно, природным источником растительных стеринов в РФ может служить верховой торф, в битумах которого суммарное содержание стеринов достигает 25-30 % [3, 4].

В работе проведен сравнительный анализ нейтральной части экстрактивных веществ верхового торфа и побочных продуктов сульфатного производства целлюлозы. Установлено, что отличительной особенностью верхового торфа арктического региона является меньшая разнородность нейтральной части битумов, из-за процессов деградации лабильных низкомолекулярных соединений (витамины, хлорофиллы, каротиноиды и др.). Даже на незначительных глубинах залегания сохраняется лишь узкий спектр соединений, среди которых выделяются растительные стерины.

Литература

1. S.Naiyer, K.Wajahatullah, M.D.Shabad, A.Asqar, S.S.Sundeep, S.Sadhana, A.A.Faisal, A.Zainularifeen, A.A.I.Ibrahim, F.A.-W.Ali, A.A.Mohamed, S.A.-G.Saeed. *Biomed. & Pharmacother.* **2017**, *88*, 786-794.
2. P.Fernandes, J.M.S.Cabral. *Bioresource Technol.* **2007**, *98*, 2335-2350.
3. L.N.Parfenova, S.B.Selyanina, M.V.Trufanova, K.G.Bogolitsyn, A.S.Orlov, N.N.Volkova, T.I. Ponomareva, T.V.Sokolova. *Sci. Total Environ.* **2016**, *551-552*, 108-115.
4. П.И.Белькевич, Н.Г.Голованов, Е.Ф.Демидович. *Битумы торфа и бурого угля. Минск: Наука и техника*, **1989**, 127.

ВЛИЯНИЕ ПЕКТИНОВ НА ПАМЯТЬ У МЫШЕЙ

Н.М. Падерин

Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, Сыктывкар, Россия
167982,Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 50
paderin_nm@mail.ru

Пектины – главный компонент клеточной стенки растений и источник пищевых волокон. Пектины обладают иммуномодулирующей активностью. Известно, что способность иммунной системы изменять высшие мозговые функции, память, и поведенческие реакции опосредована активностью иммунной системы в головном мозге. Цель исследования – определить влияние пектинов на память мышей.

В работе были использованы цитрусовые пектины (низко- и высокометоксилированные и амидированный) производства фирмы Herbstreith & Fox. Память у мышей определяли при помощи теста на распознавание нового объекта. Тест состоит из двух сессий: тренировка и собственно тестирование. Пектины перорально вводили мышам в дозе 50 мг/кг за сутки до проведения тренировочной сессии теста на распознавание нового объекта. Контрольные животные получали воду. Собственно тестовая сессия проводилась через 5 минут, 3 или 24 часа после тренировочной сессии. В зависимости от временной отсрочки между сессиями теста определялась рабочая, кратковременная или долговременная память у мышей. Также было проведено исследование, в котором пектины вводили после тренировочной сессии теста на распознавание нового объекта.

Индекс распознавания нового объекта у мышей, получивших низко- и высокометоксилированные пектины однократно, выше, чем у контрольных животных. У мышей, получивших предварительно пектины, улучшились все три вида памяти. Сила эффекта пектинов на память у мышей сравнима с влиянием пирацетама, ноотропного препарата. Однако если пектины вводились после тренировочной сессии теста, то пектины не оказывали влияния на память мышей. Амидированный пектин не влияет на процессы памяти у мышей.

Таким образом, пектины улучшают рабочую, кратковременную и долговременную память у мышей после однократного введения. Эффект зависит от структуры пектинов и сопоставим с лекарственным препаратом, пирацетамом.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (грант №15-04-09136).

БОРЩЕВИК СОСНОВСКОГО КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ИСТОЧНИК НИЗКОМЕТИЛЭТЕРИФИЦИРОВАННОГО ПЕКТИНА

О.А. Патова, В.В. Головченко, Ф.В. Витязев

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии Коми НУ УрО РАН,167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50
patova_olga@mail.ru

Пектины – биополимеры исключительно растительного происхождения. Наряду с другими полисахаридами они входят в состав клеток и межклеточного пространства. Благодаря гелеобразующей способности, пектины нашли широкое применение в различных отраслях народного хозяйства, лидирующее место среди которых занимают пищевая и фармацевтическая промышленности. В пищевой промышленности для приготовления высококонцентрированных растворов и гелей применяют высокометилэтерифицированные пектины (HMP), выделенные из цитрусовых, яблок и жома сахарной свеклы. В последние годы для получения низкокалорийных функциональных продуктов питания, фармацевтических препаратов все большее используют низкометилэтерифицированные пектины (LMP). LMP характеризуются высокой сорбционной способностью и образуют гели в присутствии двухвалентных катионов в широком диапазоне pH. Чаще всего LMP получают из коммерческих HMP путем ферментативной или химической деэтерификации. Альтернативой могут служить дешевые растительные источники HMP.

Культивирование борщевика Сосновского было начато в середине двадцатого века, его позиционировали как перспективное кормовое растение с большой биомассой. Впоследствии отказались от использования борщевика в сельском хозяйстве, поскольку силос на его основе был низкого качества, фитоэстрогены приводили к бесплодию животных, фуранокумарины вызывали фотодерматит. Однако *H. sosnowskyi* быстро распространился и, захватив необрабатываемые площади сельскохозяйственных угодий, превратился в опасный сорняк. Сегодня предлагаются различные способы борьбы с борщевиком, но самым безопасным из них является покос, при этом скошенный растительный материал полностью утилизируется, в то время как он является ценным сырьем для переработки. Показано, что борщевик хорошо подходит для производства картона, этанола, биогаза.

В работе исследована возможность использования борщевика Сосновского в качестве альтернативного источника LMP. Полученные результаты свидетельствуют, что пектин *H. sosnowskyi* может быть использован как желирующий агент. Показано, что добавление даже небольшого количества ионов кальция ($(2[Ca^{2+}]/[COO^-]) \sim 0.6$) в раствор пектина приводит к образованию истинной гелеобразной структуры. Изучено влияние способа выделения пектина *H. sosnowskyi* на такие функциональные свойства ионотропного геля, как плотность, эластичность и механическая прочность. Показано, что гели, полученные на основе пектиновых полисахаридов, выделенных из свежего или высушенного сырья, имеют схожие свойства. Гелевые частицы, полученные на основе пектина *H. sosnowskyi,* отличаются более высокой прочностью, чем частицы коммерческого LMP.

Исследовано влияние различных условий предварительной подготовки растительного сырья на выход и свойства пектина *H. sosnowskyi.* В частности, проведено изучение моносахаридного состава, степени метилэтерификации, наличие примесей неуглеводного характера, молекулярно-массового распределения, термической стабильности и реологических свойств пектинов, выделенных из свежей, замороженной, высушенной на воздухе надземной части *H. sosnowskyi*. Показано, что замораживание не пригодно в качестве способа предварительного хранения данного растительного материала. Установлено, что снижение pH раствора от 4.0 до 1.0 при предварительной обработке растительного сырья для разрушения протопектинового комплекса увеличивает выход и улучшает качество полисахарида. Пектиновые полисахариды, полученные из свежего или высушенного сырья, близки по молекулярным характеристикам и термической стабильности.

Таким образом, полученные результаты указывают на возможность использования высушенного борщевика в качестве сырья для круглогодичного производства низкометилэтерифицированного пектина.

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ СЛОЖНЫХ ГЕТЕРОПОЛИСАХАРИДОВ

А.А. Петрова[1], П.В. Микшина[1], Т.В. Лаптинская[2], Т.А. Горшкова[1]

[1]Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН, Казань, Россия
420111, Россия, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31.
[2]Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 2.
anna.an.petrova@gmail.com

Структура полисахаридов непосредственно в геноме не кодируется, и существует вариабельность многих параметров их строения (молекулярная масса, длина и расположение боковых цепей, наличие модифицирующих групп и т. д.). Это и служит ключевой причиной, определяющей трудности при характеристике физико-химических свойств и формы полисахаридов. Дополнительным препятствием для ряда методов становится высокая молекулярная масса большинства природных полисахаридов, которая часто имеет достаточно сложную взаимосвязь с размером молекулы. Следовательно, несмотря на то, что арсенал современных методов, используемых для изучения физико-химических свойств и структуры полимеров, достаточно велик, большинство из них применимы, главным образом, лишь к линейным гомополисахаридам и сталкиваются со значительными трудностями при работе со сложными, сильно разветвленными гетерополисахаридами, в частности, с такими как рамногалактуронаны I растительных клеточных стенок. Существенную информацию о полисахаридных структурах разных типов пространственной организации позволяют получить методы динамического и статического светорассеяния [1-3].

Исследования рамногалактуронана I клеточной стенки волокон льна показали, что удаление значительной части галактановых цепей полимера не приводит к смещению его времени выхода при гель-проникающей хроматографии [4, 5], разделение с помощью которой определяется гидродинамическим объемом полимерного клубка в растворе. Такие свойства, по-видимому, обеспечиваются высоким уровнем организации полимера.

Комбинация результатов гель-проникающей хроматографии, вискозиметрии и светорассеяния позволяет сделать вывод, что рамногалактуронан I и его фрагменты, полученные после удаления значительной части боковых галактановых цепей, имеют два уровня организации. Исходный рамногалактуронан I, охарактеризованный как разветвленная молекула, и его фрагменты после обработки ферментом, имеющие форму цилиндра, представляют собой индивидуальные молекулы (первый уровень организации). Второй уровень организации – это агрегаты отдельных молекул. Агрегаты представляют собой микрогели с рыхлой поверхностью и плотным ядром. Способность фрагментов рамногалактуронана I сохранять гидродинамический объем после ферментативного удаления значительной части боковых галактановых цепей может быть объяснена менее плотной упаковкой их агрегатов в растворе.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 15-04-02560, МК-8014.2016.4, МК-2584.2017.4.

Литература

1. W. Burchard. *II Adv. Polym. Sci.* **1999**, *143*, 113-194.
2. E.V. Korchagina, O.E. Philippova. *Biomacromolecules*. **2010**, *11*, 3457-3466.
3. R. Urbani, P. Sist, G. Pletikapić, et al. *The Complex World of Polysaccharide*. **2012**, 346-356.
4. T.A. Gorshkova, P.V. Mikshina, N.N. Ibragimova, et al. *Pectins and Pectinases*. **2009**, 149-164.
5. P.V.Mikshina, B.Z.Idiyatullin, A.A. Petrova, A.S.Shashkov, Y.F.Zuev, T.A.Gorshkova. *Carbohyd. Polym*. **2015**, *117*, 853-861.

КОНЦЕПЦИЯ ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

С.В. Попов, Д.С. Храмова

Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская 50. dkhramova@gmail.com

Пищевые волокна (ПВ) объединяют компоненты растительного и животного (хитозан) происхождения, модифицированные (неутилизируемые декстрины, метилцеллюлоза) и синтетические углеводные полимеры, устойчивые к ферментолизу (перевариванию) в верхних отделах желудочно-кишечного тракта человека [1, 2]. К ПВ относятся как олиго- (фрукто-, галактоолигосахариды), так и полисахариды (целлюлоза, гемицеллюлозы, пектиновые вещества, смолы, устойчивый крахмал, альгинаты, каррагенаны, хитозан, глюканы, инулин), которые могут быть связаны с лигнином и другими не углеводными компонентами (например, полифенолами, восками, сапонинами и белком) [2, 3]. Основываясь на их растворимости, пищевые волокна классифицируются как нерастворимые (лигнин, целлюлоза и гемицеллюлоза) или растворимые (пектины, β-глюканы, альгинаты, каррагинаны, хитозаны, галактоманановые смолы и широкий спектр неусвояемых олигосахаридов, включая инулин) [2]. Углеводная часть ПВ представлена остатками нейтральных сахаров и уроновых кислот и может включать в себя следующие моносахариды: *L*-арабинофураноза, *D*-ксилопираноза, *D*-галактопираноза, *D*-глюкопираноза, *D*-маннопираноза, L-рамнопираноза и *D*-галактуроновая кислота. Встречаются также следовые количества редких моносахаридов, таких как апиоза или кетодезоксиоктоновая кислота (КДО). ПВ могут различаться по моносахаридному составу и характеру связи между ними, что обуславливает разнообразие функциональных свойств (гидратация, вязкость, способность к гелеобразованию и удержанию влаги) и их физиологических эффектов [3]. Зерновые являются основным источником целлюлозы, лигнина, гемицеллюлоз и глюканов, тогда как фрукты и овощи – источники пектинов и смол, водоросли – источники каррагинанов и альгинатов [3].

Интерес к роли ПВ в здравоохранении и питании пробудился с середины 1970-х годов [4]. На протяжении многих лет ПВ уделяли много внимания в связи с их антиоксидантным потенциалом, связанным с наличием фенолов [5]. Вязкость ПВ позволяет замедлять скорость адсорбции нутриентов в кишечнике, в том числе и глюкозы, что связано со снижением постпрандиальной глюкозы в крови у диабетиков [7]. Гиполипидемическое действие ПВ также может быть обусловлено их вязкостью и способностью ПВ связывать желчные кислоты, что приводит к активному поглощению липопротеинов низкой плотности печенью из кровотока [8]. Гидратация ПВ увеличивает вязкость пищевого комка, что обуславливает их способность стимулировать образование каловых масс, снижать длительность их транзита через толстый кишечник [9]. Это позволяет применять ПВ для профилактики дивертикулита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, язвы двенадцатиперстной кишки, геморроя и запоров [10]. Хорошо известно, что диета, обогащенная ПВ, снижает кровяное давление и рекомендуется для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Показано противоканцерогенное действие пищевых волокон [11]. ПВ обладают противовоспалительным действием [12], а диета, обогащенная фруктами и овощами, уменьшает концентрацию воспалительных маркеров и снижает риск заболеваний [13].

К настоящему моменту наиболее перспективным признается применение ПВ для профилактики избыточного веса. Ряд эпидемиологических обследований выявил, что увеличение потребления ПВ приводит к уменьшению веса тела и снижению риска заболеваний, ассоциированных с ожирением [14, 15]. Следует отметить, что не все ПВ уменьшают вес тела. Уменьшение веса тела было выявлено лишь в 39 из 66 (59%) работ, включенных в систематический анализ рандомизированных контролируемых исследований долгосрочного действия ПВ. При этом вес тела снизился в среднем на 1,3% (0,72 кг), что

указывает на невысокую эффективность действия ПВ, доступных в настоящее время [15]. Установлено, что способность влиять на вес тела зависит от физико-химических свойств ПВ. Пищевые волокна, дающие вязкие растворы и способные образовывать гель в кислой среде, усиливают ощущение сытости, что приводит к уменьшению количества и энергетической ценности съедаемой пищи [16]. Поэтому ПВ, стимулирующие ощущение сытости, вызывают особый интерес для разработки функциональных пищевых продуктов, направленных на профилактику и лечение заболеваний, ассоциированных с избыточным весом тела и ожирением.

Пектины относятся к растворимым пищевым волокнам, действие которых на аппетит, обусловлено их способностью увеличивать вязкость содержимого желудка и усиливать чувство насыщения. В результате исследований, проводимых с участием добровольцев [17] и лабораторных животных [18], было показано, что пектин, потребляемый с пищей, замедляет выход химуса из желудка. Установлено, что включение в завтрак 8-10 г пектина уменьшает чувство голода на 10-25% и снижает на 5-7% энергетическую ценность пищи, употребленной в последующий обед [19, 20]. При этом наибольшим эффектом обладают пектины с низкой степенью метилэтерифицирования, которые образуют гель в кислой среде желудка [18]. Природное структурное разнообразие пектиновых полисахаридов открывает возможность молекулярного конструирования пектиновых гелей, обладающих нужными функциональными свойствами.

Литература

1. G.O. Phillips. *Bioact. Carbohydr. Diet. Fiber*. **2013**, 3-9.
2. R.A.J. Rodríguez, A.Jiménez, J.Fernández-Bolaños, R.Guillén, A.Heredia. *Trens. Food Sci. Technol.* **2006**, *17*, 3-15.
3. S.W. Cui et al. *Biotechnol*. **2011**, *4*, 517-525.
4. Abdul-Hamid, Y.S. Luan. *Food Chem.* **2000**, *68*, 15-19.
5. C.M. Ajila, U.J.S. Prasada Rao. *J. Func.l Foods*. **2013**, *5*, 444-450.
6. E. Östman, E.Rossi, H.Larsson, F.Brighenti, I.Björcket. *J. Cereal Sci.* **2006**, *43*, 230-235. *J. Cereal Sci.* **2006**, *43*, 230-235.
7. D.J.A. Jenkins, C.W.C.Kendall, T.P.P.Ransom. *Nutr. Res.* **1998**, *18*, 633-652.
8. A.J. Borderías, I.Sánchez-Alonso, M.Pérez-Mateos. *Trends Food Sci. Technol.* **2005**, *16*, 458-465.
9. J.L. Slavin, *Nutrition*. **2005**, *21*(3), 411-418.
10. J.W. Anderson, P. Baird, R.H. Jr. Davis, S. Ferreri, M. Koraym, V. Waters, C.L. Williams. *Nutr. Rev.* **2009**, *67*(4), 188-205
11. U.A. Ajani et al. *J. Nutr*. **2004**, *134*, 1181-1185.
12. M.O. Weickert, A.F.N. Pfeiffer, *J. Nutr.* **2008**, *138*, 439-442.
13. K. Esposito. *J. Am. Med. Assoc.* **2004**, *292*, 1440-1446.
14. L.A. Tucker, K.S. Thomas. *J. Nutr.* **2009**, *139*, 576–581.
15. A.J. Wanders, J.J. van den Borne, C. de Graaf, T. Hulshof, M.C Hulshof, M.C. Jonathan, M. Kristensen, M. Mars, H.A. Schols, E.J. Feskens. *Obes. Rev*. **2011**, *12*, 724-739.
16. M.J. Clark, J.L. Slavin, *J. Am. Coll. Nutr*. **2013**, *32*, 200-211.
17. A.J. Wanders M. Mars, K.J. Borgonien-van den Berg, C. de Graaf, E.J. Feskens. *Int. J. Obes (Lond)*. **2014**, *38*, 794-800.
18. A.J. Wanders, E.J Feskens, M.C. Jonathan, H.A. Schols, C. de Graaf, M. Mars. *Physiol. Behav*. **2014**, *128*, 212-219.
19. M. Perrigue, B. Carter, S.A. Roberts, A. Drewnowski. *J. Food Sci.* **2010**, *75*, H300-H305.
20. K. Logan, A.J. Wright, H.D. Goff. *Food Funct*. **2014**, *6*, 63-71.

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕТАБОЛИТЫ, ЭТИЛЕН И АКТИНОВЫЙ ЦИТОСКЕЛЕТ ВОВЛЕЧЕНЫ В РЕГУЛЯЦИЮ ГРАВИТРОПИЧЕСКОГО ОТВЕТА КОРНЕЙ *Arabidopsis thaliana*

Г.А. Пожванов[1], Н.С. Клименко[1,2], А.Е. Гобова[1], С. Альсик[3], А. Ферни[3], А.Л. Шаварда[4,5], К. Виссенберг[6], С.С. Медведев[1]

[1]Санкт-Петербургский государственный университет, биологический факультет, Санкт-Петербург, Россия. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
[2]Всероссийский институт генетических ресурсов имени Н.И. Вавилова, Санкт-Петербург, Россия. 190000, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, 42-44
[3]Институт Макса Планка молекулярной физиологии растений, Потсдам, Германия 14476, Германия, г. Потсдам, Научный парк Потсдам-Гольм, ул. Ам Мюлленберг, д. 1
[4]Ботанический институт им. В.Л. Комарова Российской академии наук, Санкт-Петербург 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2
[5]Санкт-Петербургский государственный университет, Научный парк, РЦ РМКТ, Санкт-Петербург, Россия. 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
[6]Университет Антверпена, Антверпен, Бельгия. 2020, Бельгия, г. Антверпен, ул. Груненборгерлаан, д. 171
g.pozhvanov@spbu.ru

Гравитропизм растений – направленный рост органов по отношению к вектору силы тяжести – позволяет им оптимальным образом организовать своё тело даже в отсутствие действия других поляризованных факторов среды. Направление роста корня сонаправлено вектору гравитации, для побегов же характерен отрицательный гравитропизм – рост против вектора силы тяжести. При отклонении осевого органа растения от вертикального положения гравитропическая реакция корректирует направление роста, ускоряя рост на нижней стороне побега и тормозя рост на нижней стороне корня. Показано, в частности, что в регуляции гравитропической реакции участвуют полярный транспорт фитогормона ауксина, цитоскелет, транспорт ионов Ca^{2+}, H^{+}, K^{+}, Rho ГТФазы, а также другие фитогормоны. Показано, что фитогормон этилен замедляет растяжение клеток корней и, таким образом, может участвовать в регуляции гравитропической реакции. У стеблей под действием этилена наблюдается т.н. “тройной ответ”: торможение роста стебля в длину, его утолщение и смена направления роста на 90° – с вертикального на горизонтальное. Однако реальный механизм регуляции этиленом гравитропической реакции растений пока ещё остаётся загадкой.

Целью настоящей работы было выявление изменений профиля низкомолекулярных метаболитов и характера реорганизации актинового цитоскелета под действием этилена в ходе гравитропической реакции корней проростков *Arabidopsis thaliana*. Для достижения поставленной цели изучали влияние этиленпродуцента этефона, салициловой кислоты и ингибитора синтеза этилена аминоэтоксивинилглицина (АВГ) на организацию актинового цитоскелета и состав низкомолекулярных метаболитов у 7-суточных проростков арабидопсиса в условиях их вертикального роста и при гравистимуляции.

Гравистимуляцию растений арабидопсиса осуществляли путём поворота чашек Петри с растениями в вертикальной плоскости на 90° относительно вектора силы тяжести. Актиновый цитоскелет визуализировали методом конфокальной микроскопии с использованием трансгенных растений *GFP-fABD2*, конститутивно экспрессирующих GFP, слитый с С-терминальным доменом актин-связывающего белка фимбрина. Состав низкомолекулярных метаболитов изучали посредством метаболомного анализа с использованием газовой хроматографии – масс-спектрометрии триметилсилильных производных метаболитов. Обработку данных метаболитных профилей проводили методом главных компонент с помощью пакета прикладных программ MATLAB R2014a

При гравистимуляции корня в отсутствие дополнительных обработок спектр ориентации актиновых микрофиламентов в зоне растяжения расширяется за счёт роста доли

тяжей актина, ориентированных поперечно к оси органа (сонаправленных вектору силы тяжести). Обработка этефоном (10 мкМ) вызывает разборку актиновых микрофиламентов и значительное расширение спектра их ориентации в течение 30–60 мин. Ингибитор синтеза этилена АВГ (10 мкМ) снимал эффект перестройки актина при переориентации растений в поле силы тяжести, а салицилат вызывал нарушение реорганизации актина.

Выявлено, что в течение 60 мин гравистимуляции в апексах корней арабидопсиса (корневой чехлик, апикальная меристема и зона растяжения) развиваются метаболические перестройки, при которых уровень сахаров уменьшался в 2 раза (глюкоза, фруктоза, манноза, арабиноза), а уровень ряда аминокислот увеличивался (валин, лейцин, серин, γ-аминомасляная кислота). Изменения метаболитного профиля при гравистимуляции были более выраженными в кончиках корней (ось главной компоненты 1 (ГК 1) объясняла 87% дисперсии), чем в целых проростках арабидопсиса (76% дисперсии). Примечательно, что обработка АВГ и салицилатом не приводила к значимым изменениям метаболитных профилей как в масштабе целого проростка, так и в кончиках корней арабидопсиса, выращенных вертикально. Однако при гравистимуляции обработка АВГ приводила к разделению метаболитных профилей кончиков корней вдоль оси ГК 1, причём содержание моносахаридов возрастало, а уровень аминокислот валина и серина уменьшался. Таким образом, действие ингибитора синтеза этилена АВГ приводило к инверсии характера метаболической перестройки при гравистимуляции. Более того, под действием АВГ скорость роста корня достоверно увеличивалась на 42% при вертикальном росте и на 14% при гравистимуляции. Возможно, низкомолекулярные метаболиты, в особенности осмотически активные сахара, вовлечены в регуляцию гравитропической реакции корня как путём регуляции тургорного давления, так и изменения состава клеточной стенки.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в регуляции гравитропизма корней *Arabidopsis thaliana* фитогормон этилен одновременно влияет и на реорганизацию актинового цитоскелета, и на метаболитные профили в апексе корня, что, вероятно, изменяет тургор клеток в зоне растяжения.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ №№ 14-04-01624а, 17-04-00862а и СПбГУ №№ 1.38.233.2014, 1.23.1975.2015, 1.23.1142.2016.

РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПЕРЕРАБОТКИ ЛУЗГИ ПОДСОЛНЕЧНИКА

Е.А. Прутенская, А.С. Васильев, М.Г. Сульман, М.Д. Мельничук

Тверской государственный технический университет, Тверь, Россия
170026, Россия, г. Тверь, наб. А.Никитина, д.22.
prutenskaya@mail.ru

Рациональная переработка лигноцеллюлозного сырья – это одна из актуальных проблем современной технологии. Переработка лигноцеллюлозных отходов в биотопливо дает возможность значительно экономить сырьевые и энергетические ресурсы, а также уменьшить загрязнение внешней среды. Кроме того, производство биотоплива оправдано в том случае, когда используются ритмично возобновляемые запасы дешевого сырья, а лигноцеллюлозные отходы по всему миру образуются постоянно и в больших объемах. При этом в России с 2014 года появилась тенденция увеличения посевных площадей подсолнечника. В целом площадь увеличилась на 400 тыс.га или на 7 % по сравнению с 2012 годом. Увеличивается и урожайность подсолнечника (темпы прироста 55% в 2012 г, а в 2014 г. 60%). Причем при переработке подсолнечника выход лузги составляет 20% [1]. Применение биомассы в натуральном твердом виде при получении энергии связано с рядом проблем – недостаточная экологическая безопасность и низкая эффективность преобразования и использования энергии сырья. Для снижения вышеуказанных недостатков необходимо использовать либо гранулированное топливо, либо брикетированное, что позволяет увеличить время горения в жаровне. Кроме того, гранулированное топливо отличается удобством хранения и транспортировки.

Целью нашей работы является разработка комплексной технологии переработки отходов маслоперерабатывающего производства для получения БАВ и биотоплива с использованием ультразвуковой обработки лузги подсолнечника. Разрабатываемая технология является практически экологически безопасной, за исключением образования щелочных сточных вод. Кроме того, утилизируются отходы маслоперерабатывающих предприятий в биотопливо с высокой теплотворной способностью и выделяются биологически активные вещества – меланины, обладающие уникальными свойствами.

В работе, в качестве объекта исследований, была использована лузга подсолнечника с влажностью не более 2%, зольность лузги не превышала 2,5%, массовая доля целлюлозы 44.9 ± 1.1 %, массовая доля лигнина 39.7 ± 0.9 %.

Лузгу предварительно измельчали и просеивали через сито с целью получения частиц размером не более 1-го мм. Выделение меланина из сырья проводилось путем ультразвуковой экстракции 0.1 Н раствором гидроксида натрия. Осаждение экстрагированного пигмента осуществляли путем подкисления концентрированной соляной кислотой до выпадения хлопьевидного осадка. Выпавшие хлопья меланина отделяли центрифугированием и сушили.

Путем варьирования различных условий эксперимента (таких как интенсивность ультразвука, температура, соотношение сырья и экстрагента, количество осадителя) были подобраны оптимальные параметры получения максимального количества целевого продукта.

Варьирование соотношения сырья к экстрагенту привело к следующему результату: оптимальное соотношение 1 : 40, при снижении количества экстрагента наблюдалось снижение выхода целевого продукта. Увеличение количества щелочи не приводило к увеличению выхода меланина, и кроме того, на осаждение пигмента уходило большее количество кислоты, что является нецелесообразным. Максимальный выход меланиновых веществ при ультразвуковой экстракции составил 5,6%.

Для того чтобы определить эффективность ультразвуковой обработки сравнивали выход меланина при оптимальных условиях ультразвуковой экстракции с традиционной

экстракцией проводимой в течение суток (рис. 1).

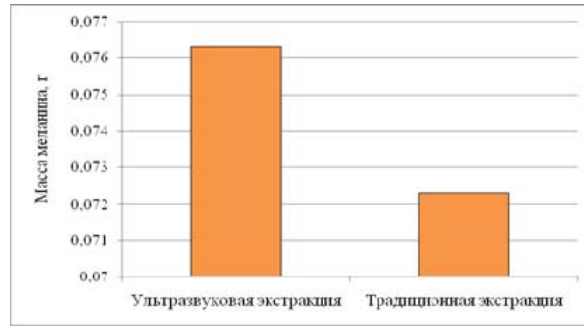


Рис. 1. Количество меланиновых веществ, выделенных путем ультразвуковой и традиционной экстракций.

При использовании ультразвуковой обработки количество меланиновых веществ увеличивается на 5,53% относительно традиционной экстракции в течение суток.

Лузгу, лишенную пигмента, утилизировали путем изготовления пеллетов. Теплотворная способность лузги, полученной после выделения меланина, составила порядка 17 МДж/кг, после ультразвуковой обработки теплота сгорания увеличилась на 6%. Это связано с тем, что в процессе экстракции удаляется фенольная составляющая лузги и разрушается лигноцеллюлозная структура [2].

После выделения меланина из обработанной лузги путем прессования были получены пеллеты. В качестве скрепляющего агента использовался торф. Содержание лузги варьировали от 20 до 70%. При сжигании пеллет в калориметрической установке количество выделившегося тепла составило от 19 до 22 МДж/кг и зависело от соотношения торфа и лузги.

Таким образом, разработанный нами комплексный способ переработки лузги подсолнечника позволяет производить биотопливо, которое не уступает по своим теплотворным характеристикам древесному. Поимо этого получается биологически ценное вещество – меланин.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 16-08-00336.

Литература

1. В.В.Смирнова, Н.А.Сидельникова. *Соврем. Пробл. науки и образ.* **2015**, *2*, 277
2. Е.А.Прутенская, М.Г. Сульман. *Изв. высших учеб. Завед. Химия и хим. техн*. **2008**, *6*, 97-98.

ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО СОСТАВА И СТРОЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ СТЕНОК КОЛЛЕНХИМЫ СЕЛЬДЕРЕЯ

О.В. Сауткина, П.В. Микшина, Т.А. Горшкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН, 420111, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31
e-mail: semargla.zhar@gmail.com

Колленхима – механическая ткань, присущая молодым органам растений, растущих за счет удлинения [1].Эта ткань выполняет механическую функцию только в состоянии тургора [2]. Особенностью строения клеток колленхимы служит формирование ими в местах контактов соседних клеток, помимо первичной клеточной стенки, утолщений, в которых слои с продольной ориентацией микрофибрилл целлюлозы и преобладанием пектиновых веществ чередуются со слоями с поперечной ориентацией микрофибрилл [4]. На сегодняшний день представлено немало информации о строении клеточных стенок колленхимы [3, 4, 5], однако сведения о ключевых компонентах столь необычно устроенных клеточных стенок, обеспечивающих функционирование этой механической ткани, были получены только иммуноцитохимически [1, 6, 7]. В основе нашей работы лежало установление характера удерживания этих компонентов в клеточной стенке клеток колленхимы и выявление особенностей их состава. Для этого был разработан алгоритм получения изолированной от окружающих тканей колленхимы ребер черешков листьев сельдерея (*Apium graveolens* var. *dulce*); путем фракционирования было получено четыре группы полисахаридов, по-разному удерживаемых в клеточной стенке. На долю целлюлозы приходилось 33% от всех полисахаридов, оксалатом аммония выделялось – 39% полисахаридов, 13% экстрагировалось концентрированной щелочью и 14% высвобождалось только после полного разрушения микрофибрилл целлюлозы. Биохимический анализ ключевых полисахаридов клеточных стенок колленхимы сельдерея выявил ряд элементов, характерных для состава как тонкой первичной, так и утолщенных вторичной и третичной клеточных стенок. Сходство с первичными клеточными стенками обусловлено наличием гомогалактуронана и рамногалактуронана I, выделяемых хелатирующими агентами, и ксилоглюкана, экстрагированного концентрированной щелочью. Наличие в этой фракции, помимо ксилоглюкана, ксилана указывает на сходство с отдельными элементами вторичных клеточных стенок, а присутствие среди прочно удерживаемых микрофибриллами целлюлозы рамногалактуронана I и галактана предполагает некоторое сходство элементов организации клеточной стенки колленхимы с третичной клеточной стенкой, активно вовлеченных в реализацию механической нагрузки в волокнах склеренхимы.

В докладе на примере клеточной стенки клеток колленхимы сельдерея будут представлены сведения о получении входящих в ее состав полисахаридов, детальная характеристика их состава, а также предложен возможный формат вовлечения этих полисахаридов в реализацию механической функции этой ткани.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ № 15-04-02560 и гранта президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых МК-8393.2016.4.

Литература

1. O. Leroux. *Ann. of botany*, **2012**, *110* (6), 1083-1098.
2. J. Cohn. *Jahrb. Wiss*. Bot., **1892**, *24*, 144-172.
3. M. Beer, G. Setterfield. *Amer. J. Botany*. **1958**, 571-580.
4. S. C. Chafe. *Planta*, **1969**, *90* (1), 12-21.
5. B. Vian, J. C. Roland, D. Reis. *Int. J. plant sci.* **1993**, *54* (1), 1-9.
6. S. E. Marcus et al. *BMC plant biol.* **2008**, *8* (1), 60.
7. C. Herve, A. Rogowski, H. J.Gilbert, J. P.Knox. *The Plant J.* **2009**, *58*, 413-422.

ВЛИЯНИЕ ПЕКТИНА ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ *TANACETUM VULGARE L.* И ГЕЛЯ НА ЕГО ОСНОВЕ НА ТРЕВОЖНОСТЬ И ДЕПРЕССИЮ У МЫШЕЙ

Н.Ю. Савельев, Н.М. Падерин, Ф.В. Витязев

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН. 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская 50
E-mail: savela.07@mail.ru

Деятельность человека в современном мире зачастую подвергается профессиональным и эмоциональным перегрузкам. Возникающее при этом напряжение механизмов адаптации может привести к истощению физиологических резервов человека, что может спровоцировать рост уровня тревожности и развитие депрессии. Одним из путей решения данной проблемы является использование веществ оздоровительно-профилактического действия, на основе природных биологически активных соединений. К этому классу соединений относятся пектиновые полисахариды, которые обладают широким спектром физиологического действия, в том числе оказывают антидепрессантный эффект [1]. Благодаря способности образовывать устойчивые гели, пектины широко применяются в пищевой промышленности, парфюмерии и медицине [2]. При этом действие пектиновых гелей на тревожность и депрессию на сегодняшний день изучено недостаточно полно.

Цель работы – определить влияние пектина пижмы обыкновенной *Tanacetum vulgare L. (TVF)* и геля на его основе на тревожность и депрессию лабораторных мышей.

Гели получали путем распыления 2 % раствора пектина через сопло (d = 1 мм) в раствор хлорида кальция (0,34 М). Пектин в дозах 25 и 50 мг/кг и пектиновый гель в дозе 50 мг/кг вводили перорально, однократно, при помощи пластикового зонда (d = 1 мм) за одни сутки до тестирования животных. Контрольные животные получали 0,2 мл дистиллированной воды. В качестве положительного контроля использовали антидепрессант имипрамин, который вводили животным в дозе 20 мг/кг за час до тестирования. Поведенческие реакции у мышей определяли при помощи тестов «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «темно-светлая камера» и «принудительное плавание».

Обнаружено, что во всех тестах снижение тревожности наблюдается у животных, получавших пектин TVF в дозе 50 мг/кг. У мышей, получавших гель в дозе 50 мг/кг и пектин в дозе 25 мг/кг, снижается уровень тревожности, однако в тесте «темно-светлая камера» достоверных различий с контрольной группой нет. Выявлено снижение уровня депрессии у животных, получавших пектиновый гель, при этом исходный пектин такой эффект не оказывает.

Литература

1. J.Wang, S.Flaisher-Grinberg, S.Li, H.Liu, L.Sun, Y.Zhou, H.Einat. *J. Ethnopharmacol*. **2010**, *132*, 65-69.
2. Ю.С.Оводов. *Избранные главы биоорганической химии*. СыктГУ. **1998**, С. 123-126.

РЕАКЦИЯ ГАЛОГЕНЛАКТОНИЗАЦИИ В ПРЕПАРАТИВНОМ СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ АЛАНТОЛАКТОНА

А.В. Семаков, Л.В. Аникина, С.А. Пухов, С.Г. Клочков

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, 142432, Россия, Черноголовка, Московская обл., Северный пр., 1. e-mail: L_vok@list.ru

Среди большого разнообразия сесквитерпеновых лактонов лишь некоторые накапливаются в растениях в значительных концентрациях и удобны для препаративного синтеза новых производных на их основе. Алантолактон (**1**), выделяемый из корней *Inula helenium* и обладающий цитотоксичностью для опухолевых клеток, среди них. При омылении с щелочами, такими как KOH, он дает соли алантовой кислоты (**2**) (схема 1). Данная ненасыщенная кислота несет двойную связь в γ-положении от карбоксильной группы и способна вступать в разнообразные реакции галогенлактонизаций. Была получена серия галогенсодержащих лактонов (**3**-**5**) – производных алантовой кислоты с последующей циклизацией как с участием N-галоген-сукцинимидов, в качестве источников соответствующих галоген-катионов, так и с элементарными галогенами (бром, йод, йод в виде калия трийодида). В случае реакции с йодом в водной среде, как в условиях недостатка, так и при избытке KI, йодсодержащий лактон практически не обнаруживается, и основным продуктом реакции является соединение **6**, образующееся после отщепления атома йода и миграции метила. Полученные производные проверены на ряд активностей, в том числе определена их цитотоксичность на панели опухолевых клеточных линий, предложены механизмы действия.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 16-03-00674 А.

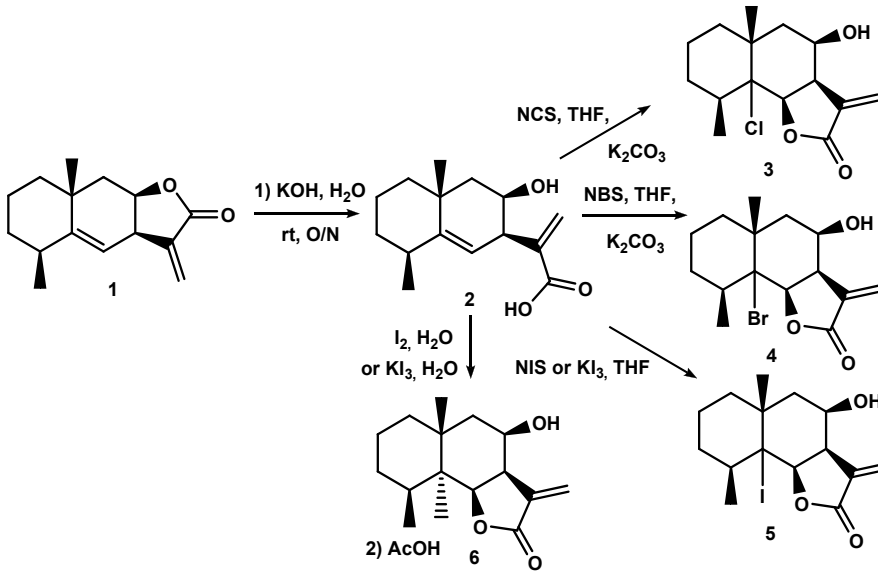


Схема 1.

ПРОИЗВОДНЫЕ ПРИРОДНЫХ ПОЛИМЕТОКСИБЕНЗОЛОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МОЛЕКУЛЫ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АНТИБИОТИКОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

В.В. Семенов[1], Д.В. Цыганов[1], М.М. Райхштат[1], Л.Д. Конюшкин[1], М.Н. Семенова[2], K. Hansford[3], J. Zuegg[3], A. Elliott[3], M. Blaskovich[3], M. Cooper[3]

[1]Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, Москва, Россия, 119991, Россия, г. Москва, Ленинский пр., д. 47.
vs@zelinsky.ru
[2]Институт биологии развития им. Н.К.Кольцова Российской Академии Наук, Москва, Россия, 119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 26.
[3]The University of Queensland, Institute for Molecular Bioscience, Brisbane, Australia Australia, Brisbane, St Lucia QLD 4072.

В настоящее время поиск антибиотиков нового поколения приобретает особую важность в связи с приобретением микроорганизмами резистентности к антимикробным препаратам. Высшие растения для защиты от бактерий, вирусов, грибков и насекомых используют ароматические соединения, такие как полигидрокси- и полиметокси-производные фенолов [1]. Эти вещества могут служить исходным материалом для создания новых антимикробных лекарственных средств.

В рамках совместного гуманитарного проекта [2], проводимого Университетом Квинсленда (Брисбен, Австралия) и ИОХ им. Н.Д.Зелинского РАН, испытаны 52 000 химических соединений на 5 видах патогенных бактерий и 2 видах патогенных грибов.

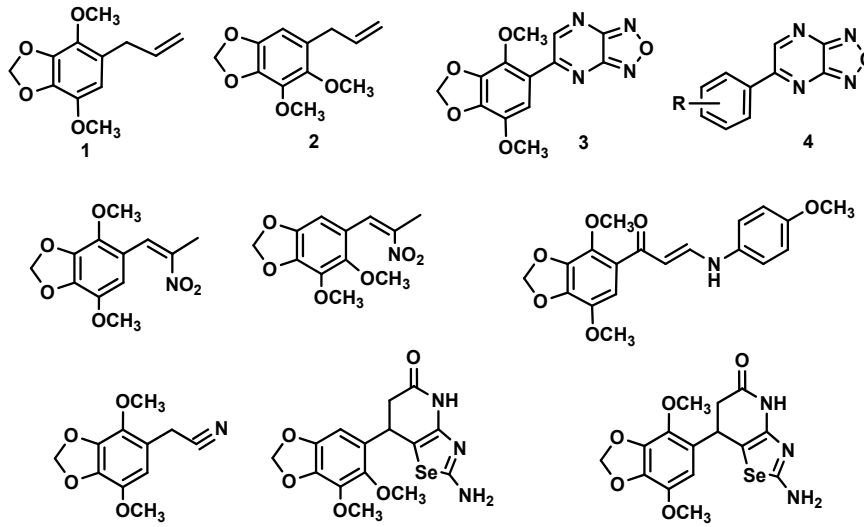


Рис. 1. Антимикробные и противогрибковые структуры с природными фрагментами.

Обнаружены 3223 активные молекулы, из которых 512 оказались нетоксичны для клеток HEK293, полученных из эмбриональных почек человека. Среди них выявлены 9 молекул с природными фрагментами метаболитов семян петрушки и укропа апиола (**1**) и диллапиола (**2**), эффективно подавляющие рост золотистого стафилококка Staphylococcus aureus и грибка *Candida albicans* (рис. 1).

Для дальнейшего исследования была выбрана молекула арилфуразанопиразина **3**, в результате оптимизации структуры которой были синтезированы 23 аналога (**4**) с

различными заместителями в фенильном кольце (H, MeO, Cl, F, OH, Alk). В этой серии получены молекулы, активность которых в несколько раз выше, чем у исходного соединения (**3**), и сопоставима с активностью известных препаратов – антимикробного ванкомицина и противогрибкового – флуконазола.

Испытания на зародышах морского ежа показали, что арилфуразанопиразины (**4**) оказывают антимитотический эффект, обусловленный воздействием на белок тубулин и дестабилизацией микротрубочек. Вероятной мишенью этих соединений в клетках микроорганизмов может служить белок FtsZ – гомолог тубулина эукариот, ответственный за деление бактериальной клетки [3].

Литература

1. M.M.Cowan. *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 564-582.
2. http://www.co-add.org/
3. K.A.Hurley, T.M.A.Santos, G.M.Nepomuceno, V.Huynh, J.T.Shaw, D.B.Weibel. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 6975-6998.

УСИЛЕНИЕ БИОМЕДИЦИНСКОГО ПОТЕНЦИАЛА РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В МОЛЕКУЛЯРНОЙ КООПЕРАЦИИ С ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТАМИ

А.В. Сербин[1,2], **О.Л. Алиханова**[1]

[1] *ИЦ биомодуляторов и лекарственных соединений НИФ Здоровья, Москва, Россия 117042, Россия, г. Москва, бульвар Адмирала Ушакова, 14-209 (Секретариат).*
[2]*Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН, Москва, Россия 119991, Россия, г. Москва Ленинский пр-т, д. 29. E-mail: serbin@ips.ac.ru*

Многие химические вещества растительного происхождения (**РВ**) представляют закономерный интерес для научных изысканий и технологических решений в различных областях, включая медицину. Однако молекулярная структура и свойства таких веществ в природно-биосинтетической форме далеко не всегда удовлетворяют задачам и требованиям практического применения. Тем не менее, рассматривая РВ, как заготовки биогенной эволюции, "человек мыслящий" в состоянии сегодня продвигать "над-генетическую" [1] эволюцию молекулярного синтеза. Познавая суть механизмов "структура – активность", моделируя и прогнозируя желаемый эффект, а затем, реализуя последовательность химических превращений РВ, их аналогов и миметиков, можно существенно усилить целевой функциональный потенциал и ценность получаемых продуктов.

Проблемы разработки лекарственных препаратов. В ряду типичных проблем "прямого" использования многих РВ можно отметить: (**1**) нестабильность, (**2**) низкую растворимость(трудность доставки в зону лекарственного действия), или, наоборот, (**3**) чрезмерную диффузионную подвижность. Последний фактор ускоряет не только желаемую доставку, но и обратный выход из целевой зоны (затрудняя поддержание заданных концентраций), а также вторжение в нецелевые зоны организма с риском побочных (токсических) эффектов. Наконец, (**4**) собственный потенциал нативных молекул РВ может быть недостаточным для эффективной блокады терапевтических мишеней. Такая ситуация типична, когда мишенями являются крупноразмерные макромолекулы (нанокомплексы) белков или нуклеиновых кислот, а молекулы РВ несоразмерно малы. Масштаб «малых» молекул (<1kD) дает возможность лишь соответственно малого («точечного») контакта РВ-Мишень, что существенно ограничивает эффективность и стабильность воздействия. В итоге полезная эффективность, оцениваемая по критерию "***индекс селективности***" (**SI**)

$$\mathbf{SI} = \frac{CC_{50}}{EC_{50}} = \frac{\text{концентрация (или доза) 50\% токсичности}}{\text{концентрация (или доза) 50\% целевой активности}}$$

желательно **>> 10**

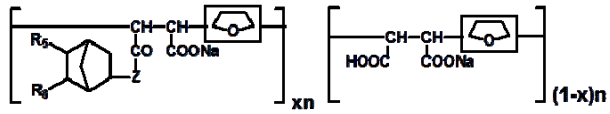
может оказаться критически невысокой, чтобы представлять практический интерес.

На наш взгляд [2] принцип точечно-ограниченного воздействия, является одной из фундаментальных причин системной проблемы современной индустрии санитарно-гигиенических и лекарственных средств – неэффективности попыток противостоять адаптации инфекционных агентов. Точечная блокада, например, белковой мишени вируса, делает *даже единичную мутацию* в блокируемом сегменте белка вполне достаточной для выхода из-под ингибирующего контроля. Поскольку природная вероятность моно-точечных мутаций довольно высока, то традиционная практика применения низкомолекулярных препаратов не только не обеспечивает полноценную защиту, но и закономерно ведет к искусственной селекции все новых и новых лекарственно устойчивых штаммов вирусов и бактерий [2]. Кардинальное улучшение ситуации возможно на пути создания молекулярных инструментов ***многоточечной блокады нано-мишеней***, когда выход из-под ингибирующего контроля потребует *не единичной, а* ***множественных*** *мутаций* ***одновременно***, а вероятность такого события (как произведение вероятностей каждой мутации) устремляется к нулю. Природный прототип промежуточной эффективности – антитела (в том числе искусственно стимулируемые вакцинами) далеко не всегда обеспечивают желаемую эффективность, так как блокируют лишь ограниченные сегменты мишеней («антигенные детерминанты»).

Развиваемый нами подход заключается в создании систем молекулярной би-, три- … и

полимерной кооперации (**СМК**) РВ-родственных структур с полиэлектролитами, имеющими собственный потенциал активности (например, интерферон индуцирующей). Рациональный дизайн позволяет обеспечить стабилизацию (п. **1**), растворимость (п. **2**), заряд-регулируемую транспортную (п. **3**) и мишень-атакующую селективность с возможностями распределения РВ-структур по различным зонам многоточечного связывания мишеней (п. **4**).

Реализуемость и продуктивность такого подхода продемонстрирована на примере СМК норборнановых структур (**НБ**), родственных бициклическим терпеноидам ряда камфоры, с олигомерными аналогами янтарной кислоты (< 15 kD). Как показали испытания *in vitro,* такой подход ведет к мощному усилению защитного эффекта против целого ряда вирусов опасных для здоровья (и жизни) человека (см., например, таблицу).



СМК			Вирусы гриппа* (резистентные к ремантадину)			штамм ВИЧ 1 типа** (устойчивый к АЗТ)		
НБ	x	Z	CC_{50}	EC_{50}	SI	CC_{50}	EC_{50}	SI
отсутствует	0				**→ 0**			10
NB^{659}	0.2	NH	> 300	8.9	> 34			
NB^{630}	0.2	$NHCH_2$	> 300	7,0	> 43			
NB^{504}	0.2	$NHCH_2$	> 150	1.7	> 88	> 1000	0.4	> 2500
NB^{628}	0.2	$NH(CH_2)_3$	> 300	2.3	> 130			
NB^{629}	0.2	$NHCH_2$	> 300	1.3	> 231			
NB^{627}	0.2	$NH(CH_2)_3$	> 300	0.14	> 2140			
NB^{632}	0.2	$NHCH_2$	> 300	0.14	> 2140	> 1000	0.1	> 10000

Низкомолекулярные РВ ряда камфоры неактивны

* Испытания на базе НИИ гриппа (Санкт-Петербург), препарат сравнения ремантадин **SI ≤ 6**

** Испытания на базе ГНЦ ВБ «Вектор» (Кольцово), штамм, устойчивый к азидотимидину, **SI → 0**

Первичное моделирование взаимодействий НБ с оболочечными белками gp120 igp41 вируса иммунодефицита человека (**ВИЧ**) показало наличие множественных сайтов благоприятных для связывания с НБ, но энергия связывания по каждой одиночной точке не обеспечивала стабильности. Последующее моделирование мульти-НБ-содержащих СМК (в сотрудничестве с Цветковым Владимиром Борисовичем) [3] наглядно подтвердило ключевую роль совместной кооперации камфора-подобных якорей и ионогенных групп полиэлектролита в многоточечной блокаде gp41 –белковогонано-медиатора слияния оболочки вируса с мембранами клеток. Аналогичные механизмы предсказаны также в отношении вирусов гриппа и Эбола.

Таким образом, кооперация химических структур, родственных РВ, с полиэлектролитами в форме рационально проектируемых гибридно-молекулярных систем позволяет существенно усилить потенциал их физиологической (в частности, противовирусной) активности. Продемонстрированный на примере интеграции камфоро-подобных структур в олигомерные аналоги янтарной кислоты, принцип СМК – конструирования может быть перспективен для расширенного круга растительных веществ.

Литература

1. А.В.Сербин, А.В.Веселовский, В.Б.Цветков. // *Биотехнол*. **2012**, (1), 72-89; *Applied Biochem. Microbiol*. **2012**, (9), 723-739.
2. А.В.Сербин *Пути создания биоселективных полимерных систем комбинированного противовирусного действия.* Дисс. д.х.н. Москва, **2004**, 333 с.
3. V.B.Tsvetkov, A.V.Serbin. *J. Comp. Mol. Design*. **2012**, 26 (12), 1369-1388; *ibid*, 2014, 28 (6), 647-673.

ИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕКТИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ СЪЕДОБНЫХ РАСТЕНИЙ НА КСАНТИНОКСИДАЗУ *IN VITRO*

В.В. Смирнов

Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия
167982, Россия, г.Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 50
smirnov@physiol.komisc.ru

В условиях гастральной среды из растений (сладкий перец и слива) экстрагируются пектиновые вещества, которые обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием [1, 2]. Антиоксидантное действие пектинов может быть обусловлено ингибированием ксантиноксидазы [2], секретируемой в двенадцатиперстную кишку [3]. Цель исследования заключалась в определении влияния пектиновых веществ ряда съедобных растений на активность ксантиноксидазы *in vitro*. Пектиновые вещества, выделенные из капусты, лука, моркови, перца, сельдерея, сливы, томата и чеснока, инкубировали вместе с ксантином и ксантиноксидазой в течение 5 мин при 37°C. Активность ксантиноксидазы определяли фотометрически по скорости образования мочевой кислоты (290 нм) в среде, а также по восстановлению феррицитохрома *c* (580 нм). Механизм ингибирования ксантиноксидазы пектином лука оценивали, изменяя концентрацию NaCl, ксантина и пектина. Активную область пектина сливы выявляли, используя фракции PD-1 и PD-E полученные с помощью ионообменной хроматографии (0,1M NaCl) и частичного ферментативного гидролиза за счет 1,4-*α*-*D*-полигалактуроназы, соотв.

Установлено, что из девяти пектиновых веществ (1 мг/мл) только шесть снижают образование мочевой кислоты (на 9-61%) и восстановление феррицитохрома *c* (на 10-47%). Наибольшим эффектом обладал пектин из лука репчатого, аллиуман. Обнаружено, что ингибирование ксантиноксидазы аллиуманом происходит по неконкурентному типу (K_m не изменяется, а V_{max} снижается), а увеличение ионной силы раствора с помощью NaCl не влияет на величину эффекта. Эти результаты опровергают возможность взаимодействия аллиумана с активным центром фермента, а также участие электростатических сил, которое характерно для полианионных полисахаридов. Обнаружено, что фракция PD-1, содержащая наибольшее количество остатков галактозы в боковых цепях (Gal/Ara = 1,24), ингибирует ксантиноксидазу на 97%, тогда как исходный пектин и фракция PD-E, содержащие меньше остатков галактозы (Gal/Ara = 0,78 и 1,06), снижают активность ксантиноксидазы на 38 и 47%, соотв. Выявлено, что ингибирование активности ксантиноксидазы прямо взаимосвязано (r = 0,72, p = 0,03) с содержанием фенольных соединений в пектиновых веществах (0,1-1,2%).

Таким образом, ингибирование активности ксантиноксидазы является общим свойством для большинства пектиновых веществ, из которых наибольший эффект оказывает аллиуман. Ингибирующее действие пектиновых веществ, по-видимому, обуславливают фенольные кислоты, которые этерифицированы с боковыми (галактановыми) цепями пектиновой макромолекулы [4].

Литература

1. S.V.Popov, R.G.Ovodova, V.V.Golovchenko, G.Yu.Popova, F.V.Viatyasev, A.S.Shashkov, Yu.S.Ovodov. *Food Chem.* **2011**, *124*, 309-315.
2. S.V. Popov, R.G.Ovodova, V.V.Golovchenko, D.S.Khramova, P.A.Markov, V.V.Smirnov, A.S. Shashkov, Yu.S.Ovodov. *Food Chem.* **2014**, *143*, 106-113.
3. H.M. Martin, K.P.Moore, E.Bosmans, S.Davies, A.K.Burroughs, A.P.Dhillon, D.Tosh, R.Harrison. *Free Radic. Biol. Med.* **2004**, *37*, 1214-1223.
4. S.Fry. *Biochem. J.* **1982**, *203*, 493-504.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОЛИИОННЫХ КОМПЛЕКСОВ КАППА-КАРРАГИНАН : ХИТОЗАН РАЗЛИЧНОГО СОСТАВА

И.В. Сорокина[1], Т.Г. Толстикова [1], А.В. Володько [2], И.М. Ермак [2]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9. E-mail: sorokina@nioch.nsc.ru
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, 690022, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159

Растительные полисахариды обладают широким спектром биологической активности, участвуя в активации секретирующей и моторной функции кишечника, сорбции радионуклидов, тяжелых металлов и бактерий, нормализации липидного обмена. Полиионные полисахариды морских организмов благодаря физиологической активности, безопасности и биосовместимости с тканями животных и человека являются перспективными полимерами для биомедицины. В последнее время эти соединения вызывают большой интерес в качестве фармацевтических и фармакологических агентов, способных образовывать устойчивые гели и пленки, которые могут применяться как полимерные повязки для обработки раневых и язвенных поражений, как материалы для реконструктивной медицины, а также как биодеградируемые носители с контролируемым высвобождением лекарственных веществ.

Успехи, полученные в этом направлении, связаны в основном с исследованиями производного хитина – хитозана. В то же время положительный эффект хитозана может быть усилен его сочетанием с полимерами анионной природы. В качестве такого полимера, перспективными комплексообразующими соединениями являются сульфатированные полисахариды красных водорослей, построенные из остатков *D*-галактозы и ее производных, обладающие противовирусной, антибактериальной и иммуномодулирующей активностью и используемые в последнее время в качестве полимерных матриц для закрепления и пролонгированного действия лекарственных средств. Сочетание гелеобразующих свойств каррагинанов с их физиологической активностью и способностью образовывать комплексы с хитозаном открывает возможность получения новых комбинированных материалов, с усиленным биологическим эффектом.

Целью работы являлось изучение противовоспалительных, иммуномодулирующих и гастрозащитных свойств полиэлектролитных комплексов (ПЭК) каппа-каррагинана (к-К) с хитозаном (Х) различного состава в сравнении с образующими их исходными полисахаридами. Полиионные комплексы состава к-К : Х = 1 : 10 и к-К : Х = 10 : 1 были получены путем смешивания соответствующих количеств исходных полисахаридов.

Исследование противовоспалительной активности проводили на беспородных мышах на стандартных моделях воспаления, индуцированного гистамином и формалином. Иммуномодулирующую активность изучали на модели «псевдоаллергического» воспаления, вызванного лектином конканавалином-А, и на модели реакции гиперчувствительности замедленного типа к эритроцитам барана (ГЗТ). Гастрозащитные и противоязвенные свойства комплексов изучали на модели язвы желудка крыс, индуцированной индометацином в ульцерогенной дозе 20 мг/кг.

На модели экссудативного воспаления, индуцированного гистамином, показано, что к-К и Х проявляют достоверную противовоспалительную активность, которая не снижается в результате их комплексообразования. Наиболее высокий эффект (51%) выявлен у ПЭК к-К : Х = 1 : 10, который сравним с эффектом индометацина (65%). В тоже время в модели «псевдоаллергического» воспаления лапы, индуцированного конканавалином А, комплексообразование приводит к потере противовоспалительной активности, проявляющейся у свободных полисахаридов. На основании полученных данных можно

прогнозировать отсутствие у ПЭК стимулирующего влияния на В-клеточное звено иммунитета, опосредующее развитие аллергических реакций. Иммунная толерантность комплексов была выявлена и в реакции ГЗТ, моделирующей стимуляцию Т1 клеточного звена иммунитета антигенами эритроцитов барана. В данном случае к-К, в отличие от Х, проявлял активирующее влияние на цитотоксические Т-лимфоциты, эффективно подавляя иммуногенное воспаление. Таким образом, образование полиионных комплексов каррагинана с хитозаном не приводит к снижению противовоспалительной активности, характерной для свободных полисахаридов, но устраняет иммунотоксичность каррагинана в составе ПЭК.

На модели индометациновой язвы желудка показано, что комплекс с низким содержанием к-К (кК : Х = 1 : 10) обладает высокой гастрозащитной активностью, превосходящей эффект эталонного гастропротекторного препарата фосфалюгеля. Комплекс с высоким содержанием к-К (кК : Х = 10 : 1) не проявляет протекторного эффекта, несмотря на умеренную гастрозащитную активность этого полианиона. Исследования к-К, Х и их ПЭК методом атомно-силовой микроскопии выявили различия в молекулярной структуре слоя, образованного как отдельно взятыми полисахаридами, так и их комплексами. Обнаруженные различия позволяют сделать предположение, о том, что высокий гастрозащитный эффект ПЭК (кК : Х = 1 : 10) связан с особенностями молекулярной структуры его защитного слоя на поверхности слизистой оболочки желудка.

Работа выполнялась за счет финансовой поддержке базовой Программы СО РАН V.48.1.5 и молодежного гранта РФФИ № 16-34-00655.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ МОНОТЕРПЕНОИДОВ

В.А. Старцева, Л.Е. Никитина, Н.П. Артемова, И.В. Федюнина

Казанский государственный медицинский университет,
Российская Федерация, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49. E-mail: valestar@mail.ru

В последние три десятилетия разработаны удобные регио- и стереоселективные методы синтеза серосодержащих терпеноидов различных структурных типов с использованием тиилирования природных моно- и бициклических монотерпеноидов, а также изучены дальнейшие пути превращения образующихся серосодержащих производных терпенового ряда [1]. Синтетические результаты свидетельствуют о перспективности S-функционализации природных монотерпеноидов и их производных (алкенов и эпоксидов, спиртов и кетонов, в том числе α,β-ненасыщенных) тиилирующими агентами различной природы (тиолы, диалкилдисульфиды, сульфенилхлориды, O,O-диалкилдитиофосфорные кислоты и др.). Наряду с тривиальными химическими превращениями представлены подходы к получению тиотерпеноидов с использованием асимметрического синтеза.

В связи с этим, появилась возможность проводить более широкие исследования по изучению биологической активности тиотерпеноидов и установлению зависимости «структура-активность» [2]. В докладе представлены результаты исследования серосодержащих производных моно- и бициклических монотерпеноидов на противогрибковую, противовоспалительную, противохеликобактерную, антитромботическую, мембранопротекторную, антиоксидантную, противоопухолевую, противомикробную, антибактериальную и антипаразитарную активности, включающие установление зависимости «структура-активность». С целью получения данных о возможном механизме действия исследуемых соединений, в частности, при изучении антитромботической активности, широко использовались методы ЯМР спектроскопии с использованием модельных клеточных мембран, а также молекулярного динамического моделирования.

Литература

1. G.Y.Ishmuratov, M.P.Yakovleva, A.G.Tolstikov, V.S.Tukhvatshin, R.F.Talipov, L.E.Nikitina, N.P.Artemova, V.A.Startseva. *Chem. Nat. Comp.* **2014**, *50* (1), 23-47.
2. L.E.Nikitina, N.P.Artemova, V.A.Startseva. *Natural and Sulfur-Modified Monoterpenoids.* Saarbrücken: Lap Lambert, 2012. 154 p.

МОНОТЕРПЕНОВЫЕ СУЛЬФИНАМИДЫ: АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ

Д.В. Сударикова[1], Ю.В. Крымская[1], Н.О. Ильченко, С.А. Рубцова[1], А.В. Кучин[1]

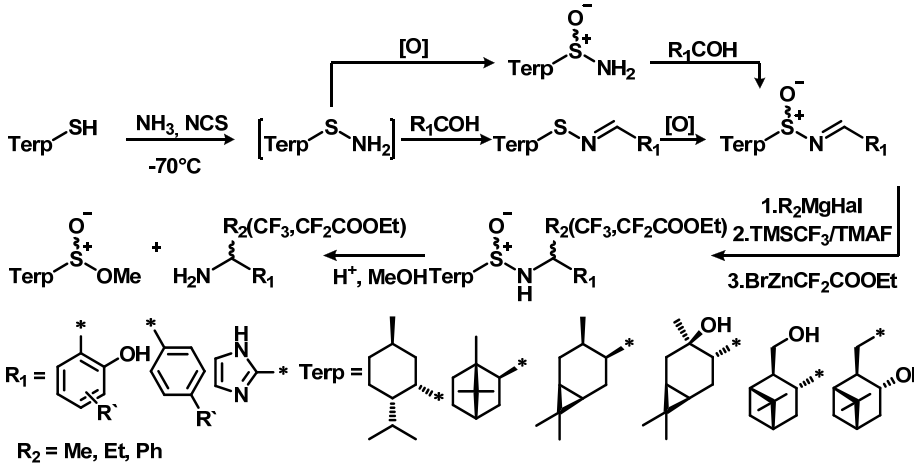
[1]Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, Сыктывкар, Россия
167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48
sudarikov-dv@chemi.komisc.ru

Известный хиральный индуктор *трет*-бутансульфинамид был получен Дж. А. Эллманом, 1997 [1], путём асимметрического окисления ди-*трет*-бутилдисульфида перекисью водорода с использованием каталитической системы Больма $VO(acac)_2$-H_2O_2-L*, с использованием лигандов саленовых оснований Шиффа на основе *трет*-лейцинола и *цис*-1-амино-2-инданола до тиосульфинатов с *ее* 86-88%, с последующим добавлением амида лития при температуре –78°C. Реакция проходит с изменением конфигурации на атоме серы, образуются трет-бутансульфинамиды с е*е* до 90%, последующая двукратная кристаллизация дает продукт с 98-99% *ее*. Недостатком этого способа является сложность и ёмкость процесса, использование нескольких стадий и дорогостоящих хиральных лигандов.

Другими широко используемыми сульфинамидами, применяемыми как синтоны в асимметрическом синтезе являются обе энантиомерные формы *n*-толуолсульфинамидов, которые получаются по реакции ментил-*n*-толуолсульфинатов с бис(триметилсилил)амидом лития (LiHMDS). После выделения и кристаллизации образуются *n*-толуолсульфинамиды с *ее* больше 99%. Метод требует инертной атмосферы проведения, сухих растворителей, пониженных температур, дорогостоящих ментил-*n*-толуолсульфинатов и LiHMDS.

Терпены представляют интерес как источники хиральности, поскольку природные монотерпены доступны в высокой энантиомерной чистоте. Использование в качестве природного источника хиральности оптически активных природных монотерпеноидов показано в литературе лишь на нескольких примерах – синтезе аминопроизводных через сульфинамиды на основе производных камфоры [2,3] и пулегона [4].

Наша работа продолжает поиск новых хиральных индукторов, полученных из субстратов природного происхождения, с целью повышения энантиоселективности последующих превращений. В докладе будут использованы два подхода с использованием монотерпеновых тиолов: (1) сульфинимины получают окислением сульфениминов; (2) конденсацией сульфенамидов.



Структуры полученных соединений установлены методами ИКС, ЯМР, элементного и

рентгеноструктурного анализа. Структура и абсолютная конфигурация полученных соединений определена методом РСА, либо методом корелляции данных ЯМР и РСА.

Литература

1. Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.
2. T.-K. Yang, R.-Y. Chen, D.-S. Lee, W.-S. Peng, Y.-Z. Jiang, A.-Q. Mi, T.-T. Jong. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 914-921.
3. R. Kawecki. *Tetrahedron:Asymmetry*, **1999**, *10*, 4183-4190.
4. R. Kawecki. *Tetrahedron:Asymmetry*, **2003**, *14*, 2827-2832.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 16-03-01064 А и Уральского отделения Российской академии наук № 15-21-3-16.

УЧАСТИЕ КЛЕТОЧНЫХ СТЕНОК И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕТАБОЛИТОВ В КОНТРОЛЕ ГРАВИТРОПИЗМА ПОБЕГОВ *ARABIDOPSIS THALIANA*

Д.В. Суслов[1], Г.А. Пожванов[1], С. Альсик[2], К. Рупрехт[3], А. Ферни[2], К. Виссенберг[4], С. Перссон[5]

[1]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
[2]Институт Макса Планка молекулярной физиологии растений, Потсдам, Германия
14476, Германия, г. Потсдам, Научный парк Потсдам-Гольм, ул. Ам Мюлленберг, д. 1
[3]Институт Макса Планка коллоидов и границ раздела, Потсдам, Германия
14476, Германия, г. Потсдам, Научный парк Потсдам-Гольм, ул. Ам Мюлленберг, д. 1
[4]Университет Антверпена, Антверпен, Бельгия
2020, Бельгия, г. Антверпен, ул. Груненборгерлаан, д. 171
[5]Университет Мельбурна, Мельбурн, Австралия
3010, Австралия, г. Мельбурн, Парквил
d.suslov@spbu.ru

Гравитропизм можно определить как направленный рост органов растения относительно вектора силы тяжести. Для побегов характерен отрицательный гравитропизм, т.е. рост вверх, против вектора гравитации. Гравитропизм также проявляется в виде изгиба побега, после его отклонения от вертикали, который восстанавливает исходное направление роста данного органа. Исследования гравитропизма важны для лучшего понимания функционирования первичных клеточных стенок растений, которые должны удовлетворять двум противоречивым требованиям: быть достаточно прочными для поддержания структурной целостности организма и одновременно достаточно растяжимыми для обеспечения его роста. Указанное противоречие особенно сильно выражено в молодых побегах растений, вертикальный рост которых требует способности клеточных стенок поддерживать их вес в гравитационном поле. Эта способность определяется не только механической прочностью клеточных стенок, но и тургором (т.е. давлением протопласта на клеточную стенку), который в значительной степени зависит от внутриклеточной концентрации осмотически активных низкомолекулярных метаболитов.

Целью настоящего проекта было выявление изменений химического состава и механики клеточных стенок, а также профиля низкомолекулярных метаболитов, которые лежат в основе формирования и поддержания гравитропического ответа гипокотилей этиолированных проростков арабидопсиса. Для достижения поставленной цели сравнивали вариант «Г» – растения, выращенные на горизонтальных чашках Петри, гравитропизм которых (рост ««стоя» над поверхностью агара) требует достаточной прочности клеточных стенок; вариант «В» – растения, выращенные на вертикальных чашках Петри, гипокотили которых растут вверх по поверхности агара, используя его в качестве физической опоры, в силу чего их гравитропизм реализуется даже при низкой прочности клеточных стенок; вариант «ВГ» – растения, выращенные на вертикальных чашках Петри с гравистимуляцией путем поворота чашек по часовой стрелке на 90 градусов, что индуцирует гравитропический изгиб гипокотилей и сопутствующие изменения в клеточных стенках. Оказалось, что в варианте «Г» только 55% гипокотилей растут стоя, тогда как остальные 45% лежат на поверхности агара. В дальнейшем в части экспериментов их рассматривали как отдельные подварианты «Г ст» и «Г лж» соответственно.

Установили, что гипокотили «Г ст» были достоверно короче всех других вариантов, т.е. необходимость поддерживать собственный вес в гравитационном поле связана с торможением роста. Кроме того, гипокотили «ВГ» были длиннее, чем гипокотили «В», свидетельствуя о том, что гравитропический изгиб в данном органе осуществляется за счет общей активации роста, которая сильнее выражена на одной его стороне, чем на другой.

Биохимический анализ состава клеточных стенок не выявил различий между

вариантами «Г», «В» и «ВГ» в части содержания целлюлозы, уроновых кислот и моносахаридного состава углеводных полимеров матрикса. Отсутствие видимых различий свидетельствует о том, что гравитропизм гипокотилей не связан с изменениями синтеза отдельных полимеров клеточных стенок и может обеспечиваться более тонкими механизмами, такими как изменение пространственной ориентации полисахаридов клеточных стенок и/или образование между ними ковалентных и нековалентных поперечных сшивок, которое катализируется белками.

Участие разных классов белков, модифицирующих полисахариды, в контроле гравитропизма оценивали, исследуя механику клеточных стенок методом крипа (метод растяжения клеточных стенок при постоянной нагрузке). Растягивали нижнюю, прекратившую рост зону гипокотилей, которая несет основную нагрузку при поддержании их вертикального положения, и верхнюю растущую зону, ответственную за формирование гравитропического изгиба. Крип (т.е. зависимую от времени деформацию) клеточных стенок исследовали при pH 5 и pH 6 в сочетании с тепловой инактивацией клеточных стенок (3 мин при 90°C) или без нее. При pH 5 и pH 6 активируются разные классы белков, регулирующих рост через изменение растяжимости клеточных стенок – экспансины и ксилоглюканэндотрансглюкозилазы/гидролазы (XET) соответственно, тогда как нагревание инактивирует большинство белков клеточной стенки.

Сопоставление биомеханики клеточных стенок вариантов «Г ст», «Г лж», «В» и «ВГ» в верхней растущей зоне гипокотилей выявило достоверно меньшую скорость крипа «Г ст» по сравнению с остальными вариантами, что хорошо согласуется с ингибированием роста у «Г ст». Данное различие было максимальным при pH 5 без тепловой инактивации, свидетельствуя о том, что существенную роль в ингибировании роста «Г ст» играет снижение активности экспансинов. В нижней, не растущей зоне гипокотилей не было достоверных различий скорости крипа вариантов «Г ст» и «В», демонстрируя то, что рост «стоя» над поверхностью агара не связан с усилением клеточных стенок в основании гипокотилей.

В метаболомном анализе гипокотилей «Г», «В» и «ВГ» было идентифицировано более 60 низкомолекулярных соединений (сахара, аминокислоты, органические кислоты, сахароспирты, жирные кислоты и др.). Кластерный анализ показал, что по совокупному составу метаболитов гипокотили «Г» выделяются в отдельную группу (расстояние 0,5), в то время как гипокотили «В» и «ВГ» группируются вместе с разделением на подгруппы вертикально растущих и гравистимулированных (расстояние 0,3). Кластеризация методом k-средних выявила три группы метаболитов в зависимости от их накопления в растениях: (1) метаболиты, уровень которых был повышен в гипокотилях «Г»; (2) метаболиты, уровень которых был повышен в гипокотилях «В» и «ВГ»; (3) соединения, уровень которых не имел достоверных различий среди вариантов «Г», «В» и «ВГ». В частности, в гипокотилях «Г» накапливались: аминокислоты аланин, глицин, серин и треонин; моносахариды фукоза, фруктоза, мелибиоза; а также треитол, спермидин, мочевина, сахароза и 4-гидроксипролин. Известно, что глицин, серин, фруктоза и сахароза участвуют в осморегуляции у растений. Следовательно, накопление данных соединений в гипокотилях «Г» будет увеличивать тургор, поддерживая их вертикальный рост над поверхностью субстрата.

Таким образом, в механизме отрицательного гравитропизма гипокотилей *Arabidopsis thaliana* важную роль играют торможение роста за счет снижения активности экспансинов и накопление осмотически активных метаболитов, которое вероятно увеличивает тургор клеток в данном органе.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 15-04-04075.

ТЕРМОКАТАЛИТИЧЕСКАЯ ПЕРЕРАБОТКА САПРОПЕЛЯ В КОМПОНЕНТЫ МОТОРНЫХ ТОПЛИВ

Е.Н. Терехова[1], О.Б. Бельская[1,2], О.И. Кривонос[1]

[1]Институт проблем переработки углеводородовСибирского отделения Российской академии наук, Омск, Россия
644040, Россия, г. Омск, ул. Нефтезаводская, 54
m.lena.n@mail.ru
[2]Омский Государственный Технический Университет, Омск, Россия
644050, Россия, г. Омск, Пр. Мира, д. 11

Сапропели, донные отложения пресноводных озер, широко распространены в мире, являются возобновляемым природным органическим сырьем, при этом процессы их накопления происходят в настоящее время и для многих водоемов приобретают прогрессирующий характер. Наряду с применением сапропелей в натуральном виде (сельское хозяйство, ветеринария, медицина) [1,2], немаловажно их значение как сырья для химико-технологической переработки в различные органические продукты. Современной тенденцийявляется поиск альтернативных источников топлива, в связи с чем возрастает интерес к переработке биомассы в бионефть. Известны процессы переработки лигнина, древесины, сельскохозяйственных и пищевых отходов, торфа [3], в тоже время практически отсутствует информация о применении сапропеля для получения бионефти и его термокаталитической переработке в компоненты моторных топлив.В связи с этим, целью нашей работы было исследование пиролиза и каталитическоготермоожижения сапропелей, а также сопоставление состава жидких продуктов (ЖП), получаемых в этих процессах.

Изучено влияние природы сапропеля, температуры и времени термической обработки на выход и состав жидких продуктов пиролиза (ЖПП) сапропелей Омской области. Для исследованных сапропелей выход ЖПП увеличивается пропорционально содержанию органического вещества (ОВ) в сапропеле (рис. 1).

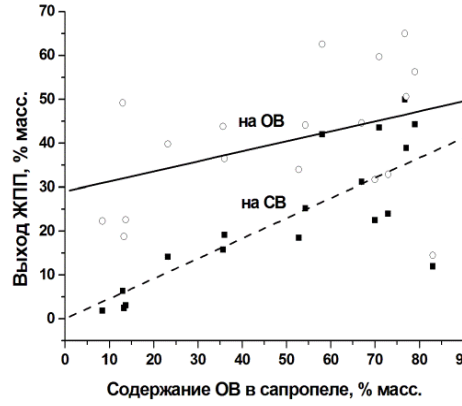


Рис. 1. Зависимость выхода ЖПП от содержания ОВ в сапропелях

На рисунке можно выделить три области: для высокозольных сапропелей (8,5≤ ОВ ≤ 20%) выход ЖПП составляет около 20% масс. на ОВ; для среднезольных (25 ≤ ОВ ≤ 55%) выход ЖПП составляет около 40-45% масс. на ОВ; для органических (ОВ ≥ 55) выход ЖПП составляет 55-65% масс. на ОВ. Исключение составляет высокоорганический сапропель (83% масс. ОВ), для которого выход жидких продуктов на сухое вещество (СВ) равен 12% масс., а на органическое вещество – 14,5% масс. Для этого сапропеля в исследованных условиях пиролиза характерен высокий выход газообразных веществ – до 53% масс.

Влияние температуры и времени пиролиза показано на примере органического

сапропеля (оз. Жилой Рям, содержание ОВ 71%). Увеличение температуры до 600°С способствует увеличению выхода ЖПП с 15-17 до 35-37% масс. на СВ при всех временах контакта, дальнейшее увеличение температуры (до 700°С) не оказывает существенного влияния на выход ЖПП. Для этого же сапропеля определен фракционный состав и физико-химические характеристики ЖПП: 52,8% об.подсмольной воды, содержащей растворимые органические вещества и 47.2% об. органических веществ с температурой выкипания 100-470 °С. Выход ЖПП с температурой выкипания 100-470°С составляет 15.1 % масс.на ОВ сапропеля. Компонентный состав представлен фенолами (31.5% масс.), нейтральными маслами (18.15% масс.), органическими основаниями (16.80% масс.), органическими кислотами (8.46% масс.), смолами (2.28% масс.), асфальтенами (1.10% масс.), карбоидами (0.23% масс.).

Изучено влияние природы сапропеля, температуры, времени выдержки, парциального давления водорода и природы катализатора на выход и состав ЖП термоожижения сапропелей. Показано, что в выбранных условиях (450°С, время выдержки 60 мин, парциальное давление водорода 40 атм.) для CoMo катализатора, синтезированного методом пропитки, выход ЖП на 4-7% масс. превышает выход продуктов для Fe-содержащего катализатора, синтезированного методом смешения. Содержание ОВ в сапропелях способствует увеличению выхода ЖП и степени превращения ОВ сапропеля (от 24 до 74% масс на ОВ).

При исследовании влияния температуры процесса в диапазоне от 350 до 470°С на выход ЖП (60 мин, 40 атм.) показано, что максимальный выход при использовании обоих катализаторов достигается при 350-400°С. Дальнейшее повышение температуры (до 470-500 °С) приводит к снижению выхода ЖП, незначительному увеличению выхода газообразных веществ и твердых продуктов.

Время выдержки в пределах от 30 до 90 минут и изменение давления водорода в пределах от 20 до 60 атм. (парциальное давление водорода) не оказывают существенного влияния на состав и выход ЖП. Анализ группового состава ЖП показал наличие предельных (от C_8 до C_{19} (около 2% в смеси), от C_{13} до C_{29} (около 18% в смеси)) и непредельных углеводородов (в т.ч. циклических) – от 8.7 до 18.9%, кислородсодержащих соединений (~17%), производных бензола (до 13%). Среди них удалось достоверно идентифицировать бензол и его производные, производные нафталина, метилциклопентан, гептадекан, метилгексадекан, октадекан, триметилпентан, диметилгексан, триметилпентан, ацетальдегид, уксусная и ароматические кислоты, фенолы и п-крезолы, диэтиленгликоль, полиэтиленгликоль.

Таким образом, подобраны оптимальные условия, позволяющие получить максимальный выход ЖП: для пиролиза это температура 500-700°С в течение 50-60 мин, в перемешиваемом слое, для термоожиженияtемпература процесса 450°С, время выдержки 60 мин, парциальное давление водорода 60 атм, CoMo катализатор.Если сравнить элементные состав ЖП, полученных в результате термоожижения с составом ЖПП, то можно отметить примерно равное содержание водорода и азота, но при этом продукты термоожижения содержат намного меньше кислорода (3-10% масс.), чем ЖПП (25-35% масс).

Работа выполнена с использованием оборудования Омского регионального ЦКП СО РАН (ОмЦКП СО РАН).

Литература

1. Ф.И. Назырова, Т.Т. Гарипов Т.Т. *Вест. Красноярск. гос. аграрн. ун-та*, **2012**, *1*, 24-27.
2. Ю.В. Шувалов, А.П. Бульбашев, Ю.Д. Смирнов, Ю.Д. Ковшов. *Горн. информ.-аналит. бюлл. (научно-техн. ж.)*, **2010**, *6*, 293-298.
3. А.С.Малолетнев, А.А.Кричко, А.А.Гаркуша. Получение синтетического жидкого топлива гидрогенизацией углей. М.: «Недра», **1992**, 128 с.

УПРОЩЁННЫЕ АНАЛОГИ ЭЛЕУТЕРОБИНА И ТАКСОЛА НА ОСНОВЕ БИЦИКЛО[3.3.0]НОНАНА КАК НОВЫЕ ПРОТИВОРАКОВЫЕ АГЕНТЫ

А.В. Тутушкина, С.Е. Сосонюк, Н.С. Зефиров

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия. 119234, Россия, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 3
tutushkina.anastasiya@yandex.ru

Рак является второй по значимости причиной смерти в промышленно развитых странах. Один из подходов к химиотерапии рака предполагает использование цитотоксических агентов, основным классом которых являются митостатические препараты, такие, как, например, лиганды тубулина – таксол (трициклический терпен, добываемый из коры тихоокеанского тиса *Taxus brevifolia*) и элеутеробин (гликозилированный дитерпен, выделенный из морской губки) [1, 2].

В ходе молекулярного моделирования были сформулированы основные принципы создания упрощенных аналогов элеутеробина. В качестве центрального блока выступают различные полициклические каркасы, содержащие в своем составе минимум две гидрокси-группы, одна из которых этерифицирована остатком N-метилурокановой кислоты (блок № 2), а другая – остатком бензойной кислоты (как в таксоле; блок № 3) (схема 1).

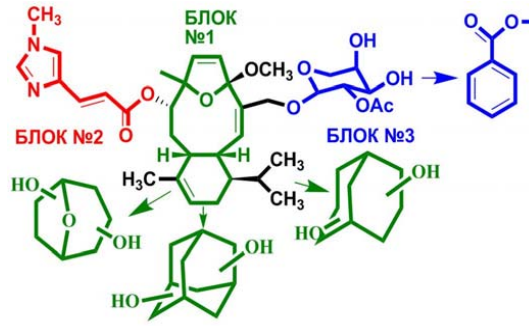


Схема 1.

В качестве первых потенциальных лигандов тубулина в нашей научной группе были получены соединения, использующие в качестве центрального блока оксабициклооктановый каркас. Эти соединения не продемонстрировали высокую биологическую активность, вероятно, из-за того, что центральный фрагмент слишком мал по сравнению с полостью таксольного сайта связывания тубулина. Далее на основе молекулярного докинга были предложены 1,3 и 1,4-замещенные производные адамантанового ряда. По результатам биологических испытаний два соединения продемонстрировали цитотоксическую активность по отношению к трем линиям раковых клеток в микромолярном диапозоне.

Однако, адамантан – довольно жёсткая структура. Для повышения соответствия структуры сайту связывания было предложено перейти к конформационно более подвижным производным бициклононана.

Первой синтетической задачей был синтез различных полиолов на основе бицикло-[3.3.1]нонана и их монобензоилирование как показано на схеме 2. На втором этапе работы этерификацией гидрокси-группы одного из производных бициклононандиола остатком N-метилурокановой кислоты был получен аналог элеутеробина (схема 3).

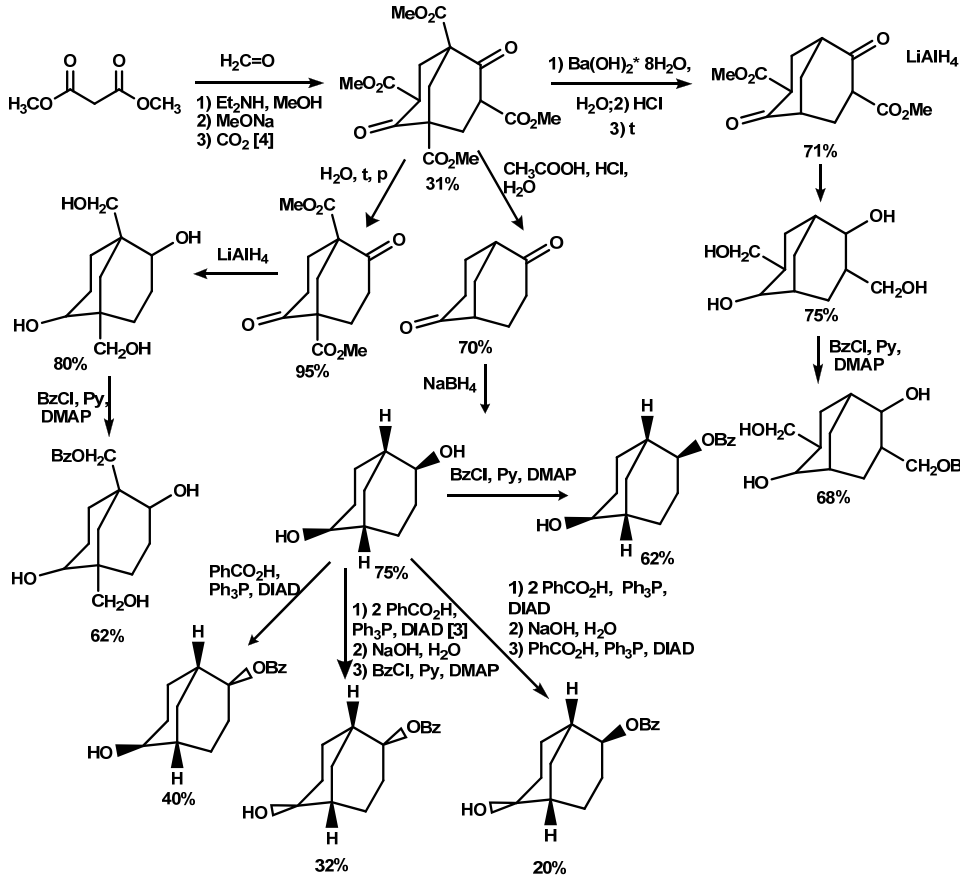


Схема 2.

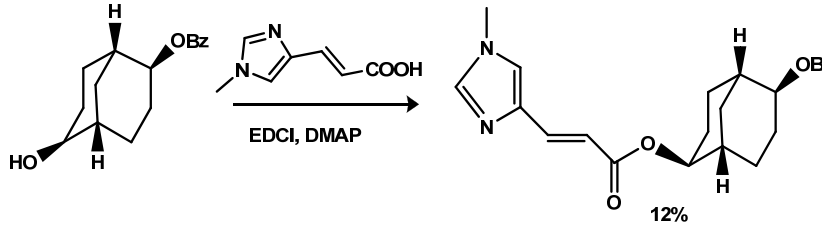


Схема 3

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 17-03-01320.

Литература

1. W.-H.Fenical, P.R.Jensen, T.Lindel. *US Patent* № 5473057(1995).
2. R.S.Nandurdikar, A.V.Subrahmanyam, K.P.Kaliappan. *Eur. J. Org. Chem*. **2010**, 2788-2799.
3. G. Bagdžiūnas, E. Butkus, S. Stončius. *Chir.* **2012**, *24*, 810-816.
4. G.R.Newkome, A.Nayak, R.K.Behera, C.N. Moorefield, G.R. Baker. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (1), 358-362.

НАНОЧАСТИЦЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ КИСЛОТНО-КАТАЛИТИЧЕСКОЙ ДЕСТРУКЦИЕЙ ЦЕЛЛЮЛОЗ РАЗЛИЧНОГО БОТАНИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, И ИХ ПОВЕРХНОСТНАЯ МОДИФИКАЦИЯ

Е.В. Удоратина, М.А. Торлопов, И.С. Мартаков, П.А. Ситников

Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия
167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48.
udoratina-ev@chemi.komisc.ru

Особенности надмолекулярной организации структурных полисахаридов, в частности целлюлозы, представляют возможность получать на их основе микро- и наноразмерные материалы (МКЦ и НКЦ соответственно) с высоко упорядоченным строением отдельных частиц. Распространённость и ботаническое разнообразие растений, являющихся основными источниками целлюлозы, многие из которых культивируются, позволяет не только расширять сырьевую базу, но также использовать стандартные методы для получения частиц НКЦ с отличающимися в зависимости от происхождения полисахарида кристалличностью, морфологией, а, следовательно, агрегативной и термической устойчивостью, оптическими и механическими свойствами [1].

В работе рассмотрены методы регулируемой деструкции целлюлозы для получения наночастиц с использованием фосфорно-вольфрамовой кислоты ($H_3PW_{12}O_{40}$) в водно-, водно-органической и органической системах [2-4]. Исследованы различные варианты состава компонентов смеси, продолжительности деструкции. Показано влияние ботанического происхождения целлюлозы, предварительной ультразвуковой активации целлюлозы, количества гетерополикислоты и присутствие в системе окислителя на геометрические параметры и свойства получаемых частиц.

НКЦ охарактеризованы методами пропускающей электронной микроскопии, атомно-силовой микроскопии, динамического рассеяния света, ИК спектроскопии, рентгенофазового и термогравиметрического анализа. Частицы НКЦ, полученные в системе CH_3COOH/H_2O/7 мольн.% $H_3PW_{12}O_{40}$ в присутствии H_2O_2 обладают высокоупорядоченной структурой, стержнеобразной формой с длинной 250-300 нм и сечением 30-50 нм, средним гидродинамическим диаметром 300 нм. Частицы НКЦ образуют устойчивый гидрозоль. Их поверхность обладает отрицательным значением ζ-потенциала. Лиофильное высушивание гидрозоля приводит к агломерированию частиц НЦ в различные структуры: микроволокна или ламеллы, в зависимости от исходной концентрации частиц в гидрозоле. Методом потенциометрического титрования показано возрастание показателя активности поверхности НЦ и смещение значений рК для активных центров по сравнению с исходным целлюлозным материалом [4].

Применение системы CH_3COOH/октанол-1/$H_3PW_{12}O_{40}$ позволяет снизить расход гетерополикислоты до 0.25 мольн.%, упростить получение и выделение наноразмерных частиц целлюлозы. Система с успехом использована для получения НКЦ на основе целлюлоз хлопка, льна, хвойных и лиственных пород древесины. Установлено, что частицы, получаемые в этой системе, обладают высокими индексами кристалличности, имеют стержневидную форму с длиной 165-400 нм, наименьшей для хлопковой, наибольшей для льняной целлюлоз и толщиной 7-10 нм (рис. 1). Полученные НКЦ не имеют существенных различий в структуре внутрикристаллических областей в сравнении с предшественниками. Термическая устойчивость получаемых частиц ниже исходных целлюлоз, снижаясь от хлопковой к льняной НКЦ.

Проведена поверхностная модификация НКЦ. Реакцией этерификации гидрозоля НКЦ акрилонитрилом и хлорангидридом О-ацетил ванилиновой кислоты получены соответствующие низкозамещенные сложные эфиры НКЦ.

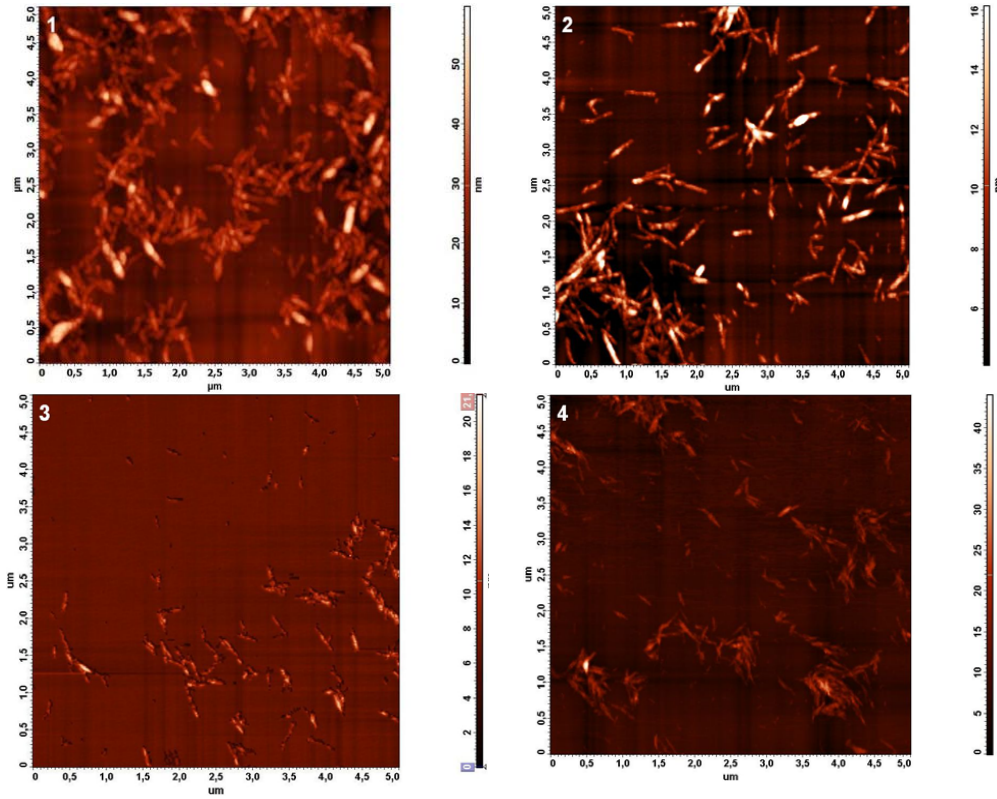


Рис. 1. АСМ-микрофотографии НКЦ, полученной в системе CH3COOH/октанол-1/H3PW12O40 на основе целлюлоз: 1 – хлопка; 2 – льна; 3 – хвойной; 4 – лиственной.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта УрО РАН № 15-21-3-11.

Литература

1. M.Jonoobi, R.Oladi, Y.Davoudpour, K.Oksman, A.Dufresne, Y.Hamzeh, R.Davoodi. *Cellulose,* **2015**, *22*, 935-969.
2. Е.В. Удоратина, М.А. Торлопов. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.,* **2013**, *56*, 69-74.
3. М. А. Торлопов, Е. В. Удоратина. Заявка на патент РФ 2016117875. Приор. от 5.05.2013.
4. M.A. Torlopov, E.V. Udoratina, I.S. Martakov, P.A. Sitnikov. *Cellulose,* **2017**, doi 10.1007/s10570-017-1256-3

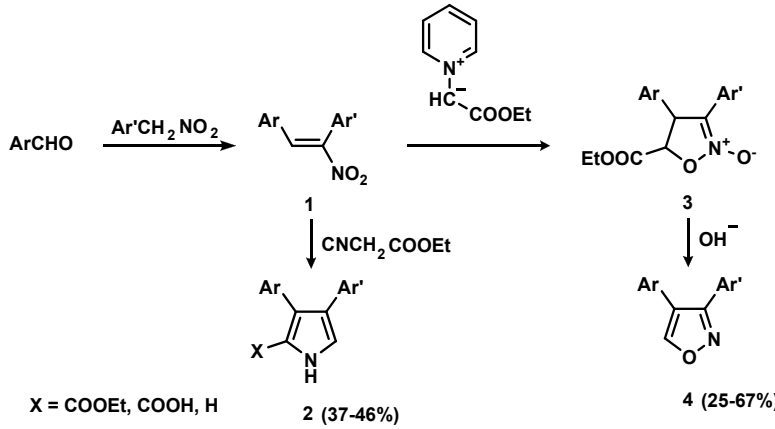
СИНТЕЗ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ *о*-ДИАРИЛПИРРОЛОВ И -ИЗОКСАЗОЛОВ КАК АНТИМИТОТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

Н.Б. Чернышева[1], А.С. Максименко[1,2], Ф.А. Андреянов[1], Е.А. Сильянова[1,2], А.В. Самет[1], В.П. Кислый[1], М.Н. Семенова[3], В.В. Семенов[1]

[1]Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Москва, Ленинский проспект, 47; vs@ioc.ac.ru
[2]Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125047, Москва, Миусская пл., 9.
[3]Институт Биологии развития РАН им. Н.К. Кольцова, 119334, Москва, ул. Вавилова, 26.

Исходя из аллилполиалкоксибензолов, выделяемых из эфирных масел петрушки и укропа, получены полиалкоксизамещённые бензальдегиды, служащие исходными "блоками" для синтеза целевых соединений:

При реакции этих альдегидов с арилнитрометанами образуются ключевые синтетические интермедиаты – нитростильбены (**1**), взаимодействие которых с изоцианоуксусным эфиром по реакции Бартона-Зарда даёт 3,4-диарилпирролы (**2**), а реакция с илидом пиридиния приводит к соответствующим изоксазолин-N-оксидам (**3**), при обработке которых щёлочью получены 3,4-диарилизоксазолы (**4**).



Синтезированные таким образом *о*-диарилзамещённые ароматические гетероциклы являются структурными аналогами комбретастатина – природного соединения, обладающего мощным антимитотическим действием за счёт связывания с тубулином. Антимитотическая активность целевых соединений подтверждена в ходе биологических испытаний *in vivo* – на зародышах морского ежа.

НОВЫЕ ГИБРИДНЫЕ СТРУКТУРЫ НА ОСНОВЕ ИЗОБОРНИЛФЕНОЛОВ

И.Ю. Чукичева, Е.В. Буравлёв, И.А. Дворникова, О.В. Щукина, А.В. Кучин

Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия
167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д.48
chukichevaiy@mail.ru

Антиоксиданты фенольного типа широко применяются в качестве пищевых антиокислителей и стабилизаторов полимерных материалов. На их долю приходится 56% мирового рынка стабилизаторов для пластмасс и до 30% для резин и каучуков [1]. Основным важным направлением, развивающимся в настоящее время, является синтез гибридных структур на основе алкилированных фенолов [2, 3]. Наличие нескольких реакционных центров в структуре данных соединений может привести к увеличению активности, либо к появлению новых свойств. Классическими представителями гибридных антиоксидантов являются серо-, азот-, фосфорсодержащие производные алкилированных фенолов. Высокая антиоксидантная активность, которых связана с сочетанием антирадикальной активности фенольного фрагмента с противопероксидной активностью сера-, азот-, фосфорсодержащих групп [4]. В качестве промежуточных продуктов, при синтезе данных соединений, применяют аллилфенолы, гидрокси- и галоидпроизводные алкилфенолов [5].

Нами разработаны способы получения терпенофенолов с различным структурным типом заместителей. Показано, что терпенофенолы с изоборнильными заместителями являются биологически активными веществами с низкой токсичностью, по антиоксидантной активности превосходят фенолы с *трет*-бутильными заместителями и представляют интерес для дальнейших исследований [6].

Введение дополнительных функциональных групп в структуру изоборнилфенолов позволяет расширить возможности их применения в органическом синтезе. С этой точки зрения перспективными промежуточными продуктами являются винилзамещенные фенолы, 4-гидроксиалкилфенолы и галогеналканы, которые были использованы для получения серосодержащих производных с атомами серы в составе различных функциональных групп [7–10]. Синтезированы новые аминометильные и амидные производные 2,6-диизоборнилфенола [11, 12], фенил(алкил)изоборнилфенолы [13, 14].

Синтезированы новые гибридные структуры, содержащие фрагмент пространственно-затрудненного фенола и бензимидазола, которые могут обладать комплексом полезных свойств. Молекулы, содержащие бензимидазольный фрагмент, являются биологически активными соединениями и проявляют широкий спектр физиологических активностей, а производные пространственно-затрудненных (экранированных) фенолов являются высокоэффективными ингибиторами свободно-радикальных процессов [15, 16].

Проведенные исследования с использованием биологической и химической модельных систем показали, что полученные соединения обладают антиоксидантной и антирадикальной активностью, а также мембранопротекторными свойствами. Установлено, что введение в молекулу *орто*-изоборнилфенола вместо метильного заместителя более объемного (изоборнильного или 1-фенилэтильного) снижает токсичность практически в два раза.

Синтезированные соединения в дальнейшем могут найти применение в качестве новых фармакологических субстанций, радиопротекторов, антиоксидантов и стабилизаторов технического назначения.

Работа выполняется при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-33-00338 мол_а), программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект № 15-6-3-6.

Литература

1. Е.Н.Черезова. *N-, S-, P-содержащие стабилизаторы полимеров с пространственно-затрудненным фенольным фрагментом: синтез, взаимосвязь строения с антиокислительными свойствами*. Дис. ... д-ра. хим. наук. Казань. **2002**. 300 с.
2. Е.Б.Бурлакова. *Росс. хим. журн.* **2007**, *LI*, 3-12.
3. Н.К.Зенков, Н.В.Кандалинцева, В.З.Ланкин, Е.Б.Меньщикова, А.Е.Просенко. *Фенольные биоантиоксиданты.* Новосибирск: *СО РАМП*, **2003**. 328 с.
4. Н.В.Кандалинцева, Ю.Н.Трубникова, А.Е.Просенко. *Химия в интересах уст. разв.* **2011***, 19,* 589-600.
5. А.Е.Просенко. *Полифункциональные серо-, азот-, фосфорсодержащие антиоксиданты на основе алкилированных фенолов: синтез, свойства, перспективы применения*. Дис. …д-ра.хим. наук. Новосибирск. **2010**. 462 с.
6. И.Ю.Чукичева, И.В.Федорова, Е.В.Буравлев, М.Ф.Борисенков, А.В.Кучин. *Изв. АН. Сер. хим.* **2010**, 2220-2224.
7. Е.В.Буравлев, И.Ю.Чукичева, О.В.Сукрушева, О.Г.Шевченко, А.В.Кучин. *Изв. АН. Сер. хим*. **2015**, 1406-1412.
8. И.Ю.Чукичева, О.В.Сукрушева, О.А.Шумова, Л.И.Мазалецкая, О.Г.Шевченко, А.В. Кучин. *Журн. общ. хим.* **2016**, *86*, 1487-1494.
9. И.Ю.Чукичева, О.В.Сукрушева, Л.И.Мазалецкая, А.В.Кучин. *Журн. орг. хим.* **2016**, *52*, 827-831.
10. И.Ю.Чукичева, О.А.Шумова, О.Г.Шевченко, О.В.Сукрушева, А.В. Кучин. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, 721-726.
11. Е.В.Буравлев, И.Ю.Чукичева, О.Г.Шевченко, К.Ю.Супоницкий, А.В. Кучин. *Изв. АН. Сер. хим*. **2017**, 91–98.
12. Е.В. Буравлев, И.Ю. Чукичева, О.Г. Шевченко, А.В. Кучин. *Изв. АН. Сер. хим*. **2017**, 297-303.
13. И.Ю.Чукичева, О.В.Сукрушева, А.В.Кучин. *Журн. общ. хим.* **2015**, *85*, 929-932.
14. И.Ю.Чукичева, О.В.Сукрушева, Л.И.Мазалецкая, А.В. Кучин, *Журн. общ. хим.* **2016**, *86*, 1678-1684.
15. R.S.Keri, A.Hiremathad, S.Budagumpi, B.M.Nagaraja. *Chem. Biol. Drug Des*. **2015**, *86*, 19-65.
16. G. Yadav, S. Ganguly, *Eur. J. Med. Chem*. **2015**, *97*, 419-443.

ДИЗАЙН И СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ АГЕНТОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ 2-ПИРИДОНОВ

И.П. Цыпышева[1], А.В. Ковальская[1], П.Р. Петрова[1,2], Д.О. Цыпышев[2], А.Н. Лобов[1], С.С. Борисевич[1], В.А. Федорова[3], Я.Р. Оршанская[3], В.В. Зарубаев[3]

[1]ФГБУН Уфимский институт химии РАН, 450054, Уфа, проспект Октября, д. 71
[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», Уфа
[3]ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, С.-Петербург
tsipisheva@anrb.ru

Доклад посвящен разработке новых перспективных противогриппозных агентов путем их «мишень-ориентированного» синтеза из доступных гетероциклических матриц 2-пиридонового типа, включая природные хинолизидиновые алкалоиды (рис. 1).

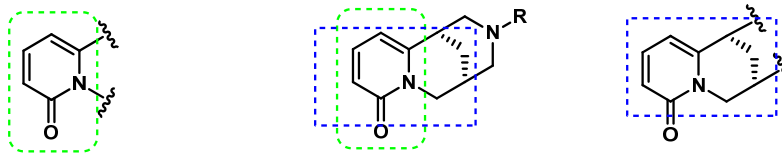


Рис. 1. Исходные синтетические матрицы с 2-пиридоновым ядром.

В докладе обсуждаются методы синтеза и функционализации исходных гетероциклических матриц 2-пиридонового ряда, их дальнейшие химические трансформации с параллельной оценкой способности полученных соединений взаимодействовать с активными сайтами белка М2, гемагглютинина и нейраминидазы вируса гриппа А (H1N1) *in silico*. Приводятся данные о способности синтезированных соединений ингибировать репродукцию вируса гриппа А (H1N1) *in vitro*, о взаимосвязи «структура - противогриппозная активность», а также результаты *in vivo* токсикологических исследований выявленных лидирующих образцов.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ № 16-34-00879 мол_а.

Литература

1. I.P.Tsypysheva, A.V.Koval'skaya, A.N.Lobov, V.V.Zarubaev, L.A.Karpinskaya, I.A.Petrenko, E.A.Nikolaeva, A.A.Shtro, M.S.Yunusov. *Chem. Nat. Compd*, **2013**, *48*, 1042-1046.
2. I.P.Tsypysheva, A.N.Lobov, A.V.Koval'skaya, V.I.Vinogradova, K.Yu.Suponitsky, S.L. Khursan, M. S.Yunusov. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 1318-1323.
3. I.P.Tsypysheva, S.S.Borisevich, A.N.Lobov, A.V.Koval'skaya, V.V.Shamukaev, R.L.Safiullin, S.L.Khursan. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015,** *26*, 732-737.
4. I.P.Tsypysheva, E.G.Galkin, I.P.Baikova, N.I.Fedorov, P.R.Petrova, Ya.R.Orshanskaya, V.A.Fedorova, V.V.Zarubaev. *Chem. Nat. Compd*, **2015**, *51*, 1003-1005.
5. И.П.Цыпышева, Е.Г.Галкин, Н.И.Федоров, Я.Р.Оршанская, В.А.Федорова, В.В.Зарубаев. *Химия растительного сырья*, **2016**, *2*, 153-156.

РАСТВОРИМЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ БИОГЕННЫХ СУБСТРАТОВ

Е.В. Шамрикова[1], О.С. Кубик [1], В.В. Пунегов [1], А.Г. Заварзина [2], Д.А. Каверин [1], А.В. Пастухов [1]

(1) Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, 167982 Сыктывкар, Коммунистическая, 28, shamrik@ib.komisc.ru
(2) МГУ им. М.В. Ломоносова, 119899, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 12, факультет почвоведения

Растворимые органические соединения(РОС) – наиболее реакционноспособная группа веществ почв, вовлекающихся в реакции гумификации, органоминеральные взаимодействия. Изучение компонентного состава РОС биогенных субстратов (растительных образцов, органогенных горизонтов почв) информативно в экологическом, биогеохимическом и генетическом отношении.

Свободные низкомолекулярные углеводы, кислоты и спирты в образцах определены методами газовой хроматографии и хромато-масс-спектрометрии, аминокислоты –методом ионообменной хроматографии.

1. Хромато-масс-спектрометрический анализ выполнен по двум методикам. Первая – экстракция соединений из водной вытяжки бутилацетатом (диэлектрическая проницаемость $\varepsilon_1 \approx 6$) предполагает прямое определение соединений, т.е. без изменения их химического состава. Для реализации второй методики – извлечение этиловым спиртом ($\varepsilon_2 \approx 25$) – оптимизирован экспресс-метод получения триметилсилилированных производных. Качественный состав соединений существенно зависит от варианта пробоподготовки. Применение первой методики позволило идентифицировать насыщенные и ненасыщенные одно- и двухосновные карбоновые кислоты, эфиры, второй – оксикислоты и углеводы, что объясняется различием ε экстрагентов. Кроме того, не все соединения, перешедшие в водную вытяжку, например, сложные эфиры, способны силилироваться, поэтому вторым способом не идентифицированы.

2. Установлен состав свободных спиртов, углеводов и кислот мхов *Pleurozium schreber*i, *Racomitrium lanuginosum* и *R. canescens* и лишайников двух систематических групп, относящиеся к порядкам *Peltigerales* и *Lecanorales*. Показано, что наибольший интерес в плане гумификации представляют пельтигеровые цианолишайники, поскольку содержание гумусовых предшественников в них в несколько раз выше, чем в леканоровых видах и мхах. Доказана систематическая зависимость содержания свободных органических соединений в отдельных видах мхов и лишайников. Предложен механизм биохимического процесса образования гуминовых и гуминоподобных веществ из растворимых метаболитов (спиртов и углеводов, реакция Майяра) низших растений в условиях первичного почвообразования.

3. Показано, что автоморфные таежные суглинистые почвы характеризуются большим содержанием и разнообразием низкомолекулярных алифатических незамещенных кислот (pK_a 4.5-6.0). Повышение увлажнения почв как в широтно-зональном направлении, так и в пространственных рядах отдельных зон (подзон) определяет накопление низкомолекулярных кислот вообще, а в их составе наиболее сильных – алифатических оксикислот ($pK_a < 4.0$) и фенолкарбоновых кислот. Эту особенность можно объяснить замедлением реакций дегидратации оксикислот до непредельных и окисления до многоосновных кислот в условиях более высокой влажности. Уменьшение содержания кислот в почвах южной тундры обусловлено резким снижением видового разнообразия и численности кислотообразующих микроорганизмов в связи с жестким температурным стрессом, а также изменением качества и количества органического материала, включающегося в процессы минерализации и гумификации.

4. Раскрыты особенности образования растворимых органических соединений в пределах бугристо-мочажинного комплекса (Воркутинский район, Республика Коми).

Образцы торфа отобраны в трех основных зонах траншеи на разных глубинах сезонно-талого слоя и горизонтов многолетнемерзлых пород до глубины 240 см. Показано, что горизонтально-вертикальное распределение растворимых соединений определяется особенностями криогенного микрорельефа. Сезонно-талые слои почв участка характеризуются высокой пространственной вариабельностью содержания соединений, многолетнемерзлое органическое вещество по данным характеристикам однородно. Снижение массы соединений от дневной поверхности к мерзлым торфяным грунтам составляет от двух раз (почвы торфяных пятен) до двух порядков (торфяные почвы периферии бугра).

Таким образом, выявлены закономерности образования и состава растворимых низкомолекулярных органических соединений в биогенных субстратах. Показано, что ансамбли идентифицированных веществ данных природных объектов могут быть рекомендованы в качестве индикаторов процессов современного и предшествующих этапов почвообразования.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ, проект № 16-04-00749 “Кислотный профиль как базовый регулятор почвообразовательных процессов (на примере арктических экосистем)”.

НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГЛИКОЗИДА РАСТЕНИЯ *STEVIA REBAUDIANA* СТЕВИОЛБИОЗИДА

Р.Р. Шарипова, И.Ю. Стробыкина, В.Е. Катаев

Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, 420088, Казань, ул. Арбузова, 8
e-mail: radmila@iopc.ru

Ранее гликозид растения *S. rebaudiana* стевиолбиозид **1** подвергался модификации только по карбоксильной группе с образованием соответствующих амидов, эфиров и гидразидов [1-5]. Нами впервые проведена функционализация стевиолбиозида **1** по двойной связи. Для этого она была окислена 4%-ным водным раствором OsO_4. Полученный кетон **2** был превращен в оксим **3** и тиосемикарбазоны **4**. Последние были использованы для синтеза тиазолилгидразонов стевиолбиозида **5-7**, **9**. На основе биядерного дикетопроизводного **10** была синтезирована серия макроциклов, содержащих два (соединения **12a-c**) или четыре (соединения **13a-c**) фрагмента стевиолбиозида, соединенных диэфирными и дигидразидными спейсерами.

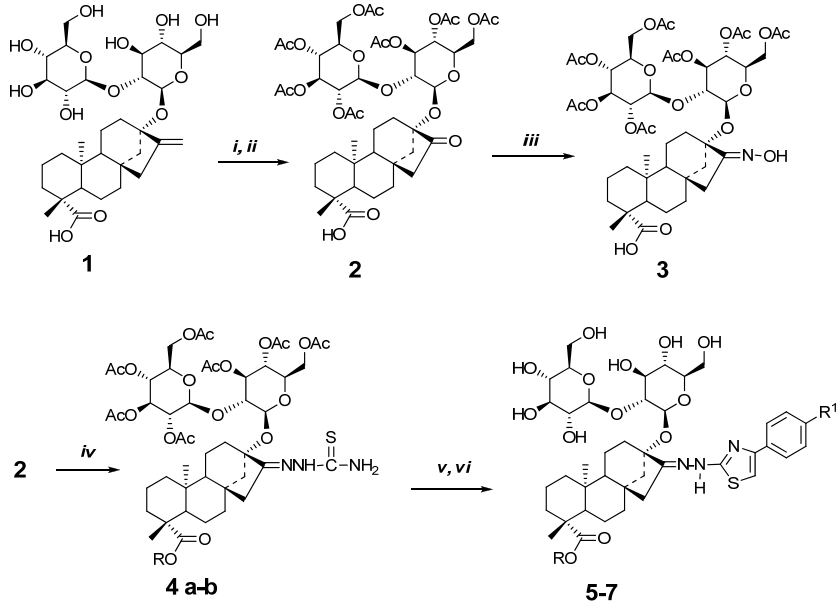


Схема 1. *Реагенты и условия реакций*: *i*: Ac_2O / Py; *ii*: 4% OsO_4, $NaIO_4$, ТГФ, r.t. 24 ч; *iii:* $NH_2OH{\cdot}HCl$, AcONa, EtOH, r.t., 24 ч; *iv* $NH_2NHC(S)NH_2$, 20% H_2SO_4, EtOH, r.t., 24 ч; *v*: 2-бромацетофенон или 2-бром-4'-хлорацетофенон, EtOH, 68°C, 24 ч; *vi:* 11 ммоль MeONa, MeOH, r.t., 24 ч

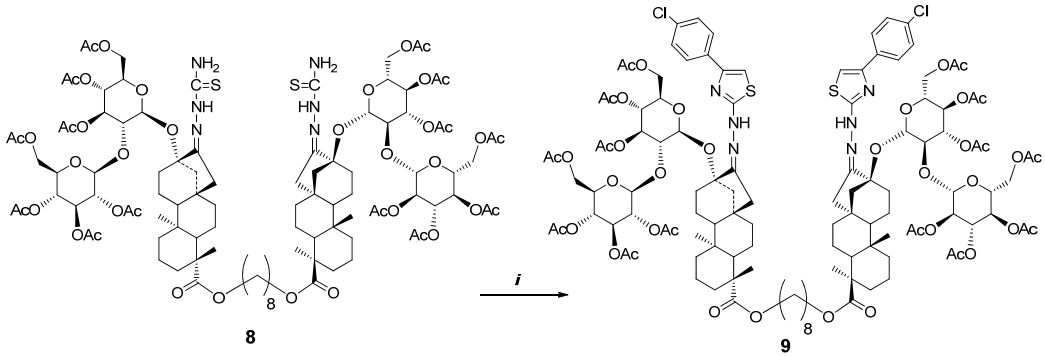


Схема 2. Реагенты и условия реакций: i*: 2-бром-4'-хлорацетофенон, EtOH, 68℃, 24 ч.*

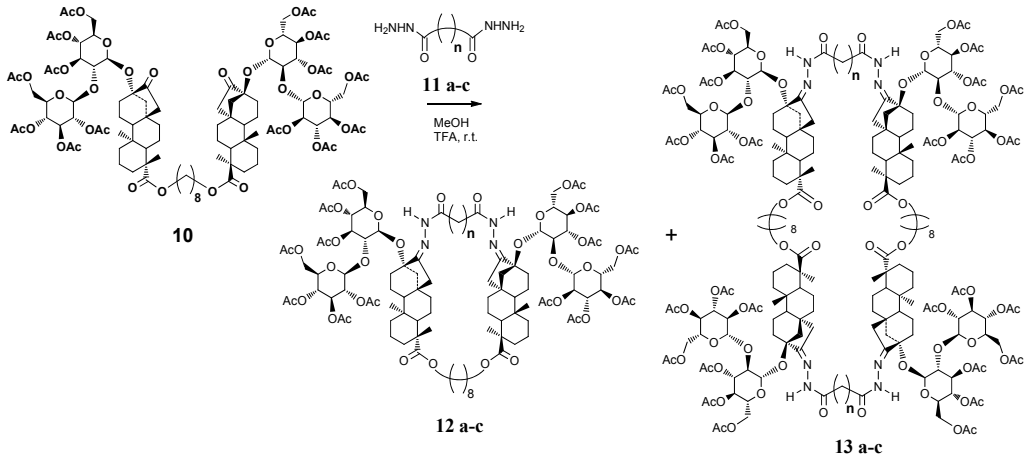


Схема 3. Синтез макроциклических производных гликозида стевиолбиозида.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-50-00014).

Литература

1. G.E.DuBois, L.A.Bunes, P.S.Dietrich, R.A.Stephenson. *Agric. Food Chem*. **1984**, *32*, 1321-1325.
2. G.E.DuBois, R.A.Stephenson. *J. Med.Chem*. **1985**, *28*, 93-98.
3. L.-H.Lin, L.-W. Lee, Sh.-Y. Lin, P.-Y. Lin. *Chem. Pharm. Bull*. **2004**, *52* (9), 1117-1122.
4. Р.Р.Шарипова, И.Ю.Стробыкина, В.Е.Катаев, О.А.Лодочникова, А.Т.Губайдуллин, А.А. Стомахин, *Ж. общ. хим.* **2009**, *79* (12), 2041-2045.
5. Р.Р.Шарипова, И.Ю.Стробыкина, Г.Г.Мордовской, Р.В.Честнова, В.Ф.Миронов, В.Е. Катаев. *Хим. природ. соед.* **2010**, *46* (6), 767-770.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ КРОВИ В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЬНОГО ОБЪЕКТА *IN VITRO* ДЛЯ ПЕРВИЧНОЙ ОЦЕНКИ АНТИОКСИДАНТНОЙ И МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

О.Г. Шевченко

ФГБУ Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия
shevchenko@ib.komisc.ru

Первичная оценка биологической активности новых химических соединений, перспективных для создания лекарственных препаратов, требует изучения механизма их воздействия в различных модельных системах.

В последнее время, в связи с удорожанием экспериментов на лабораторных животных, особый интерес представляет проведение исследований в системе *in vitro*. Благодаря доступности, простоте организации, высокой чувствительности к окислительному стрессу – ключевому звену в развитии самых разнообразных патологий, безъядерные эритроциты крови млекопитающих можно рассматривать как удобный модельный объект для исследования антиоксидантной и мембранопротекторной активности как отдельных соединений, так и различных экстрактов.

Анализ литературы показал (Шевченко, Шишкина, 2014), что в большинстве экспериментальных работ, связанных с оценкой антиоксидантных свойств различных соединений, окислительный гемолиз индуцируют химическими веществами, способными разлагаться с образованием свободных радикалов. Чаще всего для этих целей используют 2,2-*азо*бис-(амидинопропан)-дигидрохлорид (ААРН), пероксид водорода и *трет*-бутилгидропероксид. За рубежом, как правило, в качестве источника эритроцитов применяется кровь человека (доноров). В ряде исследований используются эритроциты овец, крупного рогатого скота, а также лабораторных животных: кроликов, крыс и мышей. В наших исследованиях традиционно применяются эритроциты лабораторных мышей. Следует отметить, что ввиду существенных межвидовых различий в чувствительности эритроцитов к индукторам окислительного стресса при планировании работ необходимо предусмотреть выполнение всех экспериментов на одном объекте.

Оценка АО и токсичных свойств различных соединений методами индуцированного гемолиза эритроцитов обычно сопровождается применением и других методов исследования. Помимо степени гемолиза, свидетельствующей о гибели клеток в условиях окислительного стресса и отражающей мембранопротекторную активность, целесообразно оценивать интенсивность процессов ПОЛ на основании концентрации продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активные продукты), а также содержание в эритроцитах продуктов окисления гемоглобина. В последнее время мы используем также флюоресцентный метод, позволяющий оценить способность соединений ингибировать окислительную деградацию гема под воздействием такого инициатора ПОЛ, как пероксид водорода. Отдельные исследования токсических свойств соединений сопровождаются также анализом морфологической трансформации эритроцитов, обусловленной их взаимодействием с биологическими активными веществами.

При исследовании антиоксидантных свойств различных соединений метод индуцированного гемолиза эритроцитов часто сочетают с оценкой антиоксидантной и/или антирадикальной активности препаратов химическими методами. Мы проводим оценку антирадикальной активности соединений в реакции со стабильным радикалом DPPH. Кроме того, прежде чем работать с эритроцитами, исследуем антиоксидантную активность соединений на субстрате, полученном из головного мозга лабораторных животных и содержащем природные липиды в высокой концентрации. Однако нередко результаты комплексных исследований свидетельствуют о достаточно сложной зависимости между данными, полученными различными методами в клеточной и неклеточной модельных

системах.

В целом, метод индуцированного гемолиза эритроцитов крови представляет собой информативную, биологически адекватную и удобную с практической точки зрения модель для оценки мембранопротекторных и антиоксидантных свойств различных соединений в условиях, максимально приближенных к *in vivo*. Данный подход успешно использован нами в целях первичной оценки новых полусинтетических соединений, синтезированных на основе растительного сырья, на наличие антиоксидантной и мембранопротекторной активности.

С результатами наших исследований, выполненных, преимущественно, в содружестве с сотрудниками Института химии Коми НЦ УрО РАН, можно ознакомиться в следующих работах:

Литература

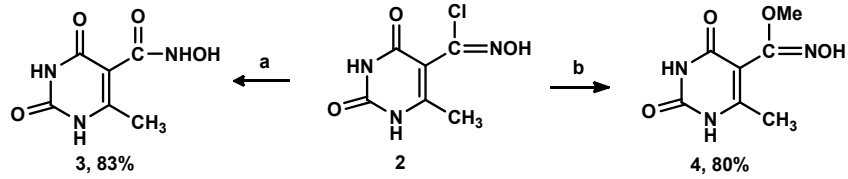
1. Д.В.Белых, Е.В.Буравлев, И.Ю.Чукичева, И.С.Тарабукина, О.Г.Шевченко, С.Н. Плюснина, А.В.Кучин. *Биоорг. хим*. **2012**, *38* (5), 629-636.
2. Л.Н.Шишкина, М.В.Козлов, К.М.Маракулина, И.Г.Плащина, С.Н.Плюснина, О.Г. Шевченко, И.В.Федорова, И.Ю.Чукичева, А.В.Кучин. *Биофизика*, **2012**, *57* (6), 1008-1013.
3. О.Г.Шевченко, С.Н.Плюснина, Л.Н.Шишкина, И.Ю.Чукичева, И.В.Федорова, А.В.Кучин. *Биол. мембр*. **2013**, *30* (1), 40-51.
4. Е.В.Буравлев, Д.В.Белых, И.Ю.Чукичева, И.С.Тарабукина, О.Г.Шевченко, А.В.Кучин. *Биоорг. хим*. **2013**, *39* (4), 486-490.
5. И.Ю.Чукичева, М.А.Торлопов, Е.В.Буравлев, О.Г.Шевченко, А.В.Кучин. *Биоорг. хим*. **2014**, *40* (1), 85-91.
6. О.Г.Шевченко, Л.Н.Шишкина. *Усп. совр. биол*. **2014**, *134* (2), 133-148.
7. Е.С.Изместьев, Д.В.Судариков, О.Г.Шевченко, С.А.Рубцова, А.В.Кучин. *Биоорг. хим*. **2015**, *41* (1), 90-96.
8. E.V.Buravlev, O.G.Shevchenko, A.V.Kutchin. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2015**, *25*, 826-829.
9. С.В.Пестова, Е.С.Изместьев, О.Г.Шевченко, С.А.Рубцова, А.В.Кучин. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, № 3, 723-721.
10. Е.В.Буравлев, И.Ю.Чукичева, О.В.Сукрушева, О.Г.Шевченко, А.В.Кучин. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, (6), 1406-1412.
11. A.Danilov, M.Shaposhnikov, O.Shevchenko, N.Zemskaya, A.Zhavoronkov, A.Moskalev. Onkotarget, **2015**.
12. И.Ю.Чукичева, О.А.Шумова, О.Г.Шевченко, О.В.Сукрушева, А.В.Кучин. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, (3), 721-726.
13. Е.В.Буравлев, И.Ю.Чукичева, О.Г.Шевченко, К.Ю.Супоницкий, А.В.Кучин *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, (5), 1232-1237.
14. Шевченко О.Г., Плюснина С.Н. *Биол. мембр*. **2016**, (6), 435-444.
15. И.Ю.Чукичева, О.В.Сукрушева, О.А.Шумова, Л.И.Мазалецкая, О.Г.Шевченко, А.В. Кучин. *Ж. общ. хим*. **2016**, *86* (9), 1487-1494.
16. Е.В.Буравлев, И.Ю.Чукичева, О.Г.Шевченко, К.Ю.Супоницкий, А.В.Кучин. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017**, (1), 91-98.
17. Е.В.Буравлев, И.Ю.Чукичева, О.Г.Шевченко, А.В.Кучин. *Изв. АН. Сер. хим.* **2017**, (2), 297-303.

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И СВОЙСТВА 5-КАРБАЛЬДОКСИМ-6-МЕТИЛУРАЦИЛА

М.С. Юнусов, И.Б. Черникова, С.Л. Хурсан

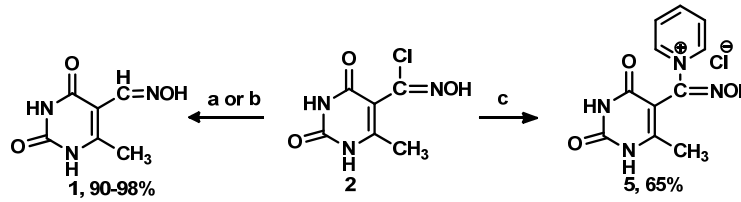
ФГБУН Уфимский институт химии РАН, 450054, Уфа, просп. Октября, 71
inna.b.chernikova@yandex.ru

Продолжая поиск биологически активных соединений среди производных урацила получен 5-карбальдоксим-6-метилурацил (**1**) из 5-формил-6-метилурацила и изучены его свойства. Галогенирование **1** по методу, предложенному в работе [1] привело к хлорангидриду гидроксимовой кислоты **2** с выходом 70%. Обработка хлорангидрида гидроксимовой кислоты **2** CH_3COOH при 100 °C в течение 1 часа привела к гидроксамовой кислоте **3** с хорошим выходом (схема 1, **a**). С целью синтеза 5-нитрилоксида-6-метилурацила, соединение **2** обработали Et_3N в растворе MeOH. Однако реакция протекала с образованием метилового эфира гидроксимовой кислоты **4** с выходом 80% (схема 1, **b**).



Реагенты и условия: **a**. **CH_3COOH, t = 100 °C, 1 h; b. Et_3N (2 eq.), MeOH, 6 h, RT.**
Схема 1

При использовании в реакции **2** с Et_3N в качестве растворителя $CHCl_3$ вместо MeOH образуется оксим **1** с выходом 90%. Взаимодействие **2** с Et_3N в качестве растворителя приводит к увеличению выхода оксима **1** до 98% (схема 2, **a,b**). Предложен механизм данной реакции. При использовании пиридина в аналогичных условиях получена четвертичная аммонийная соль **5** с выходом 65% (схема 2, **c**).



Реагенты и условия: **a**. **Et_3N (2 eq.), $CHCl_3$, 6 h, RT; b. Et_3N, 6 h, RT; c. Py, 6 h, RT.**
Схема 2.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований ОХНМ РАН на 2017 год (№ III.5.1) и в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУН Уфимского института химии РАН по теме «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений» (№ Гос. регистрации АААА-А17-117011910025-6).

Литература

1. A.O.Terent'ev, I.B.Krylov, Yu.N.Ogibin, G.I.Nikishin, *Synthesis*, **2006**, *22*, 3819-3824.

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ИЗОТОПНОГОСОСТАВА УГЛЕРОДА КОРНЕЙ ЖЕНЬШЕНЯРАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ ПРОИЗРАСТАНИЯ

Ю.Б. Аксенова, И.В. Лапко, О.В. Кузнецова, В.Ф. Таранченко, А.В. Аксенов, С.В. Василевский, Е.С. Жестовская

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научный центр «Сигнал», ул. Большая Оленья, д. 8. г. Москва, 107014. Россия
julia_aksenova@inbox.ru

В настоящее время актуальной является проблема установления региона произрастания «экономически значимого» растительного сырья [1]. К этой категории относится и женьшень обыкновенный (*Panaxginseng*) – многолетнее травянистое лекарственное растение, семейства Аралиевых (*Araliaceae*), обладающее тонизирующим, стимулирующим и адаптогенным действием. Лекарственные средства на основе женьшеня применяют при физической и умственной усталости, сниженной способности психической концентрации, депрессивных состояниях, нарушениях деятельности сердечно-сосудистой системы, гипофункции половых желез, неврастении, после перенесенных истощающих организм заболеваний. Растение широко культивируется на Дальнем Востоке России, а такжев Корее, Китае, США и некоторых других странах.

В качестве лекарственного сырья используются в основном корни женьшеня. Известно, что органические компоненты корневой части растения формируются в течение всего времени роста растения, а компоненты наземной части (листья, ягоды) являются сезонными образованиями. Поэтому изотопные характеристики корневой системы, как компонента многолетнего роста растения, могут нести информацию о региональной принадлежности растения и, соответственно, о происхождении лекарственного сырья [2].

В последнее время изотопная масс-спектрометрия легких газообразующих элементов (углерод, азот, кислород, водород) успешно используется для установления региона произрастания наркотических средств растительного происхождения [3], кофейных зерен [4], риса [5] и другого растительного сырья.

Данная работа посвящена исследованию изотопного состава углерода корней женьшеня сцелью дифференцирования по региону произрастания. Объектами исследования являлись 12 образцов сухих корней женьшеня из России, Китая и Кореи.

Работу проводили на изотопном масс-спектрометре Delta V Adantage, соединенном с элементным анализатором Flash 2000 через интерфейс ConFlow IV. Характеристиками изотопного состава углерода служили относительные величины $\delta^{13}C$, выраженные в промилле (‰) и рассчитанные по формуле (1)

$$\delta^{13}C = [(R_{обр}/R_{ст}) - 1] \times 1000‰, \quad (1)$$

где $R_{обр}$ и $R_{ст}$ – отношения распространенностейизотопов $^{13}C/^{12}C$ в анализируемом образце и стандарте соответственно. В качестве стандартного образца использовали образец масла IAEA NBS –22c известным изотопным составом углерода $\delta^{13}C_{VPDB} = –29.77$ ‰.

Результаты исследования представлены на рисунке 1.

Значения изотопного состав углерода ($\delta^{13}C$) корней женьшеня заметно изменяются в зависимости от региона произрастания. Значения$\delta^{13}C$ для российских образцов лежат в интервале от –27.1‰ до –25.5‰, корейских – от –24.8‰ до –23.8‰, китайских – от –26.3‰ до –24.8‰.

Таким образом, полученные экспериментальные значения изотопного состава углерода корней женьшеня позволяют дифференцировать женьшень по региону произрастания.

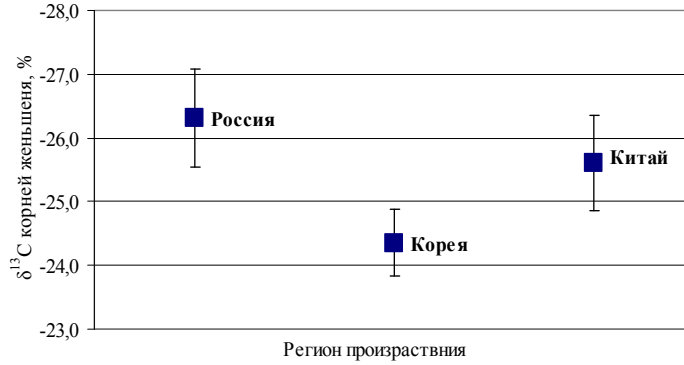


Рис. 1. Результаты измерений изотопного состава углерода ($\delta^{13}C$) корней женьшеня в зависимости от региона произрастания.

Литература

1. О.В.Павленко. *Наука и образование: хозяйство и экономика; предпринимательство; право и управление*, **2015**, *6*, 44-47.
2. А.М.Зякун, Л.А.Оганесянц, А.Л.Панасюк, Е.И.Кузьмина, А.А.Шилкин, Баскунов Б.П., В.Н.Захарченко, В.П.Пешенко. *Масс-спектрометрия*, **2012**, *9* (1), 16-22.
3. Э.М.Галимов,В.С. Севастьянов, Е.В.Кульбачевская, А.А. Голявин. *Масс-спектрометрия*, **2004**, *1* (1), 31-36.
4. А.М.Антохин., В.Ф. Таранченко, С.В.Василевский, А.В.Аксенов, Ю.Б.Аксенова, О.В. Кузнецова, И.В.Лапко, М.А.Глушкова. *Масс-спектрометрия*, **2016**, *13* (3), 176-182.
5..Y.Suzuki, Y.Chikaraishi, N.O.Ogawa, N.Ohkouchi, T.Korenaga. *Food Chem.* **2008**, *109* (2), 470-475.

НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ ГАЛАКТОЗОСОДЕРЖАЩИЕ НОСИТЕЛИ ФАРМАКОФОРНЫХ ГРУПП ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

Г.П. Александрова, М.В. Лесничая, Б.Г. Сухов, Б.А. Трофимов

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск, ул. Фаворского, 1
alexa@irioch.irk.ru

Безопасность и эффективность терапевтического средства является функцией его внутренней биологической активности и биораспределения, достигнутого после его приема. Многие очень полезные терапевтические средства обладают биохимической активностью, улучшающей особое патологическое состояние, но присутствие средства в нормальной непатологической ткани приводит к вредным действиям, в результате чего препарат нельзя использовать. Повреждения нормально функционирующей почки, костного мозга, ткани печени или других органов может ограничить применение терапевтических средств с установленной противовирусной или противораковой активностью. Необходимы новые соединения для контроля терапевтических средств в особых клетках, которые являются источником какого-либо патологического состояния и уменьшения концентрации достигнутой в непораженных, нормальных тканях. Один из методов воздействия терапевтических средств на особые клетки включает прикрепление их к носителю молекул, распознаваемых рецепторами.

Внимание исследователей привлекает лежащий в основе принцип молекулярного распознавания эндо- и экзорецепторов, позволяющий с помощью биосовместимого носителя фармакофорных групп осуществлять адресную доставку терапевтических препаратов в органы-мишени. Особый интерес представляет внедрение лекарственных агентов через асиалогликопротеиновый рецептор гепатоцитов. При прикреплении диагностических или терапевтических средств к молекуле носителя, узнаваемой рецептором, проникновение может быть достигнуто, при поддержании сродства носителя к рецептору. Молекулы, распознаваемые асиалогликопротеиновыми рецепторами наиболее часто являются производными галактозы или содержащими галактозные остатки.

Полимерные молекулы галактозосодержащих полисахаридов можно использовать как матрицы для иммобилизации фармакофорных групп в целях получения препаратов с улучшенными фармакологическими свойствами. Разнообразие функциональных групп и свойств арабиногалактана, галактоманнана и каррагинана обеспечило создание на основе их матриц наноструктурированных нанокомпозитов, содержащих благородные биоактивные наноразмерные металлы [1-3]. Мембранотропный эффект им обеспечивает наличие в макромолекуле 1-3 связанных галактозных остатков, у которых остается свободная 4-ОН-группа, обладающая сродством к асиалогликопротеиновым рецепторам клетки. Наличие в структуре нанокомпозитов звеньев галактозы, способных взаимодействовать с рецепторами клеточной стенки, обеспечивает последующее их проникновение в клетку. В связи с этим галактозосодержащие полимеры могут выполнять роль матрицы для направленного транспорта терапевтических препаратов. Водорастворимые металлосодержащие нанокомпозиты на основе арабиногалактана, галактоманнана и каррагинана получены по экологически безопасной методике в рамках разрабатываемой нами стратегии создания наноразмерных материалов. Пространственная сетка полимерных макромолекул является своего рода нанореактором для формирования наночастиц металлов, при этом самоорганизация нанокомпозитов происходит путем специфического связывания наночастиц металлов с матрицами полисахаридов.

Самосборка представляет собой принципиально новый подход к созданию материалов с заданными свойствами, в том числе их варьирование в широком интервале. Самосборка открывает возможности управления процессом образования наноструктур с помощью изменения внешних условий. Изучение процессов самоорганизации биологически активных полимерных систем является чрезвычайно актуальным вопросом, поскольку связаны с

множеством прикладных возможностей их использования. Нами установлена возможность получения нанокомпозитов с заданным компонентным составом путем варьирования соотношения прекурсор/матрица в довольно широком интервале, что позволяет управлять физико-химическими свойствами объектов [4-5]. Варьирование фармакофорной функции части макромолекулы открывает пути к новым фармакологическим семействам и привлекательны для направленного синтеза лекарственных средств.Установленный синергизм свойств нанокомпозитов обусловил использование в качестве матриц, способных придать наноматериалам высокую влагоудерживающую и/или гелеобразующую способность, природных полисахаридов, производимых в промышленных масштабах. Изучено поведение синтезированных нанокомпозитов в водных растворах. Экспериментально обнаружено, что молекулярная масса нанокомпозитов варьируется в зависимости от содержания в них наночастиц [6]. Выявлено, что увеличение содержания наночастиц металлов в составе нанокомпозитов сопровождается снижением величины молекулярной массы полисахаридов.

Создание лекарственных препаратов на основе галактозосодержащих носителей позволит улучшить их фармакологические свойства - повысить активность лекарственных средств, пролонгировать время действия, снизить токсичность и побочные эффекты, увеличить растворимость и избирательность воздействия.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 16-33-00623 мол_а).

Литература

1. С.А.Медведева, Г.П.Александрова. *Стратегия модификации и биопотенциал природного полисахарида арабиногалактана. Синтез и модификация полимеров*. М.: Химия, **2003**, 328-351.
2. Б.Г.Сухов, Г.П.Александрова, Л.А.Грищенко, Л.П.Феоктистова, А.Н.Сапожников, О.А. Пройдакова, А.В.Тьков, С.А.Медведева, Б.А.Трофимов. *Ж. структ. хим.* **2007**, (5), 979-984.
3. М.В.Лесничая, Г.П.Александрова, Л.П.Феоктистова, А.Н.Сапожников, Т.В.Фадеева, Б.Г. Сухов, Б.А.Трофимов. *Изв. АН. Сер. хим.* **2010**, (12), 2266-2271.
4. M.V.Lesnichaya, G.P.Aleksandrova, B.G.Sukhov, A.V.Rokhin. *Chem. Nat. Comp.* **2013**, *49* (3), 405-410.
5. E.Gasilova, A.Khripunov, A.Toropova, S.Bushin, L.Grischenko, G.Aleksandrova. *J. Phys. Chem. (B)*. **2010**, *114* (12), 4204-4212.
6. Г.П.Александрова, А.С.Боймирзаев, М.В.Лесничая, Б.Г.Сухов, Б.А.Трофимов. *Журн. общ. хим*. **2015**, *85* (2), 317-326.

САМООРГАНИЗУЮЩИЕСЯ СЕРЕБРОСОДЕРЖАЩИЕ НАНОКОМПОЗИТЫ С ПОЛИСАХАРИДНОЙ МАТРИЦЕЙ

Г.П. Александрова, Б.Г. Сухов, Б.А. Трофимов

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск, ул. Фаворского, 1
alexa@irioch.irk.ru

Наиболее важным свойством для использования новых лекарственных субстанций в биомедицинских целях является их водорастворимость, биосовместимость и биодеградируемость. В качестве таких биосовместимых препаратов весьма перспективным представляется использование металлосодержащих нанокомпозитов на основе природных полисахаридов, ценные свойства которых определяются комплексным сочетанием биоактивности полисахаридов и биогенных свойств наночастиц металлов. Повышенную биосовместимость проявляют галактозосодержащие полисахариды вследствие присущего им сродства к асиалогликопротеиновым рецепторам, наибольшее количество которых локализовано на поверхности гепатоцитов [1-2]. Введение в нанокомпозит наночастиц нуль-валентного серебра обеспечивает придание им антимикробных свойств, а гидротропный эффект полисахарида – водорастворимость. Новым гелеобразующим матричным носителем фармакофорных групп может служить широкораспространенная в природных растительных источниках полигалактуроновая кислота.

Серебросодержащие нанокомпозиты на основе полигалактуроновой кислоты получены по экологически безопасной методике в рамках разрабатываемой нами стратегии создания наноразмерных материалов [3]. Пространственная сетка полисахарида является своего рода нанореактором для формирования наночастиц металла, при этом самоорганизация нанокомпозитов происходит путем специфического связывания наночастиц серебра с матрицей полисахарида. Полисахарид выполняет в этом процессе двойственную роль, являясь как восстановителями ионов серебра в объеме матрицы, так и стабилизатором образующихся *in situ* наночастиц нуль-валентного серебра.

Полученные серебросодержащие нанокомпозиты проявляют в видимой области спектра оптическое поглощение (плазмонный резонанс в диапазоне 400-450 нм), коррелируемое с характеристиками металлической нанофазы. По данным электронной микроскопии нанокомпозиты содержат равномерно распределенные по всему объему материала сферические наночастицы серебра со средними размерами 7-10 нм. Содержание наночастиц серебра в нанокомпозитах варьируется в интервале 2 -12%, что обуславливает проявление ими высокой антимикробной активности в отношении патогенных микроорганизмов [4-5].

Нами установлена возможность получения нанокомпозитов с заданным компонентным составом путем варьирования соотношения прекурсор/матрица в довольно широком интервале, что позволяет управлять физико-химическими свойствами объектов. Полученные наноструктурированные объекты представляют собой серебросодержащие гидрогели с высоким содержанием иммобилизованой воды, гелеобразующим компонентом которых является полисахарид полигалактуроновая кислота, а регулирующим фактором наночастицы серебра и катионы окружающей среды. Найдены подходы к управляемому структурообразованию новых полимерных гидрогелей и определены параметры гелеобразования [6-7]. Выявлены условия, при которых полученные препараты являются водорастворимыми, что расширяет перспективные области их применения. Водорастворимые нанокомпозиты являются агрегативно устойчивыми в течение длительного времени и могут быть выделены в порошкообразном виде.

Таким образом, расширен круг новых фармакофоров, пригодных для использования в качестве гидрогелевых антимикробных компонентов, что позволит разработать перспективные покрытия медицинского назначения, основными свойствами которых являются способность сохранять удалять избыточный раневой экссудат, изолировать рану от окружающей

среды, а также их высокая антимикробная активность в отношении основных представителей патогенной микрофлоры.

Работа выполнена в рамках Интеграционной программы ИНЦ СО РАН "Фундаментальные исследования и прорывные технологии как основа опережающего развития Байкальского региона и его межрегиональных связей".

Литература

1. С.А. Медведева, Г.П. Александрова. *Стратегия модификации и биопотенциал природного полисахарида арабиногалактана. Синтез и модификация полимеров*. М.: Химия, **2003**, 328-351.
2. В.И.Дубровина, С.А.Медведева, С.А.Витязева, О.Б.Колесникова, Г.П.Александрова, Л.О.Гуцол, Л.А.Грищенко, Т.Д.Четверикова. *Структура и иммуномодулирующее действие арабиногалактана лиственницы сибирской и его металлопроизводных*. Иркутск: Аспринт, **2007**, 145 с.
3. Б.Г.Сухов, Г.П.Александрова, Л.А.Грищенко, Л.П.Феоктистова, А.Н.Сапожников, О.А. Пройдакова, А.В.Тьков, С.А.Медведева, Б.А.Трофимов. *Ж. структ. хим.* **2007**, *(5)*, 979-984.
4. Г.П.Александрова, Л.А.Грищенко, Т.В.Фадеева, Б.Г.Сухов, Б.А.Трофимов. *Нанотехника*. **2010**, *(3)*, 34-41.
5. М.В. Лесничая, Г.П.Александрова, Л.П.Феоктистова, А.Н.Сапожников, Т.В.Фадеева, Б.Г.Сухов, Б.А.Трофимов. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2010**, (12), 2266-2271.
6. M.V.Lesnichaya, G.P.Aleksandrova, B.G. Sukhov, A.V.Rokhin. *Chem. Nat. Comp.* **2013**, *49* (3*)*, 405-410.
7. Г.П.Александрова, А.С.Боймирзаев, М.В.Лесничая, Б.Г.Сухов, Б.А.Трофимов. *Журн. общ. хим*. **2015**, *85* (2), 317-326.

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ЭКСТРАКЦИИ ПОЛИФЕНОЛОВ ИЗ БУРОЙ ВОДОРОСЛИ *SACCHARINA JAPONICA* НА ИХ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ

Н.М. Аминина, Т.И. Вишневская, Е.П. Караулова, Н.В. Епур

Тихоокеанский научно-исследовательский рыбохозяйственный центр
690091, Россия, г. Владивосток, пер. Шевченко, 4.
aminina@tinro.ru

Полифенолы представляют собой один из наиболее распространенных и многочисленных классов БАВ растений. Их разделяют на несколько типов в зависимости от количества гидроксильных групп, присоединенных к фенольному кольцу. Полифенолы наземного и морского сырья значительно отличаются по составу, наиболее изученным типом являются флоротаннины водорослей. Известно, что полифенолы играют ключевую роль, как для жизни водорослей, так и для здоровья человека [1]. Основное количество данных связано с определением антиоксидантной активности экстрактов полифенолов in vitro [2, 3, 4]. Предполагается, что главную роль в этом играют фенольные гидроксильные группы. В зависимости от состава полифенолов растительного сырья меняется и их биологическая активность. Содержание полифенолов отличается у водорослей из разных систематических групп. Считается, что больше всего полифенолов накапливают бурые водоросли, экстракты которых показывают и самую высокую антиоксидантную активность [3].

Целью настоящей работы было изучение условий экстракции суммы полифенолов из бурой водоросли сахарины японской (*Saccharina japonica*) и определение антиоксидантной активности полученных экстрактов.

В качестве объекта исследований использовали сахарину японскую, добытую в прибрежных водах западного побережья о. Сахалин (пос. Шебунино). Каждый высушенный и измельченный образец из морских водорослей (10.0 г) взвешивали на электронных весах марки VIBRA HT, вносили в термостойкие колбы, добавляли 100 мл растворителя. В качестве экстрагентов были выбраны: дистиллированная вода; 70% этанол; 70 % ацетон. Колбы встряхивали и оставляли при комнатной температуре или помещали в водяную баню при температуре 50°С на 24 ч. Затем смесь центрифугировали при 8000 оборотов в минуту в течение 5 мин. Надосадочную жидкость сливали и использовали для дальнейших исследований. Общее содержание полифенолов определяли методом Фолина-Чекольте [5], количество флоротаннинов – по реакции с 2,4-диметоксибензальдегидом [6]. Антиоксидантную активность экстрактов водорослей определяли спектрофотометрически по цветной реакции с DPPH (2,2-дифенил-1-пикрилгидразил) [7].

Таблица 1.Общее содержание полифенольных соединений в экстракте сахарины японской.

Режим экстракции	АОА, мг аскорб. к-ты/мл экстракта	Общее содержание полифенолов, мг/мл экстракта	Количество флоротаннинов, мг/мл экстракта
70% ацетон, 26°С, 24 ч	0.02 ± 0.005	0.090 ± 0.001	0.004 ± 0.003
70% ацетон, 50°С, 24 ч	0.007 ± 0.002	0.130 ± 0.005	0.006 ± 0.001
70% этанол, 26°С, 24 ч	0.012 ± 0.001	0.079 ± 0.005	0.003 ± 0.001
70% этанол, 50°С, 24 ч	0.022 ± 0.008	0.093 ± 0.004	0.004 ± 0.002
Дист вода, 26°С, 24 ч	0.030 ± 0.003	0.153 ± 0.019	0.005 ± 0.004
Дист вода, 50°С, 24 ч	0.025 ± 0.007	0.202 ± 0.019	0.005 ± 0.003

В зависимости от условий экстракции содержание полифенолов в растворах меняется от 0.079 мг/мл до 0.202 мг/мл (табл. 1).

Максимальное количество полифенолов из сахарины японской экстрагировано дистиллированной водой при комнатной температуре в течение 72 часов. Это совпадает и с максимальной антиоксидантной активностью водных экстрактов. Нагревание при экстракции до 50 ^{o}C в течение 24 часов увеличивает количество полифенолов от 0,153 до 0,202 мг/мл, но при этом снижается антиоксидантная активность экстракта.

Использование этанола и ацетона в 70 %-ной концентрации приводит к снижению количества экстрагируемых веществ из сахарины японской по сравнению с дистиллированной водой. Уменьшается при этом и антиоксидантная активность растворов. Минимальные значения концентрации полифенолов обнаружены при их экстракции этанолом при комнатной температуре, нагревание при 50 ^{o}C способствует увеличению и концентрации полифенолов в растворе, и его антиоксидантной активности. В случае применения 70 % ацетона нагревание при 50 ^{o}C приводило к увеличению концентрации полифенолов с 0.090 мг/мл до 0.130 мг/мл, но антиоксидантная активность при этом падала практически в 3 раза. Практически во всех случаях увеличение продолжительности экстракции растворами этанола и ацетона с 24 до 72 часов приводит к увеличению концентрации полифенолов в растворе.

Для определения количества флоротаннинов в экстрактах использовали метод с ДМБА. Количество флоротаннинов в экстрактах меняется от 0.003 до 0.006 мг/мл и имеет сходные зависимости их концентраций от условий экстракции.

Можно предположить, что антиоксидантная активность экстрактов из сахарины японской определяется присутствием в них определенной фракции полифенолов, содержание которой зависит от используемого растворителя и условий экстракции, в частности температуры. Скорее всего, нагревание раствора приводит к изменению структуры, а, следовательно, и свойств присутствующих в нем соединений. Поэтому прямой зависимости антиоксидантной активности экстракта водорослей от суммы присутствующих в нем полифенолов не наблюдается. Оптимальными условиями извлечения из сахарины японской полифенолов с максимальной антиоксидантной активностью является экстракция дистиллированной водой при комнатной температуре.

Литература

1. T.Shibata, K.Ishimaru, S.Kawaguchi, H.Yoshikawa, Y.Hama. *J. Appl. Phycol.* **2008**, *20*, 705-711.
2. T.Nakamura, K.Nagayama, K. Uchida, R. Tanaka. *Fisheries Science*. **1996**, *62*, 923-926.
3. L.Machu, L.Misurcova, J.V.Ambrozova, J.Orsavova, J.Mlcek, J.Sochor, T.Jurikova. *Molecules*. **2015**, *20* (1), 1118-1133.
4. Z.-L.Zhao, X.-Q.Yang, Z.-Q.Gong, M.-Z.Pan, Y.-L.Han, Y.Liu. *J. Huazhong University Sci. Tech. (Med. Sciences)*. **2016**, *36*(3), 449-455.
5. R.Koivikko, J.Loponen, T.Honkanen, V.Jormalainen. *J. Chem. Ecol.* **2005**, *31* (1), 195-212.
6. G.Lopes, C.Sousa, L.R.Silva, E.Pinto, P.B.Andrade, J.Bernardo, T.Mouga, P.Valentao. *Plos one*. **2012**, *7* (2), e31145.
7. В.В.Хасанов, Г.Л.Рыжкова, Е.В.Мальцева. *Хим. раст. сырья*. **2004**, *3*, 63-75.

ЛИПИДЫ СЕМЯН *SALSOLA IBERICA (SENNEN ET PAU) BOTSCH.* (*S. AUSTRALIS R. BR.*)

А.А. Аминова [1], С.С. Ляшенко [1], С.Г. Юнусова [2], О.Н. Денисенко [1], М.С. Юнусов [2]

[1]Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина,11
[2]ФГБУН Уфимский институт химии РАН, Россия, 450054, г. Уфа, просп. Октября, 71, (347) 235-58-39, e-mail: msyunusov@anrb.ru

Солянка иберийская (южная) – *Salsola iberica* (*Sennen et Pau*) *Botsch*. (*S. australis R. Br.*) – однолетнее травянистое растение семейства Маревые *Chenopodiaceae Vent*. Семейство включает 100-130 видов, распространено в Европе, Азии и Африке. Род *Salsola* является известным алкалоидоносом. Еще в 1933 г из *Salsola Richteri* были выделены и установлена структура алкалоидов сальсолина и сальсолидина [1]. Ареал распространения *Salsola iberica* охватывает Европейскую часть России, Кавказ, Среднюю Азию, Монголию и Китай. В республике Дагестан этот вид произрастает в прибрежной зоне города Махачкалы и Каспийска, в Кизильюртовском и Кизлярском районах, с.Тарумовка, в Самурскому лесу, вблизи города Дербент. Ранее в *Salsola iberica* были обнаружены углеводы, органические кислоты, сапонины, алкалоиды, флавоноиды, в семенах жирное масло 17.5%. [2]. Некоторые виды Salsola широко используются в традиционной медицине при различных заболеваниях, обладают успокаивающим, легким снотворным, общеукрепляющим, потогонным, мягким слабительным и противоглистным действием [3]

С целью исследования возможности рационального и комплексного использования растения изучили липидный состав семян. Данные по липидному составу семян солянки иберийской в литературе отсутствуют.

В качестве объекта исследования использовали семена солянки иберийской, собранные с растений, произрастающих на побережье Каспийского моря в окрестностях города Каспийска. Содержание липидов определяли в семенах с околоплодником (I) и без него (II) (семена). Масличность семян (содержание НЛ) солянки иберийской с околоплодником составила (в % от исходной навески сырья) 12.2%, без околоплодника – 20.1%;; содержание полярных липидов соответственно 1.7%. и 2.1%. Кислотное число (К.Ч), для масла семян было 5.5 мг КОН/г.

Определен состав ЖК всех групп липидов образцов I и II. Во всех исследованных липидах набор жирных кислот был достаточно разнообразен и насчитывал до 18 компонентов. Основной по содержанию насыщенной кислотой являлась пальмитиновая (16:0), что характерно для высших растений, стеариновая (18:0) присутствовала в незначительных количествах. Мажорными ненасыщенными ЖК являлись: из моноеновых – олеиновая (18:0, до 32%); из полиеновых – α-линолевая (18:2, до 60%), а также гамма линоленовая (γ-18:3, до 8.5% в НЛ) кислоты.

Установлено, что составы ЖК нейтральных липидов (основная группа липидов семян) I и II, практически не отличались. Суммарное содержание ненасыщенных ЖК в обоих образцах было выше 90%. Эта закономерность в составе ЖК ПЛ образцов I и II не наблюдалась. Во всех образцах ПЛ было повышено содержание насыщенных ЖК особенно выскомолекулярных.

Используя колоночную хроматографию (КХ) и препаративную тонкослойную хроматографии (ПТСХ), НЛ семян делили на соответствующие классы соединений. Идентифицировали 6 классов НЛ (соответственно, % от суммы НЛ): сложные эфиры стеролов (СЭС) – 5.5; триацилглицериды (ТАГ) – 82.2; свободные жирные кислоты (СЖК) – 2.8; диацилглицериды + стерины – 4.1; моноацилгицериды – 5.4. Основным классом НЛ являлись ТАГ. Идентификацию классов липидов проводили, как описано [4]. Установлен состав ЖК всех ацилсодержащих классов нейтральных липидов. Более разнообразными по компонентному набору жирных кислот являлись ДАГ и МАГ (до 19 компонентов). Как

показало исследование, наибольшее количество насыщенных жирных кислот присутствовало в СЭС, СЖК, МАГ (до 50% и выше). Как правило, [5,6] эти классы липидов, содержат наибольшее количество насыщенных ЖК. Мажорными, как и в составе ЖК суммарных липидов, были пальмитиновая, олеиновая и линолевая кислоты. Триацилглицериды, основной класс (82.2%) нейтральных липидов, по составу ЖК практически не отличались о такового суммарных НЛ.

Полярные липиды делили на глико- и фосфолипиды их количество составило соответственно 0.5% и 1.6%. В составе фосфолипидов удалось идентифицировать 5классов соединений: N –ацилфосфатидилэтанолами, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, фосфатидилинозитол, фосфатидная кислота. Основным был фосфатидилхолин. Гликолипиды из-за незначительного содержания идентифицировать не удалось.

Липорастворимые компоненты солянки иберийской находящиеся в растении в свободном и связанном виде (СЭС) были представлены в основном стеринами и имели достаточно разнообразный состав. С помощью метода ГХ-МС в них идентифицировали: холестерол, кампестерол, стигмастерол, эргостенол, ситостерол, стигмастанол, стигмаст-7-ен-3-ол, стигмастерол и тритерпеновый спирт – бетулин. Наибольшим по содержанию был ситостерол. Коэффициент достоверности (Q) лежал в пределах 86-99.

Проведенное исследование показало, что околоплодник не оказывает влияние на состав ЖК липидов семян Salsola iberica, а лишь на их содержание. В основной группе липидов семян – нейтральных - суммарное содержание ненасыщенных жирных кислот моноеновых и полиеновых выше 90%, из которых на долю эссенциальных полиеновых кислот приходится почти 70%.

Литература

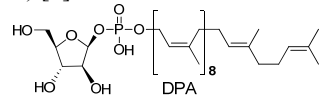
1. А.П.Орехов. Химия Алкалоидов. М.,Изд. АН СССР, **1955**. с. 270.
2. *Растительные ресурсы СССР. 1*. Изд-во Наука, Ленинград, **1985**. с. 245.
3. http://medgraasses.ru/solyanka.html
4. S.G.Yunusova, M.S.Yunusov, A.R.Karimova, V.F.Mironov, S.G.Minzanova, A.I.Konovalov, Yu.Ya.Efremov, O.N.Denisenko, E.V.Chernova. *Chem. Nat. Compd*. **2007**, *43*, 525-528.
5. С.Г.Юнусова, Н.ИФедоров, М.С.Юнусов, Р.Ю.Мулагулов. *Хим. растит. Сырья*. **2015**, (3), 83-89.
6. S.G.Yunusova, L.I.Khatmulina, N.I.Fedorov, N.A.Ermolaeva, E.G.Galkin, M.S.Yunusov. *Chem. Nat. Compd*. **2012**, *48*, 361-366.

ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ ГЛИКОЛИПИДЫ НА ОСНОВЕ ГЛЮКОЗЫ, ГЛЮКУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ГЛЮКОЗАМИНА. СИНТЕЗ И АНТИТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ

О.В. Андреева [1], Е.С. Изместьев [1], Р.Р. Шарипова [1], Б.Ф. Гарифуллин [1], М.А. Кравченко [2], В.Е. Катаев [1]

[1] Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, 420088, Казань, ул. Арбузова, 8
[2] Уральский НИИ Фтизиопульмонологии Минздрава России, 620039, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 50
e-mail: andreeva@iopc.ru

Известно, что микобактерии туберкулеза в биосинтезе клеточной стенки в качестве поставщика *D*-арабинозы для синтеза арабиногалактана используют декапренилфосфоарабинозу (DPA) [1].



С целью поиска эффективных ингибиторов синтеза клеточных стенок микобактерий синтезированы различные миметики DPA [2, 3]. Нами синтезированы неизвестные ранее DPA-миметики, которые представляют собой фосфорсодержащие гликолипиды на основе глюкозы, глюкуроновой кислоты и глюкозамина.

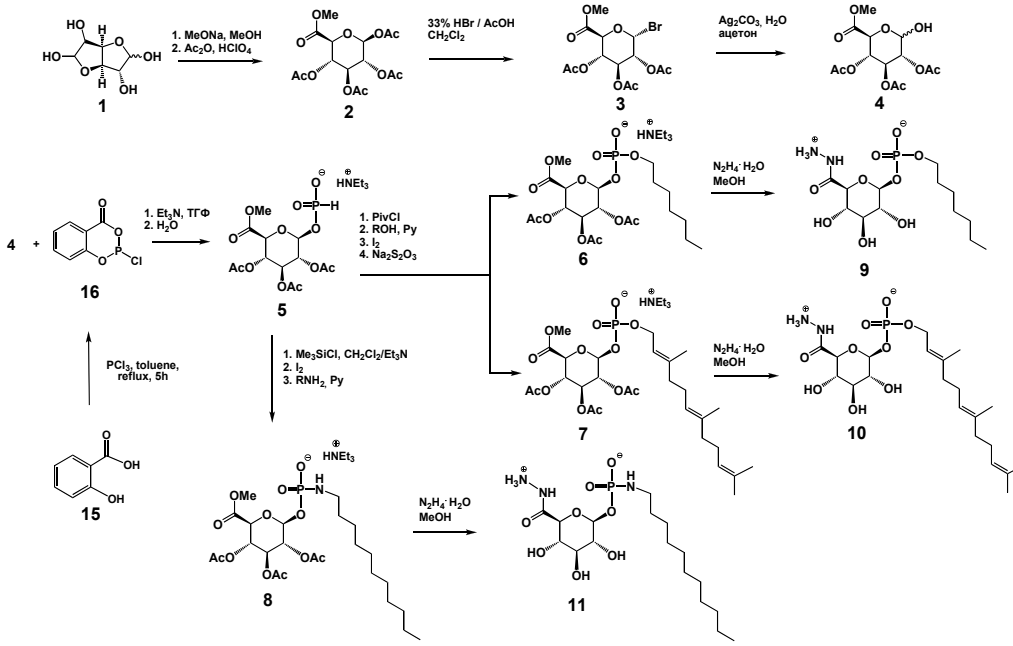


Схема 1. Синтез фосфолипидов на основе глюкуроновой кислоты.

В качестве фосфорилирующего агента был использован салицилхлорфосфит (**16**), что позволило получить фосфиты (**5, 17, 22**) в мягких условиях с хорошими выходами. Далее фосфиты (**5, 17, 22**) были превращены в целевые гликофосфолипиды (**6-8, 18, 23**). На

заключительном этапе работы действием гидразин гидрата ацетатная защита гликофосфолипидов (**6-8**) была удалена, а сложноэфирная группа заменена на более реакционноспособную гидразидную.

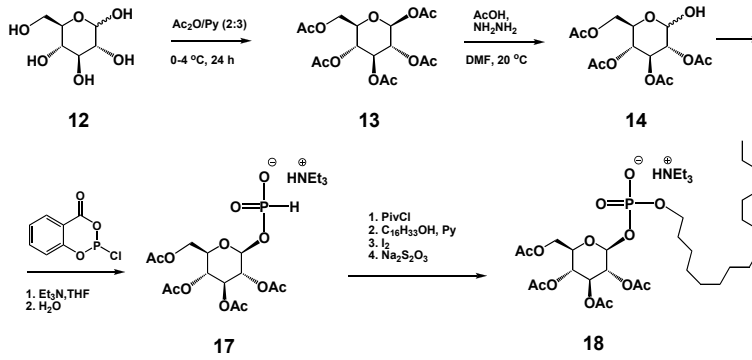


Схема 2. Синтез фосфолипидов на основе глюкозы.

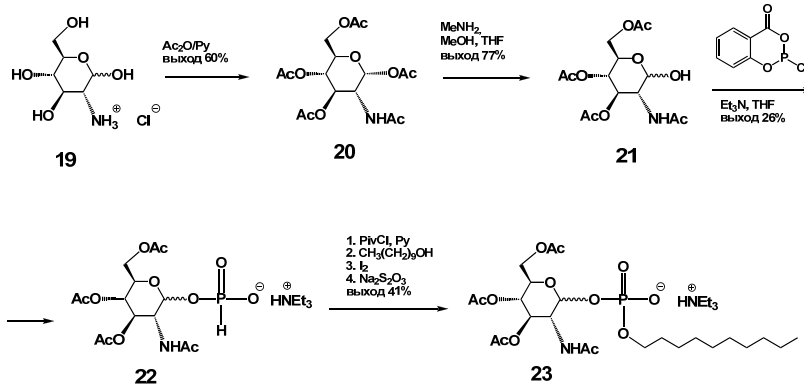


Схема 3. Синтез фосфолипидов на основе глюкозамина.

Было установлено, что гликофосфолипиды (**6-8**) ингибируют in vitro рост *Micobacterium tuberculosis* (лабораторный штамм H37Rv) при минимальной ингибирующей концентрации (МИК) 12.5 мкг/мл, что совпадает с активностью противотуберкулезного препарата пиразинамид. Кроме того, было найдено, что соединение (**18**) избирательно ингибируют рост бактерий *S. aureus 209p* и *B. cereus 8035* при МИК 15.6 мкг/мл, превосходя по активности в 4 раза антибиотик хлорамфеникол в контроле.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 14-50-00014).

Литература

5. B.A. Wolucka. *FEBS.* 2008, **275**, 2691-2711.
6. F.E. Umesiri et al. *Med.Res.Rev*. 2010, **30**, 290-326.
7. C.A.Cetrone, T.L. Lowary. *J. Org. Chem*. 2002, **67**, 8862-8870.

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ХВОИ ЕЛИ СЕВЕРОТАЕЖНЫХ ЕЛОВЫХ ЛЕСОВ

Н.А. Артемкина

Институт проблем промышленной экологии Севера Кольского научного центра Российской академии наук, Россия, 184209 Мурманская обл., г. Апатиты ул. Академгородок, д. 14а, artemkina@inep.ksc.ru

Ель сибирская (*Picea abies* ssp. *obovata* (Ledeb.) Domin) одна из основных лесообразующих пород в лесах на северном пределе произрастания. Играет определяющую роль в формировании питательного режима северотаежных ельников. В соответствии с этим, изменения химического состава этой широко распространенной древесной породы могут значительно влиять на экологические взаимодействия в сообществах растений, связанных с ней.

Высотные градиенты, также как и широтные, можно рассматривать как естественные, долгосрочные аналоги изменения климата. Экологические условия роста отличаются значительно от подножия холма до его вершины, что может повлиять на химический состав хвои *Picea abies obovata*.

Целью работы являлось исследование содержания фенольных соединений, в том числе лигнина в хвое разного возраста *Picea abies obovata*, произрастающей в основных типах еловых лесов Кольского полуострова.

Область исследования расположена в центральной части Кольского полуострова (67° 29' N, 34°32' E). В древесном ярусе преобладает ель (*Picea abies obovata*) (Манаков, Никонов, 1981). Травяно-кустарничковый ярус представлен кустарничками рода *Vaccinium*: брусника (*V. vitis-idaea*), черника (*V. myrtillus*), голубика (*V. uliginosum*). Кроме брусничных, встречается также вороника (*Empetrum hermaphroditum*). В моховом ярусе доминируют зеленые мхи: *Pleurozium schreberi*, *Hylocomium splendens*, *Sphagnum* spp. Стационарные площадки с еловыми ассоциациями составляют профиль геохимически сопряженного ландшафта, структурные части которого (элементарные ландшафты) характеризуются различным типом растительности (стационар «Умбозеро»). Пробные площади были заложены в ельнике зеленомошно-кустарничковом (1); ельнике зеленомошно-деренно-кустарничковом (2); ельнике сфагново-багульниковом (3) (рис.1).

Объектом исследования послужила хвоя ели текущего года, первого года, 5-7 годов. В лаборатории образцы высушивали, затем каждый образец измельчали и просеивали через сито 1 мм. Содержание лигнина определяли путем обработки пробы 72%-ной серной кислотой, после предварительного кипячения в растворе ЦТАБ (10 грамм цетилтриметиламмония бромида в 1 л 0.5M H_2SO_4). Количественное определение растворимых конденсированных танинов (проантоцианидинов) в образцах проводили фотоколориметрическим методом (555 нм) после реакции полученного извлечения с раствором н-бутанол:HCl (95 : 5 v/v). Концентрации низкомолекулярных и высокомолекулярных фенольных соединений устанавливали фотоколориметрическим методом (730 нм) с реактивом Фолина-Чокальтеу. Расчет количества танинов и фенольных соединений производили по калибровочным графикам, построенным по конденсированным танинам листьев *Betula pubescens* ssp. *czerepanovii* и таниновой кислоте соответственно.

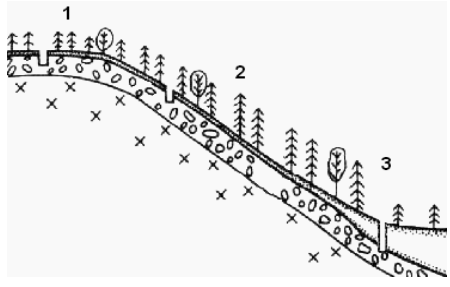


Рис. 1. Схематический профиль сопряженного геохимического ландшафта (Умбозеро). *1 – ельник зеленомошно-кустарничковый; 2 – ельник зеленомошно-деренно-кустарничковый; 3 – ельник сфагново-багульниковый.*

В результате исследований установили, что с увеличением возраста хвои *Picea abies obovata* происходит существенное ($\rho < 0.05$) снижение концентрации лигнина (рис. 2). Не

так сильно содержание лигнина зависит от места произрастания внутри анализируемого сопряженного геохимического ландшафта ($\rho = 0.05$). Концентрации лигнина уменьшаются в хвое текущего года, и наоборот, увеличиваются в хвое старших возрастных классов, при приближении к вершине склона. Суммарное содержание фенольных соединений (высокомолекулярные + низкомолекулярные фенолы) увеличивается ($\rho < 0.05$) по мере старения хвои ели, при этом, возрастает концентрация в большей степени низкомолекулярных фенолов ($\rho < 0.05$), и в меньшей высокомолекулярных фенолов ($\rho < 0.05$). В сопряженном геохимическом ландшафте повышаются концентрации суммы фенольных соединений ($\rho < 0.05$) и низкомолекулярных фенолов ($\rho < 0.05$) в хвое ели всех возрастов вниз по склону, что может быть связано с изменением условий произрастания (тип леса, температурный и световой режимы биогеоценозов, плодородие почв).

Концентрации растворимых танинов уменьшаются с возрастом хвои во всех исследуемых ельниках ($\rho < 0.05$). Вместе с тем в значительно меньшей мере, такая закономерность касается связанных с клеточной стенкой конденсированных танинов ($\rho < 0.05$). Содержание растворимых танинов составляет 31.0-60.9 мг/г, а связанных 4.6-8.1 мг/г. Концентрации растворимых проантоцианидинов достигают своих максимальных значений в ельнике зеленомошно-кустарничковом (вершина склона), а связанных проантоцианидинов в ельнике зеленомошно-деренно-кустарничковом (середина склона).

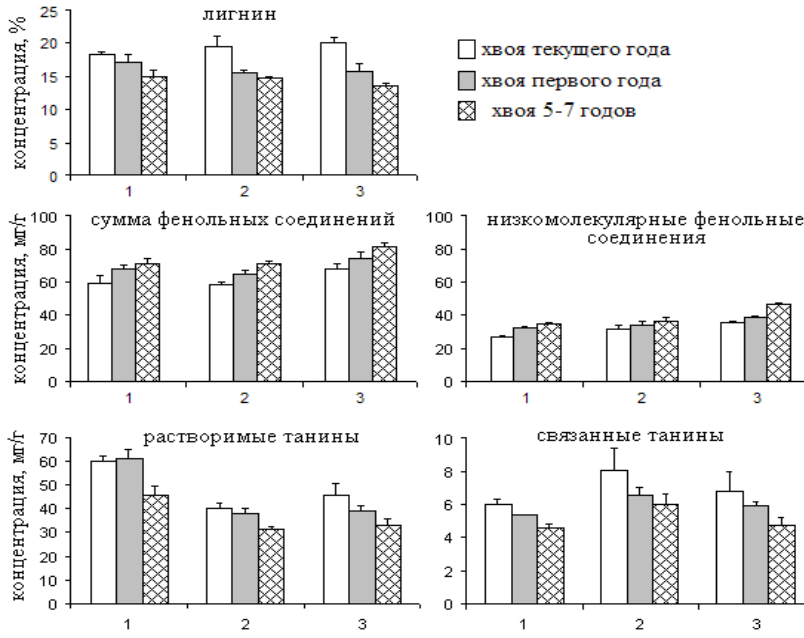


Рис. 2. Концентрации фенольных соединений в разновозрастной хвое *Picea abies obovata*. *1 – ельник зеленомошно-кустарничковый; 2 – ельник зеленомошно-деренно-кустарничковый; 3 – ельник сфагново-багульниковый.*

Таким образом, в ходе исследования установили, что в сопряженном геохимическом ландшафте повышаются концентрации суммы фенольных соединений и низкомолекулярных фенолов в хвое ели всех возрастов вниз по склону, содержание лигнина изменяется незначительно, максимальные концентрации растворимых танинов обнаружены на вершине склона, что может быть связано с изменением условий произрастания (тип леса, температурный и световой режимы биогеоценозов, плодородие почв).

ХИНИН, ЦИНХОНИН И ИХ ДИАСТЕРЕОМЕРЫ В РЕАКЦИЯХ С ХИРАЛЬНЫМИ ДИТИОФОСФОРНЫМИ КИСЛОТАМИ

Г.Р. Ахмедова, Р.З. Салихов, О.В. Шильникова, И.С. Низамов

Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
isnizamov@mail.ru

Энантиомерно чистые молочная и яблочная кислоты в виде их эфиров представляют собой доступные источники хиральности для синтеза их дитиофосфорилированных производных, перспективных для создания новых антибактериальных препаратов [1]. Хиральные дитиофосфорные кислоты, полученные в реакциях (*S*)-(−)-α-метиллактата и (*S*)-(−)-α-диметилмалата, с тетрафосфордекасульфидом (δ_P 88.4 и 85.6 м.д. соответственно), гладко образуют соли с хинином и хинидином (δ_P 117.4 и 115.5 м.д. соответственно) (схема 1).

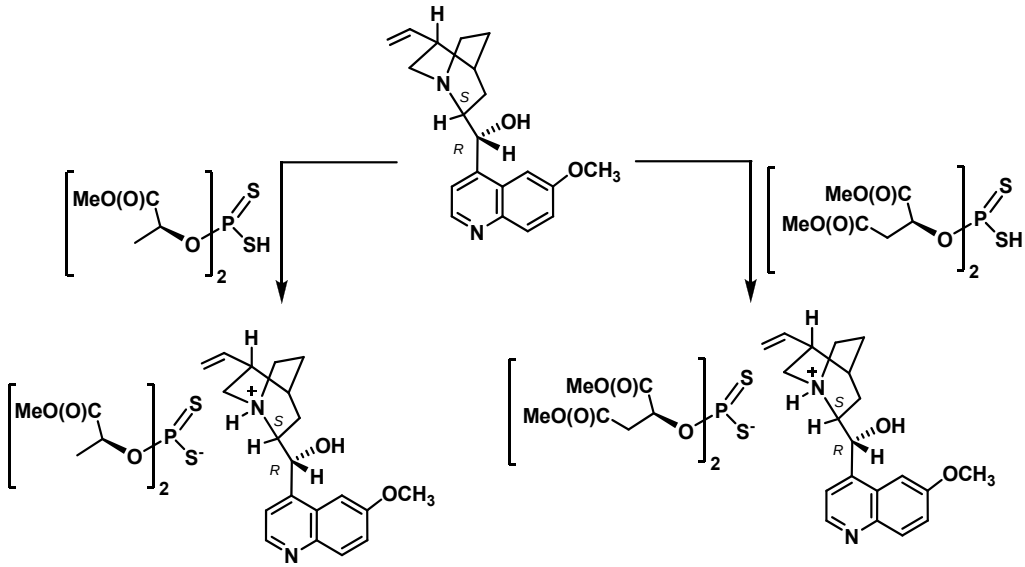


Схема 1.

В качестве дитиофосфорилирующих агентов хининовых и цинхоновых алкалоидов применили оптически активные дитиофосфорные кислоты, полученные из монотерпеновых спиртов таких, как (*S*)-(–)-ментол, (*R*)-(+)-ментол, (1*S*)-*эндо*-(–)-борнеол, (1*R*)-*эндо*-(+)-фенхиловый спирт и (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-(+)-изопинокамфеол (схема 2). Установлено, что 8*S*,9*R*-хинин, 8*R*,9*S*-хинидин, 8*R*,9*S*-цинхонин и 8*S*,9*R*-цинхонидин в реакциях с хиральными дитиофосфорными кислотами образуют оптически активные дитиофосфаты аммония (δ_P 110 м.д.).

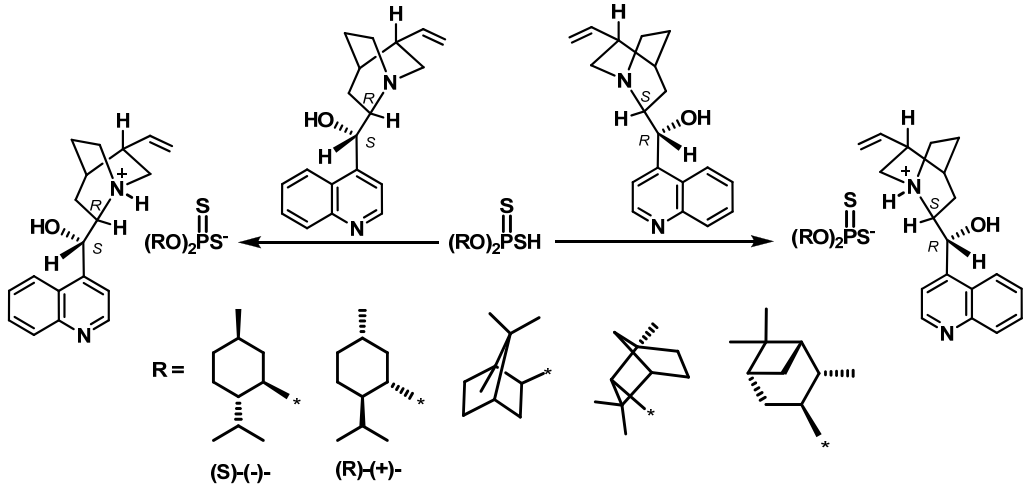


Схема 2.

Установлено методом лунок, что полученные соли обладают высокой антибактериальной активностью в отношении грамположительной микрофлоры.

Литература

1. И.С.Низамов, Г.Р.Сабирзянова, Э.С.Батыева, Г.Г.Шуматбаев, И.Д.Низамов, Р.А. Черкасов. *Ж. орг. хим.* **2015**, *51*, 1043-1044.

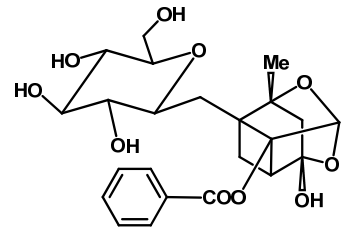
ПЕОНИФЛОРИН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ КАК НЕЙРОТРОПНЫЕ АГЕНТЫ

Л.А. Балтина[1], Л.А. Балтина[1], С.Ф. Габдрахманова[1], Н.С. Макара[1], Т.А. Сапожникова[1], Р.Ю. Хисамутдинова[1], Э.Р. Шабиева[2], Р.М. Кондратенко[3], Ф.А. Зарудий[3]

[1]Уфимский институт химии Российской академии наук, Уфа, Россия
450054, Россия, г. Уфа, пр. Октября, д. 71.
[2]Башкирский государственный университет, Уфа, Россия
450076, Россия, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32
[3]Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия,
450000, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3
baltina@anrb.ru

Пеонифлорин (ПФ) **(1)** – основной монотерпеновый гликозид корней пиона уклоняющегося (*Paeonia anomala L.*), распространенного в лесных зонах Европейской части РФ и Сибири, обладает широким спектром биологической активности (противоопухолевой, антитромботической, антиоксидантной и др.), способствует улучшению памяти и представляет интерес в качестве матрицы для получения новых нейротропных агентов [1].

Нами проведена химическая модификация ПФ, выделенного из корней пиона уклоняющегося (Алтай), путем экстракции этанолом с последующим хроматографическим разделением полученного экстракта. Реакцией ПФ с низшими спиртами (метиловым, этиловым, бутиловым) в присутствии катионита получены 4-О-алкил- и 4-оксо-9-О-алкиловые эфиры ПФ, охарактеризованные в виде ацетатов. ТЕМПО-окислением ПФ и 4-О-метил-ПФ по 6-CH_2OH углеводной части NaOCl в присутствии KBr и Bu_4NBr с последующим метилированием продукта диазометаном получили 6-О-Me глюкуронид. Реакцией ПФ с хлорангидридами биологически значимых ароматических кислот в пиридине при различных условиях получены тетра- и монозамещенные ацилаты (бензоаты, циннаматы, салицилаты).



Изучена мнестическая активность ПФ и его производных в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) на крысах линии Вистар в дозе 50 мг/кг в различные стадии формирования памятного следа в сравнении с пирацетамом. Согласно полученным данным, ПФ и его производные способствовали улучшению обучаемости крыс, оказывая влияние на различные фазы памяти в тесте УРПИ. Впервые изучена антигипоксическая, анксиолитическая и антидепрессантная активность ПФ в экспериментах *in vivo*. Проведенные исследования показали, что ПФ в дозе 50 мг/кг проявляет анксиолитический и психостимулирующий эффекты, позитивно влияя на когнитивные функции в условиях стрессовых ситуаций у мышей и крыс. При этом ПФ не оказывал влияния на продолжительность жизни в условиях нормобарической гипоксии у мышей.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 15-03-03101.

Литература

1. С.А.Осадчий, Е.И.Черняк, М.М.Шакиров, Э.Э.Шульц, Г.А.Толстиков. *Химия в интересах устойчивого развития,* **2000**, (8), 399-403.

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ С-8-АМИНОМЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КВЕРЦЕТИНА

Е.В. Буравлёв[1], О.Г. Шевченко[2], И.Ю. Чукичева[1], А.В. Кучин[1]

[1]*Институт химии Коми НЦ УрО РАН*
167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48
[2]*Институт биологии Коми НЦ УрО РАН*
167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28
eugeneburavlev@gmail.com

Кверцетин (**1**) является типичным представителем класса полифенольных соединений, содержится во многих растениях, в том числе и пищевых, проявляет широкий спектр биологической активности (противоканцерогенные, противовоспалительные, кардиопротективные свойства, антиоксидантная активность (АОА)) [1-4] и может быть использован в качестве основы для синтеза новых биологически активных субстанций. В частности, производные кверцетина с аминометильными фрагментами проявляют АОА [5], *in vitro* цитотоксичность по отношению к различным линиям раковых клеток [6].

В настоящей работе, исходя из кверцетина (**1**) и гетероциклических вторичных аминов, получены С-8-моноаминометильные производные (**2**–**5**) в виде их солей (схема 1). Образование указанных продуктов подтверждено комплексом спектральных данных (масс-спектрометрия, ЯМР спектроскопия на ядрах ^{1}H и ^{13}C); монозамещение в положение С-8 установлено с использованием ЯМР-экспериментов HSQC и HMBC.

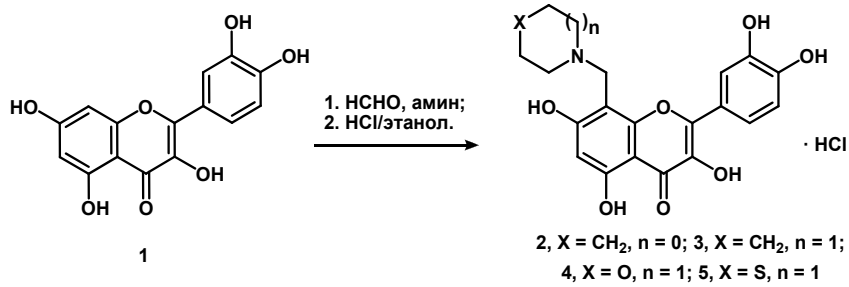


Схема 1.

Для синтезированных соединений изучены АОА, антирадикальная активность (АА) и проведена оценка мембранопротекторной активности с использованием в качестве модельного объекта *in vitro* эритроцитов крови. Показано, что все исследованные в работе флавоноиды обладали высокой АОА на модели аскорбат/Fe^{2+}-зависимого перекисного окисления липидов головного мозга. Несмотря на то, что ни одно из аминометильных производных не превосходило кверцетин по АА в DPPH-тесте, в клеточной модельной системе производные, содержащие морфолинометильную (**4**) и тиоморфолинометильную группы (**5**), статистически значимо превосходили по активности кверцетин (**1**) по способности защищать эритроциты в условиях острого окислительного стресса, индуцированного H_2O_2. Полученные результаты определяют перспективы дальнейшего исследования фармакологических свойств синтезированных производных.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 16-53-00171.

Литература

1. E. Middleton, C. Kandaswami, T.C. Theoharides. *Pharmacol. Rev.* **2000**, *52*, 673-751.
2. Erlund. *Nutr. Res*. **2004**, *24*, 851-874.

3. M.Zhang, S.G.Swarts, L.Yin, C.Liu, Y.Tian, Y.Cao, M.Swarts, S.Yang, S.B.Zhang, K. Zhang, S.Ju, D.J.Olek Jr., L.Schwartz, P.C.Keng, R.Howell, L.Zhang, P.Okunieff. *Adv. Exp. Med. Biol*. **2011**, *701*, 283–289.
4. A.A.Fatokun, M.Tome, R.A.Smith, L.G.Darlington, T.W.Stone. *Nat Prod Res*. **2015**, *29*, 1127-1132.
5. V.Ilkei, A.Spaits, A.Prechl, J.Müller, Á.Könczöl, S.Lévai, E.Riethmüller, Á.Szigetvári, Z.Béni, M.Dékány, A.Martins, A.Hunyadi, S.Antus, C.Szántay Jr., G.T.Balogh, G.Kalaus, H. Bölcskei, L.Hazai. *Tetrahedron*. **2017**, *73*, 1503-1510.
6. W.Zhan, S.Lin, J.Chen, X.Dong, J.Chu, W.Du. *Chem. Biol. Drug. Des*. **2015**, *85*, 770-779.

ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ ПЛОДОВ *JUGLANS REGIA L.*, КУЛЬТИВИРУЕМОГО В КРЫМУ, С ИСПОЛЬЗОВНИЕМ ЭЛЕКТРОФОРЕЗА И ГЕЛЬ-ПРОНИКАЮЩЕЙ ХРОМАТОГРАФИИ

В.В. Васипов [1], С.Ю. Хохлов [2], И.С. Горбунов [3], Е.Г. Чупахин [4]

[1]Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Россия, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 2, office@spbstu.ru
[2]Никитский ботанический сад – Национальный научный центр РАН, Россия, 298648, г. Ялта, пгт. Никита, ул. Никитский спуск, 52, priemnaya-nbs-nnc@ya.ru
[3]Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета, Россия, 198504, Санкт-Петербург, г. Петергоф, Университетский пр., д. 26, spbu@spbu.ru
[4]Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Россия, 236016, г. Калининград, ул. А. Невского, д. 14, post@kantiana.ru

В настоящее время тренд развития технологий пищевой промышленности направлен на создание методов глубокой переработки сырья с целью создания продуктов высокой добавленной стоимости. Чтобы в полной мере использовать белки, содержащиеся в орехоплодных, требуется полностью понимать их состав и свойства. Целью настоящей работы являлось исследование состава белковых фракций плодов ореха грецкого культивируемого в Крыму.

В качестве объекта исследования белкового состава были выбраны плоды ореха грецкого (*Juglans regia L.*) различных помологических сортов (Альминский, Аркад, Бурлюк, Долинный, Карлик 3, Карлик 5 и Подарок Валентины), культивируемых в Крыму. Тестируемые образцы собраны во 2-3 декаде сентября 2016 г. (стадия “съемная степень зрелости”) в коллекционных насаждениях Никитского ботанического сада – Национального научного центра РАН (Крым, Россия). Сбор, очистку от околоплодника, сушку до воздушно-сухого состояния и фракционирование плодов грецкого ореха производили с использованием общепринятых методов. Очищенное ядро до начала процесса исследования, хранили в герметично закрытой полимерной упаковке при –24°С.

Экстракцию белков проводили по следующей методике: навеску плодов ореха 3 г, помещали в пластиковую пробирку вместимостью 50 мл, добавляли 30 мл 0.25 М буферного раствора глицин–KOH pH 8.5, содержащего 10% тритон X-100 в качестве детергента и гомогенизировали при 4°С. Полученный гомогенат центрифугировали при 15000 g при 4°С, супернатант переносили в чистую пластиковую пробирку и подкисляли до pH 4-5 0.2 М раствором HCl. Выпавшие белки отделяли центрифугированием при 15000 g. Белковый осадок ресуспендировали в 1X буфере трис-глицин 10% додецилсульфат натрия pH 8.0. Полученную суспензию фильтровали через 0.45 мкм тефлоновый фильтр и хранили при –20°С, для последующего фракционирования с использованием ПААГ электрофореза и гель-проникающей хроматографии. В ходе оптимизации метода экстракции белков из плодов грецкого ореха, нами обнаружена ее низкая эффективность при использовании нейтральных или слабокислых буферных растворов.

Электрофорез проводили в полиакриламидном градиентном геле (6-12%). В качестве электрофоретического буферного раствора был выбран 1X трис-глицин, додецилсульфат натрия. Напряжение на источнике 80 В. Загрузочным буфером служил «Лемли буферный раствор». Молекулярный маркер производства фирмы «Биорад» «*Broad Range*». Результаты электрофореза приведены на рис. 1.

Для полученных фракций белков проведена гель-проникающая хроматография, с использованием системы ВЭЖХ фирмы “Biorad”, с использованием колонки Enrich 750. Результаты хроматографии приведены на рис. 2. В результате проведенных исследований разработана методика экстракции и разделения белковых фракций методом электрофореза в полиакриламидном геле. Изучен фракционный протеома плодов грецкого ореха различных сортов с применением методов гель-проникающей хроматографии.

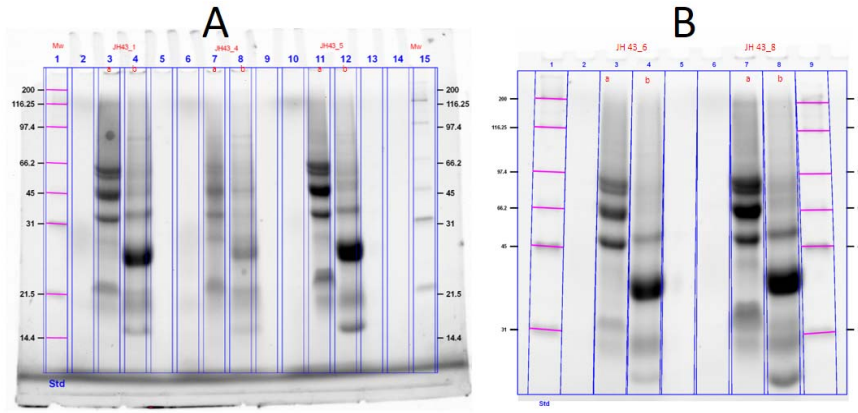


Рис. 1. Результаты электрофореза белковых экстрактов плодов ореха *JUGLANS REGIA L* в полиакриламидном денатурирующем геле. A, B – результаты полученные для различных сортов ореха грецкого; a – образцы не подвергнутые действию 2-меркаптоэтанола, b – образцы обработанные 2-меркаптоэтанолам перед внесением в гель. Mw – маркер молекулярного веса, содержащий стандарты белков с известными молекулярными массами (массы указаны в кДа).

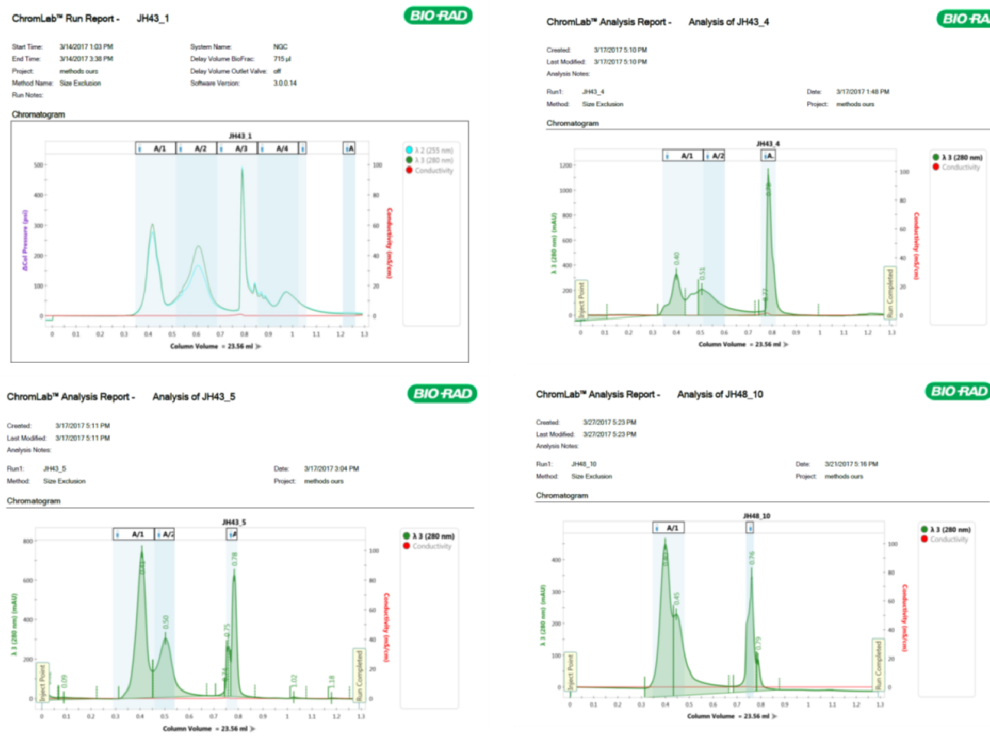


Рис. 2. Результаты гельпроникающей хроматографии, полученные для отдельных белковых фракций различных сортов грецкого ореха. Колонка для гельпроникающей хроматографии Enrich 750, элюент – деионизованная вода, скорость потока 1 мл/мин.

ВЫДЕЛЕНИЕ НЕЙТРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛИСТВЕННОГО СУЛЬФАТНОГО МЫЛА

Д.Н. Ведерников, К.А. Хамова

Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет им. С.М.Кирова
194021, Санкт-Петербург, Институтский пер., д. 5
dimitriy-4@yandex.ru

В настоящий момент целлюлозно-бумажные комбинаты все больше перерабатывают лиственную древесину, в основном березу. Сульфатное мыло, которое всплывает при отставании щелоков, содержит жирные кислоты и свыше 20% неомыляемых соединений. Обычно мыло подкисляют при температуре около 100°С, а образующееся сырое талловое масло сжигают для получения тепла и обогрева ректификационных колонн. Таким образом, стерины и тритерпеноиды сульфатного мыла и, соответственно, березовой древесины уничтожаются. Полипренолы в таком масле мы не обнаружили, что, по видимому, связано с тем что высокая температура и серная кислота способствуют дегидратации. Качественный и количественный составы неомыляемых соединений были проанализированы методом хромато-масс-спектрометрии. Колонка HP-5. Условия нагрева – 100-5-280 и 30 минут выдержки. Температура испарителя – 270°С, детектора – 280°С. Неомыляемые вещества одного из исследуемых нами сульфатных мыл содержали дитерпеновые соединения, сквален (5%), β-ситостерин (10), стигмастанол (3), цитрастадиенол (19), 24-метилен-циклоартанол (15), бетулин (3), метиловый эфир бетулиновой кислоты (5), β-амирин (3), 2 неидентифицированных тритерпеноида (28), бетулапренолы. Разнообразие соединений не позволяет выделять β -ситостерин, как это предлагается делать при переработке хвойного сульфатного мыла. Если разработать технологию выделения неомыляемых соединений, то применять их придется либо в смеси, либо разделять их хроматографическими или иными методами.

Выделение неомыляемых соединений из сульфатного мыла намного более трудоемкая задача, чем выделение неомыляемых соединений из хвойного мыла из-за способности солей жирных кислот образовывать намного более стойкие эмульсии, чем соли смоляных кислот, которые присутствуют в значительном количестве в мыле после варки хвойных пород. Время отстаивания эмульсии при экстрагировании органическими растворителями увеличивается в 10-15 раз, по сравнению с отстаиванием после экстракцией растворителем хвойного сульфатного мыла. Традиционные добавки для разрушения эмульсии в виде этилового спирта и растворов солей к успеху не приводят. Тем не менее, подбор растворителей позволил нам выделить в течение 8 часов 21% неомыляемых соединений от а.с. сульфатного лиственного мыла. Выход неомыляемых соединений сильно зависит от количества экстракции и количеств применяемого растворителя. Выделенные вещества после упаривания растворителя имеют неприятный запах. Значительная часть дурнопахнущих серо-содержащих соединений может быть удалена перегонкой с паром. Так как неомыляемые соединения фиксируются на хроматограмме при использовании метода хромато-масс-спетрометрии и разделяются, то мы проверили возможность дальнейшего их разделения методом молекулярной дистилляции. Для этого был применен высоковакуумный насос с давлением 10^{-2} мм рт.ст. и обычная перегонная установка с дефлегматором и трубкой в качестве холодильника. Температура перегонка была от 170 до 210°С. В начале из колбы отгонялись дитерпеновые соединения, затем сквален и в конце начали перегоняться стерины и гептапренол. Высокие температуры не привели к изомеризации и дегидратации полипренола.

Таким образом, была показана принципиальная возможность выделения биологически активных соединений из лиственного сульфатного мыла и разделения их методом вакуумной перегонки.

ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АММОНИЙНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДЕТЕРПЕНОИДА СТЕВИОЛА И ИЗОСТЕВИОЛА, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

А.Д. Волошина[1], А.С. Стробыкина[1], Н.В. Кулик[1], М.Г. Беленок[1], И.Ю. Стробыкина[1], В.Е. Катаев[1], В.В. Зобов[1,2]

[1]Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8
[2]Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
microbi@iopc.ru

В настоящее время описано около 100 синтетических производных дитерпеноида изостевиола с ярко выраженной туберкулостатической и антимикробной активностью. Ранее показано, что моно- и бис-кватернизованные производные дитерпеноида стевиола и изостевиола проявляют высокую антибактериальную и противогрибковую активность на уровне известных фармацевтических препаратов [1, 2].

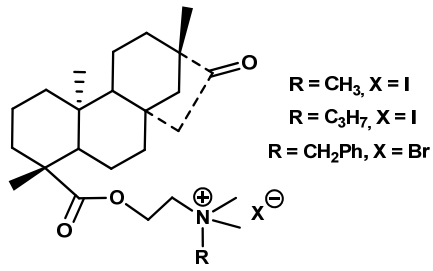


Рис. 1. Моно-кватернизованные производные дитерпеноида изостевиола.

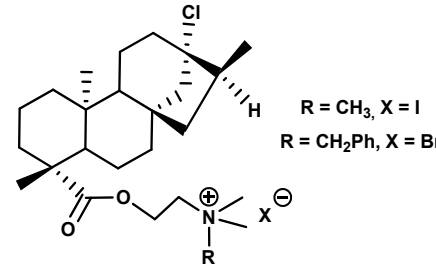


Рис. 2. Моно-кватернизованные производные дитерпеноида стевиола

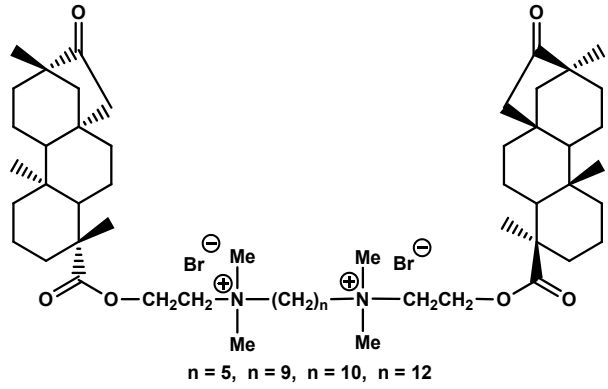


Рис. 3. Бис-кватернизованные производные дитерпеноидаизостевиола.

Нами было изучено цитотоксическое действие наиболее активных моно и бис-кватернизованных производных дитерпеноида стевиола и изостевиола в отношение клеточной линии WI-38 VA 13 subline 2RA (легкое эмбриона человека) и эритроцитов крови человека (гемолитическая активность). Структурные формулы исследованных соединений при-

ведены на рис. 1-3. Оценку цитотоксического действия на клетки WI-38 проводили при помощи многофункциональной системы Cytell Cell Imaging (GE Helthcare Life Science, Швеция), используя приложение Cell Viability BioApp [3] и колориметрического WST-теста. Гемолитическую активность исследовали по описанной ранее методике [4].

Установлено, что в диапазоне минимальных ингибирующих концентраций, вызывающих задержку роста и размножения тест-штаммов бактерий и грибов, исследованные соединения не обладают гемолитической активностью и не оказывают цитотоксического действия на пролиферацию клеток эмбриона легкого.

Полученные результаты позволяют рассматривать исследованные в качестве новых потенциальных антимикробных агентов для лечения бактериальных и грибковых инфекций человека и животных.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 14-50-00014).

Литература

1. M.G.Korochkina, R.R.Sharipova, I.Yu.Strobykina, A.V. Lantsova, A.D. Voloshina, N.V. Kuluk, V.V.Zobov, V.E.Kataev, V.F.Mironov. *Pharm. Chem. J.* **2010**, *44*, 597-600.
2. M.G.Korochkina, V.M.Babaev, I.Yu.Strobykina, A.D.Voloshina, N.V.Kuluk, V.E.Kataev. *Chem. Nat. Comp.* **2012**, *47*, 914-917.
3. A.D.Voloshina, V.E.Semenov, A.S.Strobykina, N.V.Kulik, E.S.Krylova, V.V.Zobov, V.S. Reznik. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 170-176.
4. В.Э.Семенов, А.Д.Волошина, Н.В.Кулик, А.С.Стробыкина, Р.Х.Гиниятуллин, Л.Ф. Сайфина, А.Е.Николаев, Е.С.Крылова, В.В.Зобов, В.С.Резник. *Изв. АН. Сер. хим.* **2015**, (12), 2885-2896.

КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИМЕРОВ

М.И. Воронова[1], О.В. Суров[1], А.В. Афинеевский[2], А.С. Краев[1], А.Г. Захаров[1]

[1]*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии растворов им. Г.А.Крестова Российской академии наук ул. Академическая, 1 г. Иваново, 153045; miv@isc-ras.ru*
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Ивановский государственный химико-технологический университет", Шереметевский пр-т, 7, г. Иваново, 153000

Исследовано влияние добавок нанокристаллической целлюлозы (НКЦ) на свойства композитов с поливиниловым спиртом (ПВС) и полиэтиленоксидом (ПЭО). Нанокристаллическая целлюлоза – это сформированные в процессе биосинтеза кристаллиты целлюлозы, полученные удалением кислотным гидролизом аморфных областей целлюлозы. Частицы НКЦ имеют анизотропную стержнеобразную форму, большой поверхностный заряд (приобретенный в результате гидролиза), высокую механическую прочность. Использование НКЦ в качестве наполнителя в полимерах позволяет придать материалам новые качества. Композиты были получены с использованием двух методов сушки – естественное испарение воды (пленки) и сублимационная сушка (аэрогели). Содержание НКЦ варьировалось от 0 до 70 вес. %. Приготовленные композиты были охарактеризованы методами ИК спектрометрии, дифференциальной сканирующей калориметрии, рентгеноструктурного и термогравиметрического анализа (ТГ), сканирующей электронной и поляризационной микроскопии.

Показано, что добавка НКЦ приводит к существенному увеличению термической стабильности композитов ПВС-НКЦ, увеличению температуры разложения и уменьшению температуры плавления, расширяя температурный интервал возможной термической обработки. Аэрогели ПВС-НКЦ имеют пористость 97-99%, удельную поверхность 50-60 $м^2/г$, обладают хорошими теплоизоляционными свойствами. Коэффициент теплопроводности композитов существенно ниже коэффициентов теплопроводности известных строительных теплоизоляционных материалов.

В композитах ПЭО-НКЦ добавка НКЦ приводит к уменьшению размеров кристаллитов ПЭО, при этом степень кристалличности остается неизменной до состава композита, содержащего 25% НКЦ. В этом интервале составов композитов происходит увеличение температуры разложения, температуры плавления, прочности на разрыв. Дальнейшее увеличение содержания НКЦ приводит к ухудшению этих характеристик, а также изменению характера адсорбции воды на композитах.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 17-13-01240. Данные получены с использованием оборудования центра коллективного пользования "Верхневолжский региональный центр физико-химических исследований".

ИЗУЧЕНИЕ ЭПОКСИДИРОВАНИЯ ПОДСОЛНЕЧНОГО МАСЛА

А.В. Ворошилова, С.А. Бобровская, А.Н. Шлеина, А.В. Протопопов

Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова, 656038, Российская Федерация, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, 46

Эпоксидированные растительные масла используются в качестве лубрикантов (смазок), пластификаторов и стабилизаторов в процессе производства полимеров, а также являются промежуточными соединениями для получения полимеров, клеев, смол и других материалов. Растительные масла, как лубриканты, являются биоразлагаемым и нетоксичным материалом, в отличие от масел на основе минерального сырья. Другими достоинствами лубрикантов на основе растительных масел являются низкая летучесть из-за большой молекулярной массы и высокая вязкость, независящая от изменения температуры.

Подсолнечное масло представляет интерес для использования в процессе эпоксидирования, так как содержит существенное количество моно- и полиненасыщенных жирных кислот и является возобновляемым и доступным по цене и объёмам производства в нашей стране.

В настоящее время существует большое количество методов эпоксидирования растительных масел. Однако, многие из них требуют использования редких и/или дорогих катализаторов, иногда необходимы дополнительные затраты на выделение и очистку конечного продукта. Среди всех существующих на сегодняшний день эпоксидирующих агентов наиболее предпочтительным является пероксид водорода. Он дешев, не токсичен, безопасен с экологической точки зрения, поскольку достаточно легко разлагается на воду и кислород. После эпоксидирования пероксидом водорода единственным побочным продуктом является вода.

Целью работы является подбор таких условия эпоксидирования, которые бы обеспечивали высокие выходы при использовании наиболее простых методик, экологичных и дешевых реагентов.

На кафедре «Химическая технология» АлтГТУ была проведена серия опытов по эпоксидированию подсолнечного масла в присутствии щелочи (KOH, NaOH) с использованием пероксида водорода в качестве эпоксидирующего агента.

Сопутствующими реакциями, протекающими при этом, являются окисление, полимеризация, переэтерификация.

Процесс эпоксидирования проводили в диапазоне температур 50-90^{o}C в круглодонной колбе, снабженной механической мешалкой, поскольку на исследуемый процесс большое влияние оказывает эффективность перемешивания гетерогенной реакционной смеси. Через определенные промежутки времени от начала реакции проводился отбор проб реакционной смеси для определения содержания пероксида водорода.

Контроль над ходом реакции осуществлялся путем аналитических измерений йодного и эпоксидного чисел.

Таблица 1. Характеристики продуктов эпоксидирования подсолнечного масла.

Температура,°C	Продолжительность процесса, мин.	Йодное число	Эпоксидное число
50	25	37	0.19
60	20	190	0.42
70	16	209	0.79
80	7	220	1.26
90	5	200	1.23

Как свидетельствуют полученные данные, с увеличением температуры уменьшается

продолжительность процесса эпоксидирования. Также, вместе с тем происходит возрастание йодного и эпоксидного числа, что говорит не только о интенсификации процесса, но и о увеличении степени окисления растительных жиров. При высоких температурах начинает происходить частичная полимеризация, о чем свидетельствует повышение вязкости продукта.

Литература

1. Д.Г.Милославский, А.П.Рахматуллина, Р.А.Ахмедьянова и др. *Вест. Казан. технол. ун-та*. 2011, (5), 138-142;
2. П.А.Картавцев, А.С.Перегудова, И.Э.Перелыгина, Х.С. Шихалиев. *Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация*. 2015, (4), 19-22;
3. А.А.Сердюк, М.Г.Касянчук, И.А.Опейда и др. *Наукові праці ДонНТУ. Серія: Хімія і хімічна технологія*. 2014, (1), 205-210.

СОСТАВ ВОДНОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ШРОТА ГРИБА *INONOTUS OBLIQUUS*

Г.К. Гарипова, В.Р. Хабибрахманова, М.А. Сысоева

Казанский национальный исследовательский технологический университет
420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68
guliya.garipova.97@mail.ru, venha@rambler.ru.

Березовый гриб *Inonotus obliquus* (чага) ценное лекарственное сырье. Его основным биологически активным компонентом является высокоактивный антиоксидант – меланин. Дополнительно в грибе обнаружены и другие соединения, представляющие фармакологический интерес. К их числу относятся полисахариды типа β-глюканов, которые обладают высокой противоопухолевой и иммуномодулирующей активностью [1].

В терапевтической практике уже применяются препараты, содержащие β-глюканы, выделенные из других высших грибов. Например, «Фунгимакс», содержащий полисахарид лентинан, выделенный из гриба шиитаки (*Lentinula edodes),* «Ганодерон» – на основе полисахарида из трутовика лакированного (*Ganoderma lucidum*) и др. При этом, препараты на основе β-глюканов, выделенных из чаги, до настоящего времени не разработаны. Стоит отметить, что в чаге содержание β-глюканов соответствует или даже выше, чем в грибах, которые нашли практическое применение для получения этих биологически активных полисахаридов [2]. В связи с этим актуальной задачей является поиск способа получения из чаги β-глюканов для разработки на их основе биологически активных добавок и лекарственных средств.

Перспективным объектом для выделения β-глюканов является шрот чаги, полученный после промышленной переработки сырья. Из него уже извлечена часть меланина и водорастворимых веществ, что предположительно должно обеспечивать более эффективную экстракцию полисахаридов.

Цель работы – определение количественного состава экстрактивных веществ, в том числе углеводов, извлекаемых водой из шрота чаги.

Получен водный экстракт из шрота чаги (отход производства лекарственного средства «Бефунгин» на предприятии ОАО «Татхимфармпрепараты») кипячением. Выход экстрактивных веществ составил 14.0 ± 0.2 %, что сопоставимо с выходом экстрактивных веществ при переработке исходного сырья на заводе (15-16 %).

Определен количественный состав веществ в полученном экстракте, и показано, что основным компонентом является меланин (47.6 %). Содержание углеводов в полученном экстракте составляет 29.9 ± 2.4 %, что в 2.0-2.5 раза выше, чем в водном экстракте из исходного сырья [3]. Анализ состава углеводов показал, что они представлены полисахаридами, предположительно β-глюканами.

Таким образом, определен количественный состав водного экстракта из шрота чаги. Показана перспектива переработки шрота для получения дополнительного количества ценных биологически активных веществ, в том числе меланина и полисахаридов, предположительно β-глюканов.

Литература

1. X. Ning, Q. Luo, C. Li, Z. Ding, J. Pang, C. Zhao. *Int. J. med. mushroom.* **2014,** *16* (10), 29-36.
2. Assay Procedure. Mushroom and yeast beta-glucan. *Megazyme*. **2016**, 12.
3. В.Р.Хабибрахманова. *Состав и свойства дисперсной фазы золя водных извлечений чаги*. Автореф. дис…канд. хим. наук. Казань, **2008**, 18 с.

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЛИКОТРЕПЕНОИДЫ НА ОСНОВЕ ИЗОСТЕВИОЛА, ГЛЮКОЗАМИНА, ГЛЮКУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ТРЕГАЛОЗЫ. СИНТЕЗ И АНТИТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ

Б.Ф. Гарифуллин [1], Р.Р. Шарипова [1], И.Ю. Стробыкина [1], О.В. Андреева, М.А. Кравченко [2], В.Е. Катаев [1]

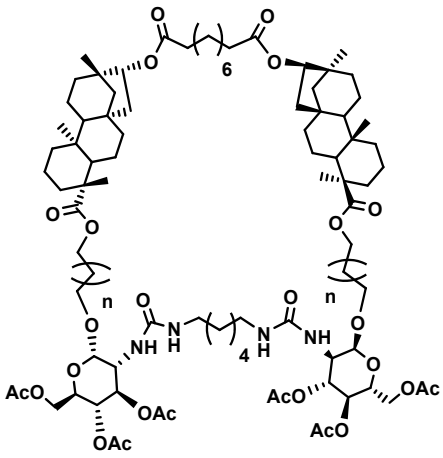
[1] Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН, 420088, Казань, ул. Арбузова, 8
[2] Уральский НИИ Фтизиопульмонологии Минздрава России, 620039, Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, 50
e-mail: garifullin.bulat@iopc.ru

В докладе сообщается о синтезе и антитуберкулезной активности первых представителей неизвестного ранее класса производных природных соединений – макроциклических гликотерпеноидов, молекулы которых содержат несколько углеводных и терпеноидных остатков, соединенных спейсерами различной природы.

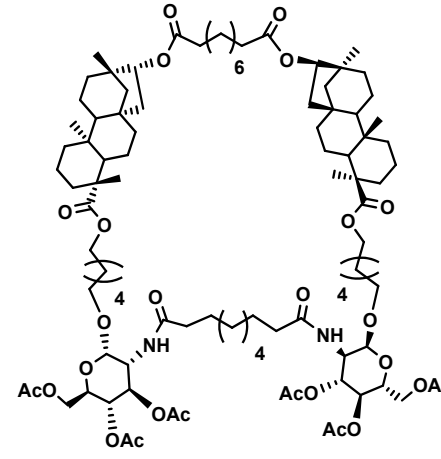
В качестве терпеноидной составляющей мы использовали дитерпеноид изостевиол. Такой выбор был обусловлен тем, что ранее было обнаружено наличие у некоторых его макроциклических производных антитуберкулезной активности [1]. Поскольку, согласно литературным данным [2], гликозилирование биологически активных соединений увеличивает их активность, мы решили ввести в состав макроциклов остатки углеводов в качестве которых выбрали трегалозу, глюкозамин и глюкуроновую кислоту.

Макроциклическте гликотерпеноиды **1**-**7** были синтезированы непосредственно из изостевиола, полученного из гликозидов растения *Stevia rebaudiana* [3], и коммерчески доступных углеводов.

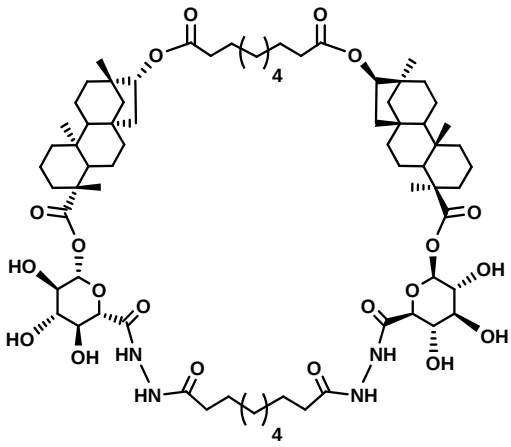
У макроциклов **1**, **4** и **5** была изучена антитуберкулезная активность. Было установлено [4], что макроциклы **1**, **4** и **5** ингибируют рост лабораторного штамма H37Rv *Mycobacterium tuberculosis* при минимальной ингибирующей концентрации (МИК) 12.5 мкг/мл, что соответствует активности противотуберкулезного препарата пиразинамида (МИК 13 мкг/мл). Интересно отметить, что антитуберкулезная активность макроциклов **1**, **4** и **5** не зависит от природы углеводных остатков и от того – входят в состав макроцикла азотсодержащие фрагменты или нет.



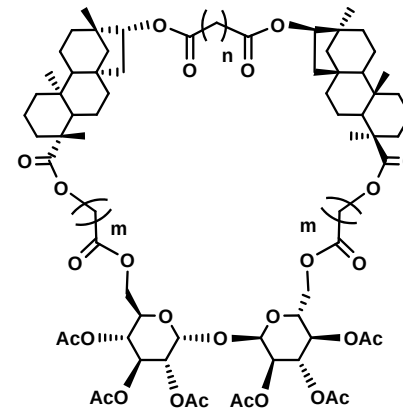
1, n = 2
2, n = 4



3



4



5, n = 6, m = 3
6, n = 6, m = 5
7, n = 8, m = 3

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14-50-00014).

Литература

1. R.N.Khaybullin, I.Yu.Strobykina, V.P.Gubskaya, G.Ì.Fazleeva, Sh.K.Latypov, V.E.Kataev. *Mendeleev Comm*. **2011**, *21*, 134-136.
2. G. Grynkiewicz, W. Szeja, J. Boryski. *Acta Pol. Pharm*. **2008**, *65*, 655-676.
3. Р.Н. Хайбуллин, И.Ю. Стробыкина, В.Е. Катаев, О.А. Лодочникова, А.Т. Губайдуллин, Р.З. Мусин, *Журн. общ. хим.* **2009**, *79*, 795-799.
4. B.F.Garifullin, I.Yu.Strobykina, R.R.Sharipova, M.A.Kravchenko, O.V.Andreeva, O.B. Bazanova, V.E. Kataev, *Carbohydrate Res*. **2016**, *431*, 15-24.

О ПУТЯХ ПРЯМОЙ ХИМИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА

А.Ф. Гоготов[1], Л.В. Каницкая[2], Л.А. Остроухова[1], В.А. Бабкин[1], К.Ю. Гоготова[1]

[1]Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, 664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1
[2]Байкальский государственный университет, 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Ленина, 15
alfgoga@mail.ru

Дигидрокверцетин (2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидрокси-фенил)-4Н-1-бензопиран-4-он; таксифолин; диквертин; ДКВ) относится к группе флаванонов.

Молекула ДКВ состоит из двух ароматических (фенольных) ядер ("А" и "В") и одного гетероциклического кислородсодержащего фрагмента "С", представляющего собой конденсированное с ядром "А" карбонилсодержащее кольцо со свободной спиртовой группой (рис. 1).

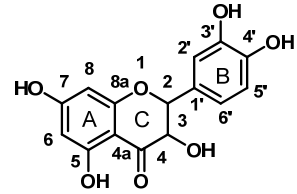


Рис. 1. Структурная формула дигидрокверцетина.

Брутто-формула ДКВ $C_{15}H_{12}O_7$, молекулярная масса 304.26 г/моль. Он отличается широким спектром биологической активности и является одним из самых эффективных природных антиоксидантов [1,2].

ДКВ, как следует из рис.1, относится к флавоноидам, наиболее богатым функциональными группами и содержит пять незамещенных гидроксильных групп (из них 4 фенольных и 1 спиртовая), а также одну карбонильную группу. Такое большое количество гидроксильных групп и их взаимное расположение предполагает возможность многочисленных таутомерных превращений в молекуле флавоноида, а также высокую реакционную способность его фенольных колец с одновременным снижением устойчивости ДКВ к внешнему воздействию, в том числе и действию реагентов-модификаторов.

В последние годы ведутся интенсивные поисковые работы по химической модификации многих известных соединений с целью придания им новых свойств и расширения областей их использования. Наиболее заметным достижением в этом направлении является работа по химической модификации широко известного препарата – салициловой кислоты путем введения в ее молекулу группировок, способных генерировать NO и H_2S – мощные антирадикальные продукты [3]. Комбинация NO и H_2S обладает синергическим антиканцерогенным эффектом, что приводит к существенному повышению селективности действия противораковых препаратов.

В монографии [2] указано, что введение в молекулу флавоноидов различных функциональных групп (-NO_2, -C=N- и других) способно придать этим соединениям новые специфические свойства и тем самым может привести к расширению спектра их использования. В докладе-презентации Г.К.Мукушевой «Флавоноиды растений флоры Казахстана. Химическая модификация их молекул и биологическая активность» на VI-й Всероссийской конференции с международным участием "Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья" (Барнаул, 2014 г) на примере флавоноида пиностробина приведен ряд реакций: хлорирования, конденсации по карбонильной группе - оксимирования, гидразинолиза и т.д., которые показывают широкие возможности химической модификации флавоноидов.

В последние годы предпринимаются разнообразные попытки по модификации ДКВ

путем введения в его молекулу новых специфических функциональных групп. Известны работы по аминометилированию [4], нитрозированию [5], а также ацетилированию ДКВ [6].

Нами проведен ряд реакций по прямой модификации ДКВ: йодированию, радикальному нитрованию, конденсации по карбонильной группе с ароматическими аминами (АрА).

Отметим, что попытки йодирования в спиртовом растворе йода не приводят к получению йодированного продукта. При йодировании ДКВ смесью I_2 + KI в водной среде молекула флавоноида претерпевает деструкцию с образованием смеси йодированных соединений, при этом на одну деструктированную молекулу ДКВ приходится от 1 до 3 атомов йода. Также происходит деструкция дигидрокверцетина при радикальном нитровании его нитрит-нитратной смесью.

При конденсации ДКВ с АрА наблюдается частичное разрушение молекулы дигидрокверцетина и выходы продуктов конденсации не превышают 40%.

Отличительной особенностью реакции конденсации ДКВ по карбонильной группе является присутствие в продуктах конденсации по данным ВЭЖХ смеси изомеров, содержащей 5-6 продуктов. Это можно объяснить кето-енольными превращениями в кольце "С" молекулы флавоноида карбонильной и рядом стоящей спиртовой групп, что и приводит к получению смеси продуктов конденсации в положениях 3 и 4 кольца "С", причем присутствуют таутомерные продукты, содержащие как связь –С=N–, так и связь –СН–NH–.

Таким образом, полученные результаты показывают, что процесс прямой химической модификации ДКВ осложнен относительно высокой реакционной способностью модифицируемой молекулы из-за наличия в нем большого количества незамещенных гидроксильных групп и для химической модификации этого флавоноида по карбонильной группе необходима предварительная защита гидроксильных групп, в первую очередь, спиртовой, например, методом ацетилирования [6]. При модификации ДКВ при незащищенных гидроксильных группах, продукты конденсации представлены большим количеством изомеров.

Результаты экспериментов показывают также, что введение в молекулу ДКВ таких функциональных групп как йод, либо нитрогруппа возможно только косвенным путем.

Литература

1. В.А.Бабкин, Л.А.Остроухова, Н.Н.Трофимова. *Биомасса лиственницы. От химического состава до инновационных продуктов*. Новосибирск: Изд-во СО РАН, **2011**, 236 с.
2. Д.Ю.Корулькин, Ж.А. Абилов, Р.А. Музычкина, Г.А. Толстиков. *Природные флавоноиды*. Новосибирск: "ГЕО", **2007**, 232 с.
3. R. Kodela , M. Chattopadhyay, K. Kashfi. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3(3)*, 257-262.
4. Э.Е. Нифантьев, С.Е. Мосюров, Т.С. Кухарева, Л.К. Васянина. *Докл. акад. наук*, **2013**, *448*, 51-55
5. А.Ф. Гоготов, Л.В. Каницкая, Д.Т.Т. Хай, Л.А. Остроухова, Д.Т. Тай, Э.А. Битухеева, А.Н. Шапошникова, В.А. Бабкин, В.К. Станкевич. *Журн. прикл. хим.* **2014**, *87* (12), 1801-1808.
6. Э.Е. Нифантьев, А.М. Коротеев, А.О. Поздеев, М.П. Коротеев, Л.К. Васянина, Г.З. Казиев, В.С. Роговский, В.В. Князев, К.В. Широких, А.В. Семейкин, К.В. Федотчева, А.И. Матюшин, Н.Л. Шимановский. *Хим-фарм. журн.* **2015**, *49* (2), 8-11

КИНЕТИКА ОКИСЛЕНИЯ 4-КАРАНТИОЛА ДИОКСИДОМ ХЛОРА

О.Н. Гребёнкина[1], О.М. Лезина[1], В.А. Демин[2], С.А. Рубцова[1], А.В. Кучин[1]

[1]Институт химии Коми НЦ УрО РАН, 167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.
[2]Сыктывкарский лесной институт, 167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Ленина, 39.
E-mail: olya.grebyonkina@mail.ru

Окислительные трансформации серосодержащих терпеноидов – перспективное направление в синтезе физиологически активных веществ. Среди большого числа окислителей несомненный интерес вызывает диоксид хлора (ClO_2). Однако реакции ClO_2 с терпеновыми тиолами изучены мало, а сведения о кинетических особенностях данных реакций в литературе отсутствуют. Ввиду этого представляется актуальным изучение кинетики взаимодействия терпеновых тиолов с ClO_2.

В работах [1-2] для исследования кинетики реакций окисления алкил- и арилтиолов использовали метод ЭПР с применением спиновой ловушки. В настоящей работе предлагается применение метода потенциометрии [3]. Данный метод позволяет на основе прямых потенциометрических измерений редокс потенциала, прямо пропорционально связанного с концентрацией ClO_2, оценить значения констант скоростей расходования ClO_2. Измерения проводили с помощью прибора Мультитест ИПЛ-103, оснащенного комбинированным электродом типа ЭСК-10601/7 и подключенного к персональному компьютеру. Данные измерений записывались при помощи программного обеспечения поставляемого с прибором.

В качестве субстрата для окисления был использован 4-карантиол, синтезированный нами по известной методике [4]. Условия проведения измерений приведены в табл. 1. В качестве растворителя использовали метанол.

Общий вид потенциометрической кривой представлен на рис. 1.

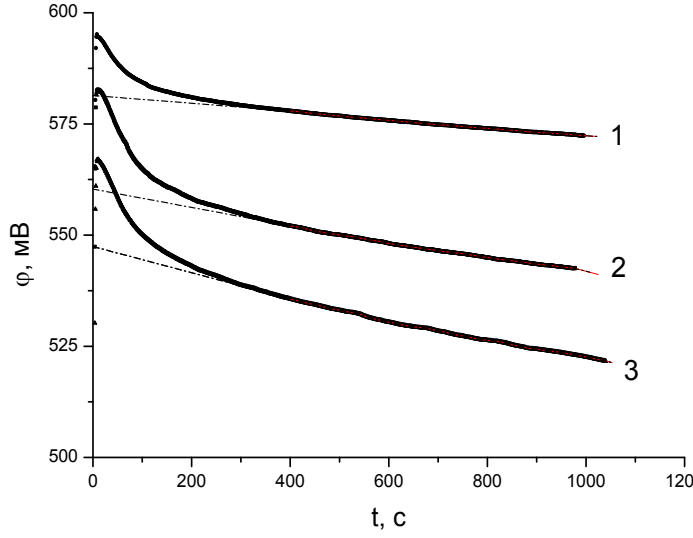


Рис. 1. Общий вид потенциометрических кривых и способ линеаризации при разных мольных отношениях: 1 – 0. 43; 2 – 0.32; 3 – 0.24.

В случае избытка тиола реакцию можно рассматривать как реакцию псевдопервого порядка по диоксиду хлора. Для статистической обработки использовали линейный участок

потенциометрической кривой, который является полулогарифмической анаморфозой кинетической кривой расходования диоксида хлора. Тангенс угла является константой скорости реакции первого порядка по диоксиду хлора. С помощью метода наименьших квадратов рассчитали величину $k_{эф}(I)$, $с^{-1}$ (табл. 1).

Таблица 1. Результаты потенциометрического анализа.

№	Объем раствора ClO_2, мл	C (ClO_2), $М \cdot 10^{-4}$	C (4-кт), $М \cdot 10^{-4}$	Мольное соотношение $[ClO_2]/[тиол]$	tgα $k_{эф}(I)$, $с^{-1}$	Коэфф. корреляции R	$K_{эф}(II)$, $М^{-1} \cdot с^{-1}$
1	0,050	0,458	1,060	0,43	0,01850	0.999	307
2	0,040	0,336		0,32	0,01216	0,995	168
3	0,030	0,252		0,24	0,02361	0,993	292

$K_{эф}(II)$ рассчитывали по отношению тангенса угла наклона к разности начальных концентраций реагирующих веществ [5].

Таким образом, проведено измерение величины редокс потенциала пары ClO_2/ClO_2^- в реакции окисления 4-карантиола диоксидом хлора, что позволило определить значения констант скоростей реакции первого порядка по диоксиду хлора. Рассчитаны значения констант второго порядка, которые для реакции 4-карантиола с диоксидом хлора находятся в пределах от 168 до 307 $М^{-1} \cdot с^{-1}$.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №16-33-00783 мол_а) и Уральского отделения Российской академии наук (проект № 15-21-3-16).

Литература

1. М.З.Якупов, Н.М.Шишлов, В.В.Шерешовец, У.Б.Имашев. *Нефтехимия*. **2001**, *41* (1), 52-53.
2. М.З.Якупов, В.В.Шерешовец, У.Б.Имашев, Ф.Р.Исмагилов. *Изв. АН. Сер. хим.* **2001**, *12*, 2244-2247.
3. И.В.Липин, В.А.Демин. *Изв. Коми НЦ УрО РАН*, **2012**, *4* (16), 21-24.
4. A.Banach, Ja.Ścianowski, P.Ozimek. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements,* **2014**, *189* (2), 274.
5. Н.М.Эмануэль, Д.Г.Кнорре. *Курс химической кинетики*. Москва, **1974**, 400 с.

СИНТЕЗ НОВЫХ [3,2-b] ФУРАН КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ ЧЕРЕЗ МЕТАЛЛ-КАТАЛИЗИРУЕМУЮ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНУЮ ЦИКЛИЗАЦИЮ 2-АЛКИНИЛ-3-ОКСОТРИТЕРПЕНОВ

Р.Р. Губайдуллин, Д.С. Ярмухаметова, А.Ю. Спивак

Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук
450075, Россия, г. Уфа, просп. Октября, д. 141
Rinatg@mail.ru

Получение новых фурансодержащих тритерпеноидов представляют особый интерес в органической химии, поскольку замещённые фураны присутствуют во многих природных и синтетических субстанциях. Известны многие лекарственные средства, содержащие фурановое ядро, часто в комбинации с другими гетероциклами. Примерами служат противомикробные препараты фурацилин и фуразолидон. Кроме того, фураны широко востребованы как строительные блоки в органическом синтезе. В последнее время в синтезе полизамещенных фуранов наметилась тенденция по развитию атом-экономных методов конструирования фурановой структуры путем внутримолекулярной циклизации ациклических алкинильных кетонов или спиртов под действием сильных оснований [1-3] или катализаторов на основе переходных металлов [4-7].

Нами разработан простой и удобный метод синтеза замещенных фурансодержащих пентациклических тритерпеноидов из доступных С(2)-пропарильных производных бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот. Исходные соединения С(2)-пропаргил замещенные метилбетулонат **1**, метилурсоноат **2**, метилолеонат **3** получали по разработанному ранее нами методу взаимодействием пропаргилбромида с еноксиэтилборатами калия, генерированными in situ из метиловых эфиров бетулоновой, урсоновой или олеаноловой кислот под действием $KN(SiMe_3)_2$-Et_3B в 1,2-диметоксиэтане [8]. Полученные С(2)-пропарильные производные тритерпеноидов были вовлечены в реакцию внутримолекулярной циклизации в толуоле с использованием в качестве катализаторов Ph_3PAuCl (2 mol%) и AgOTf (2 mol%). Реакции протекали при комнатной температуре в течении 20-25 мин и приводили к соответствующим [2,3-b]'- метилфуранам (**4-6**) с выходами 90-97%.

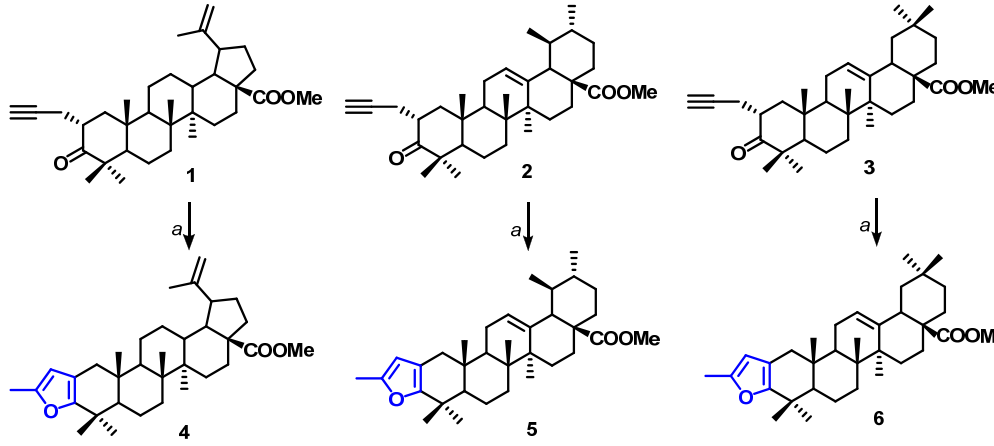


Схема 1. Реагенты и условия: а) Ph_3PAuCl, AgOTf, толуол, Ar, 20°C, 90-97%.

С целью расширения круга объектов, вовлекаемых в реакции внутримолекулярной циклизации и анализа границ применимости этого способа, нами были введены различные арильные группы в терминальные ацетиленовые производные тритерпеноидов сочетанием

по Соногаширы (Схема 2). Полученные соединения **7a-e, 8, 9** успешно вовлечены в катализируемую Ph_3PAuCl и AgOTf, реакцию внутримолекулярной циклоизомеризации с образованием соединений **10a-e, 11, 12** выход которых составил 65-80%.

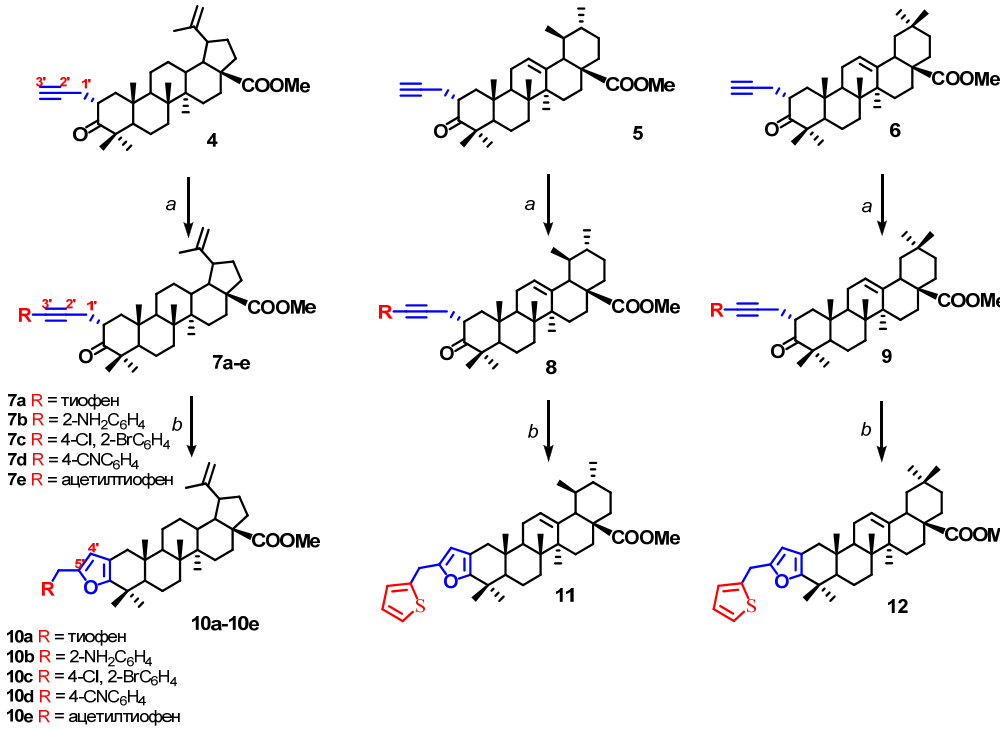


Схема 2. Реагенты и условия: .C_6H_5I, Et_3N, CuI, $PdCl(PPh_3)_2$, DMF, Ar, 20°C, 80-85%; b. Ph_3PAuCl, AgOTf, толуол, Ar, 20°C, 60-75%.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 16-33-60008.

Литература

1. A.Arcadi, F.Marinelli, E.Pini, E.Rossi. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3387-3390.
2. R.Vieser, W.Eberbach. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4405-4408.
3. P.Vitale, A. Scilimati. *Curr. Org. Chem*. **2013**, *17*, 1986-2000.
4. S.F.Kirsch. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2076-2080.
5. V. Belting, N Krause. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1221-130.
6. F. Alonso, I.P.Beletskaya, M. Yus. *Chem Rev.* **2004**, 225.
7. M.-Y.Chang, Y.-C.Cheng, Y.-J.Lu. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1264-1267.
8. A.Yu.Spivak, R.R.Gubaidullin, Z.R.Galimshina, D.A.Nedopekina, V.N.Odinokov. *Tetrahedron.* **2016**, *72*, 1249-1256.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ p. SANSEVIERIA

С.К. Гумерова[1], Хасан Гамал Осман[1] В.Р. Хабибрахманова[2], Н.С. Карамова[1]

[1]Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18;
[2]Казанский национальный исследовательский технологический университет,
420015, Россия, г. Казань, К.Маркса, 68
syumbelya07@mail.ru

Растения S*ansevieria spp.* издавна применяются в народной медицине как источник антимикробных и противовоспалительных средств. На сегодняшний день также показано, что экстракты из этих растений проявляют антимутагенную и антиканцерогенную активность [1,2].

Цель настоящей работы – оценка антиоксидантного потенциала органических экстрактов растений рода *Sansevieria* и определение состава содержащихся в них, биологически активных веществ.

В работе были использованы метанольные экстракты листьев и корневищ сансевиерии цилиндрической (*Sansevieria cylindrica*) и сансевиерии трехполосной *(Sansevieria trifasciata*), полученные коллегами из университета г. Асьют, Египет.

Антиоксидантную активность экстрактов определяли по ингибированию стабильного свободного радикала 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила (ДФПГ), рассчитанному как отношение изменения оптической плотности раствора при добавлении исследуемых образцов [3]. Показано, что все исследуемые экстракты обладают дозозависимым антиоксидантным эффектом. Экстракты из листьев и корневищ *Sansevieria trifasciata* в концентрации 0.5 мг/мл проявляют более высокую антиоксидантную активность (88.4% и 91.4 %), чем соответствующие экстракты из *Sansevieria cylindrica* (78.5% и 68.7 %). Самым минимальным значением IC_{50} обладает экстракт из корневищ *Sansevieria trifasciata.*

Основной вклад в антиоксидантную активность исследуемых экстрактов могут вносить различные фенольные соединения. Проведено определение общего содержания фенольных соединений методом *Фолина-Чокальтеу* и флавоноидов спектрофотометрически [4,5]. Установлено высокое содержание в исследуемых экстрактах полифенолов, в том числе флавоноидов. В экстрактах из листьев их содержание приблизительно равное. В экстрактах корневищ по сравнению с экстрактами из листьев содержание флавоноидов ниже, а содержание полифенолов различается в зависимости от вида *Sansevieria,* их наибольшее количество определено в образце из *Sansevieria cylindrica.* Сопоставительный анализ данных по антиоксидантной активности экстрактов и содержанию в них фенольных соединений свидетельствует о том, что высокая активность экстрактов из *Sansevieria trifasciata* обусловлена наличием в них других биологически активных соединений.

Методом инструментальной тонкослойной хроматографии (CAMAG, Switzerland) показано наличие в исследуемых экстрактах стероидных сапонинов разного состава. Причем их наибольшее количество содержится именно в экстракте из корневища *Sansevieria trifasciata,* обладающим наибольшей антиоксидантной активностью.

Результаты работы свидетельствуют о том, что антиоксидантные свойства экстрактов из листьев и корневищ двух видов *Sansevieria* обусловлены присутствием в них фенольных соединений и стероидных сапонинов. Исследуемые экстракты являются потенциальными источниками природных антиоксидантов, могут быть использованы в профилактике и комплексной терапии заболеваний, обусловленных окислительным стрессом.

Литература

1. K.V.Khade, H.Dubey, C.R.Tenpe, P.G.Yeole, A.M.Patole. G. *Pharmacology online*, **2011**, *2*, 53-68.
2. N.Karamova, S.Gumerova, G.Hassan, E.Abdul-Hafeez, O.Ibrahim, M. Orabi, O.Ilinskaya. *G. BioNanoScience*, **2016**, *6*, 591-593.
3. L.L.Mensor, F.S.Meneze, L.Leitao. *G. Phytother*. **2001**, *15*, 127-130.
4. A.E.Ainswrth, K.M.Gillespie. *G. Nature Protocols*. **2007**, *2*, 875-877.
5. Д.Ю.Корулькин. *Природные флавоноиды*. Новосибирск: Академическое изд-во 'Гео, **2007**, 232 с.

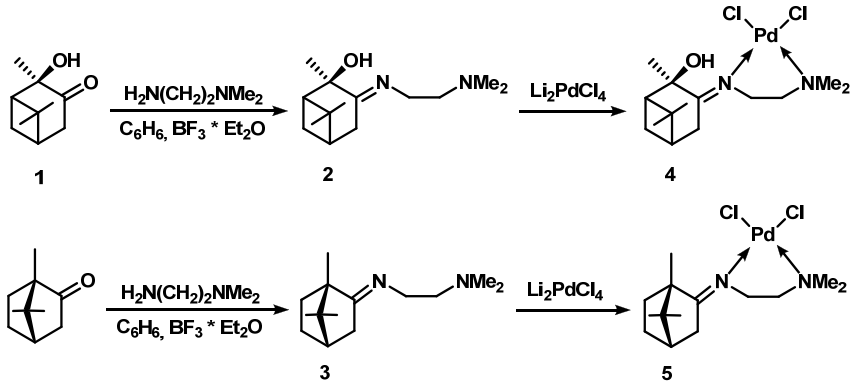
СИНТЕЗ НОВЫХ БИДЕНТАТНЫХ ЛИГАНДОВ – ТЕРПЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЭТИЛЕНДИАМИНА И КОМПЛЕКСОВ ПАЛЛАДИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

Я.А. Гурьева[1], О.А. Залевская[2], А.В. Кучин[1]

[1] Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук
[2] Сыктывкарский государственный университет, Сыктывкар
gurjeva-ja@chemi.komisc.ru

Известно, что производные этилендиамина успешно используются в качестве лигандов для синтеза хелатных металлокомплексов, которые имеют широкий спектр применения. Весьма актуальной задачей современной фармакологии является поиск новых эффективных препаратов. С момента открытия противоопухолевых свойств *цис*-платина [1] комплексы платины и производных этилендиамина активно исследуются и уже находят применение в практической онкологии [2]. Хиральные комплексы палладия представляют интерес с точки зрения их каталитических свойств [3] и могут быть использованы для решения задач асимметрического синтеза энантиомерно чистых фармпрепаратов [4].

В настоящей работе описан синтез новых хиральных лигандов – терпеновых производных *N,N*-диметилэтилендиамина и комплексов палладия на их основе. В качестве исходных соединений использовали оптически чистые бициклические монотерпеноиды (–)-α-пинен и (–)-камфору. Окислением (–)-α-пинена был получен (+)-2α-гидроксипинан-3-он **1**. Конденсацией (+)-2α-гидроксипинан-3-она или (–)-камфоры с *N,N*-диметилэтилендиамином синтезированы соответствующие имины **2** и **3** с выходами 79 и 97 % соответственно (схема 1).



Синтезированные несимметричные амино-имины **2** и **3** мы использовали в качестве бидентатных лигандов с целью получения комплексов палладия. Было установлено, что при взаимодействии соединений **2** и **3** с тетрахлорпалладатом лития в метаноле образуются хелатные комплексы палладия **4** и **5** с выходами 75 и 87 % соответственно (схема 1).

Строение полученных впервые соединений **2-5** подтверждено методами ЯМР, ИК-спектроскопии. Пространственное строение комплексов **4** и **5** было установлено с помощью РСА.

Литература

1. B.Rosenberg, L. VanCamp, J.E.Trosko, V.H.Mansour. *Nature.* **1969**, *222*, 385.
2. A.S.Abu-Surrah, M.Kettunen. *Curr. Med. Chem*. **2006**, *13*, 1337.
3. W.Zawartka, A.Gniewek, A.M. Trzeciac. *Inorg. Chim. A.* **2017**, *455*, 595.
4. В.В.Дунина, О.Н.Горунова, П.А.Зыков, К.А.Кочетков. *Усп. хим.* **2011**, *80*, 53.

ПРИМЕНЕНИЕ АЛКИЛ-ГЛИЦЕРИНОВ ИЗ КОМАНДОРСКОГО КАЛЬМАРА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

А.А. Данилова[1], А.А. Рыбченко[2], Г.А. Шабанов[2], Н.А. Латышев[3], С.П. Касьянов[1,3], Л.В. Шульгина[1]

[1]Дальневосточный федеральный университет, 690950, Россия, г. Владивосток
[2]МНИЦ «Арктика» ДВО РАН, 690022, Россия, г. Владивосток
[3]Национальный научный центр морской биологии ДВО РАН, 690041, Россия, г. Владивосток

Плазмалогены участвуют в важных регуляторных функциях организма – стимулируют гемопоэз, участвуют в передаче сигналов внутри клетки, проявляют антиоксидантные свойства, стабилизируют мембраны клеток и др. Известно их профилактическое и лечебное действие при онкологических и нейродегенеративных заболеваниях. Показано, что уровни фосфатидилэтаноламинных плазмалогенов у таких пациентов значительно снижены (1). Поскольку предшественниками плазмалогенов в организме человека являются 1-*О*-алкил-глицерины (АГ), то дополнительное их введение в стареющий организм будут способствовать выработке плазмалогенов и корректировке липидного обмена в клетках органов и тканей человека и головного мозга, в частности.

Влияние АГ на снижение риска развития заболеваний было изучено на группе добровольцев, возраст которых составлял 60 ± 3 г. Источником АГ была биологически активная добавка к пище «Липидомарин» (2), содержащая 99% АГ, выделенных из липидов пищеварительной железы командорского кальмара *Berryteuthis magister* (Сертификат государственной регистрации № RU.77.99.11.003.E.008800.06.12). Добровольцы получали пищевую добавку в течение 90 суток по 500 мг.

Оценку действия АГ осуществляли методом функционально-топической диагностики организма человека на основе анализа ритмической активности головного мозга с использованием аппаратно-программного комплекса (3,4). Критерием оценки являлся индекс децентрализации (I_{dc}), характеризующий степень нейродистрофии.

Децентрализация и нейродистрофия органа практически синонимы, но под первым мы понимаем и кратковременные функциональные события, а под вторым чаще всего патологическое состояние органа в результате необратимого повреждения различных отделов ЦНС. Можно предполагать, что в результате воздействия внешней среды, перевозбуждения или торможения, повреждения разных отделов ЦНС (в том числе вирусного, токсического, радиационного и т.п.) появляются нарушения в нормальном течении процесса циклической децентрализации органов – нервная дистрофия, бесконтрольная клеточная пролиферация, доброкачественная опухоль, и как финал – раковая опухоль.

Используемый метод оценки действия препарата аналогичен разработанному нами методу по дифференциации онкологических заболеваний (3,4). Способ экспресс диагностики онкологического заболевания в организме человека заключался в съеме индукционной магнитоэнцефалограммы, спектральном анализе полученных информационных кадров за 160 сек, их преобразовании в матрицу и распознавании заболевания с применением статистического и/или нейросетевого классификатора. Для этого определяли амплитуду спектральной гармоники Ai (относительные единицы), ее дисперсию Di, рассчитывали величину каждой спектральной ячейки, после чего определяли индекс децентрализации I_{dc} (относительные единицы) по формуле: $I_{dc} = \Sigma 1/(Ai \times Di)$. Проведенное обследование 530 пациентов (здоровые - 300 человек (1), с доброкачественными опухолями 180 человек (2) и 150 человек с подтвержденной онкологией различных органов(3)) позволило подтвердить значимость данного индекса как неинвазивного метода диагностики. В первой группе он составил 0-50 единиц, во второй – 70-174, в третьей – от 200 до 1000-2000.

Анализ результатов применения АГ показал, что у всей группы добровольцев зафиксировано значительное понижение I_{dc} - в 6,7 раза в сравнении со значением до приема

AG. Исходное значение в группе добровольцев составляло 110-320 единиц, после приема – 20-40. Результаты эксперимента позволяют рассматривать АГ как защитное средство защиты организма человека от воздействия внешней среды и внутренних патологических процессов.

Анализ полученных результатов показал, что после приема АГ (БАД к пище «Липидомарин») у всей группы добровольцев выявлено общее понижение всех индексов. Зафиксировано значительное понижение индекса децентрализации (I_{dc}) – снижение в 6.7 раз в сравнении с исходным значением до приема БАД к пище «Липидомарин». Прием снижает риск нейродегенеративных расстройств у пожилых людей. Добавку можно рекомендовать как потенциальный обогатительный ингредиент для продуктов диетически-профилактического питания.

Литература

1. F. Dorninger, A. Brodde, N. Braverman, A. Moser. *Biochimica et Biophysica Acta*, **2015**, *1951*, 117-128.
2. С.П.Касьянов, Н.А.Латышев. *Пат. РФ* № 2415125 (2011).
3. Г.А. Шабанов, А.Л. Максимов, А.А. Рыбченко. *Функционально-топическая диагностика организма человека на основе анализа ритмической активности головного мозга*. Владивосток: Дальнаука, **2011**, 206 с.
4. A.A. Ribchenko, G.A. Shabanov, U.A. Lebedev, V.I. Korochentcev. *Biomed. Eng.* **2014**, *47*, 282-284.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПОЛУЧЕНИЯ НИТРАТОВ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНА

А.В. Даровских, М.А. Рахимова, Л.С. Баринова, Л.Б. Романова, Ю.М. Михайлов

Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия
142432 Черноголовка, Московская область, проспект акад. Семенова, 1

Циклодекстрины (ЦД) – циклические олигомеры глюкозы, содержащие 6, 7 или 8 глюкопиранозных звеньев (α-, β- и γ-ЦД, соответственно). В последние десятилетия разнообразные производные ЦД интенсивно исследуются и находят широкое применение. Это связано со специфической структурой их макроциклов, имеющих наноразмерную гидрофобную полость, благодаря которой они могут образовывать супрамолекулярные комплексы включения типа «хозяин-гость» с гидрофобными молекулами или их частями подходящих размеров. Образование таких комплексов существенно влияет на свойства как одного, так и другого и используется для их модификации в требуемом практическом направлении. Именно этим обусловлено крупнотоннажное производство ЦД по всему миру, и широкое использование ЦД в самых различных областях производства: пищевой, фармацевтической, косметической, химической, биохимической и даже военной промышленности [1-3].

Свойства ЦД можно модифицировать заменой первичных и/или вторичных гидроксильных групп различными заместителями, например, нитратными группами. В отличие от многочисленных публикаций о ЦД, их свойствах и применении, данных по нитратам ЦД (НЦД) относительно немного.

Состав ЦД совпадает с составом целлюлозы, а их нитратов – с нитроцеллюлозой, поэтому естественны попытки использования НЦД в качестве экологически безопасных компонентов энергетических систем [4–6].

В то же время, наряду с полностью нитрованными ЦД, большой интерес могут представлять и неполные нитраты ЦД с заданной степенью нитрования. Они могут быть использованы как исходные вещества для дальнейших химических превращений. Кроме того, неполные нитраты ЦД являются донорами NO и представляют интерес для применения в качестве лекарственных средств.

С учетом вышесказанного становится очевидным, что получение нитратов ЦД с различной степенью замещения гидроксильных групп на нитратные представляет значительный интерес. Задачей настоящей работы являлось исследование процесса нитрования β-ЦД с целью получения β-НЦД с контролируемой степенью замещения гидроксильных групп на нитратные.

Молекула β-ЦД содержит в своем составе 21 гидроксильную группу (7 – первичных и 14 – вторичных групп). Получение нитратов β-ЦД с определенной топологией замещения основывается на различиях в реакционной способности первичных и вторичных гидроксильных групп макроцикла молекулы циклодекстрина. Нитрование β-ЦД проводилось с использованием водных растворов азотной кислоты различной концентрации.

Контроль за ходом реакции нитрования и анализ получающихся продуктов осуществлялся с помощью спектроскопии ЯМР высокого разрешения (500 МГц). ЯМР-спектры сложны для расшифровки из-за суперпозиции сигналов участвующих в равновесии соединений (исходного ЦД, неполных и полного нитратов). Однако, несмотря на сложности, все же удалось практически полностью интерпретировать ^{1}H-спектры и в дальнейшем разработать методику определения степени замещения гидроксильных групп на нитратные в β-ЦД (**СЗ**) [7].

В процессе исследования изучалась зависимость **СЗ** от концентрации HNO_3 и модуля нитрования (соотношения между массой азотной кислоты и массой исходного β-ЦД).

Была исследована область концентраций HNO_3 от 0 до 100 % и установлено, что нитрование первичных гидроксильных групп в β-ЦД происходит при концентрации HNO_3 не менее 70%, а

нитрование вторичных гидроксильных групп начинается только при концентрации HNO_3 выше 80%. Для получения полностью замещенного β-НЦД необходимо использовать в составе нитрующей смеси водоотнимающие агенты (уксусный ангидрид, пятиокись фосфора), т.к. даже при использовании 20-кратного избытка 100% HNO_3, **СЗ** не превышает 96-97%.

Так как в молекуле β-ЦД содержится 21 группа ОН, модуль нитрования (**М**) рассчитывали как соотношение молей HNO_3 на 1 группу ОН в β-ЦД. Было найдено, что практически для всего исследованного диапазона концентраций азотной кислоты увеличение **СЗ** происходит до **М** ≈ 10. Дальнейшее увеличение **М** не приводит к значительным изменениям **СЗ**.

Было установлено также, что оптимальной температурой процесса является 20°С. Понижение температуры (до 0-5°С) приводит к снижению скорости реакции и, соответственно, к увеличению времени. Повышение температуры выше 20°С опасно, т.к. вследствие большого числа гидроксильных групп, содержащихся в макроцикле молекулы β-ЦД, при нитровании выделяется большое количество теплоты, и дополнительное нагревание реакционной смеси может привести к неконтролируемому саморазогреву реакционной массы и даже к взрыву.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 16-29-01041 офи-м).

Литература

1. E.M. Del Valle. *Process Biochemistry*. **2004**, *39*, 1033-1046.
2. R.Agrawal, V.Gupta. *Int. J. Pharm. Front. Research*. **2012**, *2*, 95-112.
3. G.Crini. *Chem. Rev*. **2014**, *114*, 10940-10975.
4. J.P.Consaga, L. Steven. *US Pat.* № 5114506 (1992).
5. J.P.Consaga. *US Pat.* № 6293201 (2001).
6. H.R.Blomquist. *US Pat.* № 6468370 (2002).
7. Л.Б.Романова, Л.С.Баринова, Г.В.Лагодзинская, А.И.Казаков, Ю.М.Михайлов. *Журн. прикл. хим*. **2014**, *87*, 1809-1815.

ЭНДОФИТНЫЕ БАКТЕРИИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ ОСНОВА БИОПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РОСТА РАСТЕНИЙ

Э.М. Джаббарова[1], С.К. Гумерова[1], Н.С. Карамова[1], В.Р. Хабибрахманова[2]

[1] *Казанский (Приволжский) Федеральный университет, Казань, Россия*
420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18
[2]*Казанский национальный исследовательский технологический университет,*
420015, Россия, г.Казань, К.Маркса, 68
elmira.dzhabbarova.95@mail.ru

Микрофлора в жизни растений играет важную роль, т.к. эпифитные,ризосферные и эндофитныемикроорганизмы выполняют ряд жизненно необходимых для растительного организма функций. Микроорганизмы способныулучшать минеральное питание растений, преобразовывать труднодоступные вещества в легкоусвояемую форму, проявлять антагонистическую активность в отношении фитопатогенов. Особый интерес представляет способность микроорганизмов стимулировать рост растений, т.к. использование биопрепаратов, ввиду их безопасности, может стать альтернативой химическим удобрениям, приносящим немалый урон окружающей среде.Существуют исследования, показывающие, что потенциал ростостимулирующей активности эндофитов выше, чем у ризосферных микроорганизмов[1].

Целью данной работы явилась оценка ростостимулирующего потенциала эндофитных бактерий. В работе использовались эндофитныебактерии, выделенные из растений семенного картофеля разных сортов и выращенных в разных географических зонах: «Рэгги», созданный в ТатНИИСХ в 2016 г.; Спринт Solema (Германия), Гала NoZiRa (Германия), РедСоня (Екатеринбург, Россия), Пикассо Agzico (Нидерланды). Ростостимулирующая активность выделенных микроорганизмов оценивали по содержанию индол-3-уксусной кислоты (ИУК), являющейся активной формой ауксина – фитогормона, стимулирующего рост растений, в культуральной жидкости бактерий.Количественное определение ИУКпроводили по методу Сальковского [2]. Самые высокие концентрации ИУК в культуральной жидкости обнаружены у следующих видов бактерий: *Enterobacter ludwigii*, *Bacillus pumilus, Bacillus mycoides.* Результаты тонкослойной хроматографии экстрактов культуральной жидкости исследованных бактерий подтверждают образование индол-3-уксусной кислоты. Для *Bacillus pumilus* также показано образование промежуточного продукта синтеза ИУК – индол-3-ацетальдегида. Полученные результаты позволяют нам рассматривать исследованные культуры микроорганизмов как основу для создания биостимуляторов роста растений.

Литература

1. B.Reiter, U.Pfeifer, H.Schwab, A.Sessitsch. *Appl. Environ. Microbiol.* **2002**, *68*, 2261-2268.
2. M.V.Patel, R.K.Patel. *CIBTech J. Microbiol.* **2014**, *3* (2), 17-28.

ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИМИНОВ НА ОСНОВЕ 4-МЕТИЛ-4-ДИФЕНИЛФОСФОРИЛПЕНТАН-2-ОНА И СОЛЕЙ ПРИРОДНЫХ α-, β-, γ-АМИНОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

М.Н. Димухаметов[1], В.Ф. Миронов[1,2], Д.А. Татаринов[1,2]

[1]*Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, г. Казань, Россия 420088, Россия, г.Казань, ул. Академика Арбузова, 8;*
[2]*Казанский (Приволжский) федеральный университет. Казань, Россия 420008, Россия, г.Казань, ул. Кремлевская, 18*
mudaris@iopc.ru

Среди аза-аналогов γ-фосфорилкетонов в практическом плане заметно выделяются производные гидразонов, полученные на основе изониазида и обладающие высокой антитуберкулезной активностью и низкой токсичностью [1-3]. Известны также оксимы и имины γ-фосфорилкетонов [4-7], а также оксимы и некоторые имины, полученные из γ-фосфорилальдегидов [8]. Сведений о иминах на основе γ-фосфорилкетонов и аминокарбоновых кислот в литературе нами не обнаружено. Конъюгаты с аминокарбоновыми кислотами представляют значительный интерес как платформа для получения новых биологически активных соединений, Р-аналогов дипептидов.

Нами предложена эффективная методика получения таких производных на основе калиевых солей некоторых природных аминокислот – глицина, β-аминопропионовой и γ-аминомасляной кислот (**1a-c**), с использованием в качестве фосфорной компоненты 4-метил-4-дифенилфосфорилпентан-2-она (**2a**) (схема 1). Процесс осуществляют в метаноле при нагревании в течение 4 ч, конечные продукты реакции (**3**) получают в виде густых маслообразных веществ светло-желтого цвета с выходами 90-95%. Их строение доказано методами ЯМР и электроспрей-ионизации (ЭСИ) в режиме обнаружения отрицательных ионов. Спектры ЯМР ^{31}P-{^{1}H} выделенных иминов содержат по два синглета в области 40 м.д., которые соответствуют двум *E,Z*-изомерам. В спектрах ЯМР ^{1}H соединений (**3a-c**) протоны метиленового звена в β-положении к атому фосфора для *E*-изомера проявляются в виде *AX*-части *AMX*-системы в областях 3.2-3.4 и 2.2-2.3 м.д. ($^{2}J_{HCH}$ 7.4 Гц, $^{3}J_{PCCH}$ 7.4 Гц). В спектрах ЯМР ^{13}C углерод имино-группы проявляется в области 170.5-172.5 м.д. в виде дублета ($^{3}J_{PCCC}$ 14.7-15.2 Гц). В ИК спектрах присутствует интенсивная полоса в области 1570 см$^{-1}$, соответствующая валентным колебаниями связи C=N.

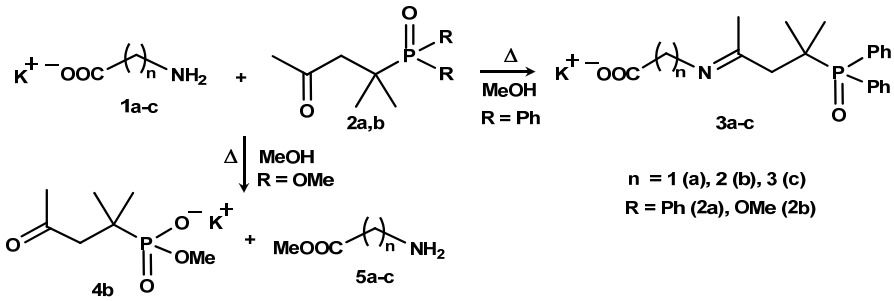


Схема 1.

Использование лекарственного препарата «димефосфон» (4-метил-4-диметоксифосфорилпентан-2-она) (**2b**) и калиевых солей перечисленных аминокислот неожиданно приводит к реализации совсем иного направления реакции – метилированию карбоксильной группы аминокислоты и образованию калиевой соли метилового эфира 2-метил-4-оксопентилфос-

фоновой кислоты (**4b**), строение которой также установлено методами ЯМР. То, что в процессе реакции происходит алкилирование карбоксилат-аниона с образованием метиловых эфиров каминокарбоновых кислот также было установлено методами ЯМР ^{1}H и сравнением их спектральных характеристик с литературными.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Академии наук Республики Татарстан (грант № 15-43-02456).

Литература

1. Б.И. Бузыкин, В.Н. Набиуллин., В.Ф. Миронов, Р.В. Честнова, Р.С. Гараев, Л.Р. Кашапов, Е.В. Миронова, Д.А. Татаринов, А.А. Костин // *Патент РФ* № 2471787, **2013**; *БИ*, 2013, № 1.
2. А.А. Костин, Д.А. Татаринов, Л.Р. Кашапов, Р.В. Честнова, Р.Ш. Валиев, Р.С. Гараев, Б.И. Бузыкин, В.Ф. Миронов // *Патент РФ* № 2498990, **2013**; *БИ*, 2013, № 32.
3. В.Ф.Миронов, Б.И.Бузыкин, Р.С.Гараев, Д.А.Татаринов, Л.Р.Кашапов, Р.В.Честнова, В.Н. Набиуллин, А.В. Ильясов, В.В Зобов. *Изв. АН. Сер. хим*. **2014**, *9*, 2114-2123.
4. Р.Р. Шагидуллин, И.И. Вандюкова, Е.Е. Зверева, А.О. Визель, Л.И. Щукина, Р.С. Гараев. *Изв. АН. Сер. хим*. **2007,** *7*, 1253-1258.
5. Д.А. атаринов, В.Ф.Миронов, А.А.Костин, Е.В.Миронова, Д.Б.Криволапов, В.И. Морозов, В.Н. Набиуллин, А.В. Ильясов, Б.И. Бузыкин. *Журнал общ. хим*. **2014**, *84*, *5*, 808-817.
6. K. Issleib, K.-P. Doepfer, A. Balszuweit. *Phosphorus, Sulfur. Relat. Elem*. **1983**, *14*, 171-178.

A. Wahbi, S. Touil. *Heterocycles*. **2015**, *91*, 1017-1027.

7. M.-P. Teulade, P. Savignac. *Synthesis*. **1987**, *11*, 1037-1039.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ РАСТЕНИЙ В ГОРОДСКИХ УСЛОВИЯХ

Д.С. Елагина, Н.С. Архипова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
420000, г. Казань, ул.Кремлевская, 18
DSElagina@kpfu.ru

В последнее время в связи с обострением экологического кризиса, связанного с увеличением антропогенного загрязнения окружающей среды, чрезвычайно важное значение приобретает изучение комплексного воздействия антропогенных факторов на растительные организмы. Известно, что показатели антиоксидантной активности растений во многом связаны с биологическими особенностями вида, а их изменения являются до некоторой степени проявлением реакции растительного организма на комплекс экологических воздействий (Половникова и др., 2008). Также одним из важных аспектов оценки состояния окружающей среды является изучение миграции и аккумуляции химических элементов в системе почва-растение. В связи с этим была поставлена цель - сравнить суммарное содержание антиоксидантов у растений, произрастающих в условиях экологического стресса в различных урбофитоценозах.

Объектами исследования были дикорастущие травянистые растения, нередко встречающиеся в городских условиях: горец птичий (*Polygonum avicularis* L.), марь белая (*Chenopodium album* L.), щирица запрокинутая (*Amaranthus retroflexus* L.)

Собирали надземную часть растений в точках отбора (см. табл. 1) с площади 10 м^2. Растительное сырье сушили до воздушно-сухого состояния (влажность не более 13%), измельчали и определяли суммарное содержание спирторастворимых антиоксидантов в растительных экстрактах с использованием амперометрического метода на приборе «Цвет-Яуза-01-АА» (Гинс и др., 2013). Суммарное содержание флавоноидов в спиртовых экстрактах определяли на спектрофотометре ПЭ-5300ВИ (Елагина и др., 2016). Для оценки состояния участков отбирали образцы почв (Практикум…, 2001), в которых методом атомно-абсорбционной спектроскопии определяли содержание тяжелых металлов (ТМ), после чего рассчитывали суммарный коэффициент загрязнения (Титова и др., 2011).

Как известно, в экстремальных условиях важнейшим механизмом устойчивости растений является активизация многоуровневой биохимической системы антиоксидантной защиты, в которую входит большое число компонентов, проявляющие антиоксидантные свойства, в том числе фенольные соединения (Alonso et all., 2001; Граскова и др., 2004). Важнейшей функцией фенольных веществ является антиоксидантная активность (Запрометов, 1964).

Таблица 1. Суммарное содержание антиоксидантов (ССА) в мг-экв. галловой кислоты / г сухого образца и флавоноидов (ФЛ) в % от сухой массы в зависимости от суммарного загрязнения участков исследования.

Участки	Z_c	Горец птичий		Марь белая		Щирица запрокинутая	
		ССА	ФЛ	ССА	ФЛ	ССА	ФЛ
«ул.Татарстан»	9.1	11.68±0.58	5.15±0.68	6.68±0.33	1.82±0.28	7.22±0.36	1.59±0.18
«ул.Горьк.шоссе»	6.9	11.03±0.55	6.13±1.23	6.82±0.34	3.63±0.95	7.82±0.39	1.51±0.33
«ул.Мавлютова»	5.7	10.18±0.51	4.04±0.54	8.64±0.43	2.56±0.92	-	-
«ул.Кремлевская»	4.5	12.67±0.63	4.81±0.57	9.2±0.27	3.16±0.77	8.5±0.43	2.04±0.51

Для оценки полиэлементной токсикации почв в настоящее время применяют суммарный показатель загрязнения (Z_c). В исследуемых нами образцах почв суммарный показатель значительно ниже 16, что, по общепринятой градации (Титова и др., 2011) определяет содержание ТМ на исследуемых участках как допустимое. Тем не менее, участки отличались: наибольшее значение отмечено для участка «ул. Татарстан», что в два раза выше значения для участка «ул. Кремлевская».

Анализ представленных данных выявил широкий спектр варьирования показателей антиоксидантной системы у растений разных видов. Так, наиболее высокие значения по ССА (от 10.18 до 12.67) отмечены у горца птичьего, наименьшие - в растениях мари белой (от 6,68 до 9.20). По суммарному содержанию флавоноидов растения распределились в следующем порядке: горец птичий (6.13) - марь белая (3.63) - щирица запрокинутая (2.04). Была предпринята попытка выявления корреляционной зависимости между полученными показателями (табл. 2).

Таблица 2. Исследование корреляционной зависимости между коэффициентом суммарного загрязнения и антиоксидантными показателями.

Коэффициент корреляции	Горец птичий	Марь белая	Щирица запрокинутая
Z_c / ССА	**–0.16**	**–0.90**	**–0.99**
Z_c / ФЛ	0.39	**–0.60**	**–0.80**
ССА / ФЛ	0.20	0.20	0.81

Рассматривая соотношение значений Z_c с ССА и флавоноидами, отмечена высокая отрицательная корреляционная зависимость (за исключением Z_c с ФЛ для горца). Прослеживается тенденция снижения суммарной антиоксидантной активности с повышением суммарного загрязнения почв на участках. Обратную ситуацию наблюдали по отношению к зависимости содержания флавоноидов от показателя ССА. Так, для всех исследуемых видов растений получены слабая и высокая положительная корреляция, что говорит об увеличении содержания фенольных соединений и усилении при этом антиоксидантной активности растений. Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что степень стрессового воздействия неблагоприятных факторов среды, в том числе промышленных загрязнений, на растительный организм можно оценить, используя данные о содержании фенольных соединений, основных биологически активных веществ в составе растений и их антиоксидантной активности.

Литература

1. R.Alonso, S.Elvira, F.J.Castillo, B.S.Gimeno. *Cell and Environment*, **2001**, *24*, 905-916.
2. М.С.Гинс, В.К.Гинс, П.Ф.Кононков, А.А.Байков, Т.М.Карлос, Е.В.Романова, О.А. Лаппо. *Методика анализа суммарного содержания антиоксидантов в листовых и листостебельных овощных культур. Учебно-методическое пособие*. М.: РУДН. **2013**. 47 с.
3. И.А.Граскова, Г.Б.Боровский, А.В.Колесниченко, В.К.Войников. *Физиол. раст.* **2004**, *51*(5), 692-697.
4. Д.С.Елагина, Н.С.Архипова, М.Ш.Сибгатуллина, С.Н.Бударин. *Вопр. биол. мед. фармац. хим*. **2016**, (6), 54-61.
5. М.Н.Запрометов. *Биохимия катехинов*. М.: Наука, **1964**, 295 с.
6. М.Г.Половникова, О. Л. Воскресенская. *Физиол. раст.* **2008**, *55* (5), 777-785.
7. *Практикум по агрохимии*. Под ред. В.Г. Минеева. М.: Изд-во МГУ, **2001**, 689 с.
8. В.И.Титова, Е.В.Дабахова, М.В.Дабахов. *Агро- и биохимические методы исследования состояния экосисте*м. Учеб. Пособие. Н.-Новгород: Изд-во ВВАГС, **2011**, 170 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА ЭКСТРАКТА КОРНЕЙ *OPLOPANAX ELATUS* МЕТОДОМ ГХ-МС

Е.С. Жестовская[1], В.Ф. Таранченко[1],С.В. Василевский[1], А.В. Аксенов[1], И.А. Родин[2], О.А. Шпигун[2]

[1] Федеральное государственное унитарное предприятие «Научный центр «Сигнал», Россия, 107014, Москва, ул. Большая Оленья, д. 8.
Zhestovskayae@gmail.com
[2]Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, 119991 ГСП, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3.

Заманиха высокая (*Oplopánax elátus*) – растение рода Заманиха (*Oplopanax*) семейства Аралиевых (Araliaceae).Данный вид произрастает на юге Приморского края и полуострове Корея [1]. В народной медицине используется для лечения неврастении, артериальной гипотензии, шизофрении, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, и ревматизма [2]. Спиртовая настойка заманихи высокой, по действию близкая к настойке женьшеня, применяетсяв качестве стимулирующего средства при различных формах астении и депрессии. В настоящее время отечественными и зарубежными учеными активно проводятся исследования состава *O. elatus*, выявление активных компонентов и изучение их фармакологического действия (рис. 1) [3].Настоящая работа посвящена исследованию состава корней заманихи высокой с целью выявления основных действующих веществ. Для идентификации соединений использовали метод ГХ-МС с библиотечным поиском масс-спектров.

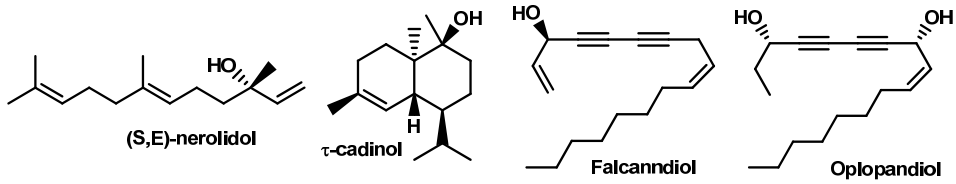


Рис. 1. Структуры основных веществ экстракта корней *O. Elatus*.

В результате проведенного экспериментального исследования корней заманихи высокой было установлено более 60 различных соединений, относящихся к таким классам, как сесквитерпены, монотерпеноиды, полиины, фенилпропаноиды, антрахиноны, флавоноиды и фитостероиды. Основными соединениями, содержащимися в корнях *O. elatus*, являются (*S,E*)-неролидол (22%), τ-кадинол(18%) и фалькариндиол + оплопандиол (24%). Эти четыре соединения обладают ингибирующим эффектом на рост раковых клеток, в частности рака груди и толстой кишки [4].

Литература

1. Л.С.Чинов. *Атлас ареалов и ресурсов лекарственных растений СССР*. **1983**, 340с.
2. W.H.Huang, Q.W.Zhang, C.S.Yuan, C.Z.Wang, S.P.Li, H.H.Zhou. *Chemistry & Biodiversity*. **2014**, *11*, 181-196.
3.A.N.Shikov, O.N.Pozharitskaya, V.G.Makarov,Y.Wen-Zhi, G.De-An. *Chin. J. Nat. Med*. **2014**, *12* (10), 721-729.
4. S.Sun, G-J.Dua, L-W.Qi, S.Williams, C-Z.Wang, C-S.Yuan. J. Ethnopharmacol. **2010**, *132*, 280-285.

ВЛИЯНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПРОЦЕССЫ КИСЛОТНОЙ И ЩЕЛОЧНОЙ ОБРАБОТКИ ШЕЛУХИ ПОДСОЛНЕЧНИКА ДЛЯ ИЗВЛЕЧЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

А.С. Жидова, А.Р. Пестерева, О.В. Патрушева

Дальневосточный федеральный университет,Владивосток, Россия
690091, Россия, г. Владивосток, ул. Суханова, 8
zhidova_as@students.dvfu.ru

В последнее время большое внимание уделяется вопросам переработки отходов сельского хозяйства, к которым относится и лузга подсолнечника. Один из способов переработки растительного сырья – извлечение (экстрагирование) из него полезных компонентов. В связи сростом стоимости энергии и стремления к сокращению выбросов и сбросов, возникает необходимость поиска новых технологий, которые позволили бы сократить затраты на производство, но в то же время повысить его качество.

В настоящее время ультразвуковое воздействие считается одним из наиболее перспективных способов интенсификации процессов экстракции. Такое воздействие оказывает значительное влияние на процессы обработки растительного сырья, обуславливаяболее высокий выход различных компонентов, уменьшение продолжительности обработки и снижение эксплуатационных затрат [1].

Вследствие того, что интерес к ультразвуковой экстракции возрастает, появляется значительное количество исследований, в которых изучаются механизмы данного процесса и возникающие при этом проблемы. Так, известны работы по ультразвуковой обработке лузги подсолнечника в водной среде с вариацией интенсивности ультразвука и продолжительности обработки [2].

Цель работы – изучение процесса выделения различных компонентов из лузги подсолнечника в кислой среде и щелочной среде при воздействии ультразвуковых колебаний.

В качестве объектов исследования использовали два образца лузги подсолнечника (фракция 0.5-1 мм): 1 – сорт Дакота, цвет серый с белыми прожилками; 2 – сорт Орешек (Ростовская область), цвет черный. В качестве источника УЗ излучения использовали ультразвуковую ванну «Elma TI-H10 MF2».

Для морфологического описания измельченных частиц неправильной формы возможно использование фактора формы [3]. Для определения фактора формы анализировали микрофотографии образцов измельченного материала обоих сортов. С помощью программы AutoCADбыла определена длина и ширина частиц, методом подсчета было определено их процентное содержание (табл. 1).

Таблица 1. Содержание частиц измельченного сырья в зависимости от фактора формы.

Интервал фактора формы	%	
	сорт Дакота	сорт Орех
1-2	19.44	23.86
2-5	66.67	71.59
5 и более	13.89	4.55

Образцы лузги подсолнечника подвергались воздействию ультразвука на частоте 35 кГц от 20 до 60 минут без дополнительного нагрева в присутствии 1 %-ной серной кислоты и 1н гидроксида натрия (только образец 1).

После кислотной обработки в зависимости от вида образца выход твердого лигноцеллюлозного остатка в среднем составил 93-97%, выход экстрактивных веществ – 3-7 %. Наибольший выход экстрактивных веществ наблюдается у образца сорта Орешек вне

зависимости от времени ультразвукового воздействия. Вместе с тем, у образца сорт Дакота с увеличением времени воздействия до 60 мин. выход экстрактивных веществ возрастает в 1,4 раза.

Более высокий выход экстрактивных веществ у сорта Орешек, вероятно, связан со структурой растительной ткани шелухи, которая более мягкая в сравнении с сортом Дакота. При измельчении образцов сорта Дакота наблюдалось отделение пигментного слоя, в то время как сорт Орешек при измельчении сохранял поверхность в неизменном состоянии.У сорта Дакота количество частиц с высоким значением фактора формы выше, что так же может влиять на эффективность экстракции.

В результате щелочной обработки выход лигнина составил 3-4 %. При увеличении времени процесса происходит увеличение выхода продукта. Низкий выход лигнина, возможно, обусловлен проведением процесса без нагревания, в отличие от традиционного метода щелочного гидролиза, который проводят при нагревании [4]. Полученные щелочным гидролизом образцы лигнина были проанализированы методами ИКС и спектроскопии ЯМР ^{13}C.

Таким образом, проведениекислотной и щелочной обработки шелухи подсолнечника в ультразвуковой ванне без дополнительно нагревания показывает, что при 35 кГц происходит извлечение компонентов растительного сырья. Результаты кислотной обработки показывают, что извлечение экстрактивных веществ под действием ультразвука существенно зависит от сорта подсолнечника.

Литература

1. Е.В.Мищенко. *Вестник ОрелГАУ*. **2015**, *53*, 51-61.
2. Е.А.Прутенская, М.Г.Сульман, Е.В.Ожимкова. *Химия и хим. технол.* **2008**, *6*, 97-98.
3. Н.Н.Гаврилова, В.В.Назаров, О.В.Яровая. *Микроскопические методы определения размеров частиц дисперсных материалов*. **2012**, 52 с.
4. А.В.Оболенская, З.П.Ельницкая, А.А.Леонович. *Лабораторные работы по химии древесины и целлюлозы*. **1991**, 320 с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСТИТЕЛЬНОЙ НАСТОЙКИ ПРИ АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННОЙ ДИАРЕЕ

А.И. Жусупова[1], Е.А. Изатуллаев[2], К.Ж. Камытбекова[2], А.М. Раисова[2], Г.Е. Жусупова[1]

[1]КазНУ им. аль-Фараби, г. Алматы, пр. аль-Фараби, 71
[2]Казахский НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, ул. Айтеке би, 120.

Так же как и во всем мире, в Казахстане отмечается значительный рост приема антибактериальных препаратов и тем самым на фармацевтическом рынке они представляют собой самую многочисленную группу лекарственных средств. Комплекс патологических сдвигов вследствие применения антибиотиков, обуславливающий соответствующие клинические проявления, в литературе обозначают как «антибиотик-ассоциированная диарея» (ААД) и она развивается приблизительно у 5 % пациентов, получивших антибиотикотерапию. Механизм развития ААД включает в себя избыточный рост транзиторных форм микроорганизмов (протея, стафилококков, дрожжевых грибов и других), что сопровождается снижением конкурентной способности «дружественных» микроорганизмов к захвату питательных веществ, связанной с повреждением рецепторов лектинов или участков фиксации (экзополисахарадномуциновых комплексов) у нормальной симбионтной микрофлоры. Наблюдается снижение количества короткоцепочных жирных кислот вследствие отсутствия у транзиторных (условно-патогенных) бактериальных штаммов свойств метаболизировать сложные карбогидраты.

Оценка эффективности зарегистрированной в Казахстане растительной настойки, полученной из корней кермека Гмелина, проведена у больных с антибиотик-ассоциированой диареей, обусловленной приемом двух антибиотиков – амоксициллина и кларитромицина в рамках продолжающейся или предшествующей эрадикационной терапии при Нр-ассоциированных заболеваниях желудка и 12-ти перстной кишки. Исследуемая настойка представляет собой комплексное извлечение, содержащее уникальный набор полифенолов, в том числе различные формы флаван-3-олов и окисленных форм флавоноидов на примере мирицетина и его гликозидов.

В исследование были взяты взрослые пациенты возрастом от 18 до 65 лет. Характеристика группы пациентов, взятых для исследования при их добровольном согласии: средний возраст 41.6 ± 17.3 лет, мужчин – 14, женщин – 16. Продолжительность лечения Лимонидином составляла 10 дней. При этом эрадикационная терапия продолжалась и завершалась независимо от приема Лимонидина. Во время приема Лимонидина пациентами велся дневник, в котором записывались клинические симптомы, нежелательные эффекты, а также частота и характер стула. Использовался модифицированный (APACHE) индекс, оценивающий состояние здоровья: АСТ, АЛТ, общий белок, глюкоза крови, артериальное давление, калий и натрий крови, измерение температуры тела. Положительная клиническая и бактериологическая динамика при отсутствии побочных эффектов, связанных с приемом препарата, позволяет рекомендовать исследуемую растительную настойку для лечения диареи, обусловленной воздействием на микробиоценоз кишечника амоксициллина в сочетании с кларитромицином на фоне приема ингибитора протонной помпы при проведении эрадикационной терапии при Нр-ассоциированных заболеваниях желудка и 12-ти перстной кишки.

СИНТЕЗ СУЛЬФОЭТИЛИРОВАННЫХ ГЛЮКОЗАМИНИДОВ

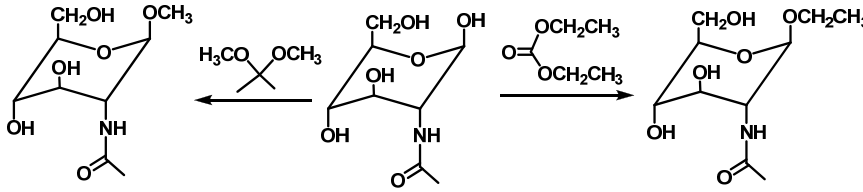
Е.О. Землякова, А.В. Пестов

Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
620137, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22,
Kottazem@mail.ru

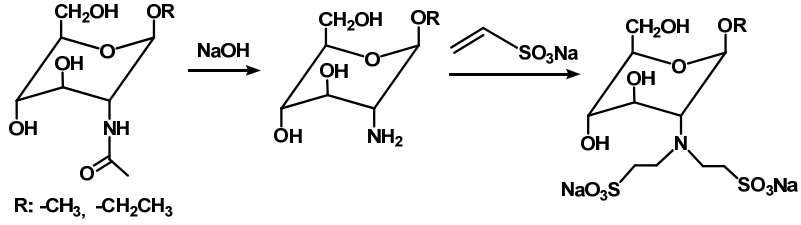
Сульфоэтилирование полимеров является продуктивным видом полимераналогичных превращений, поскольку при введении в макромолекулу остатка сильной кислоты существенным образом изменяются свойства исходного полимера. Для полимеров природного происхождения модифицирование 2-сульфоэтильными группами развито в большей степени, и получаемые продукты используются в качестве материалов для изготовления мембран различного назначения, биополимерных ПАВ и сорбентов ионов 3d-металлов. В значительной степени изменяются биоактивные свойства исходных полимерных матриц после модифицирования. Появляются значительные антимутагенные, иммуномодулирующие и антикоагулянтные свойства [1].

Данная работа направлена на разработку новых хелатирующих лигандов – сульфоэтилированных производных глюкозамина с использованием реакции аза-Михаэля с целью последующей оценки их комплексообразующих и антикоагулянтных свойств как модельных соединений для N-сульфоэтилхитозана.

Для получения метил-α,β-*D*-2-дезокси-2-ацетамидоглюкопиранозида смесь α,β-*D*-2-дезокси-2-ацетамидоглюкопиранозы, 2,2-диметоксипропана в соотношении и смолы КУ-2 в метиловом спирте кипятили с обратным холодильником. Смолу отфильтровывали, метанол отгоняли на роторном испарителе, остаток сушили в вакууме. Синтеза этил-α,β-*D*-2-дезокси-2-ацетамидоглюкопиранозида проводили аналогичным образом, но алкилирующим агентом выступал диэтилкарбонат в этиловом спирте. Выход составил 69% в случае метильного и 40% в случае этильного производного.



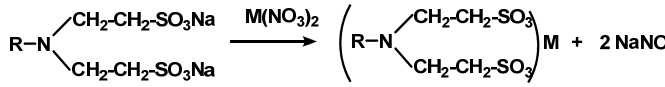
Далее полученные глюкопиранозиды подвергались дезацетилированию водным раствором гидроксида натрия выдерживали при 70°С 24 ч. Конверсия составила 90% для метил- и 88% для этилацетамидоглюкопиранозида.



Для синтеза сульфоэтилированных глюкопиранозидов была использована реакция аза-Михаэля присоединения аминоглюкопиранозида к винилсульфонату натрия. Смесь аминоглюкопиранозида и винилсульфоната натрия в соотношении 1:2 в воде кипятили с обратным холодильником 24 ч. Выход составил 48% для динатрий N,N-дисульфонатоэтилметил-α,β-*D*-

2-дезокси-2-аминоглюкопиранозида и 52 % для динатрий N,N-дисульфонатоэтилэтил-α,β-*D*-2-дезокси-2-аминоглюкопиранозида. Состав и строение промежуточных и конечных соединений подтверждено данными ЯМР ^{1}H спектроскопии и элементного анализа.

С полученными лигандами были синтезированы комплексы по реакции обмена с нитратами меди(II), никеля(II), кобальта(II), цинка(II), олова(II), марганца(II).



M: Cu^{+2}, Ni^{+2}, Co^{+2}, Zn^{+2}, Sn^{+2}, Mn^{+2}

Состав комплексов охарактеризован данным элементного анализа и ИК спектроскопии, монокристаллы комплексов к настоящему времени пока получить не удалось. В настоящее время для сульфоэтилированных производных глюкозамина испытываются антикоагулянтные свойства.

Литература

1. А.В.Пестов, Ю.С.Петрова, А.В.Бухарова, Л.К.Неудачина, О.В.Корякова, Е.Г.Маточкина, М.И.Кодесс, Ю.Г.Ятлук. *Журн. прикл. хим*. **2013**, *86* (2), 290-293.

ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА КРЕМНИЙСОДЕРЖАЩИХ ПРОДУКТОВ ИЗ ХВОЩЕЙ

Л.А. Земнухова[1,2], О.Д. Арефьева[2], А.Н. Холомейдик[1], А.В. Ковехова[2]

[1]Институт химии ДВО РАН, Владивосток, пр. 100-летия Владивостоку, д.159
[2]Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, ул. Суханова, д.8

Аморфный диоксид кремния, имеющий широкий спектр применения, получают, в основном, из минеральных кристаллических форм.Но производство аморфного кремнезема связано с большими затратами на подготовку исходного сырья и последующую очистку готового продукта от сопутствующих примесей.

Известно, что хвощи являются концентраторами кремния. С этой точки зрения интерес представляют растения рода *Equisetum L.* (хвощ), который на территории Российской Федерации представлен 12-15 видами.

Цель работы: изучение свойств кремнийсодержащих продуктов из травы хвоща.

В качестве объекта исследования использовали образцы травы хвоща полевого (производитель ООО Фирма «Здоровье»), лесного (Надеждинский район Приморского края) и зимующего (Красноармейский и Партизанский районы, Уссурийский заповедник Приморского края).

Кремнийсодержащие продукты из травы хвоща получали окислительным обжигом в течение 6 ч при 600°С исходного сырья, а также сырья после предварительного гидролиза водой, этиловым спиртом илисоляной кислотой (0.1 и 1.0 М).Гидролиз проводили при соотношении Т : Ж = 1 : 13и нагревании до 90°С с контролером температуры EKTHei-Con (Heidolph, Германия) в течение 1 ч при перемешивании. Твердый остаток отфильтровывали, высушивали в сушильном шкафу при 105°С и взвешивали. Выход остатков сырья после водного и кислотных гидролизов составил 48-76 %. Наибольший выход твердого остатка наблюдается после водного гидролиза, а наименьший – после гидролиза 1,0 М раствором соляной кислоты вследствие более полного разложения целлюлозы сырья.

Выход кремнийсодержащих продуктов после окислительного обжигасоставил 5,5-16,8 % от массы исходного сырья, в зависимости от вида предварительной обработки. Цвет золы полученных образцов меняется от серого до белого в зависимости от вида гидролиза.

Для всех образцов полученных сорбентов определены технологические и физико-химические характеристики: насыпная и истинная плотности, массовая доля влаги изолы, массовая доля водорастворимой золы, pH водной вытяжки, а также сорбционные свойства по метиленовому синему, метиловому оранжевому, йоду и металлам (марганец, никель и кобальт). Все подготовленные образцы были изучены методами ИК спектроскопии, рентгенофазового и элементного анализа, а также сканирующей электронной микроскопией.

Анализ ИК спектров в области 400-4000 $см^{-1}$ образцов показал, что во всех спектрах присутствуют полосы поглощения, соответствующие колебаниям силоксановых связей Si–O–Si в аморфном диоксиде кремния: деформационным (468 $см^{-1}$), валентным симметричным (802, 806 $см^{-1}$) и асимметричным (1099 $см^{-1}$). Все исследованные образцы находятся в рентгеноаморфном или рентгенокристаллическом состоянии.

Проведено сравнение полученных образцов по физико-химическим характеристикам: содержание водорастворимых составляет 3-25 %, а pH водной вытяжки – 6.7-11.2.

Значение адсорбционной активности полученных сорбентов по метиленовому оранжевому и метиленовому синему находится в пределах 37-243 мг/г и 164-200 мг/г соответственно. Наибольшей величиной адсорбционной активности по метиловому оранжевому обладает образец хвоща полевого подвергшегосяокислительному обжигу без предварительной обработки, а по метиленовому синему – образцы хвоща полевого, обработанные растворами соляной кислоты.

СИНТЕЗ ЛИГАНДОВ НА ОСНОВЕ 2,3,6-*O*-ПРОИЗВОДНЫХ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ДЛЯ КАТАЛИЗАТОРОВ АСИММЕТРИЧЕСКОГО ГИДРИРОВАНИЯ

Н.Д. Зубарева, Д.В. Курилов, Е.И. Клабуновский, А.Ю. Стахеев, Л.М. Кустов

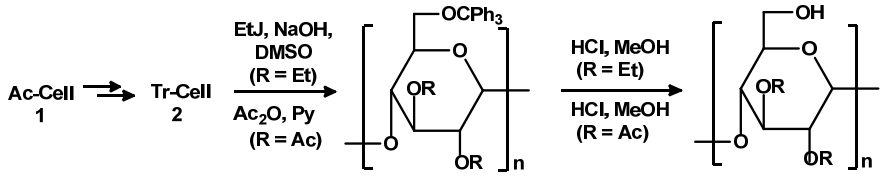
ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, РФ, Москва, Ленинский просп., 47; E-mail: nzubr@ioc.ac.ru

Целлюлоза – линейный (1→4)-β-глюкан (поли(1→4)-β-*D*-глюкопиранозил-*D*-глюкопираноза) общей формулы $[C_6H_7O_2(OH)_3]_n$. Этот полисахарид – один из наиболее распространённых биополимеров, входящий в состав клеточных стенок растений и микроорганизмов. Биодоступность целлюлозы с одной стороны и наличие в этом природном полимере хиральных центров с другой – создают привлекательность этой молекулы, например, для использования в области энантиоселективного катализа. Так, оказалось перспективным применение целлюлозы в гомогенном металлокомплексном катализе в качестве хирального нерастворимого лиганда или как носителя гетерогенных катализаторов.

В ранних публикациях, касающихся использования целлюлозы в каталитических процессах, сообщалось о получении катализатора для гидрогенизации со стереоспецифическим действием на основе H_2PtCl_6 и гидразина в присутствии натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и пероксида водорода [1]. Палладиевые комплексы, полученные из карбоксиметилцеллюлозы, а также аминоэтилцеллюлозы и диэтиламиноэтилцеллюлозы, исследованы как катализаторы в реакциях асимметрической гидрогенизации бензоил-муравьиной и α-ацетамидоакриловой кислот [2]. Однако оптическая чистота соответст-вующих продуктов восстановления – миндальной кислоты и аланина – оказалась очень низкой (0.10-0.16% *ee*). Оптически активный метил-N-фталоил-*D*-аланинат (*ee* до 28%) получен посредством каталитического асимметрического восстановления метил-α-фталимидо-акрилата с использованием в качестве лиганда 2,3-*O*-бисдифенилфосфинитного произ-водного целлюлозы при комплексообразовании с катализатором Уилкинсона – $[RhCl(Ph_3P)_3]$ [3]. В дальнейшем найдено, что экранирование трифенилметильной группой 6-*O*-атома в 2,3-*O*-бис-(дифенилфосфино)целлюлозе позволяет увеличить её эффективность при асимметрической индукции [4]. Так, в Rh-катализируемой (при комплексообразовании с $[Rh(1,5\text{-гексадиен})Cl]_2$) асимметрической гидрогенизациии 2-фенил-1-бутена в 2-фенил-1-бутан с участием 2,3-*O*-бис(дифенилфосфино)-6-*O*-трифенилметилцеллюлозы в среде бензола был достигнут сравнительно высокий оптический выход продукта (до 49% *ee*) с конверсией до 100%. При этом установлено, что оптический выход продукта зависит от соотно-шения P/Rh в каталитической системе [5]. Следует отметить, что в последние годы возобно-вился интерес к карбогидратам для получения лигандов, используемых в асимметрическом катализе [6-8].

Целью настоящего исследования явилась разработка новых стратегий модификации целлюлозы и получение лигандов на её основе. В отличие от упомянутых выше работ был выбран подход, который позволяет модифицировать целлюлозу (как лиганд для металлокомплексного катализа) таким образом, чтобы ввести в молекулу этого полисахарида в 6-*O*-положение группу, способствующую эффективной координации. Например, такую модификацию возможно осуществить посредством получения сложных эфиров арилзамещённых карбоновых кислот с целлюлозой при предварительном экранировании этильными или ацетильными группами 2- и 3-*O*-положений в β-*D*-глюкопиранозильных звеньях полисахарида. Для этого исходную ацетилцеллюлозу (Ac-Cell, **1**) деацетилировали обработкой 15%-ным водным раствором аммиака. Затем получали 6-*O*-метилтрифенилцеллюлозу (Tr-Cell, **2**) путем тритилирования деацетилированной (регенерированной) целлюлозы (Cell) трифенилметилхлоридом при нагревании в пиридине. Дальнейшее алкилирование соедине-ния **2** при нагревании с этилйодидом в присутствии NaOH в среде ДМСО привело к получению 2,3-ди-*O*-этил-6-*O*-метилтрифенилцеллюлозы (Et-Tr-Cell, **3**), а обработка Tr-Cell уксусным ангидридом в пиридине – к 2,3-ди-*O*-ацетил-6-*O*-метилтрифенилцеллюлозе (Ac-Tr-Cell, **4**) (Схема 1). После удаления защитной тритильной группы при 6-*O*-атоме в соеди-нениях **3** и **4** получены

соответственно 2,3-ди-*O*-этилцеллюлоза (Et-Cell, **5**) и 2,3-ди-*O*-ацетилцеллюлоза (Ac-Cell, **6**) (схема 1).



3 (Et-Tr-Cell), R = Et

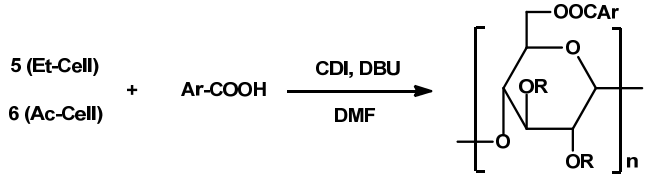
4 (Ac-Tr-Cell), R = Ac

5 (Et-Cell), R = Et

6 (Ac-Cell), R = Ac

Схема 1.

На следующем этапе была осуществлена модификация гидроксильной группы при С-6-ато-ме в соединениях Et-Cell (**5**) и Ac-Cell (**6**) посредством получения сложных эфиров с арил-замещёнными карбоновыми кислотами, имеющими гидроксильные группы в ароматическом положении.



7 (Sal-Et-Cell), R = Et, Ar = *o*-HO-C_6H_4;

8 (Bin-Et-Cell), R = Et, Ar = 2,2′-dihydroxy-1,1′-binaphtyl;

9 (Sal-Ac-Cell), R = Ac, Ar = *o*-HO-C_6H_4;

10 (*p*-HO-B-Ac-Cell), R = Ac, Ar = *p*-HO-C_6H_4;

11 (*p*-HO-PA-Ac-Cell), R = Ac, Ar = *p*-HO-$C_6H_4CH_2$;

12 (Bin-Ac-Cell), R = Ac, Ar = 2,2′-dihydroxy-1,1′-binaphtyl

Схема 2.

Конденсацию соединений Et-Cell (**5**) и Ac-Cell (**6**) с кислотами проводили в присутствии конденсирующего реагента N,N'-карбонилдиимидазола (CDI) и основания 1,8-диазабицикло-[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в среде ДМФА (схема 2). Для соединения Et-Cell получены сложные эфиры с кислотами: салициловой (Sal-Et-Cell, **7**) и 2,2'-дигидрокси-1,1'-бинафтил-3-кар-боновой (Bin-Et-Cell, **8**). Для соединения Ac-Cell получены сложные эфиры с кислотами: салициловой (Sal-Ac-Cell, **9**), 4-гидроксибензойной (*p*-HO-Benz-Ac-Cell, **10**), 4-гидроксифенилуксусной (*p*-HO-PhAc-Ac-Cell, **11**) и 2,2'-дигидрокси-1,1'-бинафтил-3-карбоновой (Bin-Ac-Cell, **12**). Значения выходов сложных эфиров составили от 40 до 95%. Полученные соединения охарактеризованы ИКС, спектрами ЯМР ^{1}H и элементным анализом.

Литература

1. J.Zvacek. *Czech. Pat.* № 107120 (1964); *Chem. Abstr.* **1963**, *59*, 14632h.
2. K.Harada, T.Yoshida. *Naturwissenschaften*. **1970**, *57* (4), 131.
3. H.Pracejus, M.Bursian. *Ger. Pat. (East)* № 92031 (1972); *Chem. Abstr.* **1973**, *78*, 72591b.
4. Y.Kawabata, M.Tanaka, I.Ogata. *Chem. Lett.* **1976**, 1213-1214.
5. K.Kaneda, H.Yamamoto, T.Imanaka, Sh.Teranishi. *J. Mol. Catalysis*. 1985, *29*, 99-104.
6. T.Minuth, M.M.K.Boysen. *Org. Lett.* **2009**, *11* (18), 4212-4215.
7. H.Grugel, T.Minuth, M.M.K.Boysen. *Synthesis*. **2010**, (19), 3248-3258.
8. P.Tian, H-Q.Dong, G-Q.Lin. *ACS Catalysis*. **2012**, *2* (1), 95-119.

ПРОАНТОЦИАНИДИНЫ В *IN VITRO* КУЛЬТУРАХ *CAMELLIA SINENSIS* L.

М.Ю. Зубова [1], В.И. Осипов [2], Н.В. Загоскина [1]

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии растений им. К.А. Тимирязева Российской академии наук, Россия
127276, Россия, Москва, ул. Ботаническая, д. 35
[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», Россия
117216, Россия, гМосква, ул. Грина, д. 7 стр. 1. E-mail: biophenol@gmail.com

Одними из представителей фенольных метаболитов растений являются проантоцианидины (ПА) или конденсированные таннины, которые представляют собой олигомерные или полимерные флаван-3-олы [1]. В последние годы они привлекают все большее внимание исследователей в связи с их биологической активностью [2, 3]. Сообщается о том, что ПА проявляют антиоксидантную активность, оказывают положительное влияние на сердечно-сосудистую систему, дегенеративные заболевания у людей, обладают противоопухолевыми и антиоксидантными свойствами.

Основными предшественниками в биосинтезе ПА являются такие соединения флавановой природы, как катехин и эпикатехин, степень полимеризации (СП) которых в растительных тканях может быть различной (от СП-2 до СП-9) [1]. Одним из перспективных объектов для изучения ПА являются растения чая (*Camellia sinensis* L.), характеризующиеся специализированным обменом, направленным на биосинтез различных ФС, включая флаваны [4]. Ранее нами было установлено, что в условиях *in vitro* они сохраняли эту способность, хотя и на более низком уровне по сравнению с интактными тканями [5]. Предполагается, что эти изменения являются следствием более «простого» уровня дифференциации клеток каллусных культур.

Целью исследования являлось изучение состава ПА гетеротрофной и фотомиксотрофной каллусных культур чайного растения. Каллусные культуры (*Camellia sinensis* L.) (грузинская разновидность) выращивали на модифицированной питательной среде Хеллера в темноте или при 16-час. фотопериоде в условиях факторостата ИФР РАН. ФС извлекали из свежего материала горячим 96%-ным этанолом. В этанольных экстрактах определяли содержание ПА с бутанольным реактивом. Для идентификации ПА использовали комбинацию ультра-эффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Методическая новизна заключалась в применении масс-спектрометра Thermo Scientific QExactive Orbitrap, разрешающая способность которого составляет 140000 FWHM. Получаемые масс-спектры характеризуются высокой точностью, что дает возможность эффективной идентификации ПА, сравнивая их масс-спектры с данными из различных доступных баз масс-спектрометрических данных.

Каллусные культуры чая с различным уровнем внутриклеточной дифференциации и типом питания отличались по содержанию ПА, которое в гетеротрофном каллусе было почти вдвое ниже по сравнению с фотомиксотрофным. Несмотря на столь значительные различия, состав этих представителей вторичного метаболизма был одинаков. Идентифицировали ПА с различной степенью полимеризации, а именно СП-2, СП-3, СП-4 и СП-5, а также их предшественники – катехин и эпикатехин. Все вышеизложенное свидетельствует о том, что условия культивирования клеток чайного растения в условиях in vitro (свет, темнота) влияют лишь на накопление ПА, но не на их состав.

Литература

1. М.Н.Запрометов. *Фенольные соединения: распространение, метаболизм и функции в растениях*. М., Наука, **1993**. 272 с.
2. P.M.Aron, J.A.Kennedy. *Mol. Nutr. Food Res*. **2008**, *52*, 79-104.
3. Y.Wang, A.P.Singh, W.J.Hurst, J.A.Glinski, H.Koo, N.Vorsa. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64* (11), 2190-2199.
4. В.А.Барабой. *Біотехнологія*. **2008**, *1*, 25-37.
5. М.Н.Запрометов, Н.В.Загоскина. *Физиология растений*. **1987**, *34*, 165-172.

ПЕРСПЕКТИВНОСТЬ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ДИКОРАСТУЩИХ РАСТЕНИЙ СИБИРСКОГО РЕГИОНА КАК СРЕДСТВ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ

И.Д. Зыкова [1], Л.С. Тирранен [2]

[1]Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия
660041, Россия, г. Красноярск, пр. Свободный, д. 79
[2]Красноярский научный центр СО РАН, Красноярск, Россия
660036, Россия, Красноярск, Академгородок, д. 50
izykova@sfu-kras.ru

В мире достаточно распространенными являются заболевания, вызванные условно-патогенными микроорганизмами, лечение которых невозможно без применения антибиотиков синтетического происхождения, имеющих негативные побочные эффекты. Поэтому особый интерес представляет выявление и изучение новых экологически безопасных средств растительного происхождения, обладающих антибиотическим эффектом. Это – эфирные масла дикорастущих растений, запасы которых позволяют осуществлять их массовую заготовку.

В качестве объекта исследования были взяты эфирные масла лабазника вязолистного, тысячелистника, тимьяна енисейского, душицы, володушки и репешка обыкновенного.
Масла получали методом исчерпывающей гидропародистилляции из воздушно-сухого сырья [1]. Антимикробную активность летучих фракций эфирных масел оценивали по разнице в размерах диаметра колоний тест-бактерий в опыте и контроле [2]. Контролем служили тест-бактерии, соединенные с 0.5 мл дистиллированной воды. В качестве тест-штаммов использовали стандартные типовые культуры микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus 209p* и *Acinetobacter baumannii,* предоставленные Красноярской краевой клинической микробиологической лабораторией.

Воздействие летучих фракций эфирного масла на тест-культуру оценивали как положительное (стимулирующее) или отрицательное (бактерицидное или бактериостатическое), когда размер колоний тест-культур в опыте был соответственно достоверно увеличен или снижен по сравнению с контролем. Если размер колоний в опыте достоверно не отличался от контроля, действие эфирного масла оценивали как нулевое. Статистическую обработку проводили по Г.Ф. Лакину [2].

Результаты эксперимента показали, что летучие фракции эфирных масел соцветий лабазника вязолистного, тимьяна енисейского и репешка обыкновенного проявляют бактериицидное действие по отношению ко всем взятым в эксперимент штаммам условно-патогенных бактерий.

Литература

1. А.А.Ефремов, И.Д.Зыкова. *Компонентный состав эфирных масел хвойных растений Сибири*. Красноярск, Сиб. фед. ун-т, **2013**. 132 с.
2. Л.С.Тирранен. *Роль летучих метаболитов в межмикробном взаимодействии*. Новосибирск, Наука, Сиб. отд-ние, **1989**. 104 с.
3. Г.Ф.Лакин. *Биометрия*. М., Высшая школа, **1990**. 352 с.

АМИРИН И АЦЕТИЛАМИРИН ИЗ *ARCTIUMLEIOSPERMUM*

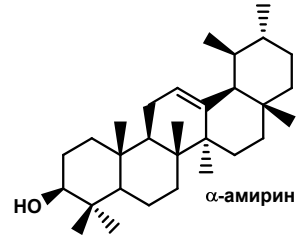
А.А. Ибрагимов[1], П.К. Игамбердиева[2], О.М. Назаров[1], Д. Содикова[3]

[1]Ферганский государственный университет.
[2]Ферганский филиал Ташкентской медицинской академии.
[3]2-Ферганский медицинский колледж

Продолжая исследование химических компонентов ArctiumleiospermumJaz. etC.Serg. семейство *Asteraceae* (*Compositae*) из фракций рехроматографии на колонке силикагеля нами выделены два индивидуальных нейтральных вещества (№ 1 и № 2).

Вещество № 1 содержит полосу поглощения, относящуюся к колебаниям связи О-Н в области 3450 $см^{-1}$, а также полосы насыщенных связей С–Н в области 3000-2800 $см^{-1}$. Основная информация поструктуре данного вещества получена из анализа масс-спектрометрической фрагментации. Спектр содержит следующие пики ионов, *m*/*z* (%): 426(48), 427(16) 411 (6), 408(5), 364(9), 336(6), 218(57), 208(52), 203(20), 190(51), 173(16), 161(17), 160(13), 136 (25), 135(46), 109(49), 97(62), 83(77), 69(100). Высоко интенсивные пики ионов с *m*/*z* 69 и *m*/*z* 136 образуются на конечной стадии фрагментации и типичны для терпеноидов, остальная часть спектра также полностью согласуется со структурой амирина. Пик иона $[M + 1]^+$ с *m*/*z* 427, интенсивность которого составляет 33% от интенсивности молекулярного иона, точно соответствует 30 атомам углерода. Наличие кислорода и отсутствие азота приводит к молекулярной формуле $C_{30}H_{50}O$. Основное направление фрагментации связано с разрывом двух аллильных связей C^9–C^{11} и C^8–C^{14} стероидного скелета, в результате чего образуются два больших осколочных иона **А** (*m*/*z* 208) и **Б** (*m*/*z* 218). Они сами, а также образующиеся в результате их распада вторичные ионы, достоверно объясняют происхождение практически всех пиков в спектре амирина. Ион **А** образуется из циклов *A* и *B*, содержащих гидроксильную группу; это один из самых интенсивных пиков в спектре. Образующийся фрагмент после выброса воды является таким же интенсивным, *m*/*z* 190. Последующие ионы образуются с элиминированием метильных групп. Ион **Б** содержит в своём составе циклы *D* и *E* стероидного скелета; в спектре ему соответствует высоко интенсивный пик с *m*/*z* 218 и последующие, возникающие при отщеплении метильных групп.

Выбор между β-амирином и α-амирином (в первом при C^{19} нет метильных групп, а при C^{20} имеются две CH_3-группы) в пользу последнего сделан на основании следующих заключений. Связи четвертичного углерода в спиросоединениях и гем-дизамещённых углеводородах менее прочны, нежели в других производных. Выброс двух метильных групп из фрагмента **А** (*m*/*z* 160), превалирует над выбросом одной из них (*m*/*z* 175). Распад фрагмента **Б**, наоборот, сопровождается преобладающим отщеплением главным образом одной метильной группы (*m*/*z* 203).



Масс-спектр вещества № 2 содержит пик молекулярного иона 468 $[M]^+$. Следующим пиком являются с *m*/*z* 409 и 408. Они обусловлены выбросом ацетатной группы (CH_3COO) из молекулярного иона. В остальном фрагментация практически совпадает с таковой α-амирина. Это подтверждается ИК спектром соединения, не содержащим полосу поглощения связи О–Н, но имеющим полосу сложноэфирной карбонильной группы. α-Амирин и его ацетат из данного объекта ранее не выделялись.

ХИМИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ *ARCTIUM LEIOSPERMUM*

А.А. Ибрагимов[1], П.К. Игамбердиева[2], О.М. Назаров[1], И. Хазраткулова[1]

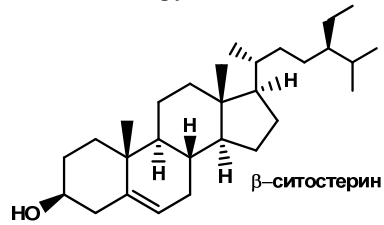
[1]Ферганский государственный университет
[2]Ферганский филиал Ташкентской медицинской академии

Arctium leucospermum Jaz. etC.Serg, семейство *Asteraceae* (*Compositae*) – лопух гладкосемянный (рус.), Силлиқуруғликариқиз (узб.) – однолетнее лекарственное растение. Широко распространено и встречается в том числев Центральной Азии. По литературным данным в составе содержит лигнанарктиин, сесквитерпеноидарктин, кумарины; флавоноиды гиперозид, рутин, лютеолин; витамин С, каротин; суммарно органические кислоты, алкалоиды, эфирное масло.

Корни и стебли растения съедобны. Широко применяется в народной медицине разных стран. Таким образом, неприхотливость произрастания с одной стороны, а также достаточно высокая физиологическая активность и отсутствие токсичности – с другой обусловливают реальную перспективу лечебного и прафилактического использования растения. Поскольку Ферганские образцы сравнительно мало изучены, нами поставлена цель более детального их исследования.

Ранее нами был определён микроэлементный состав. Качественный анализ показал наличие алкалоидов, кумаринов, флавоноидов, стероидов. Экстракцией 5/25 кг сырья (н/ч) получили 254 г (4.83%) неочищенной суммы экстрактивных веществ. Для разделения природной смеси применили метод колоночной хроматографии на окиси алюминия. Первые фракции ацетонового элюата были жидкими и после перегонки в вакууме составили душистую фракцию эфирных масел. Из последующих фракций после ре-хроматографии на колонке с силикагелем выделили белое кристаллическое вещество состава $C_{29}H_{50}O$, т.пл. 139°С. В его ИК спектре наблюдаются полосы поглощения, относящиеся к колебаниям гидроксильной группы при 3436см$^{-1}$ (колебания связи О–Н), насыщенных связей С–Н при 2975 см$^{-1}$и 2935 см$^{-1}$, а также связи С–О при 1216 см$^{-1}$. Из этого следует, что вещество является насыщенным углеводородом, содержащим гидроксильную группу.

В масс-спектре соединения имеются следующие пики ионов, *m*/*z* (интенсивность,%): 414 (M^+, 100%), 415 (M + 1, 32%), 397 (M – OH, 10), 396 (M – H_2O, 23), 399 (M – CH_3, 19), 381 (M – H_2O – CH_3, 13), 329 (17), 303 (23), 272 (18),255 (28), 144 (20) и др. Из спектра можно сделать вывод об элиминировании гидроксильной группы, воды, а также параллельно и последовательно – нескольких метильных групп.



β–ситостерин

Масс-спектр содержит достаточно информации, позволяющей судить о структуре выделенного вещества. Интенсивность иона [M + 1], составляющая 31%, однозначно указывает на состав углеродного скелета – 32 : 1.11 = 29С. Чётная молекулярная масса говорит об отсутствии в составе молекулы атома азота, что подтверждается качественными реакциями данного вещества на алкалоиды. Принимая во внимание наличие гидроксильной группы, мы установили молекулярную формулу вещества – $C_{29}H_{50}O$. Молекулярная масса, молекулярная формула, масс-спектрометрическая фрагментация, а также температура плавления исследуемого вещества соответствуют β-ситостерину. О выделении этого соединения из *A. leiospermum* ранее не сообщалось.

СИНТЕЗ ПОЛИФТОРЗАМЕЩЕННЫХ N-ФЕНИЛИМИДОВ МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

В.А. Иванова[1], Л.М. Попова[1], С.В. Вершилов[2], А.С. Цырульникова[1]

[1]Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна. Высшая школа технологии и энергетики
198095, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 4
[2]ФГУП Научно-исследовательский институт синтетического каучука им. акад. С.В. Лебедева
198035, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Гапсальская, д. 1
E-mail: varya2306@yandex.ru

Производные смоляных кислот с несколькими функциональными группами в молекуле, в частности, малеопимаровой структуры, представляют определенный интерес не только как потенциальные биологически активные вещества. Эти соединения проявляют поверхностно-активные свойства, являются основой для разработки пленкообразующих материалов и комплексообразователей.

Дальнейшая химическая модификация приводит к улучшению потребительских свойств продуктов, а также появлению новых возможностей применения. Введение гетероатома азота в малеиновый фрагмент часто приводит к повышению химической устойчивости молекулы, улучшению адгезии к металлам [1]. Введение полифторированного фрагмента приводит к появлению уникальных практических свойств [2].

Настоящая работа посвящена синтезу новых полифторзамещенных N-фенилимидов малеопимаровой кислоты.

Нами получен N-фенилимид малеопимаровой кислоты по реакции диенового синтеза левопимаровой кислоты с фенилмалеимидом в соответствии с патентом [3] (схема 1); взаимодействие проводили в расплаве в присутствии каталитических количеств конц. серной кислоты в течение 15 ч. После выделения и очистки выход имида составил 39%.

Для подтверждения структуры был проведен встречный синтез N-фенилимида малеопимаровой кислоты по известной методике [4] нагреванием малеопимаровой кислоты (МПК) с анилином в толуоле в течение 16 ч (выход 80%).

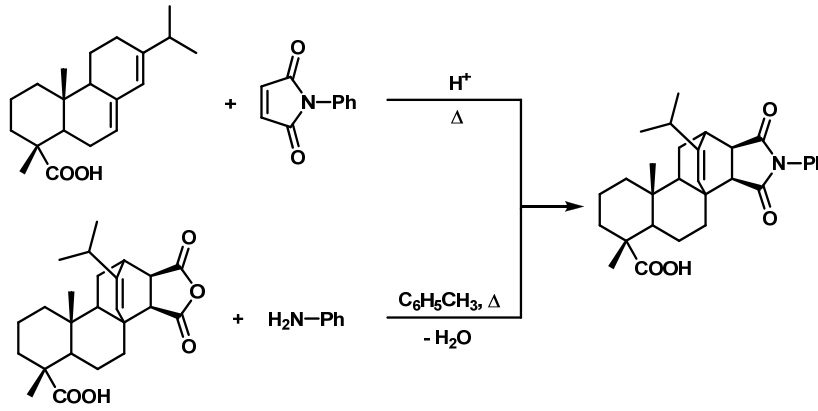
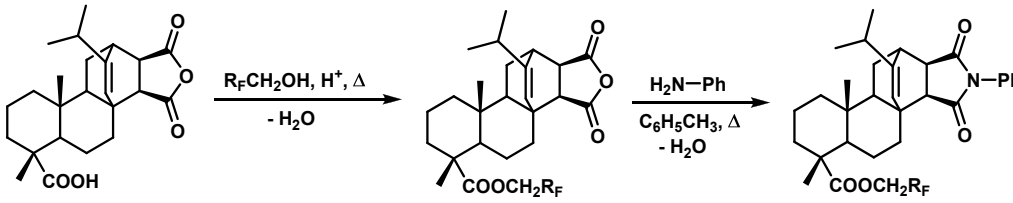


Схема 1.

Состав и структура синтезированных соединений подтверждены данными УФ, ИК, ЯМР ^{1}H спектроскопии и аналитическими данными.

Во второй части работы нами исследованы продукты взаимодействия МПК с эквимольными количествами спиртов-теломеров (n = 2 и 3) при нагревании в условиях

кислотного катализа с последующей обработкой полученных полифторзамещенных малеопимаратов анилином при кипячении в среде толуола в течение 16 ч (схема 2). После выделения и очистки получены полифторалкоксиловые N-фенилимиды малеопимаровой кислоты.



$R_F = CF_2(CF_2)_2CF_2H$; $CF_2(CF_2)_4CF_2H$

Схема 2.

Состав и структура полученных соединений охарактеризованы данными УФ, ИК, ЯМР ^1H и ^{19}F спектроскопии и аналитическими данными.

Литература

1. В.Зандерманн. *Природные смолы, скипидары, талловое масло*. М.: Лесная промышл. **1964**, 576 с.
2. Н.Исикава, Ё.Кобаяси. *Фтор. Химия и применение*. М., Мир, **1982**, 276 с.
3. Э.Ф.Буйнова, А.П.Сонцев, А.И.Воложин. Патент СССР № 1761749 (1992). Бюлл. Изобр. 1992, № 34.
4. М.П.Бей, В.А.Азарко, А.П. Ювченко. *Журн. общ. хим*. **2010**, *80,* 770-773.

ВЫДЕЛЕНИЕ ПОЛИСАХАРИДОВ ИЗ АФРИКАНСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТЕНИЯ *TRICHODESMA ZEYLANICUM*

Е.Н. Калмыкова[1], Р.Р. Тибехабва[2], Г.С. Сангива [2]

[1] Липецкий государственный технический университет, Липецк, Россия
[2] Университет г. Додома, Додома, Танзания
E-mail: veter1407@rambler.ru

Из стеблей и корней травянистого растения *Trichodesma zeylanicum,* традиционно используемого местными жителями Танзании в качестве антимикробного и противовирусного средств [1, 2] выделены гликаны путем эстрагирования растительного сырья водой и водным раствором лимонной кислоты (pH 1) с последующим осаждением этанолом. Выход полисахаридных фракций невысокий (0.01-2.25 %), содержание гликанов в корнях в больше, чем в стеблях (составляет 0.56 и 2.25 %; а также 0.01 и 1.17 % для кислотного и нейтрального экстрагентов соответственно). Примеси липидов, сапонинов, танинов, фенолов и гликозидов не обнаружено.

Моносахаридный состав полученных биополимеров устанавливали после проведения их полного кислотного гидролиза с последующим применением хроматографии на бумаге (Filtrak FN-15 в системе растворителей бутанол : пиридин : вода в соотношении 6 : 4 : 3, v/v/v соответственно). Отсутствие аминокислот (визуализация хроматограмм раствором нингидрина) и рибозы (обработка раствором анилинфталата) в гидролизатах выделенных гликанов указывало на отсутствие примесных белков и нуклеиновых кислот. В составе всех полисахаридов обнаружены галактуроновая кислота, а также незначительные количества глюкозы, галактозы и маннозы.

Возможно, использование других экстрагентов и методов очистки позволит выделить кислые и нейтральные полисахариды в индивидуальном состоянии. Исследования в этом направлении продолжаются, ведется поиск оптимальных условий, способствующих увеличению выхода целевых полисахаридов с целью последующего установления их химической структуры.

Литература

1. A.Sofowora. *Medicinal Plants and Traditional Medicine in Africa*. 1st edition. J.Wiley & Sons Ltd. **1982**, 256 p.
2. A.M.D.El-Mesallamy, F.A.Ahmed, M.H.Elhaw, T.A.Ibrahim. *Indo Amer. J. Pharm. Sci. (IAJPS)*. **2015**, *2* (5), 961-966.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛИГНИНА С *n*-ОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТОЙ

А.Н. Карпушина, С.К. Козлова, С.А. Бецина, О.В. Мясникова, Т.А. Фоминых, А.Н. Шлеина, Е.А. Переверзева, А.В. Протопопов

Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова
656038, Россия, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина, 46

Лигнин является доступным и важным сырьем для органического синтеза, источник которого постоянно возобновляется в процессе фотосинтеза. Тем не менее, возможности его использования изучены явно недостаточно и ограничиваются несколькими примерами. В России, в результате переработки древесины, на долю лигниновых отходов приходится более 1,5 млн. тонн/год. Из этого количества используется примерно 20-25%, главным образом как топливо, и в качестве удобрений. Незначительное количество лигнина подвергается химической переработке, в частности, для получения ванилина, нитролигнина, в производстве фенол-формальдегидных смол. Исследование путей его модификации и применения являются актуальными для использования в строительстве, в приготовлении лакокрасочных изделий, в производстве удобрений, сорбентов различных направлений, и т.д.

Также большой интерес представляет собой химическая модификация лигнинов, с целью получения продуктов с заданными свойствами, такими как – биологическая активность, сорбционная активность. С целью придания подобных свойств лигнину нами было изучено ацилирование сульфатного лигнина *n*-оксибензойной кислотой.

В ходе проделанной работы сульфатный лигнин обрабатывался хлорангидридом п-оксибензойной кислоты в среде четыреххлоритсого углерода. Процесс ацилирования можно представить следующими стадиями (схема 1) [1]:

– добавление тионилхлорида к п-оксибензойной кислоте и выдерживание при постоянной температуре до полного взаимодействия (I);

– обработка сульфатного лигнина ацилирующей смесью с получением сложных эфиров лигнина с ароматической оксикислотой (II).

По окончании реакции ацилированный лигнин высушивали от четыреххлористого углерода, промывали до нейтральной среды от непрореагировавшей кислоты, высушивали и доводили до постоянной массы.

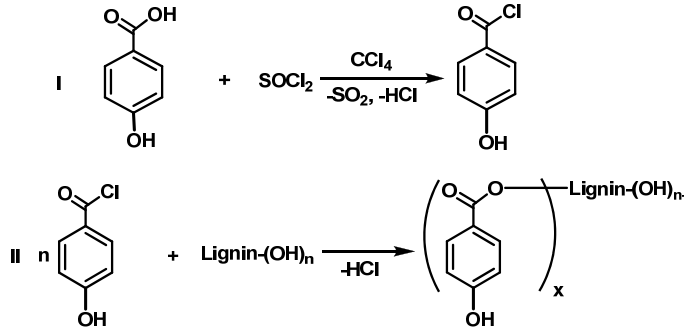


Схема 1. Стадии процесса ацилирования лигнина п-оксибензойной кислотой

В полученных продуктах определяли выход (в %). В процессе ацилирования выход продукта составляет от 90 до 170%, что свидетельствует о приросте массы продуктов за счёт присоединения *n*-оксибензойной кислоты.

Количество прореагировавших гидроксильных групп в продуктах лигнина рассчитывали по отношению к гидроксильным группам в исходном лигнине на основании количества связанной кислоты. В ходе проведения анализа на содержание алифатических и ароматичес-

ких гидроксильных групп, было установлено, что общее количество гидроксильных групп в сульфатном лигнине равно 11.8, при этом первичных (алифатических) ОН – групп в среднем составляет 9.1, а ароматических гидроксильных групп – 2.7.

Таблица 1. Количество прореагировавших гидроксильных групп в продуктах лигнина.

Время проведения синтеза (ч)	Температура проведения синтеза (°С)			
	25	35	45	55
1	0.70	1.47	1.71	2.15
2	1.94	2.78	3.08	3.28
3	2.25	4.42	4.86	5.46
5	5.02	5.25	6.03	7.90

Приведенные данные показывают, что с увеличением температуры и продолжительности синтеза возрастает количество связанных гидроксильных групп в ацилированном лигнине. Количество связанных гидроксильных групп не превышает экспериментально установленного максимального количества групп ОН в сульфатном лигнине. Это свидетельствует о том, что ацилируются только алифатические группы лигнина.

По данным степени замещения в полученных продуктах ацилирования лигнина проведены расчеты кинетических закономерностей реакции ацилирования. Ацилирование лигнина протекает в гетерогенной среде, поэтому обработку полученных данных проводили по уравнению Ерофеева-Колмогорова.

По полученным данным построены кинетические кривые и определены константы скорости реакции.

Значения термодинамических параметров активированного комплекса реакции ацилирования лигнина с п-оксибензойной кислотой определены с применением уравнения Эйринга и составляют: $\Delta H^{\neq} = 37.3$ кДж/моль; $\Delta S^{\neq} = 215$ Дж/(моль·К). Полученные значения энтальпии активации указывает на энергетические затраты, необходимые для диффузии ацилирующего агента к гидроксилам лигнина и образования переходного комплекса. Исходя из полученного значения энтропии активации, можно предположить, что происходит быстрое разрушение активированного комплекса с переходом в продукты реакции [2].

Литература

1. А.В. Протопопов, В.В. Коньшин. *Ползуновский вестн*. **2010**, (*3*), 225-228.
2. А.В. Протопопов, В.В. Коньшин, М.М. Чемерис. *Ползуновский вестн.* **2006**, (*2*), 129-131.
3. А.В.Протопопов, С.А.Бобровская, А.В.Ворошилова, М.В.Клевцова. *Ползуновский вестн*. **2016**, (*2*), 171-176.

УЛЬТРАДИСПЕРСНЫЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ МИКРОФИБРИЛЛЯРНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

С.М. Киченин, К.С. Фадеева, О.К. Нугманов, Т.Р. Дебердеев

Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия
420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса 68
E-mail: kichenin@bk.ru

В последние годы отечественная промышленность все чаще сталкивается с проблемой, связанной с отсутствием собственной сырьевой базы хлопковой целлюлозы и значительное сокращение объемов выпуска древесной целлюлозы. Данную проблему можно решить путем использования в качестве целлюлоз содержащего сырья (ЦСМ) соломы травянистых растений. Кроме того, в РФ отсутствует промышленно освоенные специализированные технологии получения целлюлозы из альтернативного (недревесного сырья). Разработки в данном направлении в ФГБОУ ВО «КНИТУ» вышли за рамки лабораторных исследований и опробованы на опытной пилотной установке, подобраны технологические условия и варианты оборудования для непрерывного ведения процесса.

В ходе выполнения НИОКР разработана оригинальная импортозамещающая, экологически безопасная технология получения целлюлозы непосредственно из соломенного сырья (СС) лубяных, злаковых и крестоцветных культур. На основной стадии делигнификации СС используются непрерывно-действующие термомеханохимические активаторы (ТМХА) экструзионного типа. Сущность ТМХА заключается в делигнификации СС, удаления древесной части стебля (костры), спутников целлюлозы, измельчения и фибриллизации целлюлозного волокна [1,2].

В научно-технологическом парке ФГБОУ ВО «КНИТУ» (АО «Технополис «Химград» г. Казань) выпущены малые опытные партии дисперсной, ультрадисперсной (микрофибриллярной) и наноцеллюлозы общей массой 0,8 т. непосредственно из СС с минимальным содержанием лигнина до 0.1-0.3%

Гранулометрический состав:

Дисперсная (до 1 мм);

Ультрадисперсная (от 10 до 500 мкм);

Наноцеллюлоза (от 20 до 200 нм.).

Физико-химические показатели целлюлозы.

Наименование показателя целлюлозы из:	Хлопка	Льна	Рапса	Камыша	Древесины
1. Массовая доля α-целлюлозы, %	96 - 99	94-96	90-94	90-93	92-94
2. Динамическая вязкость, мПа*с	15-650	15-170	15-110	10-100	30-70
3. Массовая доля золы, %	0.1-0.3	0.1-0.3	0.2-0.9	0.2-1	0.2-1.5
4. Смачиваемость, г	130-150	140	100	120	-

Области применения:

1. Министерство промышленности и торговли: Сырье для производства коллоксилинов, пироксилинов, лаков, красок, порохов и твердых ракетных топлив, электроники, конструкционных материалов.

3. Предприятия и фирмы по переработке пластмасс: Композиты на основе порошковой

целлюлозы. Используются при получении термореактивных материалов на основе пластмасс.

2. Специальное назначение: бронежилеты и каски, экзоскелеты, гибкие прозрачные экраны мониторов, небьющиеся прозрачные и гибкие корпуса и т.д.

Пищевая промышленность: низкокалорийные хлебо-булочные и кондитерские изделия;

Медицина и фармацея: косметические препараты, санитарные салфетки, наполнители лекарственных препаратов, присыпки, производство частей человеческого скелета (3D-печать), производство зубных имплантов (3D-печать);

Химическая промышленность: загустители, керамика, сорбенты, резина и полиуретаны, сварочные электроды, получение пористых материалов, битумные термостойкие покрытия, получение эфиров, биоразлагаемых полимерных композиционных материалов, экологически чистые гелиевые «чернила» для 3D-принтеров и т.д.;

Функциональное назначение – использование биоразлагаемых полимерных материалов и снижение себестоимости сырья для изготовления различных изделий промышленного и бытового назначения. Замена углеродных нанотрубок на наноцеллюлозу

4. Дорожно-строительные организации: добавки-стабилизаторы для армирования дорожного битума и предотвращение проникновения воды в ЩМА (увеличение срока безремонтной эксплуатации дорожного покрытия в 3-4 раза).

5. Нефтедобывающие компании: Порошковые композиции, используемые при проведении работ по ПНП (повышение нефтеотдачи пластов), создание буровых растворов.

Результатом работы является выпуск опытных партий целлюлозы различного назначения из недревесного сырья. Освоение непрерывного промышленного производства получения целлюлозы в виде папки и запуск в постоянную эксплуатацию.

Литература

1. О.К.Нугманов., Н.П.Григорьева, Н.И.Гайнулин, Н.А.Лебедев. *Пат. РФ* № 237843 (2010). Бюл. Изобр. 2010, № 1.
2. И.А.Тарчевский, Г.Н.Марченко, А.Л.Курсанов *Биосинтез и структура целлюлозы.* Изд-во "Наука", 1985. 278 с.

ВЛИЯНИЕ АГРЕГАЦИИ И КООРДИНАЦИОННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ХЛОРОФИЛЛА

И.В. Клименко[1], А.В. Лобанов[2]

[1]Институт биохимической физики Российской академии наук, Москва, Россия
119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4. inna@deom.chph.ras.ru
[1]Институт химической физики Российской академии наук, Москва, Россия
119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4. avlobanov@mail.ru

Известно, что хлорофилл в фотосинтетическом аппарате представлен одиночными молекулами, димерами и мультимерами, встроенными в белково-липидный матрикс. Фотохимические особенности такой структурной организации во многом установлены, но сохраняется ряд вопросов, – например, возможность образования синглетного кислорода.

Произведено сопоставление спектральных параметров хлорофилла *a* (MgChl) в гомологических рядах органических растворителей различной природы (алканов, спиртов, простых и сложных эфиров, кетонов, аминов, хлоралканов). Установлены зависимости между рассчитанными спектральными параметрами и основными характеристиками растворителя (при неспецифической сольватации) для различных классов органических соединений. Произведено сравнение фотофизических свойств MgChl в мицеллярных растворах ПАВ (катионных, анионных и неионогенных), растворах полиэлектролитов и биомакромолекул. Обнаружены различия в спектрах MgChl в мицеллярных растворах катионного ЦТАБ в зависимости от природы растворителя. Показана независимость положения максимумов поглощения MgChl от присутствия донорных молекул нуклеофилов (потенциальных лигандов) в водных растворах.

Экспериментами в широком ряду растворителей и гетерогенных систем *in vitro* нами подтверждено, что молекулярные ассоциаты $(MgChl)_n$ не фотосенсибилизируют генерацию $^1O_2$ в силу триплет-триплетной аннигиляции, тогда как мономерный MgChl эту способность сохраняет. При этом возбужденное состояние в ассоциатах $(MgChl)_n$ имеет синглетную природу, что благоприятствует термодинамике электронного транспорта. Агрегация MgChl *in vitro* приводит к дополнительному отрицательному сдвигу редокс-потенциалов в основном и возбужденном состояниях вплоть до значений, характерных для P_{680} и P_{700}. Как MgChl, так и $(MgChl)_n$ поддерживают фотоиндуцированное образование H_2O_2 в воде, по механизму триплет-триплетного переноса энергии с образованием $^1O_2$ и через перенос электрона соответственно [1]. Считается, что молекулы MgChl координированы остатками гистидинов (H), расположенных в α-спиральных участках белкового окружения. Нами показано, что координация H понижает значение уровня T_1 до 0.82 эВ, что делает невозможным генерацию $^1O_2$. Таким образом, что агрегация MgChl и координация H предотвращают образование $^1O_2$ в норме [2]. Рассчитаны значения энергии взаимодействия кислорода в основном и возбужденных состояниях с возбужденными и невозбужденным MgChl. Оценена величина энергии активации образования и распада кислородных комплексов. Рассчитаны излучательные электрические дипольные моменты 0–0 разрешенных S–S, T–T и запрещенных по спину S–T переходов с учетом спин-орбитального взаимодействия.

Работа выполнена при финансировании грантом РФФИ № 12-03-01081-а, программой Президиума РАН № 28, проектом МНТЦ № 3910 и Ведущей научной школой (грант № 6605.2012.3).

Литература

1. А.В.Лобанов, Г.Г.Комиссаров. *Биофизика*. **2013,** *58* (1), 64-69.
2. Г.И.Кобзев, А.В.Лобанов, К.С.Давыдов. *Изв. АН. Сер. хим*. **2013**, (6), 1442-1448.

КАРБОКСАМИДЫ АЛКАЛОИДА ДИГИДРОТАЛЬСИМИНА И ИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

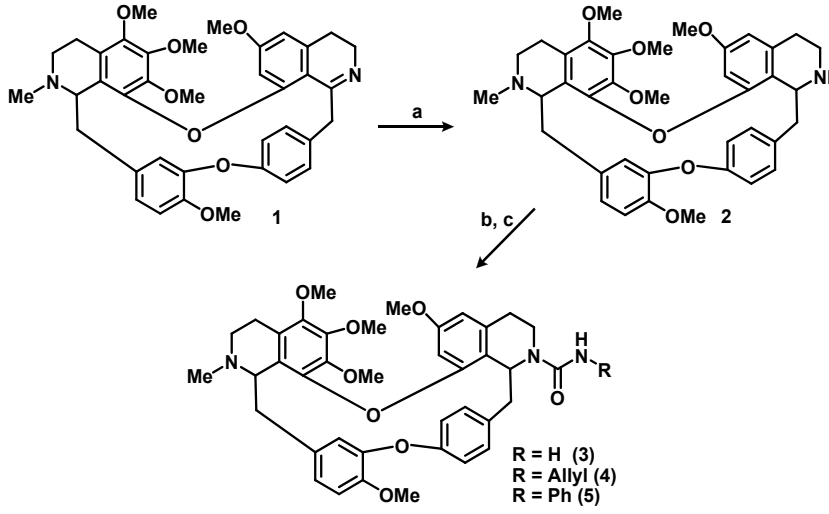
А.В. Ковальская[1], П.Р. Петрова[1], И.А.Положенцева[2], А.Н. Лобов[1], Л.Ф. Зайнуллина[3], В.И. Виноградова[4], Ю.В. Вахитова[3], И.П. Цыпышева[1]

[1]ФГБУН Уфимский институт химии РАН, 450054, Россия, г. Уфа, проспект Октября, д. 71.
[2]ФГБУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа
[3]ФГБУН Институт биохимии и генетики УНЦ РАН, Уфа
[4]Институт химии растительных веществ АН РУз, Узбекистан, Ташкент
E-mail: alenaminilbaeva@rambler.ru

Изохинолиновые алкалоиды растений семейства лютиковых (*Ranunculaceae)*, в том числе растений рода *Thalictrum* (василистник), обладают широким спектром биологической активности [1-2]. Некоторых из них, например, дибензилизохинолиновые алкалоиды *Th. faberi*, *Th. sessile*, *Th. rugosum* проявляют выраженные цитотоксические свойства [3].

С целью поиска новых терапевтических индикаций для производных дибензилизохинолиновых алкалоидов нами предприняты химические трансформации алкалоида тальсимина (**1**0, выделенного из *Th. simplex* (образец предоставлен нашими коллегами из ИХРВ АН РУз, Ташкент, Узбекистан) и проведена первичная оценка их цитотоксических свойств.

Так, борогидридным восстановлением ненасыщенной связи C=N тальсимина (**1**) получен дигидротальсимин (**2**) с выходом 89%. Введение в молекулу дигидротальсимина (**2**) карбоксамидного фрагмента осуществили двумя способами: кипячением с избытком мочевины в толуоле, приводящем к мочевине (**3**), замещенные мочевины (**4**) и (**5**) получены взаимодействием (**2**) с изоцианатами в бензоле (схема 1).



Реагенты и условия: a) $NaBH_4$, MeOH; b) $(NH_2)_2CO$, толуол, 110 °C (для 3); c) RNCO, бензол, 20 °C (для 4 и 5).

Схема 1.

Соединения (**3**-**5**) получены с количественными выходами. Строение соединений (**2**-**5**) установлено на основании данных ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Оценку цитотоксических свойств синтезированных веществ проводили с помощью

MTT-теста (Invitrogen, США). Для этого клетки линии HEK293 (условно-нормальные клетки эмбриональной почки человека; Российская коллекция клеточных культур, Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург) рассаживали (2×10^4 клеток на лунку) в 96-луночные планшеты в 100 мкл среды культивирования (DMEM (Биолот, Россия), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma, США), 2 mM L-глутамина, 50 мкг/мл гентамицина сульфата (ПанЭко, Россия)).

Вещества добавляли через 24 ч после посева и инкубировали 48 часов. За 4 часа до окончания времени инкубации с веществами добавляли 12 мМ реагента MTT (1/10 от объема культуральной среды), после чего отбирали среду и добавляли по 50 мкл 100% DMSO в каждую лунку.

Абсорбцию измеряли через 10 минут при длине волны 540 нм, используя мультипланшетный анализатор EnSpire® Multimode Plate Readers 2300 (Perkin Elmer, США). Находили среднее арифметическое значений уровня адсорбции для каждой концентрации веществ. Процент метаболической активности рассчитывали по отношению к контролю (0.1% ДМСО), который принимали за 100 %. Вычисление значения IC_{50}, характеризующего параметры цитотоксичности (концентрация соединения, необходимая для 50 % ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*), проводили в программе GraphPad Prism v.5.0 (GraphPad Software Inc., USA).

Согласно полученным результатам (таблица 1) существенный цитотоксический эффект в отношении клеточной линии HEK293 обнаружен только у исходного дигидротальсимина (**2**), значение его IC_{50} составляет 12.12 ± 0.32 мкМ. Введение карбоксамидных групп в молекулу алкалоида (**2**) привело к заметному снижению цитотоксичности производных(**3**-**5**) в отношении используемой клеточной линии; значения IC_{50} в этих случаях превышали 100 мкМ.

Таблица 1. Цитотоксические характеристики **2**-**5** в отношении условно нормальной клеточной линии HEK293.

Соединение	**R**	**IC_{50}*, мкМ**
2	-	12.12±0.32
3	H	>300
4	All	>300
5	Ph	>100

*Данные, полученные в 3-х независимых экспериментах, представлены в виде среднего арифметического значения IC_{50} ± стандартное отклонение.

Изменение цитоксических характеристик производных (**3**-**5**), полученных введением карбоксамидных фрагментов в молекулу дигидротальсимина (**2**), является, предположительно, следствием возникновения эффекта тканеспецифичности действия (эффект может проявиться в отношении клеточных линий другого генеза, в том числе и опухолевого происхождения).

Литература

1. T.Aniszewski. *Alkaloids: Chemistry, Biology, Ecology, and Applications*, Elsevier, **2015**. 496 p.
2. J.-P.Xu. *Cancer Inhibitors from Chinese Natural Medicines*, CRC Press, **2016**, 787 p.
3. R.M.P'Rez Guti'rrez. *Handbook of Compounds with Cytotoxic Activity Isolated from Plants*, Nova Publishers, **2007**. 653 p.

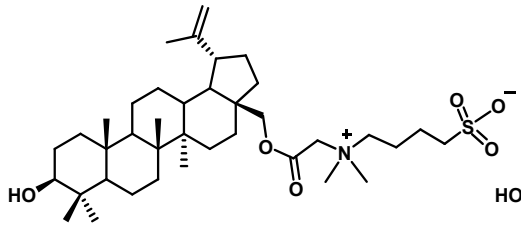
С-28-СУЛЬФОБЕТАИН НА ОСНОВЕ БЕТУЛИНА – НОВОЕ ПРОИЗВОДНОЕ В РЯДУ ЛУПАНОВЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ СО СВОЙСТВАМИ ГЕЛЕОБРАЗУЮЩЕГО АГЕНТА

Н.Г. Комиссарова[1], С.Н. Дубовицкий[1], О.В. Шитикова[1], А.В. Орлов[1], Р.Р. Гарафутдинов[2], М.Ф. Имаев[3], Г.З. Калимуллина[4], В.Х. Сингизова[4], М.С. Юнусов[1]

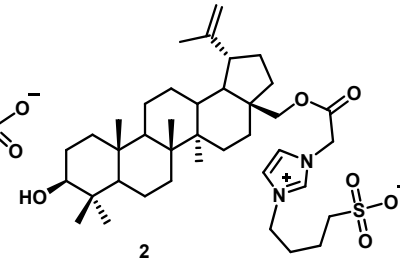
[1]Уфимский Институт химии РАН, Уфа, Россия
450054, Россия, г. Уфа, проспект Октября, д. 71
[2]Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия
450054, Россия, г. Уфа, проспект Октября, д. 71
[3]Институт проблем сверхпластичности металлов РАН, Уфа, Россия
450001, Россия, г. Уфа, ул. Степана Халтурина, д. 39
[4]ООО «РН-УфаНИПИнефть», Уфа, Россия. 450103, Россия, г. Уфа, ул. Бехтерева, д. 3/1
ngkom@anrb.ru

Изучение гелеобразующих свойств природных соединений, в том числе пентациклических тритерпеноидов лупанового ряда и их синтетических производных, в последние годы становится областью повышенного интереса, так как открывает новые возможности их использования в медицине [1, 2].

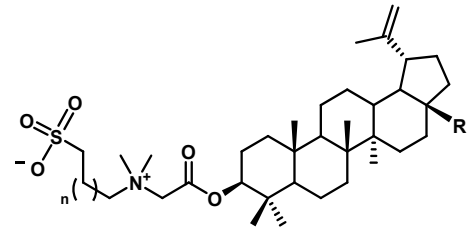
Нами синтезированы сульфобетаины лупановых тритерпеноидов (**1-3**) [3,4], среди которых обнаружено соединение (1), способное в концентрации 0.2% образовывать гели в смесях вода-ДМСО/AcOH/HCOOH (1:1). Микроструктура геля, представляет собой сетку, состоящую из волокон (d < 60 нм) и жгутов различного диаметра ($d \leq$ 500 нм) (рис. 1). Реологические характеристики геля, полученного в ДМСО-H_2O, свидетельствуют о его неньютоновских свойствах (зависимость вязкости от напряжения сдвига, наличие предельного напряжения сдвига, тиксотропности). Проведенные исследования могут служить одним из направлений создания гелевых систем медицинского назначения на платформе вторичных метаболитов.



1



2



3: R = CH_2OH,C(O)OH, n = 1, n = 2

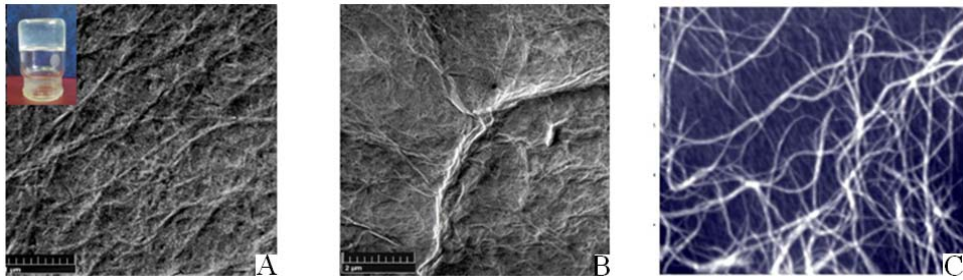


Рис. 1. A, B: SEM-изображение ксерогеля, полученного из (1) в ДМСО-H_2O, 1 : 1; C: AFM-изображение пленки высушенного раствора (1) в EtOH-H_2O, 1 : 1

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президиума РАН № 8.

Литература

1. B.G.Bag, R.Majumdar. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1-34.
2. U.Bildziukevich, E.Kaletová, D.Šaman, E.Sievänen, E.T. Kolehmainen, M.Šlouf, Z.Wimmer. *Steroids*. **2017**, *117*, 90-96.
3. С.Н.Дубовицкий, Н.Г.Комиссарова, О.В.Шитикова, Л.В.Спирихин, Д.В.Хасанова, Л.Ф. Зайнуллина, М.Ф.Абдуллин, Ю.В.Вахитова, М.С.Юнусов. *Изв. АН. Серия хим.* **2015**, (6), 1335-1340.
4. Н.Г.Комиссарова, С.Н.Дубовицкий, А.В.Орлов, О.В.Шитикова, М.Ф.Абдуллин, Л.В. Спирихин, М.С.Юнусов. *Хим. природ. соед*. **2015**, *51* (4), 640-644.

СОСТАВ ЛЕТУЧИХ ВЕЩЕСТВ СПИРТОВОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ ПЛОДОВ *VITEX AGNUS CASTUS L.*

Я.Ф. Копытько

ФГБНУ Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений
Москва 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7 стр.1
yanina@kopytko.ru

Прутняк обыкновенный (*Vitex agnus castus L.*, сем. *Lamiaceae*), многолетний кустарник, родом из Средиземноморья, распространен в Южной Европе и Азии. Культивируется во многих странах как пряное и декоративное растение. Плоды прутняка обыкновенного издревле используются для лечения женских болезней, включая расстройства менструального цикла (аменорея, дисменорея), предменструальный синдром, недостаточность лютеиновой фазы, гиперпролактинемию, бесплодие, нарушенную лактацию, масталгию, климактерические расстройства и др. [1,2]. Экстракты и эфирное масло семян Vitex agnus castus оказывают противораковое действие [3], проявляют репеллентные и акарицидные свойства, особенно против клещей *Ixodes ricinus* и *Rhipicephalus sanguineus* [4, 5]. Эфирное масло обладает фунгицидной активностью против грибков *Candida albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. famata* и *C. tropicalis* [6], *Trichophyton mentagrophytes*, *T. Rubrum*, *Microsporum canis*, *M. gypseum* и *Epidermophyton floccosum* [7].

Лекарственное растительное сырье прутняка обыкновенного содержит фенольные вещества (3,4-дигидроксибензойную и п-гидроксибензойную кислоты, витексин, изовитексин, кастицин, агнузид, апигенин, метилкемпферол, лютеолин, лютеолин-7-О-глюкозид, артеметин, аукубин, 5-гидроксикемпферол-3,6,7,4'-тетраметилэфир, метокситексилактон, витетрифолин D, лабдан-дитерпеновые алкалоиды витексилактамы B и C (9-α-гидрокси-13(14)-лабден-16,15-амид и 6-β-ацетокси-9-α-гидрокси-13(14)-лабден-15,16-амид соответственно), витексилактон, ротундифуран, 8-эпи-маноил оксид, спатуленол, 9-О-β-D-глюкозид цис-дигидро-дегидро-дикониферилового спирта, β-ситостерол, неолигнаны, глицерид [7], монотерпены, дитерпены и сесквитерпены [3, 8]. В семенах содержатся также фосфолипиды (лизофосфатидилхолин, фосфатидилинозит, фосфатидилэтаноламин), углеводороды, триглецириды, жирные кислоты (лауриновая, миристиновая, пальмитиновая, стеариновая, линолевая, линоленовая, арахидиновая, бегеновая, олеиновая), стерины [10].

Изучение методом ГЖХ-МС эфирного масла, полученного гидродистилляцией из разных частей растений, заготовленных в Бразилии, выявило наличие 47 веществ; 1,8-цинеол и β-(E)-фарнезен являются основными компонентами масла из листьев (17.6 и 13.6% соответственно) и плодов (17.5 и 15.4%, соответственно). β-(*E*)-Фарнезен (13.5%) и β-картофиллен (11.7%) превалируют в эфирном масле из цветков [4].

Основными компонентами эфирного масла плодов Vitex agnus castus родом из Марокко являются 1,8-цинеол (19.61%), сабинен (14.57%), α-пинен (9.76%), β-фарнезен (6.04%), β-кариофиллен оксид (5.83%) и β-кариофиллен (5.02%) [5].

В образце эфирного масла прутняка обыкновенного с о. Сардинии (Италия) найдены α-пинен, сабинен, 1,8-цинеол, α-терпинил ацетат, (E)-кариофиллен, (E)-β-фарнезен, бициклогермакрен, спатуленол и маноол [6].

Целью работы является исследование методом газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГЖХ-МС) состава летучих веществ водно-спиртового извлечения образца плодов прутняка обыкновенного (*Vitex agnus castus L.*) сбора 2016 г, заготовленных КФХ «Кубанский травник».

Плоды измельчали до размера частиц, проходящих через сито с отверстиями диаметром 1 мм, и настаивали с 70% спиртом в соотношении сырье-экстрагент 1 : 10 в течение 8 дней, затем извлечение фильтровали.

Анализ проводили с помощью хромато-масс-спектрометра Varian 450GC-220MS (США) с масс-анализатором типа «ионная ловушка».

Хроматографическое разделение компонентов пробы осуществляли на кварцевой капиллярной колонке FactorFOUR VF-5ms (30м×0,25 мм). Газ носитель – гелий с постоянной скоростью потока 1.0 мл/мин. В инжектор хроматографа при температуре 200°С (деление потока 5) вводят по 1 мкл пробы. Температурная программа колонки: 50°С – 5 мин, нагрев до 110°С со скоростью 5°С/мин, 110° – 2 мин, нагрев до 240°С со скоростью 20°С/мин, изотерма при 240 °С 30 мин.

Идентификацию разделенных компонентов проводили с использованием библиотеки масс-спектров NIST Version 2f и алгоритмов сравнения программного обеспечения Saturn (Varian). Количественную оценку осуществляли методом нормализации по площади пиков (полный ионный ток) идентифицированных соединений с использованием автоматической системы обработки.

В извлечении найдено 51 вещество, из которых идентифицировано 33. Основными идентифицированными компонентами пробы являются склареол (4.10%), цинеол (3.78%), линолевой кислоты этиловый эфир (2.86%), 5-(7а-изопропенил-4,5-диметилоктагидроинден-4-ил)-3-метилпент-2-ен-1-ол (2.06%), β-фелландрен (1.61%), сквален (1.49%), *н*-пропил-9,12-октадекадиеноат (1.37%), 15-метилгептадекановой кислоты этиловый эфир (1.26%), 4,8,13-дуватриен-1,3-диол (1.21%), α-терпинил ацетат (1.00%), (+)-виридифлорол (0.99%), биформен (0.75%), абиетатриен (0.75%), α-пинен (0.57%), вертициол (0.57%), (–)-спатуленол (0.55%), β-N-метилионон (0.51%), изофиллокладен (0.41%), β-фарнезен (0.36%), гермакрен B (0.35%), α-терпинеол (0.28%), β-терпинеол (0.25%), *цис*-сабинен гидрат (0.27%), аллоаромадендрен (0.26%), кариофиллен (0.22%), дигидроксантин (0.21%), α-гуржинен (0,19%), гермакрен D (0.14%).

Литература

1. C. Daniele, J.T. Coon, M.H. Pittler, E. Ernst. *Drug Saf*. **2005**, *28*, 319-332.
2. B.M. Dietz, A. Hajirahimkhan, T.L. Dunlap, J.L. Bolton. *Pharmacol. Rev*. **2016**, *68*, 1026-1073.
3. S.Li, S.Qiu, P.Yao, H.Sun, H.H.Fong, H.Zhang. *Evid. Based Compl. Alternat. Med.* **2013**, 432829.
4. H. Mehlhorn, G. Schmahl, J. Schmidt. *J. Parasitol Res*., **2005**, *95*, 363-365.
5. R.C. Neves, C.A. Camara. *An Acad Bras Cienc.,* **2016**, *88*, 1221-1233.
6. A. Asdadi, A. Hamdouch, A. Oukacha, R. Moutaj, S. Gharby, H. Harhar, M. El Hadek, B. Chebli, L.M. Idrissi Hassani. *J. Mycol. Med*. **2015**, *25*, 118-127.
7. B. Marongiu, A. Piras, S. Porcedda, D. Falconieri, M.J. Goncalves, L. Salgueiro, A. Maxia, R. Lai. *Nat. Prod. Res.* **2010**, *24*, 569-579.
8. S.N. Chen, J.B. Friesen, D. Webster, D. Nikolic, R.B. van Breemen, Z.J. Wang, H.H. Fong, N.R. Farnsworth, G.F. Pauli. *Fitoterapia.* **2011**, *82*, 528-533.
9. N. Oshima, S. Masada, R. Suzuki, K. Yagi, H. Matsufuji, E. Suenaga, Y. Takahashi, T. Yahagi, M. Watanabe, S. Yahara, O. Iida, N. Kawahara, T. Maruyama, Y. Goda, T. Hakamatsuka. *Planta Med*. **2016**, *82*, 147-153.
10. J.L. Yao, S.M. Fang, R. Liu, M.B. Oppong, E.W. Liu, G.W. Fan, H. Zhang. *Molecule*s. **2016**, *21*, E1179.
11. Б.Ю. Кикалишвили, Д.З. Зурабашвили, Ц. Сулаквелидзе, М. Маланиа, Д. Турабелидзе. *Мед. новости Грузии*. **2016**, *(256-257)*, 77-81.

СОПОСТАВЛЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ АНТОЦИАНОВ

Я.Ю. Кульченко, В.И. Дейнека

Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85
kulchenko.1992@mail.ru

Антоцианы отличаются от других соединений обширного класса флавоноидов не только высокой растворимостью в воде, но и существованием в водных растворах нескольких pH-зависимых форм, ряд из которых имеет окраску. Антиоксидантная активность флавоноидов, присущая и антоцианам, широко используется в офтальмологии – для приготовления препаратов на основе черники. А окрашенные в красный цвет с набором различных зависящих от вида источника оттенков антоцианы предлагаются на рынке в качестве натуральных пищевых красителей (E163 *i-iii*; *a-f*). Но способность антоцианов цветков сенполии (узамбарских фиалок) изменять окраску при изменении pH стала поводом для исследований, начатых Р. Бойлем, конечным результатом которых стали широко используемые в настоящее время индикаторные бумаги, изменяющие цвет при изменении pH. Другим примером изменения окраски может служить знаменитый тайский императорский чая, изначально имеющий интенсивный синий цвет (pH = 5.5), который при подкислении превращается в обычный для антоцианов – красный. Следовательно, в качестве пищевых красителей могут быть использованы антоцианы в нескольких различно окрашенных формах. при этом переход между ними осуществляется простым изменением pH.

Основная проблема в использовании антоциановых красителей – устойчивость по отношению к свету и к кислороду воздуха. Относительно более устойчивыми являются антоцианы в кислой – флавилиевой форме, и что они быстрее разрушаются в других формах. Но с другой стороны, разнообразная окраска цветков сохраняется даже при ярком солнечном освещении, т.е. существуют механизмы защиты антоцианов от разрушения.

В работе сопоставлено сохранение окраски нескольких форм антоцианов экстракта листьев пурпурного базилика (рис.1) при изменении pH от 1 до 10.

Рис. 1. Растворы антоцианов пурпурного базилика с различным pH.

Одну часть этих растворов оставляли на хранение в бытовом холодильнике (4°C), к другой части добавляли природную полимерную матрицу и полученную смесь лиофилизировали. В итоге были получены формы с окраской ярко красной, фиолетовой, синей и зеленой с различными оттенками. При этом оказалось, что лиофилизированные формы были достаточно стабильными – падения содержания антоцианов не наблюдали при хранении в холодильнике в течение 50 суток, тогда как в форме растворов в большинстве случаев антоцианы разрушались за сутки.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФЕРРОЦЕНИЛИДЕНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ЭСТРОНА

Д.В. Курилов[1], Н.Д. Зубарева[1], И.В.Заварзин[1], З.С. Клеменкова[2], И.А.Годовиков[2], А.М.Щербаков[3]

[1]ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, РФ, г. Москва, Ленинский просп., 47; e-mail: kur-dv@mail.ru
[2]ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, 119991, РФ, г. Москва, Вавилова ул., 28
[3]НИИ канцерогенеза, ФГБУ Российский онкологический НЦ им. Н.Н. Блохина РАН, 115230, РФ, г. Москва, Каширское ш., 24

Гормоны стероидной природы определяют у человека и животных половую дифференцировку в эмбриональной фазе онтогенеза, характер вторичных половых признаков, функциональную активность репродуктивной системы и формирование специфических поведенческих реакций; кроме того, они оказывают влияние на многие процессы промежуточного метаболизма и водно-солевой обмен, а также на состояние адаптационных систем организма. В частности, эстрон, как и другие эстрогенные препараты, применяют при гипофункции яичников и патологических состояниях с ней связанных.

Эстрогенные гормоны присущи не только животным организмам, но они найдены и в рас-тениях. Например, эстрон содержится в косточках плодов гранатового дерева (*Punica granatum* L., семейство – Дербенниковые (*Lythraceae*)) [1].

Данная исследовательская задача была сфокусирована на синтезе, изучении особенностей строения и *in vitro* биологической активности производного эстрона, в котором стероидный остов был бы связан с металлоорганическим фрагментом. В частности, в ряду веществ, проявляющих специфическую биологическую активность, несомненный интерес представляют соединения, содержащие ферроценильный структурный фрагмент. Как извест-но, таким производным присуще специфическое действие, направленное на стимуляцию и регуляцию процессов гемопоэза. Указанным фармакологическим свойством обладает, например, лекарственное средство «Ферроцерон» [2]. В рамках настоящей работы осуществлён синтез не описанного ранее в литературе 16-(*E*)-ферроценилиденового производного эстрона (**3**), которое получено посредством реак-ции конденсации Кляйзена-Шмидта эстрона (**1**) с ферроценкарбальдегидом (**2**) в присутствии *t*-BuOK в среде ДМФА при 20°C (схема 1).

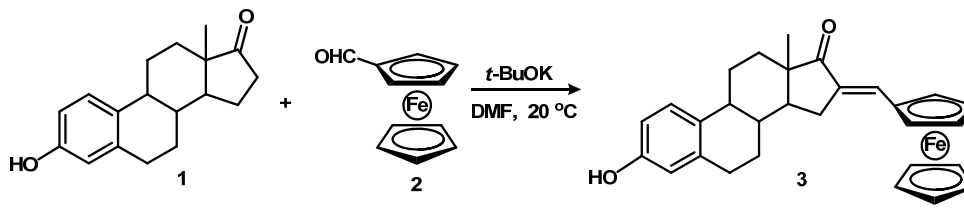


Схема 1.

Примечательно, что в процессе синтеза такого производного не требуется предваритель-ного введения защитной группы для гидроксильной функции фенольного типа в 3-м по-ложении. Продукт конденсации (**3**), который очищали хроматографированием на колонке с силикагелем при элюировании в системе растворителей дихлорметан – этилацетат (5 : 1, R_f = 0.73), получен с выходом 60%. 16-(*E*)-Ферроценилиденовое производное (**3**) охарактеризовано методами масс-спектроскопии, ЯМР ^{1}H, ^{13}C и ИКС, а также элементным анализом. Так, в ИК-спектре ферроценилиденового производного **3** – в отличие от исходного эстрона (**1**) – появляется интенсивная полоса валентных колебаний ν (C=C) двойной связи при 1616 см$^{-1}$ и полоса в области 3094 см$^{-1}$, которую можно отнести к валентному колебанию

ν (=C-H). Кроме того, в отличие от интенсивной узкой полосы валентных колебаний ν (C=O) с максимумом при 1719 $см^{-1}$ в исходном эстроне в спектре соединения (**3**) появляется уширенная полоса средней интенсивности в области 1698 $см^{-1}$, что, вероятно, связано с возникновением внутримолекулярной водородной связи =C-H···O=C между атомом водорода винильной группы и кислородом, локализованными соответственно в 16- и 17-ом положениях. Указанное обстоятельство согласуется с (*E*)-конфигурацией двойной связи в ферроценилиденовом производном (**3**).

Из данных спектра ЯМР 2D $^1H^1H$-NOESY (Bruker Avance-III-HD-500 МГц, f = 500.13 МГц для ядер ^1H) можно сделать вывод о взаимном расположении заместителей в 15-, 16- и 17-ом положениях. Так, винильный протон (δ 7.34 м.д.) в 16-ом положении имеет только один кросс-сигнал NOE (с отрицательной фазой, красный) в спектре, коррелирующий с сигналом α-протонов замещенного ферроценильного кольца (δ 4.60 м.д., рис. 1), и не имеет кросс-сигналов с протонами метиленовой группы в 15-ом положении. Сигнал α-протонов замещен-ного ферроценильного кольца имеет кросс-сигналы NOE (с отрицательной фазой, красные) с обоими протонами метиленовой группы в 15-ом положении (δ 2.83 и 2.94 м.д., рис. 2), что свидетельствует об их пространственной сближенности. Таким образом, эти данные показывают пространственную сближенность ферроценильной группы с метиленовой группой в 15-ом положении, что может быть только при условии (*E*)-конфигурации двойной связи ферроценилиденового фрагмента в 16-ом положении. Отсутствие взаимодействий между винильным протоном и протонами метиленовой группы в 15-ом положении также может являться подтверждением (*E*)-конфигурации рассматриваемой двойной связи.

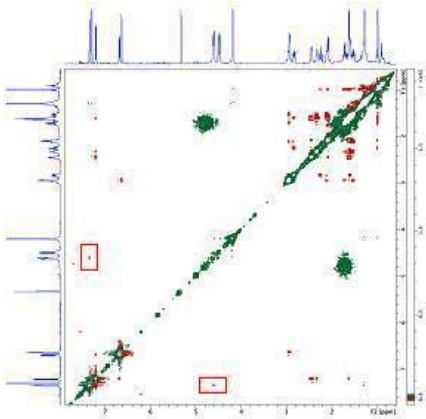


Рис.1. Спектр ЯМР 2D $^1H^1H$-NOESY соединения **3**

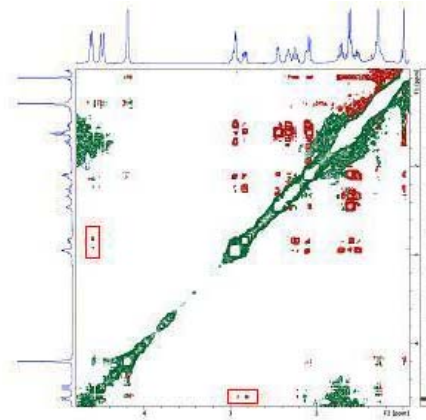


Рис.2. Спектр ЯМР 2D $^1H^1H$-NOESY соединения **3**

Биологическую активность оценивали на клетках трижды негативного рака молочной железы линии MDA-MB231. Клетки рассевали в 24-х луночный планшет в стандартных условиях и через 24 ч вносили соединение **KUR1** (**3**) в концентрациях от 3 до 50 мкМ. Анализ количества выживших клеток был выполнен с помощью МТТ теста, проведенного через 72 ч роста с соединением **3**. Исследуемое соединение вызывало гибель 15 и 46% клеток MDA-MB231 в концентрациях 25 и 50 мкМ соответственно.

Дальнейшие эксперименты будут направлены на поиск опухолевых клеток, проявляющих повышенную чувствительность к соединению **KUR1** (**3**).

Литература

1. Y.L.Kho, W.Jung, D.Kwon, J.H.Kim. *Food Sci. Biotechnol.* **2010**, *19* (3), 809.
2. А.Н.Несмеянов, Л.Г.Богомолова, И.Г.Андрианова, В.Д.Вильчевская, Н.С.Кочеткова. *Хим.-фарм. журн.* **1972**, *6* (4), 61.

ВЫДЕЛЕНИЕ СУММЫ ЭКДИСТЕРОИДОВ ИЗ СЕРПУХИ ВЕНЦЕНОСНОЙ

Д.В. Курилов, В.В. Русак, О.Р. Малышев, Н.Г. Колотыркина, И.В. Заварзин

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук,
119991, Россия, г. Москва, Ленинский просп., 47
kur-dv@mail.ru

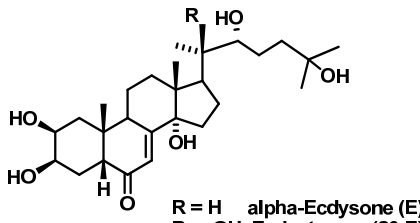
Экдистероиды представляют собой довольно большую группу близких по химическому строению полигидроксилированных стероидных соединений. Впервые экдистероид – α-экдизон (гормон линьки) – выделен из куколок тутового шелкопряда ещё в середине XX-го столетия [1]. Зооэкдистероиды играют важную роль в жизнедеятельности беспозвоночных. В частности, у членистоногих эти соединения выполняют роль гормонов, контролирующих периоды их онтогенеза – эмбриональный, постэмбриональный и размножение [2]. Сенсационным оказалось затем открытие экдистероидов и в растениях [3-5]. К настоящему времени экдистероиды обнаружены почти в двух сотнях видах растений. Однако биологическая функция экдистероидов в онтогенезе растений пока мало изучена. Ряд исследователей придерживается точки зрения о действии фитоэкдистероидов как регуляторов роста растений. Высказана гипотеза о появлении экдизоноподобных соединений в результате коэволюции двух могучих ветвей жизни – растительного и животного миров [6]. Экдистероиды можно использовать как для контроля за численностью популяций вредных насекомых, так и для развития полезных особей. Специальный интерес вызывает воздействие экдистероидов на млекопитающих. Эти соединения проявляют значительный анаболический эффект, а также общетонизирующее и адаптогенное воздействия [7-9].

В частности, в России масштабные исследования ресурсного потенциала экдистероид-содержащих растений, их биотехнологии, а также изучение фитоэкдистероидов современными аналитическими методами проводятся В.В. Володиным и сотр. [10-13].

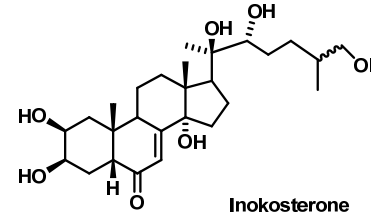
Данная работа посвящена изучению экдистероидов Серпухи венценосной (собранной и заготовленной на территории Алтайского края России в 2015 г). Серпуха венценосная (*Serratula coronata* L. сем. Сложноцветные/Астровые – *Compositae/Asteraceae*) – многолетнее травянистое (высотой 50-100 см) растение с крупными (2-3 см шириной) цветочными корзинками, расположенными на верхушках стеблей и концах боковых ветвей, образуя щитовидное соцветие. Время цветения – июль-август. Ареал распространения Серпухи венценосной – в южных районах европейской части России, в Сибири (кроме северных районов), на Дальнем Востоке, в Украине, в Казахстане, в Средней Азии, в Китае и Японии. Растёт на лугах, в степях, болотах и каменистых склонах. С лечебной целью используются стебли, листья и цветки растения.

В рамках настоящего исследования поставлена задача выделить из высушенного сырья Серпухи венценосной сумму экдистероидов и проанализировать их качественный и количественный состав. Высушенное измельчённое сырье Серпухи венценосной (стебли, листья и цветки) подвергали обработке кипящей дистиллированной водой (3-х кратно, 10 л на 1 кг сырья). Необходимо отметить, что экстракция экдистероидов из растительного материала водой имеет неоспоримое преимущество перед другими полярными растворителями (например, метанолом или 70%-ным водным этанолом). Указанное преимущество состоит в том, что при экстракции водой растительные пигменты липофильной природы (хлорофиллы, кароти-ноиды и т.п., являющиеся в данном случае балластными компонентами, существенно услож-няющими выделение и очистку суммы экдистероидов), переходят в водную среду в умерен-ном количестве. Последующее многократное промывание полученного водного экстракта хлороформом и реэкстракция *н*-бутанолом позволяет эффективно удалить из выделяемой смеси экдистероидов соответственно пигменты липофильной природы и смолообразные водорастворимые компоненты. Важно отметить, что в процессе промывания водной среды *н*-бутанолом (реэкстракция из водной среды) происходит хорошее разделение водной и органической фаз при исчерпывающей реэкстракции выделяемых экдистероидов в

смеси с остаточными количествами сопутствующих балластных компонентов (флавоноидов). Дальнейшую очистку смеси экдистероидов от компонентов флавоноидной природы осуществляли при пропускании объединённого раствора субстанции в *н*-бутаноле через слой Al_2O_3 (нейтральный, тип II по Брокманну). Выход очищенной суммы экдистероидов – 12 г (т.е. в пересчёте на исходную высушенную растительную массу (1 кг) это количество составляет 1.2%). Для анализа экдистероидов применена система ОФ-ВЭЖХ. Использовано следующее хроматографическое оборудование: насос – Waters 501; петлевой кран-дозатор – Rheodyne 7725, петля 10 мкл; детектор – Gilson 116 UV, λ=255 нм (аналитическая кювета); колонка – Waters Sunfire C18 размером 4.6 мм х 250 мм (заполненная частицами величиной 5 мкм). Условия хроматографического анализа: подвижная фаза – вода – ацетонитрил (75 : 25 по объёму) при 20°C; расход подвижной фазы 1 мл/мин. Для микропрепаративного выделения экдистероидов использована колонка Waters Sunfire C18 размером 19 мм х 250 мм (запол-ненная частицами величиной 10 мкм); петля 5 мл; насос – Waters 590; подвижная фаза – вода - ацетонитрил (85 : 15 по объёму); расход подвижной фазы 20 мл/мин. Идентификацию выделенных экдистероидов осуществляли на основании хроматографи-ческих данных, известных для стандартных соединений, а также при использовании методов масс-спектроскопии (MS EI (70 эВ) и MS ESI).



R = H alpha-Ecdysone (E)
R = OH Ecdysterone (20 E)



Inokosterone

Найдено, что мажорные компоненты, составляющие сумму экдистероидов, выделенных из Серпухи венценосной, следующие (относительное содержание, % / хроматографическое время удерживания, Т (мин)): 20-гидроксиэкдизон, или экдистерон (71.40 / 3.66); α-экдизон (10.07 / 13.15) и инокостерон (9.80 / 4.38). Неидентифицированные компоненты суммарно составили 8.73 %.

Литература

1. A. Butenandt, P. Karlson // *Z. Naturforsch*. **1954**, *9*, 389.
2. J. Koolman. *Zoolog. Sci.* **1990**, *7(4)*, 563.
3. K. Nakanishi, M. Koreeda, S. Sasaki, M.L. Chang, H.Y. Hsu. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1966**, *(24)*, 915.
4. M.N. Galbraith, D.H.S. Horn. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1966**, *(24)*, 905.
5. M.N. Galbraith, D.H.S. Horn. *Aust. J. Chem.,* **1969**, *22(5)*, 1045.
6. Н.К. Абубакиров. *Хим. природ. соед.* **1981**, *(6)*, 685.
7. T. Otaka, Z. Okui, M. Uchiama. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17(1)*, 75.
8. В.Н. Сыров, А.Г. Курмуков. *Фармакол. и токсикол.* **1976**, *39(5)*, 600.
9. В.Н. Сыров, А.Г. Курмуков. *Докл. АН УзССР*. **1977**, *(12)*, 27.
10. В.В. Володин, В.Г. Лукша, Л. Дайнен, В.В. Пунегов, Л.И. Алексеева, Н.А. Колегова, Ю.А. Тюкавин, А.И. Ребров. *Физиол. раст.* **1998**, *45(3)*, 378.
11. Н.А. Колегова, В.В. Володин. *Журн. аналит. хим.* **1999**, *54(12)*, 1285.
12. С.О. Володина, В.В. Володин, И.Ф. Чадин. *Изв. Самарского НЦ РАН,* **2010**, *12(1)*, 668.
13. *Фитоэкдистероиды.* Под ред. В.В. Володина. СПб., Наука, **2003**, 293 с.

СОСТАВ ЭКСТРАКТОВ ДРЕВЕСНОЙ ЗЕЛЕНИ

Н.А. Кутакова, А.В. Малков, В.Г. Татаринцева

Северный (Арктический) федеральный университет им. М.В. Ломоносова,
163007 г. Архангельск, наб. Сев. Двины, 17
n.kutakova@narfu.ru

Основной метод извлечения ценных компонентов из древесной зелени (ДЗ) – экстракционный. Этиловый спирт – универсальный растворитель, извлекает как органические вещества (водо- и жирорастворимые), в том числе биологически активные, так и минеральные компоненты.

Целью работы являлось сравнение состава спиртовых экстрактов ДЗ, полученных различными методами, по выходу экстрактивных веществ (ЭВ) и некоторых элементов.

Объектом исследования служила проба ДЗ ели европейской (*Picea abies*), отобранной в 2015 г. в 20 км от г. Архангельска, в зоне, исключающей вредное экологическое воздействие. Спиртовые экстракты получены методом настаивания на водяной бане с обратным холодильником (МН); дефлегмационным (Д) – в аппарате Сокслета, ультразвуковым методом (УЗ) – нагревание с обратным холодильником в ультразвуковой ванне; методом СВЧ-экстракции – в микроволновой печи (СВЧ) [1].

Выход ЭВ, рассчитанный по концентрации экстракта, составил от 25 до 28 % от а. с. с.; предпочтение какому-либо методу сделать не удалось. По групповому составу в экстрактах содержание нейтральных веществ и кислот примерно одинаковое, в составе нейтральных веществ преобладают неомыляемые.

Проведено групповое разделение липидов, содержащихся в спиртовых экстрактах, на нейтральные вещества, глико- и фосфолипиды путем последовательной обработки экстракта хлороформом, ацетоном и изопропиловым спиртом в колонке, заполненной гранулами силикагеля [1]. По результатам разделения фракция нейтральных липидов – доминирующая, ее содержание втрое выше, чем содержание фосфо- и гликолипидов, что соответствует литературным данным по анализу экстрактов сосновой ДЗ [2].

Для определения содержания макро- и микроэлементов в экстрактах использован метод рентгенофлуоресцентной спектроскопии полного внешнего отражения (РФА ПВО) на спектрометре S2 PICOFOX (Bruker Nano, Германия) в модификации с модулем высокой эффективности и автоматической загрузкой проб. Параметры измерения: материал прободержателя – кварцевое стекло, материал анода рентгеновской трубки – Mo, ускоряющее напряжение 50 кВ, ток 60 мкА, экспозиция 1200 с. Внутренний стандарт, раствор Ga в 90 %-м этаноле концентрацией 100 мкг/дм^3, объемом 100 мкл смешивали с экстрактом (50 мкл) и 50 мкл раствора стабилизатора (Triton X-100).

При анализе ДЗ ее навеску предварительно подвергали полному кислотному разложению в микроволновой печи Topwave (Analytik Jena, Germany) и аликвоту полученного раствора смешивали с раствором внутреннего стандарта. На прободержатель наносили 5 или 10 мкл подготовленной пробы и высушивали на нагревательной панели при температуре 65 °С в течение 300 с. Содержание элементов, в пересчете на исходную ДЗ, приведено в таблице.

Таким образом, метод РФА ПВО позволяет определять концентрации микроэлементов в этанольных растворах на уровне ppm. Степень извлечения элементов в спиртовых экстрактах ДЗ от исходного сырья составила от 0.03 (Mn) до 2.93 % (K), 9.20 (Cu) и 18.67 % (Br). Повышенная степень извлечения микроэлементов особенно ценна в связи с их влиянием на многие физиологические процессы. По содержанию Mn экстракты, полученные разными методами, практически равноценны. Содержание P, K, Rb в экстрактах, полученных методом настаивания, втрое больше, чем в УЗ- и СВЧ-экстрактах. Наибольшее извлечение Cu и Br показал СВЧ-метод, Zn – УЗ-метод. Сопоставляя с литературными данными [3], можно отметить повышенную концентрацию Mn в анализируемом образце ДЗ на фоне

пониженного содержания всех остальных элементов. Высокое остаточное содержание макро- и микроэлементов в отработанной ДЗ свидетельствует о возможности ее использования в качестве кормовой муки.

Таблица. Содержание макро- и микроэлементов в древесной зелени и ее экстрактах, мг/кг, и степень извлечения элементов, %.

Элемент	Древесная зелень	Массовая доля в экстрактах			Степень извлечения		
		МН	УЗ	СВЧ	МН	УЗ	СВЧ
P	$1.08 \cdot 10^3$	15.27	3.29	5.48	1.48	0.30	0.51
K	$2.58 \cdot 10^3$	75.19	24.04	28.65	2.93	0.93	1.11
Mn	$3.01 \cdot 10^3$	1.52	1.31	0.93	0.05	0.04	0.03
Fe	102.30	-	-	0.22	-	-	0.21
Cu	1.62	0.139	0.049	0.149	8.58	3.02	9.20
Zn	31.00	0.126	0.141	0.072	0.41	0.45	0.23
Br	0.30	0.044	0.049	0.056	14.67	16.33	18.67
Rb	2.80	0.108	0.032	0.025	3.86	1.14	0.89

Примечание: анализ выполнен в ЦКП «Арктика».

Литература

1. Н.А.Кутакова, Н.И.Богданович, С.Б.Селянина и др. *Лабораторный практикум по технологии биологически активных веществ и углеродных адсорбентов*: в 2 ч. Ч. 2. Анализ БАВ: Учебное пособие, Архангельск, САФУ. **2015**, 114 с.
2. О.И.Лебедева, Г.В.Тихомирова Сборник статей: *Изучение химического состава древесной зелени. Методические основы*. Рига, Зинатне, **1983**, 113 с.
3. С.М.Репях, Э.Д.Левин. *Кормовые добавки из древесной зелени*. М., Лесн. пром-сть, **1988**, 96 с.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИЗОТОПНОГО СОСТАВА УГЛЕРОДА КОРИЦЫ С ЦЕЛЬЮ УСТАНОВЛЕНИЯ ГЕОГРАФИЧЕСКОГО ИСТОЧНИКА ПРОИСХОЖДЕНИЯ СЫРЬЯ

И.В Лапко, Ю.Б. Аксенова, О.В. Кузнецова, В.Ф. Таранченко, С.В. Василевский, А.В. Аксенов, Е.А. Стекольщикова

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научный центр «Сигнал», ул. Большая Оленья, д. 8. г. Москва, 107014. Россия
i_lapko@mail.ru

Пряно-ароматические растения являются источниками лекарственного растительного сырья и считаются наиболее перспективными для дальнейшего использования в фармацевтической практике. К таким растениям относится корица. Лекарственные препараты и биологически активные добавки на основе экстрактов корицы применяются в разных странах. Ее фармакологическое действие подтверждено статьями в ведущих зарубежных фармакопеях, таких как Европейская, Британская, Испанская.

Корица способствует снижению холестерина, предотвращает появление тромбов в сосудах, понижает уровень сахара в крови, активизирует работу головного мозга, улучшает зрительную память, обладает выраженными противовирусным, антибактериальным и жаропонижающим свойствами [1-3]. Производят корицу из коры нескольких видов коричного дерева, в том числе *Cinnamomum zeylanicum* (корица цейлонская) и *Cinnamoum Cassia* (китайская корица или кассия). Цейлонскую корицу выращивают в субтропиках Индии и Цейлона, а в Южном Китае, Корее, Вьетнаме, Индонезии культивируют кассию.

Содержание активных компонентов, определяющих лечебное действие корицы, в зависимости от источника происхождения сырья существенно различается [4-5]. В эфирном масле корицы цейлонской содержится около 65-75 % коричного альдегида и около 10 % эвгенола, цинеола и фелландрена, а эфирное масло кассии на 90 % состоит из альдегида коричной кислоты. Кумарина в цейлонской корице – 0.017 г/кг, в китайской кассии – 0.31 г/кг, а в индонезийской – 2.15 г/кг. Известно, что соотношение компонентов лекарственного растительного сырья существенным образом сказывается на оказываемых фармакологических эффектах. Поэтому при разработке лекарственных средств важной является информация о месте происхождения коричного дерева. Таким образом, вопрос установления географического источника происхождения сырья для производства корицы, несомненно, является актуальным.

Одним из современных и перспективных методов для установления источника происхождения растительного сырья является изотопная масс-спектрометрия легких элементов (водорода/дейтерия, углерода, кислорода, азота, серы) [6].

Целью работы являлось установление изотопного состава углерода корицы для выявления географического источника происхождения сырья, используемого для ее изготовления.

Определение изотопных соотношений $^{13}C/^{12}C$ корицы проводили на изотопном масс-спектрометре Delta V Advantage, соединенном с элементным анализатором Flash 2000 посредством интерфейсного блока ConFlow IV. Характеристиками изотопного состава углерода корицы служили величины $\delta^{13}C$, выраженные в промилле (‰) и представляющие относительное отклонение измеренного отношения от величины условного международного стандарта. Для проверки правильности измерений использовали изотопный стандарт масла IAEA NBS-22 с известным изотопным составом $\delta^{13}C_{VPDB} = –29.77‰$.

В качестве объектов исследования использовали 18 образцов корицы различного происхождения (Индия, Китай, Индонезия), приобретенные в специализированных магазинах розничной сети.

Установлено, что значения показателей изотопного состава углерода $\delta^{13}C$ образцов *Cinnamomum zeylanicum*, источником происхождения сырья которых является Индия, находятся в интервале –28.32 ± 0.45 ‰, Cassia (Индонезия) – в интервале –29.12 ± 0.32 ‰, Cassia (Китай) – в интервале –26.63 ± 0.32 ‰.

Таким образом, выявленные интервалы показателей изотопного состава углерода $\delta^{13}C$ образцов в зависимости от географического источника происхождения сырья имеют некоторые отличия. Так индонезийская корица характеризуется в среднем более «легким» изотопным составом по сравнению с корицей из Цейлона и Китая. Данная особенность позволяет различить образцы корицы, полученные из сырьевых источников разного географического происхождения.

Литература

1. S.H.Kim, S.H.Hyun, S.Y.Choung. *J. Ethnopharmacol*. **2006**, *104*, 119-123.
2. A.Büyükbalci, S.N.El. *Plant Foods Hum. Nutr*. **2008**, *63* (1), 27-33.
3. V.Meena, S.N.Sree, P.D.V.Surya, A.A.Sumanjali. *Research. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2012**, *3*, 653-663.
4. J.Gruenwald, J.Freder, N.Armbruster. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2010**, *50*, 822-834.
5. Е.В.Ненелева, О.В.Увдокимова. *Фармация.* **2014**, *7*, 19-21.
6. А.Г.Талибова, А.Ю.Колеснов. *Мясн. технол.* **2010,** *3*, 52-56.

СКРИНИНГ И КОНСТРУИРОВАНИЕ АНТИГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЕКТИНОВЫХ СИСТЕМ

М.В. Лахтин[1], В.М. Лахтин[1], С.С. Афанасьев[1], В.А. Алешкин[1], В.Ф. Корсун[2]

[1]Институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, 125212, Россия, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, дом 10
[2]Институт фитотерапии, 117647, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, дом 123-А, к. 2
info@gabrich.com

Введение. Фитопрепараты характеризуются наличием спектра антигрибковых агентов, к которым относятся ароматические и другие гетероциклические низкомолекулярные соединения (в том числе гликозиды и антибиотикоподобные). Лектиновые системы, в свою очередь, характеризуются сродством как к соединениям с гидрофобными свойствами, так и к гликоконъюгатам (природным и синтетическим) с широким наборам активностей (лектины как носители, доставщики и дозировщики метабиотиков; метаболомбиотики интерактома человека с действием по принципу «сеть-на-сеть»). Цель – оценить мультифакторность антигрибкового (против дрожжеподобных грибов на примере кандид) действия фитолектинов (ФЛ) значимых для медицины растений.

Материалы и методы. Использовали очищенную смесь фитолектинов лапчатки белой и звездчатки средней фитоингредиента Эндокринола (Эвалар, Алтай) [1], Специфичность лектинов устанавливали в реакции ингибирования синтетическими полимерными гликоконъюгатами (www.lectinity.com) гемагглютинации сенсибилизированных гидролазами (трипсином или сиалидазой) эритроцитов человека А-группы крови человека. ФЛ характеризовались специфичностью к муцинам с экспонированными остатками N-ацетил-D-галактозамина (GalNAc). Контролями служили препараты кислых и щелочных лектинов пробиотических бактерий (ЛПБ) (лактобацилл [ЛЛ] и бифидобактерий [ЛБ] кишечника человека). ЛЛ и ЛБ характеризовались преимущественным сродством к муциновым или маннановым гликоконъюгатам, соответственно. Титры гемагглютинации лектинами составляли 2-8 мкг/мл. Антигрибковые (против дрожжеподобных грибов на примере штаммов белой кандиды *Candida albicans*, изолированных из кишечника пациентов, проходивших обследование в КДЦ при ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского) активности лектинов оценивали диск-диффузионным методом на агаре в чашках Петри с высеянными грибами в условиях пролонгированного стресса [2]. Картины лектиновых активностей в чашках с агаром фотографировали в проходящем свете.

Результаты. 1. Исследовали антигрибковые (против дрожжеподобных грибов на примере белой кандиды *Candida albicans*) активности очищенной смеси ФЛ. ФЛ проявляли спектр антигрибковых активностей. В сенсорной (периферической, приграничной, в секторе между периферическим диск-ФЛ и краем чашки) области коммуникационного тела гриба (КТГ) патогена располагались 3 субнишевые зоны полного лизиса антигрибковыми фитоагентами, визуально отличающиеся от картин действия ЛПБ в сходных субнишевых зонах. Указанные 3 зоны действия фитоагентов были разделены резистентными к агентам периметрическими поясами нелизированных колоний гриба. 2. Все картины антигрибкового действия различались по времени (ингибирование «прорастания» высеянного патогена, деструкция массива и его ранний и поздний/ отсроченный лизис), выраженности и локализации эффекта в субнишевых зонах КТГ патогена (приграничной и внутренней областях КТГ), в зависимости от типов локализованных в зонах сорбированных 5 лектиновых препаратов. Результаты указывали на различающиеся механизмы результирующей эффективности препаратов (4 механизма в случае препарата смеси ФЛ и 4 – для остальных четырех препаратов ЛПБ). Выявленные 4 субнишевые зоны в секторе лизиса массива *Candida albicans* в пределах общей секторной ниши КТГ в результате действия смеси ФЛ включали: 1-ю зону отсроченного позднего лизиса в центральной области КТГ (между центром и периферическим диском с ФЛ; с первоначально повышенными

многослойностью и степенью выживания КТГ); 3 зоны в периферической области КТГ, разделенные концентрическими периметрическими поясами резистентных к антигрибковым агентам колоний гриба. 2. Лизис гриба по времени снижался в ряду препаратов лектинов: кислые ЛБ (приграничная область КТГ) > ФЛ (приграничная область КТГ) > кислые ЛЛ (приграничная и внутренняя области КТГ) > щелочные ЛПБ (внутренняя область КТГ) > ФЛ (внутренняя область КТГ). Лизис гриба по площади снижался в ряду: ФЛ (внутренняя область КТГ)> щелочные ЛПБ (внутренняя область КТГ) > ФЛ (приграничная область КТГ) > кислые ЛБ (приграничная область КТГ) > кислые ЛЛ (приграничная КТГ). Установлен пространственно-временной антигрибковый синергизм ФЛ и ЛПБ в процессе отсроченного/ позднего лизиса гриба.

Выводы. Результаты указывают на то, что: 1. ФЛ, ЛПБ и их комплексы реализуют синергистический спектр антифунгальных активностей. Лектины выступают в роли носителей и высвободителей антифунгальных составляющих. 2. ФЛ имитируют суммарное антипатогенное действие ЛПБ (ЛЛ+ЛБ), проявляют антигрибковый синергизм с ЛПБ в сенсорной – приграничной области КТГ. 3. Визуальный метод регистрации антагонизма лектинов и дрожжеподобных грибов полезен для выявления антигрибковых составляющих в частично очищенных фитопрепаратах, антигрибкового синергизма препаратов, лектиновой характеристики субниш в рамках единой территориальной ниши грибкового патогена. 4. Метод перспективен для скрининга гетероциклических (терпеноидных, ароматических и других родственных) низкомолекулярных антигрибковых эффекторов. 5. Возможно прогнозирование пространственно-временных границ ниш и субниш КТГ, в зависимости от выбранной комбинации локально сорбированных антигрибковых агентов. 6. Результаты имеют диагностико-прогностическое значение и могут быть использованы для конструирования антипатогенных синергистических препаратов.

Литература

1. М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, С.С. Афанасьев, Н. Кахановская, Л.В. Пожалостина, В.Ф. Корсун. *Практич. фитотер.* **2009**, *(1)*, 5-12.М.В. Лахтин, В.М. Лахтин, В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев, Л.В. Пожалостина, В.В. Поспелова, В.Ф. Корсун. *Практич. фитотер.* **2010**, *(1)*, 5-11.

СОДЕРЖАНИЕ И СПЕКТР ФЛОРОТАННИНОВ В РАЗНЫХ ЗОНАХ ТАЛЛОМА БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ ПОР. FUCALES

В.С. Лемешева[1], К. Биркемайер[2], Е.Р. Тараховская[1]

[1]Санкт-Петербургский Государственный университет
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9
[2]Университет Лейпцига, Германия, Лейпциг, 04103, Линнештрассе, 3
st035098@student.spbu.ru

Флоротаннины – специфическая группа вторичных метаболитов бурых водорослей. Это полифенолы, образованные путем объединения различного количества молекул флороглюцинола (1,3,5-триоксибензола), который синтезируется в клетках водорослей через ацетат-малонатный (поликетидный) путь [1]. Разная степень полимеризации веществ приводит к образованию молекул от 126 Да до 650 кДа. В связи с разнообразием строения этих полимеров, их подразделяют на 6 классов по типу связи между молекулами мономера и наличию дополнительных ОН-групп [2]. Флоротаннины присутствуют в тканях водорослей в значительных количествах (до 25% сухой массы). Биологическая роль и спектр предполагаемых функций этих соединений включает в себя: участие в формировании клеточной стенки и адгезивного материала водорослей [3], предотвращение биообрастания макрофитов, обеспечение химической защиты от фитофагов [4], участие в системе нейтрализации оксидативного и цитотоксического эффектов ультрафиолетового излучения [5]. Несмотря на значительный интерес к этим веществам, как к потенциальным источникам биологически активных соединений, флоротаннины остаются пока одной из наименее изученных групп метаболитов водорослей.

Цель данного исследования состоит в определении количественного содержания растворимых и связанных с клеточной стенкой флоротаннинов, а также в изучении спектра полимеров в разных частях таллома трех бурых водорослей пор. *Fucales*. Мы считаем, что данный подход к изучению флоротаннинов поможет найти возможные взаимосвязи между строением, распределением и функциями этих веществ, что позволит не только внести вклад в решение фундаментальных вопросов физиологии бурых макрофитов, но и увеличить эффективность их промышленного использования. Объектами исследования послужили три водоросли, имеющие сходную морфологию, но занимающие разное положение на литорали: *Fucus serratus*, *Fucus vesiculosus* и *Pelvetia canaliculata*.

Определение содержания и спектра флоротаннинов проводили в четырех зонах таллома водорослей – в основании таллома (зона прикрепления к субстрату), центральной части, вегетативных апексах (зона роста) и рецептакулах (репродуктивные органы). Общее количество флоротаннинов измеряли спектрофотометрически с использованием реактива Фолина-Чокалтеу [6]. Были отдельно исследованы экстракты растворимых флоротаннинов (рис. 1А) и флоротаннинов клеточной стенки, выделенных методом щелочного гидролиза (рис. 1Б). Спектр флоротаннинов определяли при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (HPLC-MS) с использованием хроматографа Agilent 1100, сопряженного с масс-спектрометром Bruker Esquire 3000+.

Результаты определения общего содержания полифенолов показали, что распределение по таллому растворимых и связанных с клеточной стенкой флоротаннинов видо- и тканеспецифично. Например, рецептакулы содержали заметно меньшее количество растворимых полифенолов (5-8%), чем вегетативные ткани (до 25%), а максимальное содержание флоротаннинов было обнаружено в средней зоне таллома для *F. vesiculosus*, и в вегетативных верхушках для двух других видов. Флоротаннины, связанные с клеточной стенкой, имели иные закономерности распределения – их наибольшее количество у всех водорослей наблюдалось в базальной зоне таллома, а их общее содержание было в среднем на порядок ниже, чем растворимых. Результаты HPLC-MS-анализа показали, что все образцы содержали флоротаннины со степенью полимеризации (DP) от 3 до 50, по-видимому, принадлежащие к классам

фуколов и фукофлоретолов. Данные масс-спектрометрии позволили идентифицировать более 70 флоротаннинов. Фенолы с низкой молекулярной массой доминировали в *F. Vesiculosus*, а *P. canaliculata* имела максимальное относительное содержание более крупных молекул (DP > 11), что согласуется с литературными данными [7]. Таллом *F. serratus* считается наиболее анатомически и физиологически дифференцированным, что нашло отражение и в распределении разных групп флоротаннинов. У этой водоросли низкомолекулярные флортаннины (DP 3-6) были сконцентрированы в вегетативных апексах, что может указывать на их преимущественно антиоксидантные и УФ-защитные функции. Полифенолы с более высокой молекулярной массой более специфичны для средних и базальных зон таллома *F. serratus*, где они вероятно выполняют функцию химической защиты против фитофагов и эпифитов.

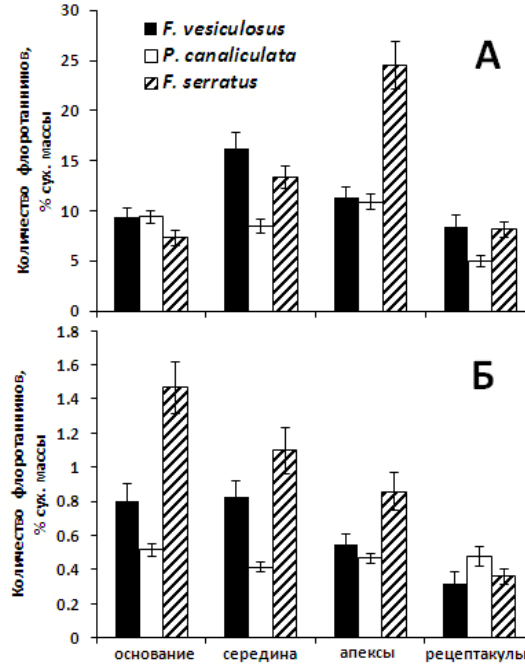


Рис. 1. Общее содержание растворимых (А) и связанных с клеточной стенкой (Б) флоротаннинов в разных зонах таллома водорослей.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 17-04-01331).

Литература

1. L. Meslet-Cladière, L. Delage, C. J.-J. Leroux, S. Goulitquer, C.Leblanc, E. Creis, E.A. Gall, V. Stiger-Pouvreau, M. Czjzek, P. Potin. *Plant Cell.* **2013**, *25*, 3089-3103.
2. J. Martinez, H. Castaneda. *J. Chromatogr. Sci.* **2013**, *51*, 825-838.
3. P. Potin, C. Leblanc. *Biological adhesives*, ed. A. M. Smith, J. A. Callow, **2006**, 105-124.
4. K. L. Van Alstyne. *J. Phycol.* **1999**, *35*, 483-492.
5. S. Parys, S. Kehraus, A. Krick, K. Glombitza, S. Carmeli, K. Klimo, C. Gerhäuser, G. M. König. *Phytochemistry*. **2010**, *71*, 221-229.
6. N. Cicco, M.T. Lanorte, M. Paraggio, M. Viggiano, V. Lattanzio. *Microchem. J.* **2009**, *91*, 107-110.
7. A.J. Steevensz, S.L. Mackinnon, R. Hankinson, C. Craft, S. Connan, D.B. Stengel, J. E. Melanson. *Phytochem. Anal.* **2012**, *23*, 547-553.

ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИЯ СЛОЖНОЭФИРНОЙ ГРУППЫ ЭКЗОЦИКЛА МЕТИЛФЕОФОРБИДА *a*

Н.В. Лопухова[1], Л.А. Тулаева[1], Д.В. Белых[2]

[1]Сыктывкарский Государственный университет им. Питирима Сорокина, Сыктывкар, Россия 167001, Россия, г. Сыктывкар, Октябрьский пр, д. 55.
[2]Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия 16700, Россия, г. Сыктывкар ул. Первомайская, д. 48
lopuhova2809@mail.ru

Производные хлорофилла являются перспективными исходными соединениями для синтеза лекарственных препаратов и биологически активных веществ. Метилфеофорбид *a* представляет собой одно из наиболее доступных и удобных исходныхвеществ в синтезе макрогетероциклических соединений. Известен метод синтеза 13(2)-эфиров метилфеофорбида *a*, заключающийся в действии различных спиртов на метилфеофорбид *a* при «активации» реагентом Мукаяма (CMPI) (кипячение в толуоле в присутствии DMAP) [1].По всей видимости, в этом случае происходит гидролиз сложноэфирной группы экзоцикла метилфеофорбида *a* следовыми количествами воды, содержащимися в растворителе, с последующей этерификацей образующейся карбоксильной группы при активации реагентом Мукаяма. Кроме того, авторам [2] удалось успешно осуществить аналогичную реакцию, заменив реагент Мукаяма на каталитические количества йода, однако роль йода в этой реакции авторы [2] никак не комментируют.

В настоящей работе нами было показано, что переэтерификация сложноэфирной группы экзоцикла метилфеофорбида *a* возможна действием избытка спирта при кипячении в толуоле, причем для успешного осуществления реакции требуется только наличие основания (DMAP) (рис. 1).

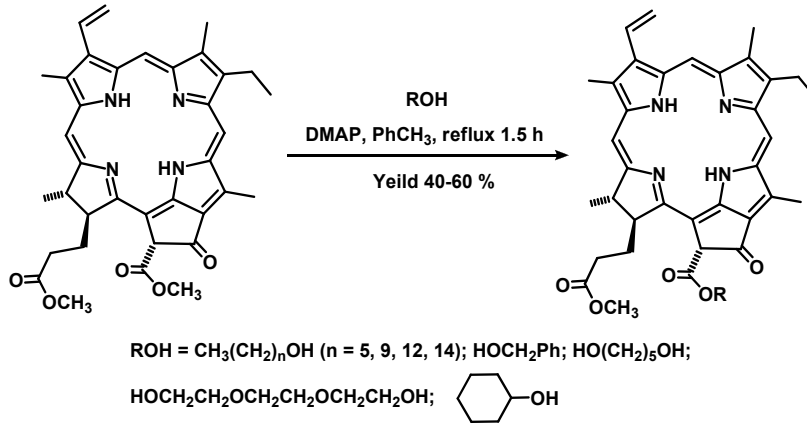


Рис. 1. Переэтерификация сложноэфирной группы экзоцикла метилфеофорбида *a* спиртами.

Переэтерификация происходит хемоселективно, сложноэфирная группа заместителя в положении 17 переэтерификации не подвергается. Большая реакционная способность сложноэфирной группы экзоцикла объясняется возможностью енолизации последнего с образованием внутримолекулярной водородной связи с участием енольного гидроксила и сложноэфироnй группы в положении 13(2). При этом происходит повышение частичного положительного заряда на карбонильном атоме углерода сложноэфиной группы, что и облегчает нуклеофильную атаку и, тем самым, повышает реакционную способность

сложноэфирной группы экзоцикла. DMAP катализирует енолизацию экзоцикла и, тем самым, способствует переэтерификации сложноэфирной группы экзоцикла.Этими же причинами, по всей видимости, объясняется и хемоселективное получение 13(2)-эфиров и при активации реагентом Мукаяма. Переэтерификация без активирующего агента хорошо идет при относительно большом избытке спиртов (выходы на уровне 50-60%).

Таким образом, при синтезе 13(2)-эфиров с доступными спиртами, которые могут быть добавлены в избытке в реакционную смесь, использовать «активацию» реагентом Мукаяма нет необходимости. В то же время, тех случаях, когда создать большой избыток невозможно, реакцию осуществить не удается и более подходящим является использование активации реагентом Мукаяма.

Литература

1. S.Shinoda, A.Osuka. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (28), 4945-4948.
2. I.O.Balashova, V.E.Pushkarev, V.I.Shestov, L.G.Tomilova, O.I.Koifman, G.V.Ponomarev. *Macroheterocycles*. **2015**, *8* (3), 233-238.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ СУХИХ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

П.Б. Лубсандоржиева[1], Т.Д. Даргаева[2]

[1] Институт общей и экспериментальной биологии Сибирского отделения Российской академии наук
670047, Улан-Удэ, Сахъяновой, 6, bpunsic@mail.ru
[2] Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений, 117216, Москва, ул. Грина, 7, стр.1, olster@mail.ru

При замене отваров и настоев из лекарственного растительного сырья (ЛРС) на экстракты сухие обеспечивается максимальный выход биологически активных веществ (БАВ), повышается фармакотерапевтический эффект, облегчается проблема дозировки и стандартизации препарата, удлиняется срок хранения субстанции и готового лекарственного средства. Растительный экстракт из ЛРС представляет собой многокомпонентную композицию сложного состава, который можно разделить на основное действующее вещество и сопутствующие ингредиенты. Сопутствующие, или минорные вещества можно назвать коэффекторами, поскольку они меняют не только физико-химические, но и биологические свойства основных действующих веществ при их совместном присутствии в экстракте. На процесс экстракции растительного сырья влияет много факторов: размер молекул извлекаемых веществ, температура процесса экстрагирования, размер измельченного сырья, плотность укладки сырья, природа растворителя, его вязкость и гидродинамические условия, продолжительность процесса по времени, наличие воздуха и воды в сырье и т. д.. Совместное содержание в экстракте термолабильных, хорошо растворимых в воде БАВ и гидрофобных, низко- и высокомолекулярных соединений, обладающих высокой биологической активностью, подразумевает поиск оптимального типа и концентрации экстрагента, температурного режима, позволяющих извлекать основные действующие вещества разной полярности из ЛРС.

Для создания комбинированных средств «Вентрофит» и «Эритрофит» были получены экстракты сухие из отдельных видов ЛРС (табл. 1). В состав противоязвенного средства «Вентрофит» включены (мас. ч.): цветков календулы экстракт сухой – 25; плодов боярышника экстракт сухой – 15; плодов шиповника экстракт сухой – 10; листьев подорожника экстракт сухой – 10; корней солодки экстракт сухой – 10; травы сушеницы экстракт сухой – 5; корней и корневищ девясила экстракт сухой – 5; плодов облепихи экстракт сухой – 5; плодов кориандра мелкоизмельченный порошок – 5.

В состав комбинированного средства «Эритрофит», обладающего гемостатическим и противоязвенным действием, входят (мас. ч): листьев крапивы двудомной экстракт сухой – 35, травы горца птичьего экстракт сухой – 30, травы тысячелистника обыкновенного экстракт сухой - 10, мелкоизмельченный порошок корневищ имбиря лекарственного – 20, мелкоизмельченный порошок коры коричника – 5.

В полученных экстрактах сухих из ЛРС определено содержание основных групп БАВ, установлено количественное содержание индикаторных веществ: глицирризиновой кислоты в солодки экстракте сухом, аскорбиновой кислоты в шиповника экстракте сухом, тифанеозида, нарциссина в календулы экстракте сухом; авикулярина, гиперозида в горца птичьего экстракте сухом, 1,3-дикофеилхинной и хлорогеновой кислоты в крапивы двудомной экстракте сухом, рутина, хлорогеновой и 3,5-дикофеилхинной кислот в тысячелистника обыкновенного экстракте сухом (ВЭЖХ).

На основе изучения химического состава полученных субстанций разработаны показатели их качества, обоснованы числовые показатели – нормы содержания действующих веществ, критерии подлинности – метод тонкослойной хроматографии на силикагеле и максимумы поглощения в УФ-спектре спиртовых растворов экстрактов сухих (табл. 1).

Таблица 1. Условия экстракции и нормы содержания действующих веществ в экстрактах сухих из лекарственного растительного сырья.

Экстрагент, соотношение фаз, степень измельчения, температура, кратность и время экстракции	Выход экстракта, %	УФ спектр, λ_{max}, нм	Нормы содержания веществ, не менее
	Цветки календулы лекарственной		
Спирт этиловый-80 % (I-II), 50 % (III-IV), 1:10, 1-2 мм, 18-20 °С, 4-кратно по 2 ч	27.0-30.0	226, 261 пл. 350 пл.	флавоноиды, в пересчете на рутин, 6.0 %
	Плоды шиповника		
Спирт этиловый 96 % (I-II), вода (III-IV), 1:10, 0,5 мм, 18-20 °С (I-II), 40 ± 2 °С (III-IV), 4 -кратно по 2 ч	27.0-30.0	220, 277	аскорбиновая к-та, 5.0 %
	Плоды боярышника		
Спирт этиловый 38-45 %, 1:20-1:21, 0,5 мм, 40±2 °С, 2-кратно по 6 ч	39.8-40.4	222, 278	флавоноиды, в пересчете на рутин, 0.5 %
	Листья подорожника большого		
Вода, 1:18-1:20, 3,0 мм, 95 ± 2 °С, 2-кратно по 1,5 ч	34.5-36.5	287, 330	полисахариды, 15.0 %
	Корни солодки голой		
Спирт этиловый 40-45 %, 1:14-1:15, 1,0-2,0 мм, 95 ± 2 °С, 2-кратно по 1 ч	21.2-22.5	212, 270 пл., 325	глицирризиновая кислота, 0.2 %
	Трава сушеницы топяной		
Спирт этиловый 40-45 %, 1:(10-12, 1,0-2,0 мм, 95 ± 2 °С, 2-кратно по 1 ч	18.0-18.8	215, 338	флавоноиды, в пересчете на лютеолин, 3.0 %
	Плоды облепихи крушиновидной		
Спирт этиловый 38-45 %, 1:10-1:12, 0,5 мм, 95 ± 2 °С, 3-кратно по 1 ч	39.7-41.5	239	каротиноиды-2,0 мг%, флавоноиды, в пересчете на рутин, 0.1%
	Корневища и корни девясила высокого		
Спирт этиловый 38-45 %, 1:20-1:22; 2 мм, 95 ± 2 °С, 2-кратно по 2 ч	52.3-59.8	325	полисахариды, 40.0 %
	Листья крапивы двудомной		
I-II: спирт этиловый 80 %, 1:14, 18-20° С, 2-кратно по 24 ч;	32.0-35.5	323	флавоноиды, в пересчете на рутин, не менее 1.0 %
III-IV: спирт этиловый 40 %, 1:14, 80°С, 2-кратно по 1 ч;	Трава горца птичьего		
V-VI: вода, 1:14, 100 °С, 2-кратно по по 0,5 ч	20.5-24.0	278, 350 пл	флавоноиды в пересчете на гиперозид, не менее 5.0 %
	Трава тысячелистника обыкновенного		
	29.5-31.5	270, 323 пл.	флавоноиды в пересчете на лютеолин, не менее 3.0 %

Таким образом, применение простого и доступного метода мацерации и ступенчатой последовательной экстракции ЛРС с варьированием типа и концентрации экстрагента, температурного режима позволяют получать экстракты сухие с высоким содержанием липофильных и гидрофильных БАВ, обеспечивающих фармакологический эффект комбинированных средств. Полученные экстракты сухие из ЛРС, стандартизованные по содержанию действующих веществ, можно использовать для разработки новых составов с заданными фармакологическими свойствами.

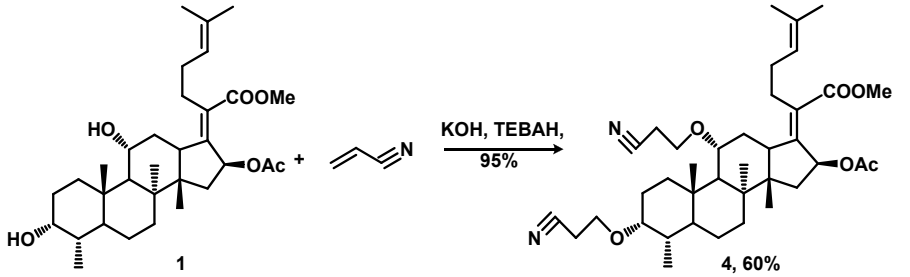
ЦИАНЭТИЛИРОВАНИЕ ТРИТЕРПЕНОИДОВ ФУЗИДАНОВОГО РЯДА

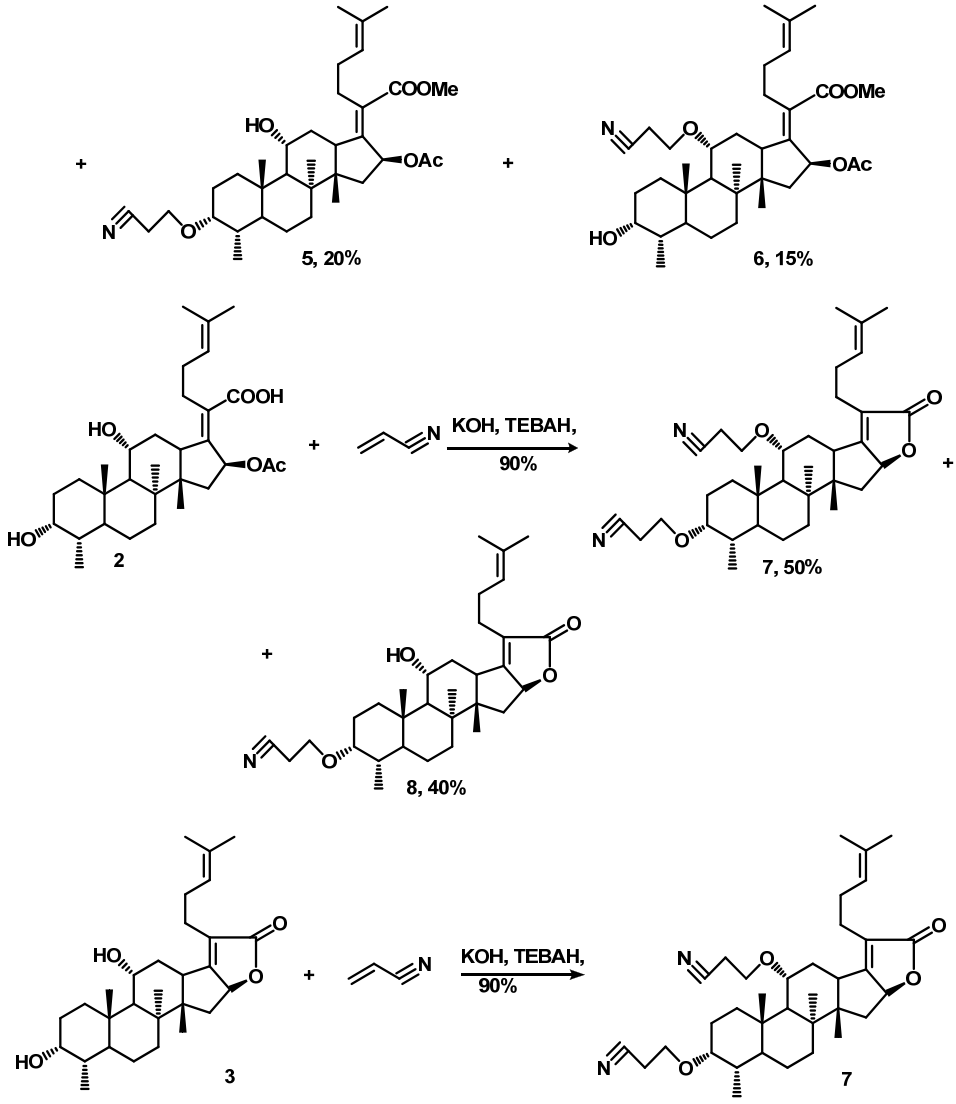
А.Г. Мамаев, Э.Р. Сулейманова, Д.Б. Нусратуллина, Е.В. Салимова, Е.В. Третьякова

Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук, Уфа, Россия
450075, Россия, г. Уфа, проспект Октября, 141
mamay922@gmail.com

Возникновение и распространение устойчивости патогенных микроорганизмов к антибиотикам представляет собой важнейшую проблему для современной науки и медицины [1], усугубляющуюся появлением полирезистентных бактерий, некоторые штаммы которых устойчивы ко всем доступным в настоящее время антибактериальным средствам [2, 3]. В связи с этим, весьма актуальной задачей является поиск новых идей и тактики создания противомикробных препаратов. Фузидовая кислота по химической структуре представляет собой тетрациклический тритерпеноид [4] и является единственным, используемым в клинической практике, представителем класса фузиданов – небольшого семейства природных антибиотиков. С другой стороны, известно, что распространенность нитрилсодержащих фармацевтических препаратов, таких как «Neratinib», «Anastrazole», «Verapamil» и многих других, а также продолжающиеся исследования потенциальных агентов в клинических условиях свидетельствуют о высокой биосовместимости нитрильной функции [5]. Следовательно, представляется актуальным получение и изучение антибактериальной активности новых производных тритерпеноидов фузиданового ряда, содержащих в своей структуре нитрильную группу.

Для синтеза нитрильных соединений нами была использована реакция цианэтилирования производных фузидовой кислоты действием акрилонитрила в присутствии щелочи и катализатора межфазного переноса в среде диоксана. Цианэтилирование метилового эфира фузидовой кислоты (**1**) протекает с полной конверсией исходного соединения и приводит к смеси ди- и монозамещенных производных (**4**), (**5**) и (**6**) с выходами 60, 20 и 15% соответственно. Аналогичные превращения фузидовой кислоты (**2**) сопровождаются процессом циклизации 16-ацетокси группы и карбоксильной функции, в результате которого образуется лактонный цикл. После разделения смеси с помощью колоночной хроматографии с выходами 50 и 40% выделили соединения (**7**) и (**8**). Попытки достичь селективного образования одного из продуктов путем варьирования количества акрилонитрила, времени проведения реакции, межфазного катализатора и подбора растворителя не привели к положительному результату. Цианэтилирование лактона фузидовой кислоты (**3**) протекает с высокой хемоселективностью. После очистки колоночной хроматографией было выделено ди-замещенное производное (**7**) с выходом 90%.





Литература

1. Kim Lewis. *Nature Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 371-387.
2. Boucher H. W. et al. *Clin. Infect. Dis.* **2009**, *48*, 1-12.
3. Higgins P. G., Dammhayn C., Hackel M. & Seifert H. *J. Antimicrob. Chemother.* **2010**, *65*, 233-238.
4. *Martindall The Extra Pharmacopoeia*. Ed by J.I.F.Reynolds. 31st Ed, London: Royal Pharm. Soc. **1996**, 233-235.
5. F.F. Fleming, L.Yao, P.C.Ravikumar, L.Funk, and B.C.Shook. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902-7917.

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ ЗАМЕСТИТЕЛЯ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИЗОБОРНИЛФЕНОЛОВ С ФОСФОЛИПИДАМИ ВНУТРЕННЕГО И ВНЕШНЕГО СЛОЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕМБРАН

К.М. Маракулина[1], Ю.К. Луканина [1], И.Ю. Чукичева[2], А.В. Кучин [2], Л.Н. Шишкина[1]

[1]ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334, г. Москва, ул. Косыгина 4, +7(495)9397186
[2]ФГБУН Институт Химии Коми научного центра Уральского отделения РАН РФ, Республика Коми, Сыктывкар, Первомайская, 48, +7 (8212) 21-84-77
shishkina@sky.chph.ras.ru

Как было ранее показано, структура *орто*-заместителя влияет и на ингибирующую активность фенольных антиоксидантов (АО), и на их способность взаимодействовать с фосфатидилхолином в неполярном растворителе [1]. Поэтому целью работы было изучить влияние полярности среды на способность ИБФ, содержащих *трет.*бутильный заместитель в *о*- и *п*-положении относительно ОН-группы, взаимодействовать с фосфолипидами внешнего и внутреннего слоев биологических мембран.

В работе были исследованы 4-метил-2-*трет*.бутил-6-изоборнилфенол (**1**); 2,4-ди(*трет*-бутил)-6-изоборнилфенол (**2**); 2,4-диметил-6-изоборнилфенол (**3**). В качестве источников фосфолипидов были использованы *L*-α-фосфатидилэтаноламин (Sigma) (PE) и L-α-фосфатидилхолин (Sigma) (PC), в которых доля основной фракции по данным ТСХ составляла 79% и 90% соответственно. Известно, что фосфатидилхолин преимущественно локализуется во внешнем слое биологических мембран, а фосфатидилэтаноламин – во внутреннем.

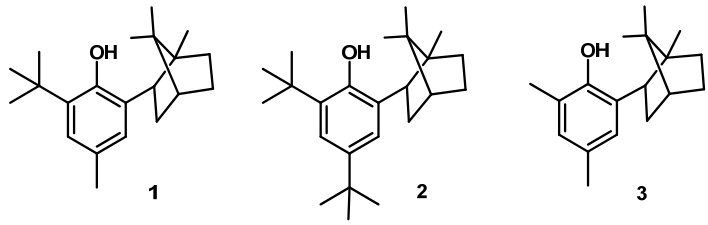


Рис. 1. Структурные формулы исследованных изоборнилфенолов

Соединения ряда изоборнилфенолов не являются пространственно затрудненными фенолами [2], однако в ИК спектрах в гексане соединений (**1**) и (**2**) помимо основной полосы валентных колебаний группы ОН в области 3612-3613.5 $см^{-1}$, выявлена дополнительная гораздо менее интенсивная полоса с частотой колебаний 3655-3656 $см^{-1}$, что свидетельствует о частичном экранировании группы ОН в молекулах этих ИБФ *трет*-бутильным заместителем, что сказывается на их реакционной способности [1].

Показано, при переходе от неполярного растворителя гексана к полярному протонодонорному растворителю этанолу, происходит смещение полосы валентных колебаний ОН-группы фенолов в сторону меньших значений частот (3440-3480 $см^{-1}$) и появление второй полосы при (3160-3250 $см^{-1}$), характерной для группы ОН, связанной межмолекулярными Н-связями. Именно для смесей ИБФ, не содержащих *трет*-бутильной группы в структуре, с лецитином, сфингомиелином и кефалином в этаноле были обнаружены наиболее выраженные изменения спектральных характеристик по сравнению с ИК-спектрами исходных компонентов, при этом наибольшие изменения наблюдались для смесей ИБФ с фосфолипидами внешнего слоя биологических мембран [3]. Однако, в случае коммерческих препаратов PC и PE, в которых содержание основных фракций выше, чем в лецитине и кефалине, наибольшие отклонения в ИК спектрах смесей были обнаружены для PE.

Обнаружено, что АО (**3**) оказывает большее влияние на интенсивность валентных

колебаний сложноэфирной C=O группы и в случае смеси с PC, и в случае смеси с PE, что вероятно связано с наименьшей экранированностью OH-группы (**3**) по сравнению с (**1**) и (**2**).

Таким образом, как полярность среды, так и степень экранированности OH-группы ИБФ оказывают существенное влияние на их взаимодействие с природными фосфолипидами.

Литература

1. Л.Н.Шишкина, Л.И.Мазалецкая, К.М.Маракулина, Ю.К.Луканина, И.Г.Плащина, Н.И. Шелудченко, Е.В.Буравлев, И.В.Федорова, И.Ю.Чукичева, А.В.Кучин. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, (9), 2007-2012.
2. Л.И.Мазалецкая, Н.И.Шелудченко, Л.Н.Шишкина, А.В.Кучин, И.Ю.Чукичева. *Нефтехимия*. **2011**, *28* (1), 78-80.
3. К.М.Маракулина, Р.В.Крамор, Ю.К.Луканина, И.Г.Плащина, А.В.Поляков, И.В. Федорова, И.Ю.Чукичева, А.В.Кучин, Л.Н.Шишкина. *Журн. физ. хим*. **2016**, *90* (2), 182-189.

ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ ЯБЛОЧНЫХ ПЕКТИНОВ НА ИХ ТЕРМОДИНАМИЧЕКИЕ СВОЙСТВА

С.Т. Минзанова, А.Р. Хаматгалимов, Н.А. Чихаздинская, Д.М. Шакирзянова, А.Р. Гатиева, Л.Г. Миронова, А.В. Пашагин, А.Д. Волошина, В.А. Милюков

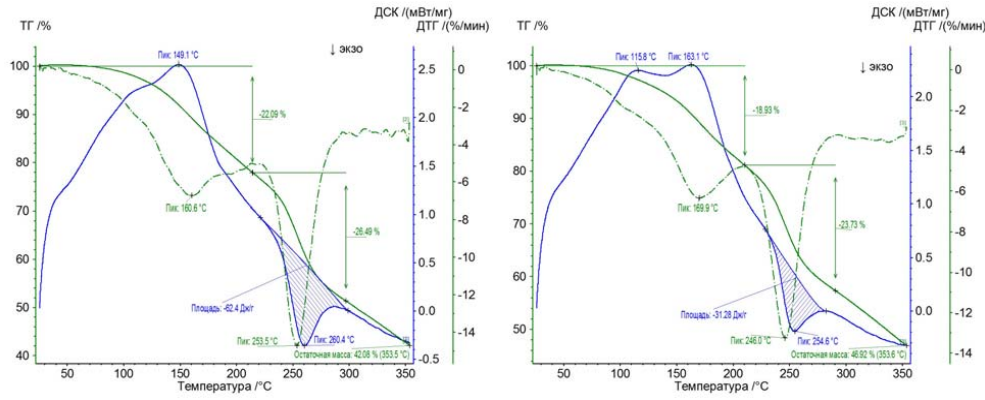
Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8
minzanova@iopc.ru

Вовлечение в хозяйственный оборот вторичных материальных ресурсов позволяет повысить эффективность общего производства, решить ряд экологических проблем и получить ценные продукты технического, пищевого, медицинского и с/х назначения. Яблочные выжимки – ежегодно возобновляющийся многотоннажный отход, образующийся при переработке яблок на сок или его концентрат. В настоящее время основные источники промышленного получения коммерческих пектинов – яблочные и цитрусовые выжимки [1].

Объект настоящих исследований – яблочные выжимки после отделения сока из яблок сорта «Антоновка». В качестве гидролизующего агента для выделения пектинов использовалась органическая кислота – 0.5% раствор щавелевой кислоты. Процессы гидролиза-экстракции пектинов в сравнительном аспекте проводились в следующих условиях: постоянное перемешивание при температуре 55 ºС, продолжительность 7 часов (1); роторно-пульсационный аппарат (РПА), скорость вращения ротора 3000 об/мин, 15 мин (2).

Яблочный пектин – один из наиболее ценных желирующих ингредиентов в кондитерской промышленности. Кондитерские изделия с использованием пектина необходимо формовать при более высокой температуре, чем температура «садки» - температура, при которой во время охлаждения массы начинается студнеобразование. Поэтому термостабильность пектинов – одна из важнейших характеристик, определяющая их применение в кондитерской промышленности.

Для изучения термического разложения яблочных пектинов был использован метод синхронного термического анализа (термогравиметрия/дифференциальная сканирующая калориметрия с ИК-Фурье спектроскопией (ТГ/ДСК-ИК-Фурье), при котором регистрируется изменение массы образца в зависимости от температуры с соответствующими тепловыми эффектами [1].



(1) (2)

Рис. 1. ТГ/ДСК кривые яблочных пектинов: ТГ – сплошная линия, ДСК – прерывистая линия, кривая Грам-Шмидта – пунктирная линия.

Данные ТГ/ДСК яблочного пектина (1) указывают на двухступенчатую потерю массы.

Первая стадия имеет пик при 160.6 °C с потерей массы на кривой ТГ ~ 22.1% и сопровождается эндотермическим пиком при 149.1 °C. Вторая стадия с потерей массы ~ 26.5% при 253.5 °C сопровождается экзотермическим пиком с энтальпией, оцениваемой в ~62.4 Дж/г (рис.1а). ИК-Фурье спектр яблочного пектина (1) показывает, что вода является основным компонентом газовой фазы на первой стадии потери массы, на второй стадии происходит декарбоксилирование пектина.

Данные ТГ/ДСК яблочного пектина (2, РПА) (рис. 1б) также показывают двухстадийный процесс потери массы. На ТГ/ДСК-кривых видно, что эндотермический пик при 163.1 °C сопровождается потерей массы ~18.9% с максимумом при 169.9 °C. Затем при 246.0 °C наблюдается вторая стадия потери массы ~23.7% совместно с экзотермическим пиком с энтальпией, оцениваемой в ~31.3 Дж/г. Как и в случае с яблочным пектином (1), ИК-Фурье спектры для яблочного пектина (2) показывают, что вода является основным газообразным продуктом на первой стадии потери массы, на второй стадии происходит термическое разложение с CO_2 в качестве основного компонента в ИК спектре.

Таблица 1. ТГ/ДСК данные для яблочных пектинов.

Образец	Стадии потери массы	
	I	II
Пектин 1	160.6 °C / 22.1%	253.5 °C / 26.5% (62.4 Дж/г)
Пектин 2	163.1 °C / 18.9%	246.0 °C / 23.7% (31.3 Дж/г)

Анализ полученных результатов (табл. 1) показывает, что ТГ/ДСК кривые яблочных пектинов имеют сопоставимый характер, однако энтальпия второй стадии потери массы для пектина 1 в 2 раза превышает таковую для пектина 2.

Литература

1. С.Т.Минзанова, В.Ф.Миронов, А.И.Коновалов, А.Б.Выштакалюк, О.В.Цепаева, А.З. Миндубаев, Л.Г.Миронова, В.В.Зобов. *Пектины из нетрадиционных источников. Технология, структура, свойства и биологическая активность*. Казань: Изд-во «Печать-Сервис-XXI век», **2011**, 224 с.
2. С.Т.Минзанова, В.Ф.Миронов, О.В.Цепаева, А.Б.Выштакалюк, А.И.Коновалов и др. *Докл. АН,* **2011**, *441*(2), 214-218.

ЛИПОФИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ *ACORUS CALAMUS*

Р.М. Минтагиров, С.А. Коваленко, В.Р. Хабибрахманова, М.А. Сысоева

Казанский национальный исследовательский технологический университет
420015, Россия, г. Казань, ул. К. Маркса, 68
semicvetik-86@bk.ru

Аир болотный (*Acorus calamus L.*) сем. *Araceae* – многолетнее травянистое растение, которое широко распространено в европейской части России, в Сибири и на Дальнем Востоке. В официальной медицине используются корневища аира болотного. Из них готовят водный отвар, они входят в состав желудочных и противоопухолевых сборов, а также препаратов «Викалин», «Викаир», применяемых для лечения язвенной болезни и гастритов.

Биологически активные вещества аира представлены эфирным маслом, полисахаридным комплексом, фенольными соединениями. В корнях аира большое количество витамина С, гептиловой, пальмитиновой кислот, дубильных веществ, определены крахмал, камеди, слизи, фитонциды, эфирные масла (4.8 %), йод (до 1.9 мг/кг). Вещества эфирного масла включают бета-азарон (от 6 до 80 %, в зависимости от сырья), каламен, каламол, каламинин, евгенол, шиобунон, линалоол, фарнезол, метилэвгенол, α-пинен, β-пинен, β-элемен, оцимен, аромадендрен, камфора и другие.

Многочисленными исследованиями доказана высокая фармакологическая активность экстрактов из корней и корневищ аира: седативные, антидепрессивные, противоэпилептические, антиспазматические, гиполипидемические, иммуносупрессивные, противовоспалительные, криопротективные, антиоксидантные, противодиарейные, бактерицидные, противоопухолевые и антидиабетические свойства.

Несмотря на широкое народное применение корневищ аира в продуктах питания (издавна аир добавляли в традиционные напитки – квас, сбитень), существуют ограничения по его использованию в пищевой промышленности. Употребление большого количества аира может привести к отравлениям, к тошноте, рвоте, галлюцинациям за счет содержащегося в нем азарона, представляющего собой производное фенилпропана. В США вообще запрещено использовать аирное масло в пищевых изделиях, а в Европе установлены жесткие нормы его применения: для пищевых продуктов и безалкогольных напитков не более 0.1 мг/кг, а для спиртных напитков – 1 мг/кг. Поэтому актуальным является поиск способа получения экстрактов из аира, не проявляющих токсические свойства, для применения их в качестве биологически активных и пищевых добавок.

Цель работы – получение и исследование состава липофильных веществ, извлекаемых из корней и корневищ аира болотного петролейным эфиром. Выбор растворителя обусловлен тем, что он селективно извлекает из природного сырья липофильные компоненты. Выход липофильных веществ из корневищ аира составил около 3 % от сырья. С использованием метода инструментальной тонкослойной хроматографии («CAMAG», Switzerland) показано, что экстракт содержит широкий спектр соединений, представленных углеводородами и восками, высшими жирными кислотами, ацилглицеридами, стероидными и терпеноидными веществами. Полярные липиды и фенольные производные в экстракте не обнаружены.

Таким образом, предварительный анализ липофильных соединений аира болотного показал присутствие в нем биологически активных стероидных и терпеноидных соединений. Следовательно, петролейный экстракт аира может являться перспективным объектом для дальнейшей разработки на его основе биологически активных и пищевых добавок.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АДСОРБЦИОННОГО СЛОЯ ГЛИКОЗИДОВ QUILLAJA SAPONARIA MOLINA НА ПОВЕРХНОСТИ ХИТОЗАНА В РАВНОВЕСНЫХ И КИНЕТИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Н.В. Мироненко, С.О. Смусева, В.Ф. Селеменев

Воронежский государственный университет, г. Воронеж

Разработка лекарственных препаратов, состоящих из полимерного носителя (чаще природного происхождения) и иммобилизованного в его структуру биологически активного компонента является инновационным направлением в технологии лекарств. К основным уникальным достоинствам таких субстанций относят сумму взаимно дополняющих терапевтических эффектов, а также пролонгацию лечебного действия. Постепенное высвобождение лекарственного препарата позволяет снизить порог токсичности вещества и уменьшить его дозу при сохранении фармакологического эффекта. В качестве полимерного носителя (матрицы) в настоящее время особую популярность приобрел хитозан – высокомолекулярный продукт дезацетилирования хитина. Сложное пространственное строение молекулы сапонина Quillaja Saponaria Molina и ее поверхностная активность предполагает реализацию нескольких типов молекулярных структур в фазе хитозана, физико-химические свойства и биологическая активность которых находятся в тесной взаимосвязи. Кинетические кривые сорбции сапонина из раствора получали, используя метод ограниченного объема [1]. Сорбционное равновесие в системе «сапонин – хитозан» изучали при температуре 298 ± 2К в статических условиях методом переменных концентраций. Отобранные аликвоты анализировали на содержание сапонина методом УФ-спектрофотометрии [2].

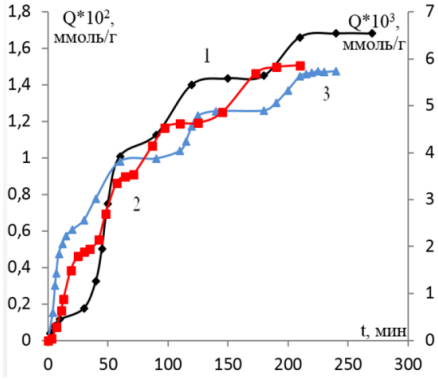


Рис. 1. Кинетические кривые сорбции сапонина хитозаном, концентрация сапонина:
1 – 0.02 мг/мл, 2 – 0.05 мг/мл, 3 – 0.1 мг/мл.

На рис. 1 представлены кинетические кривые сорбции из раствора с концентрациями сапонина 0.02-0.1 мг/мл. Судя по рис. 1, кинетические кривые имеют схожий ступенчатый вид, свойственный сорбции индивидуальных неассоциированных молекул ПАВ [3]. Амплитуда и временные промежутки переходов слабо зависят от концентрации и определяются изменением ориентации молекул в поверхностном слое по мере заполнения поверхности сорбента [4]. При малых заполнениях сорбента энергетически выгодной является плоская ориентация молекул, при этом один углеводородный радикал прочно удерживается хитозаном электростатическими силами, а второй, гидратированный, слабо взаимодействует с поверхностью, находясь в более подвижном, нелокализованном состоянии. При дальнейшем увеличении времени контакта раствора сапонина с хитозаном происходит постепенное вытеснение электростатически не связанных углеводородных цепей с поверхности сорбента, двумерная ассоциация молекул с образованием гемимицелл, на которые в дальнейшем идет наращивание полусферических ассоциатов.

Структура адсорбционного слоя поверхностно-активных веществ на твердых сорбентах является функцией химической природы сорбата и сорбента и косвенно выражается в форме изотермы сорбции. Установленное в кинетических экспериментах время достижения равновесия позволило получить изотерму сорбции сапонина хитозаном общий вид которой приведен на рис. 2 (а, б). При низких концентрациях равновесного раствора (С = 0.02-0.28 ммоль / дм^3) изотерма линейна (рис. 2а), затем следует точка перегиба и ее дальнейшее возрастание. Одной из вероятных причин увеличения адсорбции ПАВ после формирования мономолеку-

лярного адсорбционного слоя, т.е. в области С = 0.28-0.83 ммоль/дм^3, может быть переориентация молекул на границе раздела фаз, приводящая к уменьшению площади, экранируемой на поверхности хитозана одной молекулой.

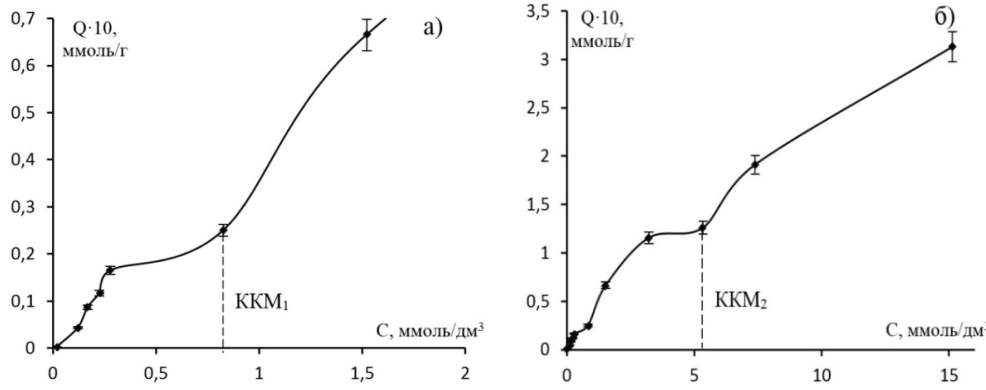


Рис. 2. Изотерма сорбции сапонина хитозаном: а) С = 0.02 ÷ 2 ммоль/дм^3, б) С = 0.02 ÷ 16 ммоль/дм^3.

Второй участок изотермы (С = 0.83-5.34 ммоль/дм^3) имеет выпуклый вид и занимает область вплоть до достижения концентрации равной ККМ$_2$ (рис. 2). Увеличение поглощения в данном диапазоне концентраций возможно в результате как адсорбции мицелл, преимущественно существующих в растворе ПАВ при концентрации выше ККМ$_1$, так и ассоциации молекул, поступающих из раствора на поверхность сорбента. Повышение концентрации сапонина до ККМ$_1$ приводит к значительному увеличению количества сорбированных молекул за счет образования Н-связей. При дальнейшем увеличении концентрации раствора сапонина (С = 5.35-15.13 ммоль/дм^3 – третья область) изотерма резко возрастает, не выходя на плато, что обусловлено структурной перегруппировкой молекул в фазе хитозана. Ассоциация как процесс структуризации и «упорядочивания» молекул сапонина реализуется в фазе сорбента в результате перегруппировок с дальнейшим изменением размера и формы мицелл от сферической, через эллипсоидальную к пластинчатой при содержании сапонина в растворе свыше ККМ$_2$ [5]. Образование слоисто-пластинчатых агрегатов в адсорбционном слое открывает практически неограниченные возможности для роста фактора ассоциации таких мицелл и, следовательно, для увеличения сорбции, о чем свидетельствует ход кривой изотермы в третьей области.

Литература

1. Ю.А.Кокотов, В.А.Пасечник. *Равновесие и кинетика ионного обмена*. Л.: Химия: Ленингр. отд-ние, 1970. 336 с.
2. Н.В.Мироненко, Т.А.Брежнева, В.Ф.Селеменев, А.А.Столповская. *Вест. Воронеж. гос. ун-та. Серия: Химия. Биология. Фармация*, **2015**, (1), 16-21.
3. Н.А.Клименко, В.В.Подлеснюк, И.И.Градил и др. *Колл. Журн*. **1991**, *53* (4), 748.
4. Н.В.Мироненко, С.О.Смусева, Т.А.Брежнева, В.Ф.Селеменев, Л.С.Нечаева, Е.В.Бутырская. *Колл. Журн.* **2017**, *79* (2), 1-8.
5. А.М.Когановский, Н.А.Клименко. *Физико-химические основы извлечения поверхностно-активных веществ из водных растворов и сточных вод*. Киев: Наукова думка, 1978, 174 с.

ГИБРИДНЫЕ НАНОКОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ И ГИДРОГЕЛЕЙ С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА И ЗОЛОТА, ПОЛУЧЕННЫЕ С ПОМОЩЬЮ «ЗЕЛЕНОГО» СИНТЕЗА

А.М. Михаилиди[1], В.Н. Демидов[2], Н.Е. Котельникова[3]

[1]Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна, Санкт-Петербург, Россия
[2]ООО «Про-Брайт», Санкт-Петербург, Россия
[3]Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия

Композиционные материалы состава полимер-наночастицы металлов являются функциональными гибридными полимерными системами, обладающими полезными свойствами. Введение наночастиц (НЧ) металлов в полимерные матрицы осуществляется различными способами, например, напылением НЧ, позволяющим получить НЧ на поверхности полимера физическим способом, или синтезом НЧ непосредственно в самом полимере, приводящим к стабилизации НЧ в объеме полимера. В последние годы использование в качестве матриц природных полимеров, в том числе целлюлозы и ее производных, приобретает широкое распространение. Это связано с тем, что целлюлоза относится к возобновляемому сырью и биосовместима с организмом человека, что важно при создании материалов для пищевой, фармацевтической и биомедицинской отраслей. Для получения композиционных материалов целлюлоза-металл в качестве матриц были выбраны порошковые целлюлозы, полученные из древесной лиственной целлюлозы и отходов льняного волокна, и гидрогели (ГГ) этих целлюлоз, сформованные из растворов в ДМАА/LiCl [1]. Порошковые целлюлозы представляют собой пористые системы сопряженных волокон, доступных для абсорбционных процессов. В ГГ содержится не более 3 масс.% целлюлозы, при этом они стабильны и имеют высокую пористость, необходимую для закрепления синтезируемых непосредственно в матрице НЦ. Кроме того, поры выполняют барьерную функцию, препятствуя агломерации НЧ.

Синтез наночастиц серебра и золота обычно осуществляется классическим методом Туркевича с помощью восстановителя цитрата натрия (рис. 1) [2].

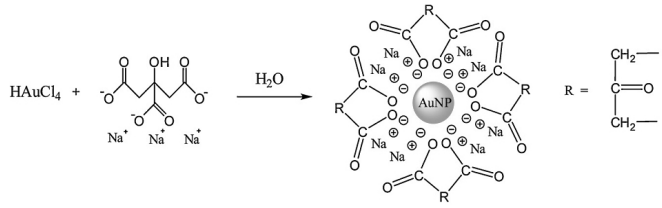


Рис. 1. Синтез наночастиц золота методом Туркевича.

В классическом варианте восстановление ионов металлов в гомогенных условиях из растворов в водной или органической средах проходит без значительных трудностей. В гетерогенных условиях в полимерах, включая целлюлозу, полимеры играют роль не только матриц, но и стабилизаторов образующихся металлических частиц. В этом случае процесс лимитируется необходимостью диффузионно-абсорбционного процессов для диффузии и закрепления ионов металлов в матрицах с последующим восстановлением до наночастиц нульвалентных металлов непосредственно в матрицах и их стабилизацией.

Синтез НЧ серебра в порошковых целлюлозах и ГГ осуществляли методом восстановления ионов Ag^+ из раствора $AgNO_3$ или ионов золота $[AuCl_4^-]$ из раствора $HAuCl_4$. Оптимальные условия введения металлов были разработаны, варьируя мольное соотношение целлюлозы, ионов металлов и восстановителя, температуру. Присутствие концевых редуцирующих групп в целлюлозной цепи позволяет проводить восстановление в отсутствие вос-

становителя. Содержание восстановленного металла в этом случае невелико, однако в присутствии восстановителя цитрата натрия восстановление проходит с высокой скоростью, при низкой температуре и атмосферном давлении и приводит к получению большего количества металла в образцах. Схематически процесс синтеза наночастиц в гидрогелях представлен на рис. 2.

Рис. 2. Синтез наночастиц серебра или золота в гидрогеле целлюлозы

Полученные гибридные композиционные материалы характеризовали методами ИК-Фурье и РФЭ спектроскопии, РФА и СЭМ. Методом РФА было показано, что композиционные материалы ГГ-Ag и ГГ-Au содержат небольшое количество серебра (от 0.2 до 4.0 масс.%), в композитах порошковых целлюлоз содержание металлов в несколько раз выше, а введенные частицы серебра или золота являются наночастицами, размер которых находится в диапазоне 5-40 нм. Механизм восстановления металлов заключается в координации ионов металлов с гидроксильными или карбоксильными группами (последние присутствуют в небольшом количестве) в целлюлозной цепи. В течение абсорбционно-диффузионных процессов некоторые ОН-группы окисляются до карбоксильных групп, что приводит к дальнейшему связыванию ионов металлов и к их восстановлению до нульвалентных металлов с помощью восстановителя (рис. 3 – пример восстановления нульвалентного золота) [3].

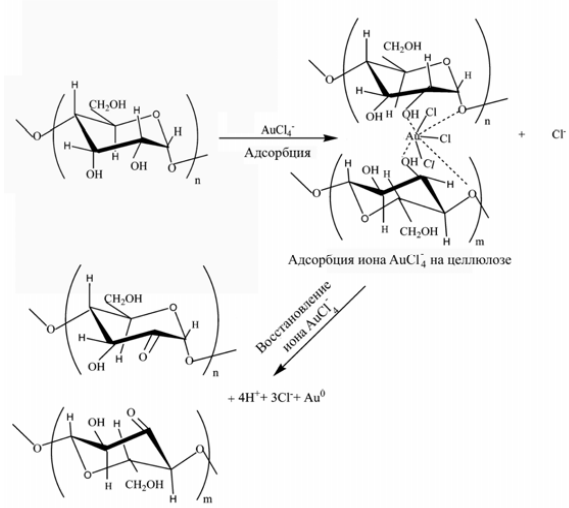


Рис. 3. Адсорбционно-восстановительный механизм $[AuCl_4^-]$ в целлюлозной матрице.

Таким образом, особенностью данного процесса получения композитов целлюлозы и наночастиц серебра или золота является проведение синтеза нульвалентных металлов «зеленым» способом, т.е. в возобновляемой в природе матрице, при низкой температуре и атмосферном давлении и в присутствии щадящих окружающую среду реагентов.

Литература

1. N.E.Kotelnikova, A.M.Mikhailidi, Y.V.Martakova, et al. *Cellulose Chem. Technol*. **2016**, *50(5-6)*, 545-555.
2. P. Zhao, Na Li, D. Astruc. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 638-665.
3. B. Pangeni, H. Paudyal, K. Inoue, et al. *J. Chem. Eng*. **2012**, *57*, 796-804.

ОСОБЕННОСТИ БИОСИНТЕЗА РАСТИТЕЛЬНОЙ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ С ВЫСОКИМ СОДЕРЖАНИЕМ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Н.Е. Мокшина, О.В. Горшков, Т.А. Горшкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра РАН, Казань, Россия
420111, Россия, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31.
natalali@list.ru тел. 88432319039

Флоэмные волокна льна – индивидуальные клетки склеренхимы – удобная модель для исследования процессов формирования различных слоев клеточных стенок – структур растительного организма, которые в наибольшей степени обогащены сложными углеводами. Ранее в нашей лаборатории было установлено, что клетки флоэмных волокон после окончания роста растяжением формируют тонкий слой вторичной клеточной стенки, но основную массу клетки составляет мощный слой третичной клеточной стенки, на 80-90% состоящий из целлюлозы и лишенный лигнина. Механизмы формирования третичной клеточной стенки в значительной мере не выяснены.

С помощью ПЦР в реальном времени и транскриптомного анализа нами проведен глобальный анализ экспрессии генов белков, задействованных в функционировании и формировании клеточной стенки волокон с высоким содержанием целлюлозы. Проведена ревизия, аннотация и оценка дифференциальной экспрессии генов волокно-специфичных белков, в том числе хитиназоподобных белков, рамногалактуронанлиаз и целлюлозосинтаз. Рамногалактуронанлиазы катализируют негидролитический распад α-(1→4) гликозидной связи между рамнопиранозой и галактопиранозилуроновой кислотой в рамногалактуронане I по механизму β-элиминирования. Наличие эндогенной рамногалактуронанлиазной активности в растениях до сих пор под сомнением, при этом экспрессия генов этих ферментов в различных растениях на разных этапах развития присутствует, о чем свидетельствуют и наши результаты. Хитиназы – ферменты, катализирующие гидролитическое расщепление (1→4)-β-связей между двумя остатками *N*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозиламина в хитине или хитодекстринах, необходимы растениям для защиты от хитин-содержащих патогенов и хищников. Хитиназоподобные белки имеют значительное сходство аминокислотной последовательности с хитиназами, но, как правило, хитиназной активности лишены. Ряд генов хитиназоподобных белков имел высокий относительный уровень экспрессии в тканях, содержащих флоэмные волокна на стадии формирования третичной клеточной стенки, при этом проявляя низкий уровень экспрессии в ксилеме, клетки которой формируют вторичную клеточную стенку.

В геноме льна нами было идентифицировано 16 генов целлюлозосинтаз. При оценке дифференциальной экспрессии генов целлюлозосинтаз было показано, что при переходе к биосинтезу третичной клеточной стенки активируются те же изоформы генов целлюлозосинтаз, что и при синтезе вторичной клеточной стенки. Несмотря на повышенное содержание целлюлозы в третичной клеточной стенке, мы не наблюдали резкой активации экспрессии генов целлюлозосинтаз, что говорит о существовании, скорее, особой системы регуляции их активности или об участии специфичных кофакторов.

В целом, полученные данные о транскриптоме волокон льна позволяют сделать заключение о том, что инициация формирования третичной клеточной стенки связана с глобальной перестройкой молекулярной машины и ее переключением с синтеза вторичной клеточной стенки на синтез третичной. Активация определенного набора факторов транскрипции приводит к перестройкам в молекулярных машинах синтеза основных полимеров клеточной стенки.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ (МК-8014.2016.4).

СОДЕРЖАНИЕ ИНУЛИНА В ОДУВАНЧИКЕ ЛЕКАРСТВЕННОМ *Taraxacum officinale Wigg*, ЛОПУХЕ БОЛЬШОМ *Arctium lappa L*, ДЕВЯСИЛЕ ВЫСОКОМ *Inula helenium L.*

Д.Д. Насибуллина, В.С. Никитина

Башкирский государственный университет
450005, Россия, г. Уфа ул. Мингажева, д.100.
Nasibullina_Di.ru@mail.ru

По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения сахарный диабет является проблемой всех возрастов и всех стран, занимает одно из первых мест по смертности и остается одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины. При легкой форме диабета функциональное питание – единственный способ лечения. Создание функциональных пищевых продуктов на основе инулин содержащего растительного сырья позволит обеспечить население функциональным питанием диабетического характера. В современной диетологии для борьбы с сахарным диабетом активное использование находит инулин. Инулин $(C_6H_{10}O_5)_n$ – полисахарид природного происхождения, продуцируемый некоторыми, главным образом сложноцветными растениями. Он представляет собой цепочку из нескольких остатков фруктозы (от 10 до 36) в фуранозной форме (β-D-фруктофураноза) и одного остатка глюкозы в пиранозной форме (α-D-глюкопираноза), соединенных между собой β-2,1 гликозидными связями. Инулин достаточно широко распространен в растениях, однако его содержание и степень полимеризации могут быть различными [1]. Цель работы: на основе анализа литературных методик определения уровня накопления инулина в растительном сырье выбрать наиболее оптимальный подход к их применению при сравнительном исследовании уровня содержания инулина в корнях одуванчика лекарственного, лопуха большого, девясила высокого.

Для определения наиболее удобной и точной методики количественного определения содержания инулина были проанализированы литературные источники по современным методам анализа растительных полисахаридов. Нами были использованы три методики определения инулина [2-4]. По методике [2], из сырья получали два извлечения – водное и спиртовое. К водному извлечению прибавляли раствор ацетата свинца, натрия гидрофосфата, затем в две мерные колбы вместимостью 25 мл прибавили по 5 мл 0.1% раствора резорцина, объем растворов в обеих колбах доводили до метки хлористоводородной кислотой и после перемешивания нагревали на водяной бане при 80 °С в течение 20 минут. К спиртовому (95%) экстракту прибавляли раствор ацетата свинца, натрия гидрофосфата, доводили объем раствора водой до метки. Определяя количество фруктозанов, находили разность между содержанием фруктозидов и фруктозанов. В методике [3], которая описывает количественное определение суммарного содержания полисахаридов в пересчете на ксилозу, экстрагировали 1 % раствором натрия хлорида в течение 1 ч. Экстрацию повторяли 2 раза, далее объединенное извлечение концентрировали и осаждали спиртом этиловым. Отдельный от фильтрата осадок анализировали по градуировочному графику. По фармакопейной методике [4] экстракт нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин, экстракцию проводили 4 раза (каждый раз по 30 мин). Доводили объем извлечений водой, центрифугировали 95% спиртом. Затем осадок количественно перенесли на тот же фильтр с помощью 10 мл смеси вода - 95% спирт (1:1) и промывали 10 мл 95% спирта. Фильтр с осадком высушивали на воздухе, доводили до постоянной массы при температуре 102-105°С и взвешивали. Результаты количественного определения содержания инулина в корнях одуванчика лекарственном, лопухе большом, девясиле высоком по трем методикам представлены в таблице.

Анализируя экспериментальные данные по применению можно сказать, что методика спектрофотометрического определения, имеющие максимумы поглощения в области 480 ± 2 нм, согласно которой содержание инулина рассчитывается как разница между сум-

мой фруктозидов-фруктозанов, экстрагируемых из сырья водой очищенной, и суммой фруктозидов, извлекаемых 95% спиртом этиловым, наиболее проста и доступна в выполнении, занимает меньше времени в отличие от фармакопейной методики. Содержание суммы фруктозидов-фруктозанов по методике [2] в 2 раза выше в сравнении с другими методами количественного определения, что можно объяснить как выбором оптимального растворителя, так и условиями экстракции. Среднее значение по результатам применения трех методик дает, вероятно, наиболее правильные данные.

Таблица. Результаты количественного определения содержания инулина в растительном сырье.

Сырье (корни растений)	Экстрагент	Соотношение	Температура °С	Время	Содержание инулина, %	Лит. ссылка	Среднее, %
Одуванчик лекарственный *Taraxacum officinale Wigg*	Вода, спирт	1 : 1	80 °С	30 мин	5.5	[2]	3.5-4.1
					1.6	[3]	
					3.5	[4]	
Лопух большой *Arctium lappa L.*	Раствор NaCl в воде, спирт	1 : 1	100 °С	1ч 30мин	6.3	[2]	4.4-4.9
					2.9	[3]	
					4.2	[4]	
Девясил высокий *Inula helenium L.*	Вода, спирт	1 : 1	60 – 80 °С	3ч	10.6	[2]	7.6-8.9
					5.9	[3]	
					6.3	[4]	

Литература

1. Н.А.Ананьина, О.А.Андреева. *Хим-фарм. журн.* **2009**, *43*, 35-37.
2. Д.Н.Оленников, Л.М.Танхаева. *Химия раст. Сырья*. **2008**, *1*, 87-93.
3. А.В.Яницкая, И.Ю.Миртофанова. *Вестник ВолгГМУ*, **2012**, ***4*,** 80-83
4. *Государственная фармакопея СССР*. XI издание. с. 20.

ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ С(2)-ТРИАЗОЛ СВЯЗАННЫХ ГЛИКОЗИЛИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИРОДНЫХ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ

Д.А. Недопёкина, З.Р. Галимшина, А.Ю. Спивак

Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук
450075, Россия, г. Уфа, ул. Просп. Октября, д. 141
dashana25@gmail.com

Изучению и синтезу фармакологической активности природных и синтетических О-гликозидов тритерпеноидов (сапонины) посвящено большое количество работ, поскольку этот класс вторичных метаболитов обладает широким спектром биологических свойств, таких как инсектицидная, антибактериальная, антивирусная, гемолитическая и цитотоксическая [1,2]. К настоящему времени, в литературе описана большая группа тритерпеновых сапонинов, полученных с использованием классических методов образования гликозидных связей при С-3 и/или С-28 атомах углерода [1,3]. Анализ взаимосвязей структура-активность многочисленных библиотек полученных соединений показал, что биологическая активность сапонинов зависит от природы агликона, типа сахарного фрагмента, позиции, в которой он связан с агликоном и от количества остатков моносахаридов в цепи сахара. Вместе с тем, мало изучены аналоги тритерпеноидных сапонинов – 1,2,3-триазол связанные гликоконъюгаты, в которых традиционная О-гликозидная связь заменена на биологически активный гетероциклический мостик.

В связи с этим нами выполнено исследование по использованию катализируемой Cu(I) реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения алкинов и азидов для конъюгации моно- и дисахаридов с тритерпеноидами лупанового, урсанового и олеанового ряда. В настоящее время известно лишь несколько примеров синтеза конъюгатов тритерпеноидов с сахарами через «клик-синтез» [4,5].

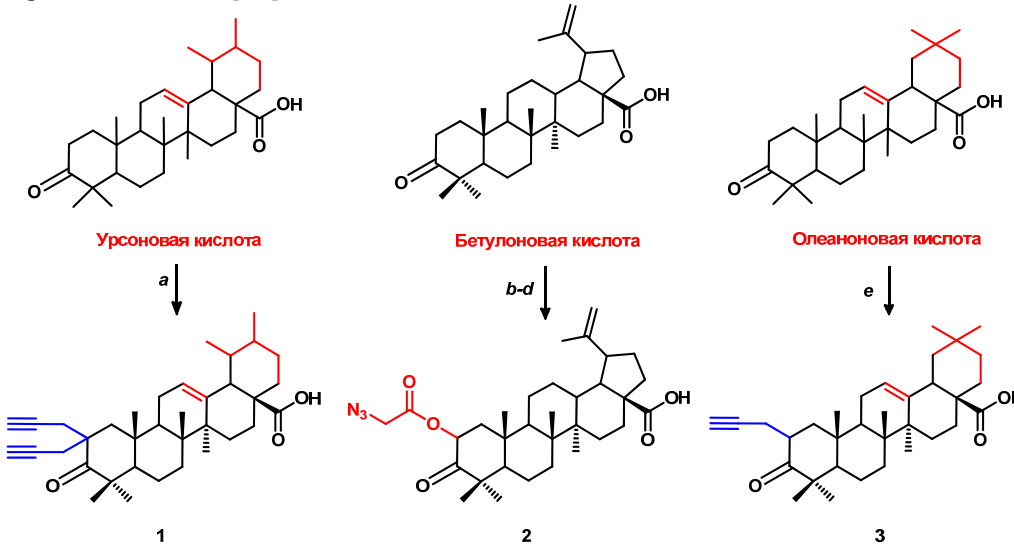


Схема 1. Реагенты и условия: *a.* Bu^{t}OK, propargyl bromide, DME; *b.* MCPBA, H_2SO_4, MeOH; *c.* Chloroacetic acid, DCC, DMAP; d. NaN_3, DMF; *e.* $KN(SiMe_3)_2$, Et_3B, propargyl bromide, DME.

В работе получена большая группа тритерпеноидных конъюгатов с 1,2,3-триазол связанными β-D-глюкозидами, β-D-галактозидами, α-D-маннозидами и триазольными производными лактозы. В качестве исходных субстратов тритерпеновой структуры использованы С-2 алкинильные и С-2 азидные производные тритерпеновых кислот, для

которых нами разработаны эффективные методы синтеза. При получении алкинильных производных тритерпеновых кислот использована реакция α-алкилирования енолятов металлов, генерированных из тритерпеноидов под действием сильных оснований ($KN(SiMe_3)_2$ – Et_3B, Bu^tOK) [5].

При получении синтетических аналогов тритерпеновых сапонинов использованы три подхода к конъюгации сахарного фрагмента и терпеноидного агликона: получение биологически устойчивой гибридной молекулы путем конъюгации азидов сахаров с С(2)- алкинильными производными тритерпеноидов (схема 2); получение биодеградируемых О-гликозидов путем связывания алкинильных тритерпеноидов и 2-азидоэтилглюкопиранозидов; получение О-гликозидов с лабильной гликозидной связью путем конъюгации пропаргиловых эфиров сахаров с С(2)-азидотритерпеноидами.

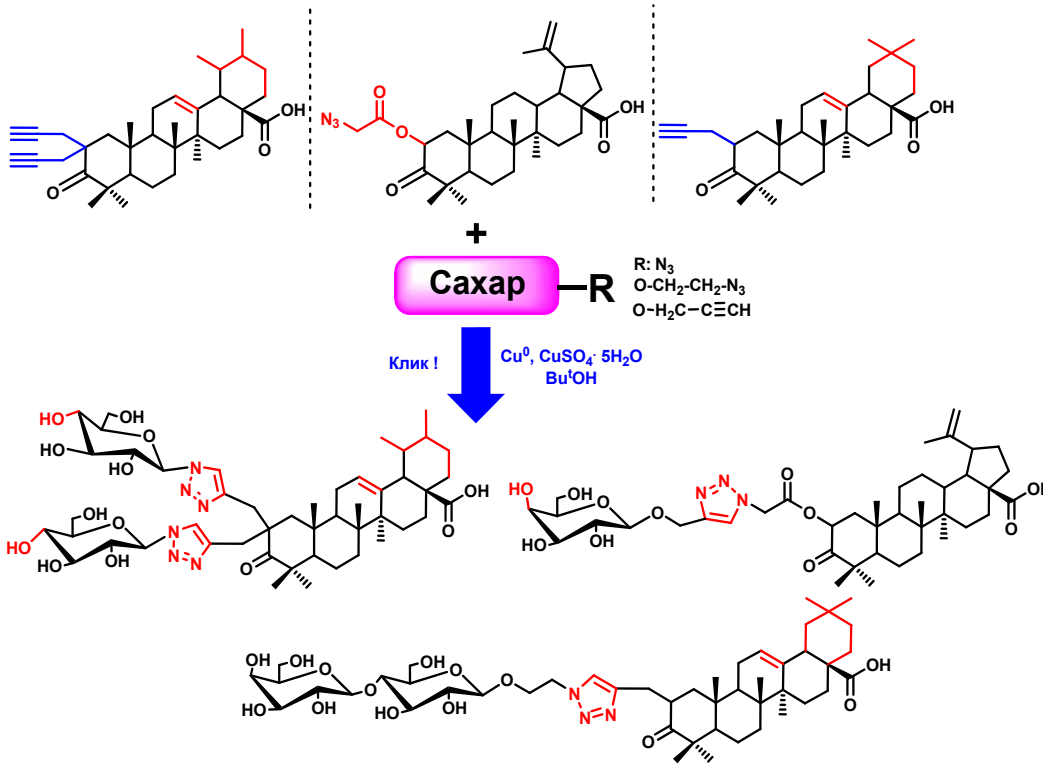


Схема 2.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-33-00044 *мол_а*.

Литература

1. C. Gauthier, J. Legault, M. Piochon-Gauthier, A. Pichette. *Phytochem. Rev.* **2011**, *10*, 521-544.
2. V. R. Netala, S. B. Ghosh, P. Bobbu, D. Anitha, V. Tartte. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2015**, *7*, 24-28.
3. C. Gauthier, J. Legault, M. Lebrun, P. Dufour, A. Pichette. *Bioorg. Med. Chem*. **2006**, *14*, 6713-6725.
4. P.K. Parida, A. Sau, T.Ghosh, K. Jana, K. Biswas, S. Raha, A. K. Misra. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014,** *24*, 3865-3868.

A. Yu. Spivak, R. R. Gubaidullin, Z. R. Galimshina, D. A. Nedopekina, V. N. Odinokov. *Tetrahedron*. **2016**, *72*, 1249-1256.

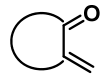
ФОСФОНИЕВЫЕ СОЛИ НА ОСНОВЕ R-ПУЛЕГОНА И S-КАРВОНА

А.В. Немтарев[1,2], М.Э. Шемахина[2], В.Ф. Миронов[1,2]

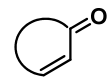
[1]*Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова*
Казанского научного центра Российской академии наук
420088, Казань, ул. Арбузова, 8
[2]*Казанский (Приволжский) федеральный университет*
420008, Казань, ул. Кремлевская, 18
nemtarev@iopc.ru

Фосфорилирование природных соединений является бурно развивающимся направлением современной органической химии. Фосфорилированные производные находят применение в металлокомплексном катализе, а также при создании биологически активных соединений. Одним из востребованных в плане модификации классов являются терпеноиды, что связано, прежде всего, с их доступностью [1-4]. Наиболее распространенными и лекгодоступными являются монотерпеноиды, циклические производные которых относятся в основном к к ряду п-ментана, пинана, карана, камфана и изокамфана.

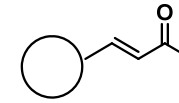
Особую группу циклических монотерпеноидов составляют фунциональные производные – спирты, кислоты, кетоны, среди непредельных представителей которых можно выделить производные содержащие эндо-, экзо- или семициклический непредельный фрагмент.



семициклический непредельный фрагмент

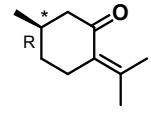


эндоциклический непредельный фрагмент

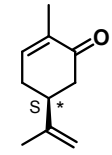


экзоциклический непредельный фрагмент

В докладе приводятся данные по фосфорилированию монотерпеноидов, содержащих α, β-непредельный кетонный фрагмент. На примере пулегона (**1**) и S-карвона (**2**), представителей н-ментанового ряда, рассмотрена возможность фосфорилирования терпеноидов с экзо- и эндоциклическим непредельным кетонным фрагментом.

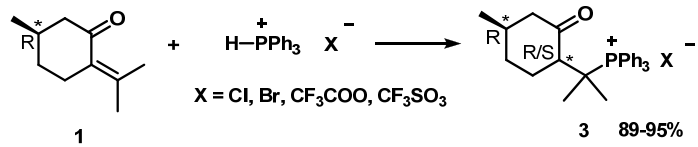


1



2

Терпенокетоны, содержащие в структуре сопряженный непредельный фрагмент, могут вступать во многие реакции нуклеофильного присоединения. В рамках данной работы изучена реакция пулегона и карвона с устойчивыми P–H-фосфониевыми солями – галогенидами, трифторацетатом и трифторметансульфонатом трифенилфосфония. Исследования показали, что пулегон достаточно легко в мягких условиях взаимодействует с фосфониевыми солями при стехиометрических соотношениях, давая четвертичные γ-кетоалкилфосфониевые соли с выходами 82-97%. Фосфониевые соли (**3**) проявляются в фосфорных спектрах в области δ_P 41-42 м.д. в виде двух сигналов, соответствующих двум диастереомерным формам (рис. 1). В данном случае наблюдается предпочтительность в образовании одного диастереомера. Наибольшая селективность отмечена в реакции пулегона с трифторацетотом трифенилфосфония, соотношение эпимерных форм в данном случае составляет 7 : 1.



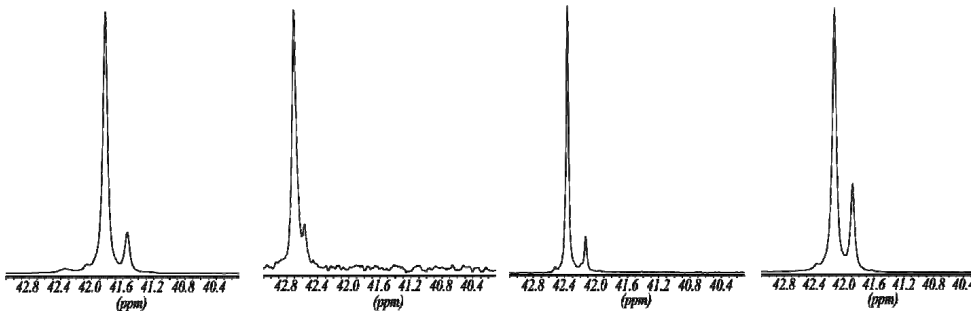
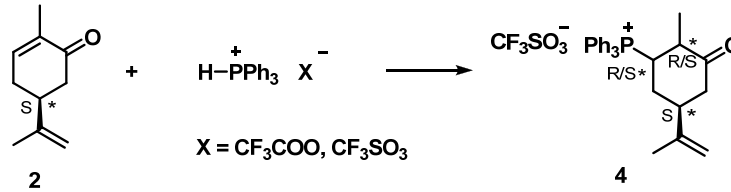


Рис. 1. Спектры ЯМР ^{31}P-{^{1}H} (162 МГц) соединений (**3**).

В случае карвона (S(–)-изомер) (**2**) в реакции с трифторацетатом и трифлатом трифенилфосфония образуются четыре диастереомерные формы фосфониевой соли (**4**), соотношение которых существенно зависит от условий проведения реакции. Так, при комнатной температуре соотношение диастереомеров составляет 1 : 1.5 : 0.12 : 0.28 (соотношение диастереомеров d_1, d_2, d_3, d_4 представлено в соответствии с положением их сигналов в спектрах ЯМР ^{31}P в области δ_P 24-28 м.д.), а в случае проведения реакции при температуре 7-10 °C соотношение составляет 1 : 0.6 : 0.09 : 0.21.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Академии наук республики Татарстан (грант № 15-43-02456-р_поволжье_а).

Литература

1. *Biochemistry of Plant Secondary Metabolism.* Ed. by M. Wink, Wiley-Blackwell, Oxford, UK. Annual Plant Reviews. **2010**, *40*, 445 p.
2. M.Huang, J.J.Lu, M.Q.Huang, J.L.Bao, X.P.Chen, Y.T.Wang., *Expert Opin. Invest. Drugs*. **2012**, *21* (12), 1801-1818.
3. E. Sansinenea, A. Ortiz. *Curr. Org. Synth*. **2014**, *11*(4), 545-591.
4. G.P. Horsman, D.L. Zechel. *Chem. Rev.*, **2017**, *117*(8), 5704-5783.

ВЛИЯНИЕ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ НА СТАБИЛЬНОСТЬ СВОЙСТВ КАУЧУКА СКИ-3 И ЕГО ВУЛКАНИЗАТА

О.В. Нестерова[1], Е.Н. Черезова[1], М.А. Торлопов[2], И.С. Мартаков[2], Е.В. Удоратина[2]

[1]*Казанский национальный исследовательский технологический университет, Россия, 420015, Казань, ул. К. Маркса, 68.*
[2] *Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167000, Россия, Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48.*
udoratina-ev@chemi.komisc.ru

Применение для модификации полимерных материалов наночастиц различной природы позволяет существенно улучшить их деформационно-прочностные свойства [1, 2]. Уникальные свойства нанокристаллической целлюлозы, такие как биоразлагаемость, биосовместимость, способность к самоорганизации, высокая реакционная способность функциональных поверхностных групп, высокие значения площади удельной поверхности, высокий поверхностный заряд, делают ее привлекательной для использования в современных полимерных композициях.

В данной работе в качестве полимерной основы был использован синтетический полиизопреновый каучук марки СКИ-3, нашедший широкое применение в различных областях полимерной промышленности. В качестве наноструктурных модификаторов использованы образцы нанокристаллической целлюлозы (НКЦ), полученные регулируемой деструкцией целлюлозы в среде уксусной кислоты под действием фосфорновольфрамовой кислоты и с последующим модифицированием наночастицами оксида алюминия (НКЦ–10% Al_2O_3 и НКЦ–67% Al_2O_3). Для оценки термомеханической стойкости проводили испытания СКИ-3 с модификаторами в приставке резиносмесителя фирмы *«Брабендер» W50 E*. В качестве критерия использовали изменение значения крутящего момента, косвенно отражающего изменение молекулярной массы полимера. Результаты испытаний представлены в табл. 1.

Таблица 1**.** Результаты измерения крутящего момента каучука СКИ-3 с исследуемыми модификаторами при термомеханической деструкции в смесительной приставке пластикордера «Брабендер» W50 E

Модификатор	С модификатора, % мас.	Время термодеструкции, мин					Изменение крутящего момента	
		2	4	6	8	10		
	Крутящий момент, об/мин.						$\Delta M = M_6 - M_2$	$[(M_6-M_2)/M_2]*100$, %
без модификатора	0	44	42	34	28	25	10	22,7
НКЦ	1	44	43	40	36	32	4	9,1
НКЦ–10% Al_2O_3	1	47	44	33	25	20	14	29,8
НКЦ–67% Al_2O_3	1	42	38	26	20	16	16	38,1

Для анализа было выбрано относительное изменение крутящего момента после 6 мин термомеханической обработки, т.к. ингредиенты резиновых смесей чаше всего перемешивают для гомогенизации в течение этого времени. При введении НКЦ наблюдается снижение термомеханической деструкции. Можно предположить, что введенный модификатор взаимодействует с образующимися при термомеханическом воздействии алкильными радикалами. В случае НКЦ, модифицированной оксидом алюминия, наблюдали возрастание ΔM, что вероятно, можно использовать в технологиях, связанных с направленной деструкцией каучука.

Методом дифференциальной сканирующей калориметрии установлено, что исследуемые образцы НКЦ не оказывают существенного влияния на термоокислительную стойкость каучука (табл. 2).

Таблица 2. Данные испытания образцов СКИ-3 с исследуемыми модификаторами методом ДСК в динамическом режиме на воздухе (скорость нагрева образцов 5°С/мин).

Модификатор	С, % мас.	$\tau_н$, мин	$\tau_{равн}$, мин	$\tau_{оконч}$, мин
без модификатора	-	40	49	54
НКЦ	1	32	48	55
НКЦ–10% Al_2O_3	1	32	38	50
НКЦ–67% Al_2O_3	1	31	36	51

Для оценки влияния нанодобавок на свойства вулканизатов готовили ненаполненные резиновые смеси. После их вылежки при комнатной температуре в течение 24 часов с момента приготовления, образцы подвергались вулканизации при 151 °С в течение 40 мин.

Испытания основных физико-механических свойств резин (табл. 3) показали, что введение модификаторов в полимерную композицию приводит к снижению относительного удлинения при разрыве и остаточного удлинения резин, что указывает на снижение эластичности полимерного материала. Прочностные характеристики остаются на уровне контрольного образца в случае использования НКЦ. При модификации резины НКЦ, включающей оксид алюминия, наблюдали снижение прочностных показателей, что не противоречит данным, полученным при измерении крутящего момента.

Таблица 3. Результаты физико-механических испытаний резиновых смесей, содержащих 1 мас. ч. модификатора (вулканизация в гидравлическом прессе при 151°С в течение 40 минут)

Характеристики	Без модификатора	НКЦ	НКЦ–10% Al_2O_3	НКЦ–67% Al_2O_3
Относительное удлинение, %	383	243	230	250
Относительное остаточное удлинение, %	12	8	6	5
Прочность при разрыве, МПа	20	21	13	12

Литература

1. Ю.Н.Хакимуллин, А.Р.Курбангалеева. *Вестн. Казанск. технол. ун-та*, **2011**, *12*, 78-81.
2. З.Т.Валишина, Г.Н.Галиуллина, А.В.Косточко. *Бутлеровские сообщ.* **2015**, *42*, (5), 104-111.

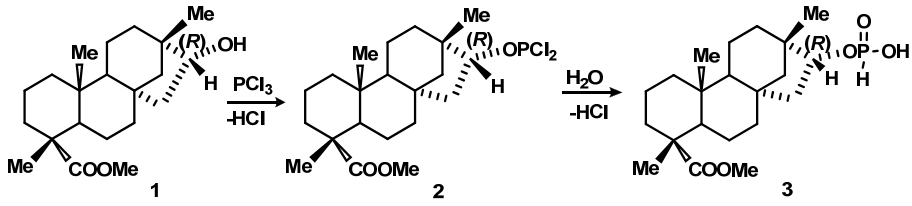
ПЕРВЫЙ КООРДИНАЦИОННЫЙ ПОЛИМЕР НА ОСНОВЕ ДИТЕРПЕНОИДОВ

К.А. Никитина[1], О.Н. Катаева[1], В.Л. Мамедова[1], К.Е. Метлушка[1], К.А. Ившин[2], Ю.В. Крупская[3], Владислав Е. Катаев[3], О.Г. Синяшин[1], В.А. Альфонсов[1]

[1]Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, Российская Федерация, 420088 Казань, ул. Акад. Арбузова, 8
Факс: (843) 275 5322. E-mail: alfonsov@yandex.ru
[2] Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский федеральный университет, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18
[3]IFW Dresden, Helmholtzstrasse 20, 01087 Dresden, Germany

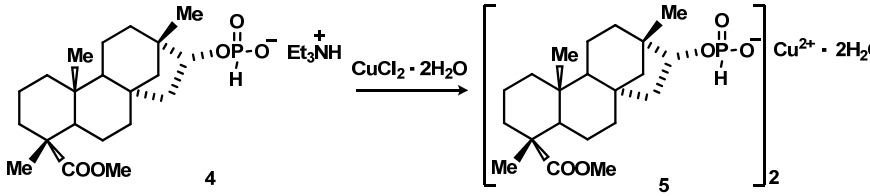
Осуществлен синтез, изучена молекулярная и кристаллическая структура и магнитные свойства первого координационного полимера на основе Cu(II), содержащего в качестве хиральных органических заместителей изостевиольные (бейерановые) каркасы. Известно, что фосфорорганические соединения являются прекрасными комплексообразователями в реакциях с солями переходных металлов, приводящих к образованию устойчивых комплексов со сложной трёхмерной архитектурой. Соединения фосфора с хиральными заместителями в реакциях комплексообразования встречаются редко [1]. Ещё реже в качестве заместителей у фосфора используются фрагменты сложных природных молекул, содержащих асимметрические центры [2].

Нами были получены новые гидрофосфорильные соединения, содержащие хиральные фрагменты изостевиола [3].



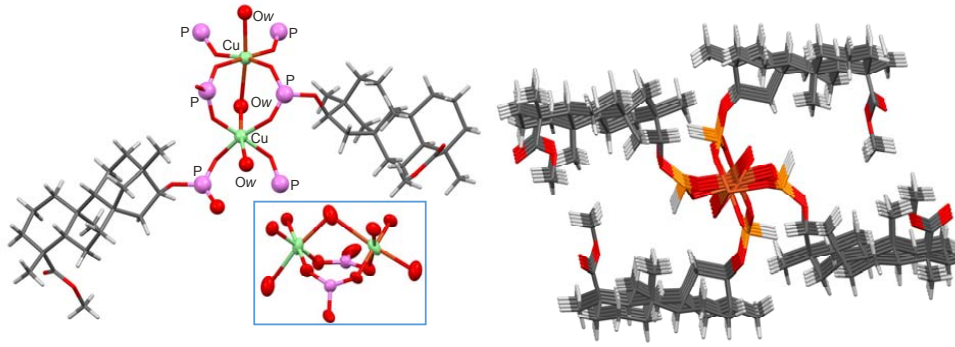
1 2 3

Оказалось, что свободный фосфит (**3**) не вступает в реакции с солями переходных металлов, однако его триэтиламмониевая соль (**4**) даёт по реакции обмена катионами соответствующие комплексные соединения. Так, взаимодействием (**4**) с двухлористой медью получено новое координационное соединение (**5**), оказавшееся одномерным координационным полимером, в котором атомы меди дважды связаны мостиковыми фрагментами O-P-O. При этом образуется восьмичленный цикл из атомов фосфора, кислорода и меди (рис. 1); атом меди координирует также одну молекулу воды.



4 5

В кристалле (рис. 1) наблюдается образование гидрофильных каналов, состоящих из фосфорсодержащих фрагментов, атомов меди и воды, обрамлённых гидрофобным окружением из тетрациклических объёмных бейерановых заместителей. Изучение температурной зависимости статической магнитной восприимчивости кристалла (рис. 2) показало, что между ионами меди реализуются слабые антиферромагнитные взаимодействия.



A **B**

Рис. 1. – **А**) Фрагмент структуры комплекса (**5**) в кристалле (на вставке показан бицикл, образованный атомами фосфора, меди и кислорода); **В**) Фрагмент кристаллической решётки соединения (**5**) (вид вдоль полимерной цепи).

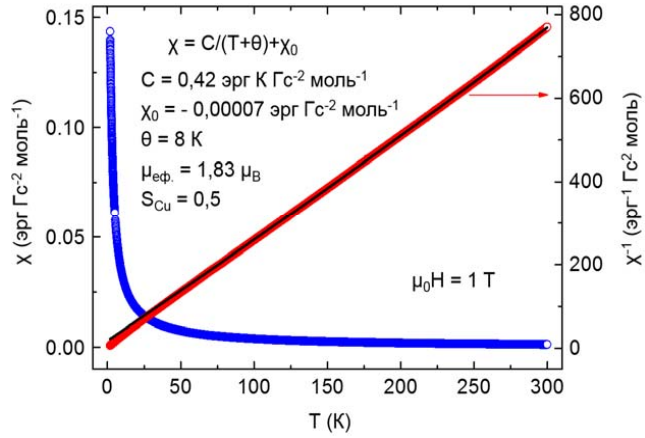


Рис. 2. Температурная зависимость статической магнитной восприимчивости $\chi = M(T)/H(T)$, соответствующей обратной восприимчивости χ^{-1}. Измерения проведены во внешнем магнитном поле 1 Т. Чёрная сплошная линия показывает результат анализа экспериментальных данных с помощью закона Кюри-Вейсса, $\chi = C/(T + \theta) + \chi_0$.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 15-43-02486-р_поволжье) и Немецкого научного общества (DFG) (KN 393/20).

Литература

1. (а) P.C.J.Kamer, P.W.N.M. van Leeuwen. *Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*. John Wiley & Sons, New York, **2012**. 533 p.; (б) К.Н. Гаврилов, О.Г.Бондарев, А.И.Полосухин. *Усп. хим.* **2004**, *73*, 726-756.
2. А.Г.Толстиков, Т.Б.Хлебникова, Г.А.Толстиков. *Бутлеровские сообщения,* **2002**, *2* (8), 27-54.
3. (а) V.L. Mamedova, K.A.Nikitina, V.A.Mamedov, V.E.Kataev, V.A.Alfonsov. *Mendeleev Comm.* **2005**, *15* (3), 98-99; (б) В.Л. Мамедова, К.А. Никитина, В.А. Альфонсов. *Изв. АН. Сер. хим*. **2012**, (8), 1605-1609.

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ МАСЛА ИЗ АРБУЗНЫХ СЕМЯН

С.Б. Носачев[1], А.Г. Тырков[1], А.В. Великородов[1], В.Б. Ковалев[1], М.Ю. Пучков[2]

[1]Астраханский государственный университет
414000, Россия, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1.
[2]Всероссийский научно-исследовательский институт орошаемого овощеводства и бахчеводства
416441, Россия, Астраханская область, г. Камызяк, ул. Любича, д. 16
Sbn86chem@yandex.ru

Известен способ получения масла арбузных семян экстракцией органическими растворителями в аппарате «Сокслет» или холодным прессованием при температуре не выше 60°С и последующим фильтрованием масла при температуре 40°С [1]. Однако недостатком этих методов является то, что технология включает применение органических сольвентов, что может отрицательно сказываться на экологии и обслуживающем персонале, или он не позволяет получать масло с извлечением других биологически активных компонентов (количество извлекаемых компонентов 4).

Нами было найдено, что измельчение высушенного при 50-60 °С в течение 15-20 минут растительного сырья арбузных семян сорта «Фотон» селекции Всероссийского научно-исследовательского института орошаемого овощеводства и бахчеводства до размера частиц 2,0-4,0 мм приводит к увеличению выхода масла до 20% при проведении сверхкритической флюидной экстракции в течение 50 минут, при давлении 300 атм., температуре 40 °С и скорости потока диоксида углерода 40 г/мин. Сверхкритическую флюидную экстракцию осуществляли с использованием сверхкритического флюидного экстрактора марки SFE-500 M1 (фирма THAR, США). При этом увеличивается одновременно извлечение других компонентов. При более длительной экстракции происходит уменьшение выхода ценных компонентов, в частности линолевой кислоты и других компонентов.

Таблица 1. Количественный состав масла из арбузных семян по данным газовой хроматографии.

Время выхода, мин.	Содержание, %	Идентифицированное соединение
5.75	0.21	Миристиновая кислота
6.61	0.14	Пентадециловая кислота
7.29	0.13	Пальмитолеиновая кислота
7.52	17.37	Пальмитиновая кислота
9.44	43.12	Линолевая кислота
9.55	11.59	Олеиновая кислота
9.63	0.69	*цис*-6-Октадеценовая кислота
10.01	6.14	Стеариновая кислота
10.47	15.01	9,12-Октадекадиен-1-ол
16.28	1.21	Сквален
18.91	4.39	Стерол

Химический состав полученных образцов масла исследовали методом хромато-масс-спектрометрии на приборе Agilent с библиотекой 40 тыс. химических соединений, количественное определение компонентов масла проводили методом газожидкостной хроматографии на хроматографе Shimadzu QP 2010 с масс-селективным детектором после превращения жирных кислот в соответствующие метиловые эфиры при обработке диазометаном. Для

идентификации использовали библиотеку масс-спектров NIST 02. Содержание компонентов масла приведено в табл 1.

Таким образом, разработанный способ получения масла из арбузных семян позволяет рассматривать его как удовлетворяющий принципам «зеленой» химии [2].

Работа выполнена при финансовой поддержке программы «Развитие инновационной инфраструктуры в Российских вузах» (грант № 13.637.31.0038) с использованием научного оборудования НОЦ «Зеленая химия» Астраханского государственного университета, а также гранта Министерства образования и науки РФ № 115021010181.

Литература

1. А.Н.Шиков, В.Г.Макаров, В.Е.Рыженков. *Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства*. М.: Русский врач. **2004**, 413.
2. Anastas T.T., Warner J.C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. N.-Y., Oxford University Press, **1998**, 25.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИТОСТИМУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ *SOLANUM NIGRUM L.*

Р.К. Нургазиева, О.В. Астафьева

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет»
414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1
raulina_95@mail.ru

На протяжении многих лет люди уделяли большое внимание изучению взаимодействия растений друг с другом. В настоящее время эта проблема не теряет своей актуальности. Многие ученые изучают влияния комплексных соединений одних растений на рост и развитие других [1].

Выделение биологически активных веществ происходит на всем протяжении онтогенеза. При этом можно наблюдать их стимулирующее и ингибирующее действие на рост и развитие растений. Препараты для стимуляции роста растений на основе растительных компонентов являются более экологически безопасными, а их активность не уступает химически синтезированным препаратам.

С целью выявить влияние вторичных метаболитов на рост и развитие исследуемых культур (капусты, редиса, кресс-салата), нами был выбран как объект изучения паслен черный *Solanum nigrum* L. Это повсеместно растущее, сорное растение в России почти не изучено, в отличие от других стран [4, 5].

Фитостимулирующие свойства *S. nigrum* изучали методом влажных камер [2] . Для выделения комплексных действующих веществ готовили водные экстракты, согласно методике [3]. Предварительный химический анализ методом качественных реакций и тонкослойной хроматографии показал содержание сапониновых соединений в полученных экстрактах.

Полученные результаты показали, что наибольшим ростостимулирующим свойством обладают экстракты из корня и стебля *S. nigrum* при концентрации 2,5%. За исключением корневых вытяжек *S. nigrum*, влияющих на лабораторную всхожесть редиса. Стимулирующее действие в этом случае наблюдается при концентрации 5,0%. А при концентрациях 2,5 и 10,0% наблюдается снижение показателей относительно контроля. Ингибирующее действие выраженно у экстрактов корней *S. nigrum* при концентрации 10%.

На основе проведенных исследований можно сделать вывод, что фитостимулирующая активность выделяемых растением вторичных метаболитов терпеноидной природы зависит как от концентрации этих веществ, так и от вида органа, из которого приготовлен экстракт. Выраженная стимулирующая активность *S. nigrum* отмечается у комплексов веществ, выделенных из корня. По литературным данным и по результатам предварительного химического анализа состава экстрактов, основными действующими компонентами исследуемых экстрактов является сапонины. Вещества, выделенные из надземной части, проявляют ее в меньшей степени.

Литература

1. Т.Н. Глубшева. *Научн. ведомости. Сер. естеств. науки*. **2010**, *9(80)*, 55-58.
2. ГОСТ 12038-84 *Семена сельскохозяйственных культур. Методы определения всхожести* (с Изменениями N 1, 2). М.: Стандартинформ, **2011**. 64 с.
3. А.М.Гродзинский, Э.А.Головко, С.А.Горобец, И.И.Прутенская и др. *Экспериментальная аллелопатия*. Киев: Наукова думка, **1987**, 236 с.
4. J. Ramya, S. Anjali, S. Gupta, I.P. Sarethy, R. Gabrani. *Alternat. Med. Rev.* **2011**, LLC.
5. A. Sammani, E. Shammaa, F. Chehna. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res*. **2013**, *23(2)*, 23-27.

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ АЛКЕНИЛПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДОКСИНА

Р.С. Павельев, М.В. Пугачев, А.А. Зиганшина, В.Е. Щукин, Т.Н.Т. Нгуен, О.В. Бондарь, А.Г. Иксанова, Ю.Г. Штырлин

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Научно-образовательный центр фармацевтики
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
rpavelyev@gmail.com

Одним из перспективных подходов к созданию новых лекарственных средств является функционализация природных соединений, в частности пиридоксина, производные которого проявляют противоопухолевые, антиадренергические, антибактериальные, ноотропные и многие другие свойства [1-3]. Нами были получены новые производные пиридоксина (схема 1), содержащие в себе алкенильный фрагмент и изучены их противоопухолевые свойства. Данные структуры являются аналогами природного соединения, дегидрозингерона (ферулоилметана), которое встречается в корне имбиря и обладает противоопухолевой активностью. Синтез алкенилпроизводных пиридоксина **4** и **5** проводили по реакции Виттига с использованием альдегидов **2** и **3** и соответствующей фосфониевой соли в закрытом сосуде под давлением в течение 24 часов (схема 1).

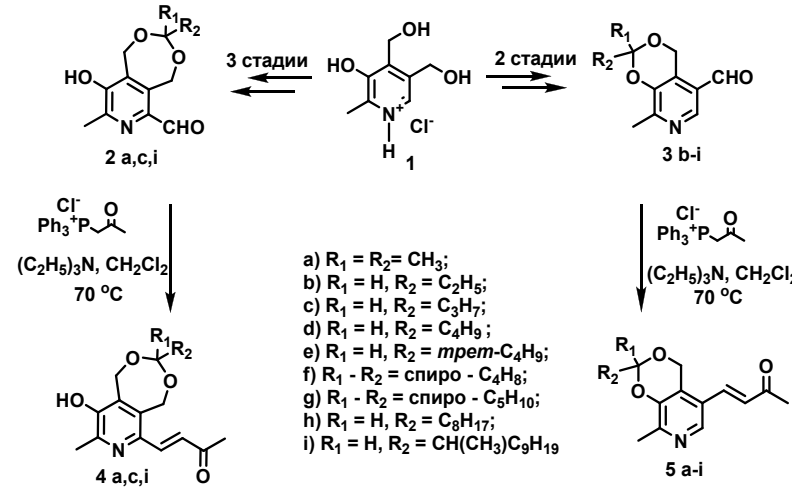


Схема 1. Синтез алкенилпроизводных пиридоксина.

Исходная фосфониевая соль была получена кипячением полуторакратного избытка трифенилфосфина с монохлорацетоном в хлороформе в течение суток. Продукты реакции Виттига с хорошими выходами были выделены с помощью колоночной хроматографии. Следует отметить, что данная реакция протекает стереоспецифично с образованием исключительно *E*-алкенов. Алкенилпроизводное **6** получено снятием кетальной защиты с соединения **5a** (схема 2).

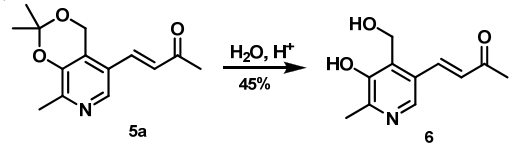


Схема 2. Синтез алкенилпроизводного пиридоксина **6**.

Изучение цитотоксичности полученных соединений **4-6** проводили *in vitro* на культуре условно-нормальных эмбриональных клеток почки (*HEK-293*) и на клетках аденокарциномы молочной железы человека (*MCF-7*, таблица 1). Препаратом сравнения был выбран доксорубицин – один из наиболее широко используемых в клинической практике цитостатиков, входящий в состав наиболее популярных комбинаций адъювантной химиотерапии рака молочной железы первой линии CAF (циклофосфамид, доксорубицин, 5-фторурацил) и второй линии AC (доксорубицин, циклофосфамид).

Таблица 1. Цитотоксичность *in vitro* соединений **4-6**.

Соединение	IC_{50}, мкМ	CC_{50}, мкМ	Терапевтический индекс CC_{50}/IC_{50}
	MCF-7	*HEK-293*	
4a	27.2	38.5	1.4
4c	4.6	12.7	2.8
4i	2.9	1.4	0.5
5a	6.6	17.3	2.6
5b	5.7	35.6	6.2
5c	2.2	2.9	1.3
5d	1.3	12.8	9.8
5e	4.1	1.2	0.3
5f	7.2	17.3	2.4
5g	0.5	28.7	57.4
5i	0.4	7.0	17.5
6	398	122	0.3
Доксорубицин	1.4	1.2	0.9

Оказалось, что алкенилпроизводные пиридоксина **4** и **5** обладают достаточно высокой противоопухолевой активностью. Их цитотоксичная концентрация по отношению к клеткам *HEK-293* лежит в интервале (1.2-38.5) мкМ, а по отношению к клеткам *MCF-7* – в интервале (0.4-27.2) мкМ. Так, соединение **5g** по сравнению с доксорубицином в отношении опухолевой линии клеток *MCF-7* оказалось в 3 раза более активно, но при этом значительно менее токсично (почти в 60 раз). Алкенилпроизводное пиридоксина **6** без кетальной защиты оказалось бесперспективным. Следует отметить, что алкенилпроизводные по пятому положению пиридоксинового цикла оказались более активны, чем соответствующие производные по шестому положению.

Таким образом, синтезированные соединения, содержащие шестичленный ацетальный фрагмент с липофильными заместителями у ацетального атома углерода и алкенильный фрагмент в пятом положении пиридоксинового цикла, представляют интерес для разработки противоопухолевых лекарственных средств.

Литература

1. М.В.Пугачев, Р.С.Павельев, Т.Н.Т.Нгуен, А.Г.Иксанова, О.А.Лодочникова, Ю.Г. Штырлин. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* **2016**, *2*, 532-536.
2. Р.С.Павельев, Р.Р.Хайруллина, С.А.Кошкин, А.Г.Иксанова, О.А.Лодочникова, Н.Н. Хайертдинов, Г.Ф.Ситдикова, А.Ф.Сафина, Э.Г.Александрова, Л.Е.Зиганшина, Ю.Г. Штырлин. *Изв. Акад. наук. Сер. хим.* **2016**, *2*, 519-531.
3. M.V.Pugachev, N.V.Shtyrlin, L.P.Sysoeva, E.V.Nikitina, T.I.Abdullin, A.G. Iksanova, A.A. Ilaeva, R.Z. Musin, E.A. Berdnikov, Y.G. Shtyrlin. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4388-4395.

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ МЕЛАНИНА ЧАГИ

А.А. Пермякова, С.А. Коваленко, В.Р. Хабибрахманова, М.А. Сысоева

Казанский национальный исследовательский технологический университет
420015, Россия, Казань, ул. К. Маркса, 68
semicvetik-86@bk.ru, venha@rambler.ru

Меланин гриба чаги – хромогенный комплекс, являющийся главным компонентом фармацевтических препаратов, выпускаемых на основе водных извлечений чаги. Стандартизация препаратов осуществляется по количественному содержанию меланина. Однако известно, что меланины из различных партий сырья отличаются по биологической активности, в частности по антиоксидантным свойствам. Следовательно, актуальной задачей является изучение состава меланина для определения групп веществ, по которым можно проводить стандартизацию препаратов на основе меланина чаги. В предыдущей работе нами была показана целесообразность использования щелочного агента совместно с органическим растворителем для повышения выхода липофильных веществ из меланина чаги [1]. При этом наряду с липофильными веществами из меланина извлекается большое количество фенольных соединений неустановленного состава.

Цель работы – исследовать количество и состав фенольных веществ, извлекаемых из меланина чаги щелочным агентом совместно с органическим растворителем.

Фенольные соединения меланина фракционировали по полярности с использованием различных растворителей. Установлено, что наибольшую долю (до 3.5 % от меланина) занимают полигликозидные формы фенольных соединений и полифенолы, извлекаемые бутанолом. На фенолы простого строения и флавоноиды, переходящие в диэтиловый эфир и этилацетат, приходится около 2.5 и 1.5 % веществ меланина соответственно.

Для идентификации фенольных соединений в полученных фракциях использовали инструментальную тонкослойную хроматографию («CAMAG», Switzerland). Отнесение веществ проводили при использовании веществ-стандартов (кверцетин, пирокатехин, галловая кислота, п-оксибензойная кислота) и по литературным данным на основе их спектральных характеристик (в диапазоне λ=240-440 нм с шагом 40 нм).

При анализе фракций показано наличие простых фенолов, представленных резорцином, гидрохиноном, пирокатехином, а также фенолкарбоновых кислот (п-оксибензойной и галловой). Обнаружены флавоны, флавононы, флавонол, а также гиспидинподобные вещества. На хроматограммах всех фракций обнаруживались зоны неразделенных и не идентифицированных веществ.

Согласно литературным данным, меланин и фенольные вещества чаги проявляют выраженную антиоксидантную активность [2]. Поэтому в работе был проведен анализ полученных фракций на наличие антиоксидантных свойств с использованием реактива DPPH. Установлено, что наибольшей антиоксидантной активностью обладают фенольные вещества, растворимые в диэтиловом эфире.

Таким образом, в работе установлено количество и состав фенольных соединений, извлеченных из меланина чаги щелочным агентом совместно с органическим растворителем. При этом особый интерес для дальнейшего исследования представляют фенольные соединения, растворимые в диэтиловом эфире.

Литература

1. С.А.Коваленко, Д.Р.Сабирова, В.Р.Хабибрахманова, М.А.Сысоева. Сборник материалов XV международной конференции молодых ученых «*Пищевые технологии и биотехнологии*», **2016**, 113.
2. W. Zheng et al. *Phytochem. Anal*. **2011**, *22*, 95-102.

ВЛИЯНИЕ НАНОБИОКОМПОЗИТОВ СЕЛЕНА И АРАБИНОГАЛАКТАНА НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ФИТОПАТОГЕННОЙ БАКТЕРИИ *CLAVIBACTER MICHIGANENSIS* SSP. *SEPEDONICUS*

А.И. Перфильева[1], О.А. Ножкина[1], К.А. Кириченко[1], И.А. Граскова[1], Б.Г. Сухов[2]

[1]Сибирский институт физиологии и биохимии растений Сибирского отделения Российской академии наук,
664033, Россия, г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 132
[2]Иркутский институт химии 664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского, д. 1
alla.light@mail.ru

Нанокомпозиты селена были получены в Иркутском институте химии. Синтез осуществляли путем полимеризации арабиногалактана, выделенного из Лиственницы Сибирской, в присутствии бис(2фенилэтил)диселенофосфината натрия $(PhCH_2CH_2)_2PSe_2Na$. Проводили окисление органилдиселенофосфината натрия пероксидом водорода. Взаимодействие происходило в водном растворе арабиногалактана с последующим формированием наночастиц селена и их одновременной стабилизацией арабиногалактановой матрицей при температуре 35-40°С. Выделение и очистка готового нанокомпозита от примесей осуществлялось посредством осаждения реакционной смеси в четырехкратный избыток смешивающегося с водой органического растворителя (ацетона, этанола) с последующей промывкой на фильтре тем же растворителем, фильтрацией и сушкой в вакуумном эксикаторе. Выход нанокомпозита составлял 97 % (в пересчете на селен из прекурсора). Конечный материал - водорастворимый порошок оранжево-красного цвета, с содержанием селена 2%, и полисахарида 98 %. Рентгенофазовый анализ (дифрактометр Bruker D8 ADVANCE) показал рентгеноаморфную структуру нанокомпозита. Содержание селена в нанокомпозите составляло 3,4%.

Биологический эффект нанокомпозитов селена изучали по отношению к бактерии *Clavibacter michiganensis subsp. sepedonicus,* вызывающей заболевание кольцевая гниль картофеля. Настоящее заболевание распространено по всему миру и не существует эффективных средств борьбы с ним. Ранее нами было показано с применением методов микроскопии и микробиологических методик наличие бактерицидного эффекта нанокомпозитов селена по отношению к этим бактериям.

В настоящем исследовании нанокомпозит селена инкубировали с бактериальными клетками в течение суток, после чего производили анализ жирнокислотного состава бактерий. Были получены следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1. Жирнокислотный состав бактерий *Clavibacter michiganensis* subsp. *sepedonicus* в контроле и после обработки нанокомпозитом

Жирные кислоты	Контроль	НК 3,4 % Se
C14:0	2.65	4.03
C15:0	41.54	53.02
C16:0	12.57	20.00
C16:1(n-9)	1.00	1.25
C16:1(n-11)	0.33	0.00
C17:0	0.66	1.50
C18:0	6.71	18.38
C18:1(n-9)	1.45	0.98
C18:1(n-7)	0.56	0.00

C18:2(n-6)	17.30	0.85
C18:3(5.9.12)	3.72	0.00
C18:3(n-3)	10.54	0.00
C20:0	0.61	0.00
C22:1(n-11)	0.35	0.00
∑ насыщ.	**64.74**	**96.93**
∑ ненасыщ.	**35.26**	**3.07**

Жирнокислотный состав бактерий *Clavibacter michiganensis* subsp. *sepedonicus* существенно изменяется после обработки нанокомпозитом селена, смещается степень насыщенности жирных кислот. Это приводит к изменению жидкостно-кристаллических свойств клеточных мембран бактерий, что в свою очередь, может усиливать способность бактериальных клеток к агрегации, модифицировать их форму и даже приводить к разрушению клеточных мембран и гибели бактерий.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП «Биоаналитика» Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН (г. Иркутск) и с использованием коллекций ЦКП «Биоресурсный центр» Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН (г. Иркутск)**.**

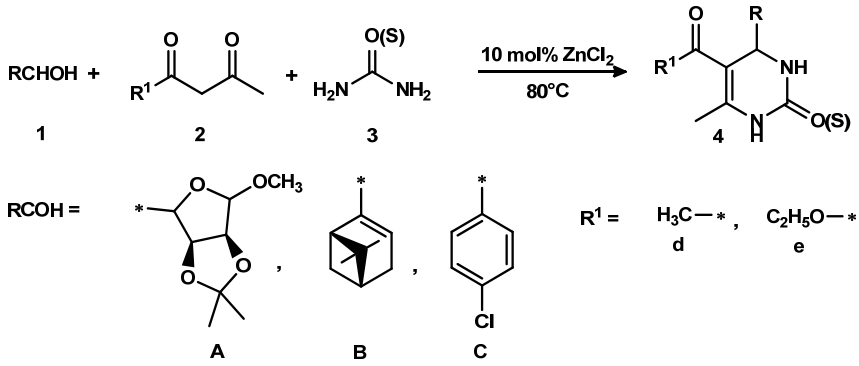
НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИНОВОГО ТИПА

С.В. Пестова, Е.С. Изместьев, С.А. Рубцова, А.В. Кучин

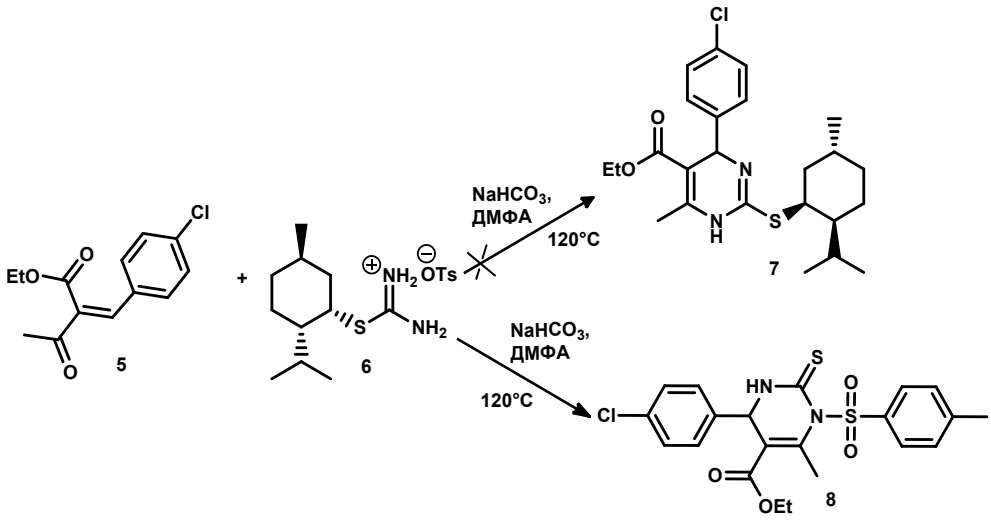
ФГБУН Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия
167987, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д.48.
pestova-svetlana89@mail.ru

Синтез гетероциклов 3,4-дигидропиримидинового типа удобно проводить трехкомпонентной реакцией Биджинелли, которая заключается в кислотно-катализируемом взаимодействии альдегида, соединения с активной метиленовой группой и мочевины/тиомочевины [1,2]. Реакция хорошо изучена с участием ароматических альдегидов, при их использовании 3,4-дигидропиримидины образуются часто с количественными выходами. Гетероциклы Биджинелли, содержащие в четвертом положении фрагмент, отличительный от ароматического, изучены слабо, поэтому их синтез и исследование биологической активности перспективны. Особенно привлекательным направлением является синтез гетероциклов, содержащих в составе фрагмент хиральной молекулы, так как наличие асимметрической индукции с их стороны способно привести к селективному образованию одного из двух возможных изомеров, которые, как известно, часто показывают различные виды биологической активности (кардиопротекторная, антигипертоническая, противогрибковая, антивирусная) [3].

В данной работе проведен синтез гетероциклов 3,4-дигидропиримидинового типа (**4**,) используя в качестве альдегидов 4-альдофуранозид (**1A**), миртеналь (**1B**) и 4-хлорбензальдегид (**1C**. Нами впервые установлено, что использование хиральных альдегидов (**1A**) и (**1B**) и катализатора $ZnCl_2$ в количестве не более 30 моль% приводит к диастереоселективному образованию единственного изомера. При увеличении количества катализатора теряется селективность и снижается выход продуктов (**4A**) и (**4B**) с 40 до 10%.



Поиск новых сульфонамидных субстанций, несмотря на снижение области их применения, до сих пор является актуальным. Гетероциклы Биджинелли содержат две группы NH-, которые должны вступать в реакции с сульфохлоридами, однако, проведя поиски литературы, мы обнаружили, что подобные вещества ранее получены не были. Действительно, реакция между пиримидином (**4C**) (C=S, $R^1 = CH_3$) с *пара*-толуолсульфохлоридом ни в растворе, ни при сплавлении реагентов не протекает. Целевой сульфонамид (**8**) удалось получить в качестве основного продукта с выходом 50% в результате неудачной попытки синтеза сульфида (**7**) путем сплавления аддукта Кнёвенагеля **5** с *пара*-толуолсульфонатом неоментилизотиоурония (**6**).



Структура всех соединений установлена методами ИК спектроскопии и ЯМР, состав подтвержден данными элементного анализа.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 16-33-00771мол-а) и Уральского отделения РАН (проект № 15-21-3-76). Исследования выполнены с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) “Химия” Института химии Коми НЦ УрО РАН.

Литература

1. C.O.Kappe. *Tetrahedron*. **1993**, *49* (32), 6937–6963.
2. G.P.Tron, A.Minassi, G.Appendino. *Eur. J. Org. Chem*. **2011**, 5541-5550.
3. Y.S.Sadanandam, M.M.Shetty, P.V.Diwan. *Eur. J. Med. Chem*. **1992**, *27*(1), 87-92.

ПРОТИВОГРИППОЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ НЕКОТОРЫХ АЛКАЛОИДСОДЕРЖАЩИХ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА *FABACEAE*

П.Р. Петрова[1], А.В. Ковальская[1], В.А. Федорова[2], И.П. Байкова[1], Е.Г. Галкин[1], И.П. Цыпышева[1], В.В. Зарубаев[2]

[1]ФГБУН Уфимский институт химии Российской Академии Наук, 450054, Россия, г. Уфа, проспект Октября, д. 71.
[2]ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, 197376, С.-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17
rradimir@mail.ru

С целью поиска новых противогриппозных агентов среди хинолизидиновых алкалоидов, содержащихся в растениях семейства бобовых (*Fabaceae)*, произрастающих на территории Республики Башкортостан [1-3], проведено исследование активности экстрактов *Thermopsis schischkinii (*термопсиса Шишкина), *Genista tinctoria* (дрока красильного) и *Chamaecytisus ruthenicus* (ракитника русского) в отношении штамма вируса гриппа A/California / 07/09 (H1N1)pdm09. Методики подготовки растительного сырья, выделения суммы алкалоидов, разделения ее на фракции, а также изучения вирус-ингибирующей активности полученных образцов подробно описаны в [4-6]. Компоненты исследуемых смесей идентифицировали по полным масс-спектрам и по библиотеке хромато-масс-спектрометрических данных при использовании систем обработки данных AMDIS. и дополнительно подтверждали методом «свидетелей». Результаты проведенных исследований представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Алкалоиды *Th. Schischkinii* и *G. tinctoria* и их противогриппозная активность.

Фракции *Thermopsis schischkinii*				**Σ**	**1**	**2**	**3**	**4**
Элюент, $CHCl_3$:MeOH				-	97:3	9:1	7:1	MeOH
Алкалоид	**RRT[а]**	**M^+**	**Q[б]**	**Состав, %[в]**				
Пахикарпин	6.14	234	89	14.8	-	-	38.6	13.0
(–)-Цитизин	10.06	190	93	4.1	-	2.1	12.5	-
Термопсин	14.94	244	93	10.9	67.3	10.6	-	-
Анагирин	16.02	244	98	20.9	10.4	**82.6**	8.9	-
Аргентамин	20.40	260	91	21.8	-	-	25.4	86.9
CC_{50}, мкг/мл[г]				238	54	> 300	> 300	> 300
IC_{50}, мкг/мл[д]				21	3.2	1	3.1	12.6
SI[е]				11	17	**300**	97	24
Фракции *Genista tinctoria*				**Σ**	**1**	**2**	**3**	**4**
Элюент, $CHCl_3$:MeOH				-	97:3	9:1	7:1	MeOH
Алкалоид	**RRT[а]**	**M^+**	**Q[б]**	**Состав, %[в]**				
Метилцитизин	0.94	204	97	7.2	+	10.6	4.4	-
(–)-Цитизин	1.00	190	98	3.3	-	11.2	19.1	12.0
d-Лупанин	1.22	248	96	9.0	+	32.4	3.6	-
Анагирин	1.54	244	98	58.4	29.7	34.5	**53.0**	22.4
Баптифолин	1.91	260	89	20.1	-	+	8.2	47.7
CC_{50}, мкг/мл[г]				>300	88	>300	>300	>300
IC_{50}, мкг/мл[д]				81	15	89	30	41
SI[е]				4	6	3	**10**	7

[а)] Относительное время удерживания; температура инжектора 250°C, колонка HP-5MS, 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм толщина фазы; режим: начальная температура 120°C 3 мин, изотерма 250°C 10 мин; **[б)]** Вероятность сходства зарегистрированных и библиотечных спектров; **[в)]** От веса фракции**; [г)]** МТТ-тест, клетки MDCK (ATCC # CCL-34); **[д)]** В отношении вируса гриппа A/California/07/09(H1N1)pdm09; **[е)]** Отношение CC_{50}/IC_{50}.

Таблица 2. Алкалоиды *Ch. ruthenicus* и их противогриппозная активность.

Вес фракции, г				**1**	**2**	**3**	**4**
Элюент, $CHCl_3$:MeOH				97:3	9:1	7:1	MeOH
Алкалоид	**RRT[а]**	**M^+**	**Q[б]**	**Алкалоидный состав, %[в]**			
Спартеин	0.54	234	98	-	-	57	**75**
17-Оксоспартеин	0.90	248	96	14	-	-	-
d-Лупанин	1.00	248	99	22	77	4	2
10,17-Диоксоспартеин	1.09	262	87	-	4	-	-
Противогриппозная активность суммы алкалоидов *Ch. ruthenicus* и фракций 1 - 4							
CC_{50}, мкг/мл[г]				183	>300	190	171
IC_{50}, мкг/мл[д]				4.5	7.6	24.3	3.3
SI[е]				41	39	8	**52**

[а] Относительное время удерживания; температура инжектора 250°C, колонка HP-5MS, 30 м × 0.25 мм × 0.25 мкм толщина фазы; режим: начальная температура 120°C 3 мин, изотерма 250°C 10 мин; **[б]** Вероятность сходства зарегистрированных и библиотечных спектров; **[в]** От веса фракции**; [г]** MTT-тест, клетки MDCK (ATCC # CCL-34); **[д]** В отношении вируса гриппа A/California/07/09(H1N1)pdm09; **[е]** Отношение CC_{50}/IC_{50}.

Показано, что цитотоксичность сумм алкалоидов *Th.* S*chischkinii* и *G. tinctoria*, а также их фракций практически во всех случаях невысока – более 300 мкг/мл, исключения составляют фракции (**1**) термопсиса и дрока красильного (54 и 88 мкг/мл); цитотоксичность суммы алкалоидов и фракций ракитника русского лежит в интервале от 171 до 300 мкг/мл и более (см. табл. 1 и 2). Наиболее выраженной способностью ингибировать репродукцию вируса гриппа A (H1N1) согласно значениям индекса селективности (SI) обладает фракция (**2**) термопсиса Шишкина (SI = 300), в которой в качестве основного компонента содержится алкалоид анагирин (82%) (табл. 1). Фракция (**3**) дрока красильного (SI = 10) содержащая 53% анагирина, а также фракции (**1**, **2**, **4**) ракитника русского (SI = 41, 39 и 52 соответственно), в которых мажорными алкалоидами являются d-лупанин и спартеин, также обладают заметным противогриппозным потенциалом. Необходимо отметить, что согласно данным таблиц 1 и 2, индексы селективности фракций и сумм алкалоидов *Th. schischkinii*, *G. tinctoria* и *Ch. ruthenicus* во многих случаях превосходят таковой для препарата сравнения римантадин (SI = 5). Этот факт свидетельствует об потенциале этих фракций в качестве противовирусных средств, а также об иной, отличной от римантадина мишени в жизненном цикле вируса. Полученные результаты могут служить основанием для дальнейшего направленного поиска новых ингибиторов репродукции вируса гриппа A (H1N1) среди хинолизидиновых алкалоидов растений семейства *Fabaceae*.

Литература

1. И.П.Цыпышева, Е.Г.Галкин, А.С.Ерастов, О.А.Каримова, И.П.Байкова, Р.Г.Рахимов, А.В. Ковальская, И.У.Халилова, Л.М.Абрамова, М.С.Юнусов. *Химия растит. сырья*. **2012**, *4,* 101-106
2. I.P.Tsypysheva, P.R.Petrova, I.P.Baykova, E.G.Galkin, N.I.Fedorov, F.Z.Galin, M.S. Yunusov. *Natural products: an Indian Journal*, **2015**, *10*, 7, 215-218
3. И.П.Цыпышева, Е.Г.Галкин, П.Р.Петрова, И.П.Байкова, Ф.З.Галин, Н.И.Федоров. *Химия растит. сырья*. **2015**, *3*, 65-69.
4. И.П.Цыпышева, Е.Г.Галкин, Н.И.Федоров, Я.Р.Оршанская, В.А.Федорова, В.В. Зарубаев. *Химия растит. сырья*. **2016**, *2*, 153-156.
5. I.P.Tsypysheva, A.V.Koval'skaya, A.N.Lobov., V.V.Zarubaev, L.A.Karpinskaya, I.A. Petrenko, E.A.Nikolaeva, A.A.Shtro, M.S.Yunusov. *Chem. Nat. Compd*. **2013**, *48*, 1042-1046.
6. V.V.Zarubaev, E.L.Golod, P.M.Anfimov, A.A.Shtro, V.V.Saraev, A.S.Gavrilov, A.V. Logvinov, O.I.Kiselev. *Bioorg. Med. Chem*. **2010**, *8*, 839-848.

ВКЛЮЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ ФЛАВОНОИДНОЙ ПРИРОДЫ В ß-ЦИКЛОДЕКСТРИН

А.О. Поздеев, А.М. Коротеев, Е.Н. Расадкина, М.П. Коротеев

Институт биологии и химии Московского педагогического государственного университета, Москва, Россия, Москва, ул. Кибальчича, д. 6, к. 2.
chemdept@mail.ru

Известно, что природные флавоноиды, такие как дигидрокверцетин (ДГК) или катехин, обладают широким спектром медикаментозного действия. В тоже время низкая водорастворимость при комнатной температуре осложняет их использование в медицинской практике. В связи с этим в настоящее время мы проводим исследования по преодолению данного недостатка.

Нами разработана методика получения супромолекулярных аддуктов (**5-7**), в которых флавоноиды (**2-4**) включены в циклодекстриновую матрицу (**1**) (схема 1).

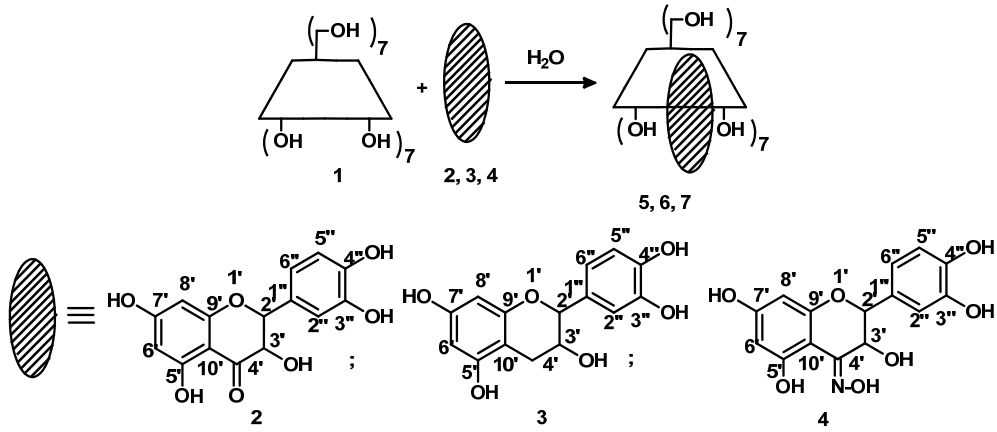


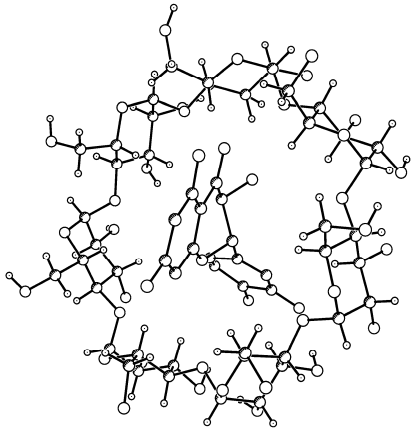
Схема 1

Структура комплексов исследована методами ЯМР^{13}С и РСА. Установлено, что в результате капсулирования образуются продукты состава флавоноид-циклодекстрин в соотношении 1 : 1 (рис. 1). Полученное соединение (**5**) было сопоставлено с чистым ДГК (**2**) по скорости диффузии через бислой стандартных двухслойных липосом. Установлено, что «невключенный» ДГК (**2**) сильно связывается с мембранами и внутрь клеток практически не поступает. В то же время «включенный» ДГК в течение нескольких часов дозировано поступает в клетки, то есть является препаратом пролонгированного действия.

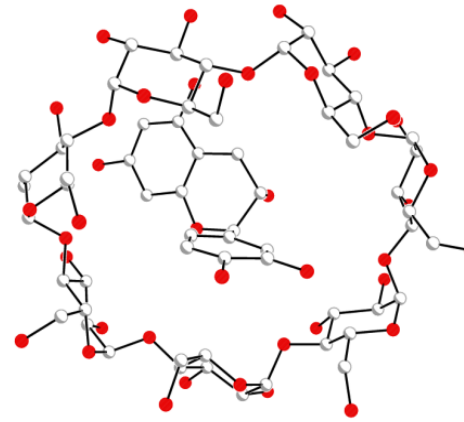
Попытки включить в β-циклодекстриновую полость химически модифицированный по гидроксильным группам ДГК, не увенчались успехом. В тоже время, аминометилированные производные данного флавоноида, у которых сохраняются свободными все пять гидроксилов, образует комплексное соединение с циклодекстрином, которое обладает повышенной растворимостью в воде и, в отличие от некапсулированного производного, эффективно проникает через биологические мембраны. При этом его антиоксидантная активность увеличивается в несколько раз. Также меняются свойства и включенного в полость циклодекстрина катехина. Кроме того было показано, что оксим ДГК, как и оксимы вообще, отличается низкой стабильностью, хотя представляет значительный интерес в биологическом плане. Инкапсулирование оксима в β-циклодекстрин способствовало увеличению его стабильностипри хранении и очень хорошей растворимости в воде.

Таким образом, включение флавоноидов и их производных со свободными

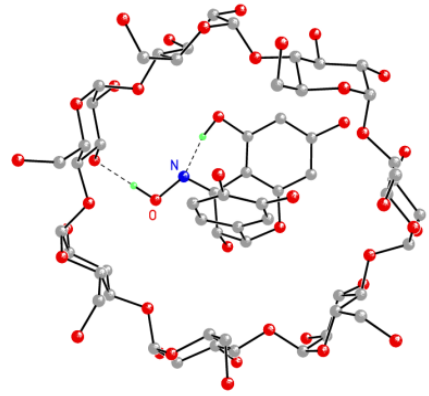
гидроксильными группами в ß-циклодекстриновую матрицу увеличивает их стабильность, повышает водорастворимость и проницаемость через биологические мембраны.



5



6



7

Рис. 1. Молекулярные структуры соединений включения ДГК (5), катехина (6) и оксима ДГК(7).

Работа выполнена в рамках Государственного задания Министерства образования и науки РФ и при финансовой поддержке РФФИ, проект № 15-03-04925.

ВЛИЯНИЕ ТЕНЗО-ИМПУЛЬСНОЙ МОДУЛЯЦИИ НА ЭКСТРАКЦИЮ ЛУБА БЕРЕЗЫ ВОДНЫМ РАСТВОРОМ ЩЕЛОЧИ.

Е.О. Попляк[1], Н.Г.Костюкевич[1], В.И.Зарембо[2], Д.Н.Ведерников[1]

[1]Санкт-Петербургский госутарственный лесотехнический университет им. С.М.Кирова
194021 Санкт-Петербург, Институтский пер. д. 5, dimitriy-4@yandex.ru
[2]Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет)

Относительное содержание коры в наземной части ствола березы 14.0% ,в состав входят 5,4% корки и 8,6% луба[1]. Березовая кора является отходом на заводах ЦБП и фанерных комбинатах. Луб березы может быть легко отделен от бересты просеиванием, вымачиванием или продувкой. В Сибирском государственном технологическом университете предлагается использовать экстракцию раствором щелочи луба березы для получения дубильных веществ, содержание которых достигает 8-11%[2] и энтеросорбента. Так как тензо-импульсная модуляция показала эффект при гидролизе березовой древесины [3], мы надеялись, что применение этого внешнего воздействия может увеличить выход дубильных веществ при экстракции раствором щелочи. Для испытаний выбрали измельченный луб берёзы повислой (*Betula pendula* Roth.) собранный с отрубка дерева на высоте 0.1 от дерева, срубленного на границе Новгородской и Ленинградской области. Измельченный луб высушили на воздухе и проэкстрагировали петролейным эфиром для извлечения липидов (1.1%).

Условия экстракции:1 г сырья с размером частиц – 0.25-0.5 мм помещали в коническую колбу, добавляли 10 мл 1% водного раствора NaOH, присоединяли обратный холодильник и нагревали в течение 3 ч при 85°С с перемешиванием на магнитной мешалки при воздействии на колбу вибраций, получаемых на генераторе электромагнитных колебаний прямоугольной формы. Результаты экстракции оценивали по оптической плотности разбавленного в 20 раз экстракта, по содержанию дубильных веществ в экстракте, по сухому остатку в экстракте, по количеству твердого остатка от экстракции. Интервал частот, при котором обнаружили изменения в показателях, оказался узким, и при частоте 200 кГц наблюдался скачок показателей (таблица), свидетельствующий об увеличении глубины экстракции.

Таблица. Воздействие электромагнитных колебаний на выделение веществ из луба берёзы.

№ опыта	Частота, кГц	Остаток после экстракции, % от а.с.с.	Сухие вещества в экстракте, % От а.с.с.	Оптическая плотность при длине волны – 195 нм	Массовая доля таннинов, % ота.с.с.
I	-	70,6	24,5	0,544	1,6
II	73	68,7	20,2	0,481	1,9
III	100	68,8	26,2	0,594	2,1
IV	150	68,5	26,0	0,593	2,3
V	200	65,6	26,7	0,623	3,6
VI	500	67,2	25,7	0,556	2,4

Литература

1. D.N.Vedernikov, N.Y.Shabanova, V.I.Roshchin. *Russ. J. Bioorg. Chem*. **2011**, *37* (7), 877-882.
2. С.А.Кузнецова, М.Л.Щипко, Б.Н.Кузнецов, В.А.Левданский, Е.В.Веприкова, Н.М.Ковальчук. *Хим. растит. сырья*, **2004**, 25-29.
3. Д.Н.Ведерников, В.И.Рощин, В.И.Зарембо, А.А.Колесников. Изв. СПГТИ (техн. Ун-та). **2010**, *35* (9), 15-17.

ИЗУЧЕНИЕ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕЛАНИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ЛУЗГИ ПОДСОЛНЕЧНИКА

Е.А. Прутенская[1], А.С. Васильев[1], Э.М. Сульман[1], И.В. Ущаповский[2]

[1]Тверской государственный технический университет, Тверь, Россия
170026, Россия, Тверь, наб. А.Никитина, д.22.
[2]ФГБНУ ВНИИМЛ, Тверь, Россия
170041 Россия, г. Тверь, пр-т Комсомольский, д.17/56.
prutenskaya@mail.ru

Одним из направлений химии растительного сырья является разработка методов выделения биологически активных веществ, в том числе меланинов. Трудности выделения и очистки меланинов из биологических материалов и изучения их структуры связаны с тем, что все меланиновые пигменты являются аморфными веществами [1]. Вследствие этого, а также из-за большого разнообразия путей их биосинтеза, точная структура и функции многих меланинов до сих пор не выяснены. Все виды меланиновых пигментов являются длинноцепочечными полимерами с большим молекулярным весом и сложной кристаллической структурой. Они обладают высокой биологической активностью в частности антиоксидантной, а также являются стимуляторами роста растений [2].

В связи с этим, целью работы являлось изучение химического свойства и биологических свойств меланинов растительного происхождения. Для выделения меланиновых веществ использовали лузгу с влажностью не более 2%, зольностью – 2.5%, массовая доля целлюлозы составляла 44.9 ± 1.1 %, массовая доля лигнина – 39.7 ± 0.9 %.

Лузгу предварительно измельчали и просеивали через сито с целью получения частиц размером не более 1 мм. Выделение меланина из сырья проводилось путем экстракции 0.1 Н раствором гидроксида натрия при условии варьирования температурного режима. Осаждение экстрагированного пигмента осуществляли путем подкисления концентрированной соляной кислотой до выпадения хлопьевидного осадка. Выпавшие хлопья меланина отделяли центрифугированием и сушили. В зависимости от методики выделения в щелочном растворе изменялась концентрация меланинов (3-5.6%) и средний размер частиц (120-180 нм). Для анализа структуры использовали ИКС и рентгенофотоэлектронную спектроскопию, ЯМР и др. Результаты, полученные при помощи спектров ЯМР, свидетельствуют о том, что в меланинах присутствуют бензольные и фенольные структуры, различные заместители в ароматических ядрах и фрагменты углеводородного скелета. Обнаружено большое количество C_6H_5OR и $C_6H_4(OR)_2$ фрагментов, являющихся основными структурными единицами аллломеланинов. Метод ИКС позволил идентифицировать в полученных меланинах ряд функциональных группировок. При анализе спектра меланина лузги подсолнечника было обнаружено, что в состав соединений входят фрагменты $–CH_2–$ (800-990 $см^{-1}$), функциональные группировки С–О–, С–N– (1000-1400 $см^{-1}$), в том числе и гидроксильные (спиртовые) и фенольные группы (1050-1250 $см^{-1}$), аминные и амидные группы (1400-1470 $см^{-1}$), конденсированные бензольные кольца (1500 $см^{-1}$), фенольные структуры и карбонильные группы (1600-1700 $см^{-1}$), связи $–C\equiv C–$ (2300 $см^{-1}$), алифатические углеродные фрагменты (2900 $см^{-1}$).

Метод рентгенофотоэлектронной спектроскопии позволяет установить количественный и качественный составы поверхности меланинов. Результаты анализа меланина лузги подсолнечника представлены в таблице 1. Наличие в образцах таких элементов, как Cl, Si, объясняется недостаточной промывкой образцов и взаимодействием со стеклянной посудой.

Методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) изучены термические и кристаллографические свойства полученных соединений. Наиболее выраженный эндоэффект составляет 670 Дж/г, а экзоэффект – 16 Дж/г.

Термоокислительная деструкция полимерных веществ представляет собой сложный физико-химический процесс. При нагревании до 105°С с последующим выдерживанием в течение 2 часов происходит удаление остатков влаги из образцов меланинов. Начиная со 105°С происходит быстрое удаление связанной влаги, затем образцы не изменяются в массе в течении времени. Дальнейшая деструкция происходила при 150°С до 200°С. Интерпретация данных термических анализов на данном этапе затруднительна. Реакции образования и последующего разложения промежуточных соединений при термодеструкции меланина частично перекрывают друг друга. Для определения биологической активности меланинов использовали щелочные растворы. Ростстимулирующую активность меланина проверяли на семенах льна сорта «Ленок». Установлено, что наибольшую ростостимулирующую активность проявил меланин в растворе с концентрацией 0.45 г/л. Доля антиоксидантных веществ в щелочном растворе меланиновых веществ составила 16.5%.

Таблица 1. Количественный и качественный состав меланина.

Элемент	% Ат	Мг	% Мас
Cl	1.455	35,5	3.84
O	15.094	16	17.96
N	1.084	14	1.13
C	78.845	12	70.34
Si	2.296	28	4.78
Na	1.141	23	1.95

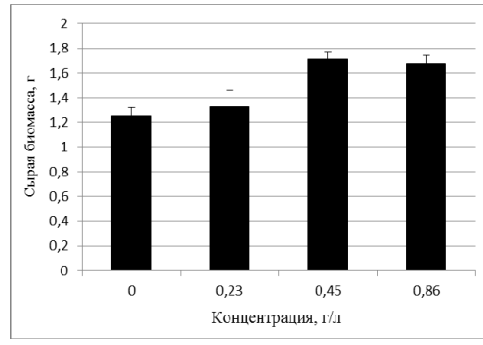


Рис. 1. Влияние щелочного раствора меланина на накопление биомассы семян сорта «Ленок» в стрессовых условиях (температура 4°С).

Для изучения устойчивости получаемых щелочных коллоидных растворов меланинов определяли ξ-потенциал. Среднее значение составило – 152.44 mV. Это свидетельствует о том, что используемые растворы являются стабилизированными. Следовательно, они могут использоваться для предпосевной обработки семян льна. Проведенные исследования показывают, что меланины лузги подсолнечника сочетают в себе уникальные физико-химические свойства, которые обуславливают антиоксидантные свойства. Установление структуры также дает возможность делать предположения о сферах использования меланинов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 16-08-00336.

Литература

1. Е.А.Прутенская, Э.М.Сульман. *Биотехнология: реальность и перспективы: Материалы межд. научно-практ. конф. (Саратов)*, **2014**, 68-70.
2. Е.А.Прутенская, А.С.Васильев и др. *Ж. Символ науки*, **2016**, *11-3* (23), 11-14

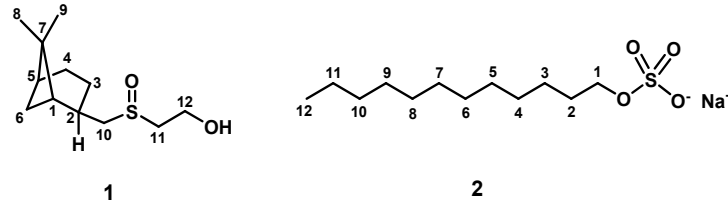
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕМБРАНОТРОПНЫХ СВОЙСТВ СИНТЕЗИРОВАННОГО СЕРОСОДЕРЖАЩЕГО СОЕДИНЕНИЯ ПИНАНОВОГО РЯДА

А.А. Рахматуллина[2], С.В. Киселев[1], Л.Е. Никитина[1], В.А. Старцева[1], З.Р. Азизова[1], Р.Г. Тураев[2], А.В. Халиуллина[3]

[1]ГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова 49.
[2]ГАУЗ Республиканский центр крови Минздрава Республики Татарстан, 420140, Россия, г. Казань, ул. проспект Победы 85.
[3]Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская 17.
adelina_vau@indox.ru

В наших предыдущих работах были описаны серосодержащие соединения на основе (1S)-(–)-β-пинена, которые показали выраженную гемокоагуляционную активность – подавляли агрегацию тромбоцитов и снижали коагуляционные свойства плазмы крови человека [1, 2].

Активация процесса гемостаза обусловлена воздействием различных физиологических и патологических агентов на специфические клеточные рецепторы. Эти воздействия приводят к трансформации мембраны клеток контактирующих с кровью, которая сопровождается экспонированием на их поверхности отрицательно заряженных фосфолипидов. При этом клеточная поверхность приобретает тромбогенные свойства – способность связывать и активировать коагуляционные факторы свертывания. Следовательно, серосодержащие соединения пинанового ряда каким-то образом вмешиваются в этот процесс. Поэтому целью данного исследования стало изучение взаимодействия одного из производных пинена с тромбогенной модельной поверхностью. Для этой цели использовали пинанилсульфоксид с гидроксиэтильным фрагментом **1** и модельные мицеллы из молекул додецилсульфата натрия **2** (SDS) (рис. 1).



1 **2**

Рис. 1. Структура пинанового сульфоксида и додецилсульфата натрия.

Сульфиды получали реакцией электрофильного присоединения тиолов по двойной связи β-пинена в присутствии хлористого цинка [1]. Пинанилсульфоксид в виде одного диастереомера с S конфигурацией сульфинильной группы по отношению к пинановому остову молекулы был получен окислением соответствующего сульфида по методу Uemura с использованием в качестве окислительной системы Ti(O-*i*-Pr)$_4$ / R-C$_6$H$_5$CH(OH)COOH / *t*-BuOOH, при этом, в соответствии с данными ЯМР спектроскопии энантиомерный избыток оказался близким к 100 %. SDS-мицеллы готовили согласно рекомендациям L. Caillon et al. [3]. Взаимодействие пинанилсульфоксида с модельными мицеллами додецилсульфата натрия устанавливалась методом классической молекулярной динамики с использованием программного пакета GROMACS (version 5.01). Визуализация полученных данных осуществлялась с использованием программы VMD. ЯМР данные получали, используя Bruker AvanceII-500 ЯМР-спектрометр и стандартное программное обеспечение компании Bruker TOPSPIN.

Расчёты молекулярного динамического моделирования показали, что пинанилсульфоксид встроен своей гидрофобной частью в мицеллу, а его гидрофильная часть – фрагмент $SO(CH_2)_2OH$ – расположена на внешней поверхности мицеллы (рис.2).

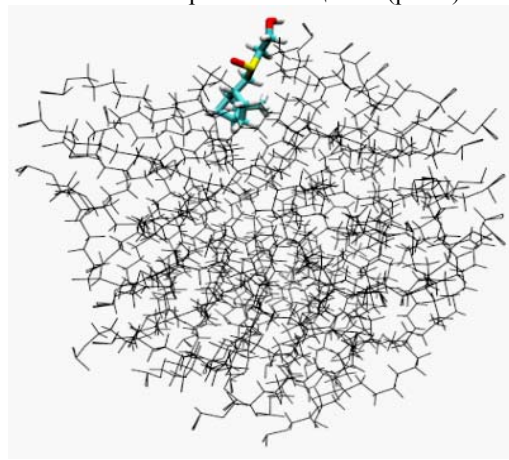


Рис. 2. Данные молекулярного моделирования взаимодействия пинанилсульфоксида с SDS-мицеллой.

Этот результат подтверждают и данные ЯМР исследования, из которых следует, что молекула пинанилсульфоксида погружена в мицеллу и связывается группами C^2H, $C^{10}H_2$ с группой C^2H_2 молекулы SDS, а в верхней части места связывания располагается гидроксиэтилсульфоксидный фрагмент.

Считается, что связывание и функционирование факторов свертывания на поверхности клеточных мембран может обеспечиваться не только Ca^{2+}-зависимым взаимодействием с отрицательно заряженными фосфолипидами, но и за счет их гидрофобного связывания с ацильными цепями фосфолипидов [4]. Кроме того, в исследованиях, в которых сравнивали скорость активации протромбина на отрицательно заряженных везикулах из фосфатидилсерина и электронейтральных из фосфатидилхолина, было установлено, что фосфолипиды обеспечивают как формирование ферментного комплекса, так и его каталитическую активность. Функционирование коагуляционного комплекса снижалась по мере уменьшения подвижности углеводородных цепей фосфолипидов [5]. Следовательно, можно предположить, что связывание пинанилсульфоксида с ацильными цепями SDS мицелл понижает их коагуляционные свойства либо за счет снижения подвижности молекул SDS в везикулах, либо за счет экранирования доступности их углеводородных цепей для связывания с ними факторов свертывания.

Работа выполнена при финансовой поддержке. Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (Фонд содействия инновациям).

Литература

1. V.V. Gavrilov, V.A. Startseva, L.E. Nikitina, O.A. Lodochnikova, O.I. Gnezdilov, S.A. Lisovskaya, N.I. Glushko, E.N. Klimovitskii. *Pharm. Chem. J.*, **2010**, *44(3)*, 126-129.
2. М.М. Воронцова, Р.Г. Тураев, С.В. Киселев, Л.Е. Никитина, И.Г. Мустафин, Р.М. Набиуллина. *Вестник современной клинической медицины*, **2014**, *7(5)*, 62-67.
3. L. Caillon, O. Lequin, L. Khemtémourian. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, 1828, 2091-2098.
4. K. Hansson, J. Stenflo. *J. Thromb. Haemost,* 2005, 10. 1538-1548.
5. J.W.P. Govers-Riemslag, M.P. Janssen, R.F.A. Zwaal, J. Rosing. *Biochemistry,* **1992**, *31(41)*, 10000-10008.

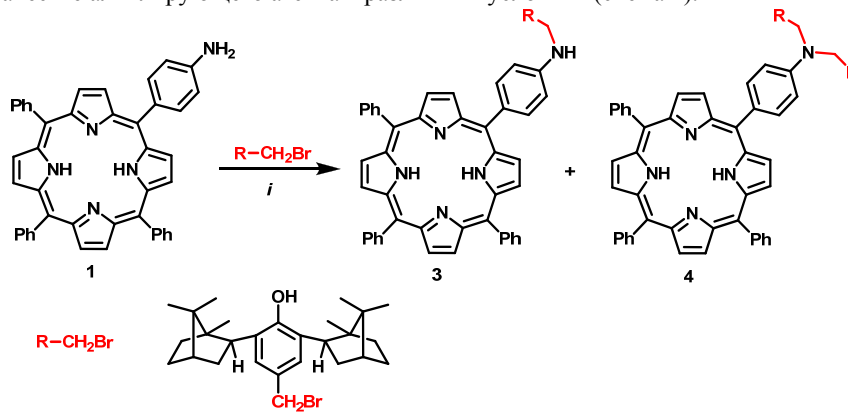
НОВЫЕ ГИБРИДНЫЕ МОЛЕКУЛЫ С ПОРФИРИНОВЫМ И ТЕРПЕНОФЕНОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

Т.К. Рочева, Е.В. Буравлёв, Д.В. Белых, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин

Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48
tatyanrocheva@yandex.ru

Симметричнозамещенные тетра(*мезо*-арил)порфирины с объемными ди-*трет*-бутил-фенольными и диизоборнилфенольными фрагментами на периферии макроцикла проявляют антирадикальную [1,2] и антиоксидантную активности [3,4]. При введении фенольного фрагмента в порфириновый макроцикл можно ожидать изменение реакционной способности гибридной молекулы в реакции с алкильными радикалами. Кроме того, порфириновый макроцикл может влиять на биологическую активность за счет изменения распределения молекулы антиоксиданта в организме, выступая в качестве вектора (например, при проникновении через гематоэнцефалический барьер). 2,6-Диизоборнил-4-метилфенол, производные на его основе – аналоги природных терпенофенолов, обладают широким спектром биологической активности, в том числе и антиоксидантной [5, 6]. В связи с этим, представляется актуальным синтез и изучение антирадикальной и антиокислительной активности гибридных соединений, включающих фенольный и порфириновый фрагменты.

Способ присоединения фенольного заместителя к порфириновому фрагменту может оказывать влияние на активность молекулы в целом. Для синтеза порфиринов с фрагментами фенольных антиоксидантов возможно использование двух синтетических подходов: модификация готового макроцикла с активными группами с целью конъюгирования с фенольными фрагментами и построение порфиринового макроцикла методом тетрапиррольной конденсации. Для реализации первого направления в настоящей работе изучено взаимодействие аминофенил-три(фенил)порфина (**1**) с 2,6-диизоборнил-4-бромометилфенолом в качестве алкилирующего агента в различных условиях (схема 1).

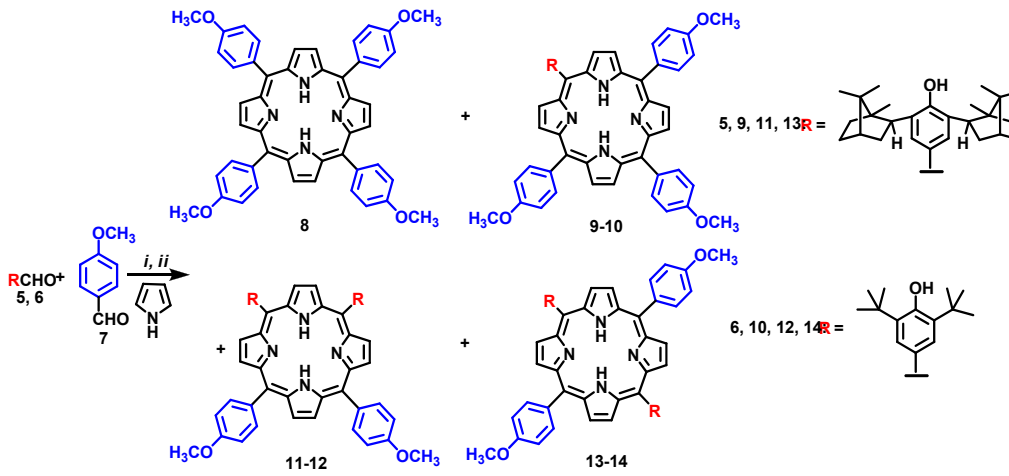


i: K_2CO_3 / ТГФ, кипячение, 1-2 ч; *или* K_2CO_3 / $CHCl_3$, 17 °С, 72 ч; *или* K_2CO_3 / ТГФ, –6 °С, 24 ч; *или* диэтилкарбонат / Ar, кипячение, 2 ч; *или* ДМФА / Ar, кипячение, 2 ч.
Схема 1

Наибольшего выхода продуктов алкилирования (**3, 4**) удалось добиться при кипячении исходных соединений в эквимольном соотношении с использованием диэтилкарбоната в качестве растворителя в инертной среде (аргон) в течение двух часов. Замена растворителя на более высококипящий диметилформамид приводит, преимущественно, к образованию соединения (**3**) с выходом 26%, при неполной конверсии (40%) аминопроизводного (**1**).

Увеличение продолжительности кипения, варьирование мольного соотношения исходных реагентов сопровождается образованием продуктов непорфириновой природы и не приводит к полному расходованию соединения (**1**).

Для реализации второго направления проведен синтез продуктов сочетания порфиринового макроцикла с фрагментами 2,6-диалкилфенолов методом смешанноальдегидной тетрапиррольной конденсации (схема 2). Использование четырехкратного избытка 4-метоксибензальдегида (**7**) по отношению к альдегиду (**5** или **6**) приводит, соответственно, к смеси соединений (**8, 9, 11, 13**) и (**8, 10, 12, 14**), разделить которые удалось методом колоночной хроматографии на оксиде алюминия.



i: EtCOOH, кипячение 1 ч, *ii:* окисление кислородом воздуха, 5 дней
Схема 2

Строение полученных продуктов подтверждено данными ИК, электронной и ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии. Таким образом, в настоящей работе различным способом связывания порфиринового и терпенофенольного фрагмента получены конъюгаты, являющиеся потенциальными гибридными антиоксидантами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда проект № 16-13-10367.

Литература

1. V.Yu. Tyurin, J. Zhang, A. Glukhova, E.R. Milaeva. *Macroheterocycles*, **2011**, *4(3)*, 211-212.
2. Т.К.Рочева, Е.В.Буравлев, Л.И.Мазалецкая, Н.И.Шелудченко, Д.В.Белых, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин. *Макрогетероциклы,* **2014**, *7(3)*, 262-266.
3. Е. М. Мухатова, Н.Т. Лимонова, М.Н. Коляда, В.П.Осипова, Н.Т.Берберова, Ю.Т. Пименов, Е.Р.Милаева. *Макрогетероциклы*, **2011**, *4(3)*, 216-221.
4. Т.К. Рочева, Д.В.Белых, Е.В.Буравлёв, И.Ю.Чукичева, О.Г.Шевченко, А.В.Кучин. *Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013)*, Москва, **2013**, 252.
5. И.Ю.Чукичева, Е.В.Буравлев, И.В.Федорова, М.Ф.Борисенков, А.В.Кучин. *Изв. Акад. Наук, Сер. хим.*, **2010**, *12*, 2220-2224.
6. М.Б. Плотников, В.И. Смольякова, И.С. Иванов, А.В. Кучин, И.Ю. Чукичева, Е.В. Буравлев, Е.А. Краснов. *Хим.-фарм. журн.* **2010**, *44 (10)*, 9-12.

КРЕПКОАЛКОГОЛЬНЫЕ НАПИТКИ КАК ОРГАНИЗОВАННЫЕ ДИСПЕРСНЫЕ СИСТЕМЫ

И.С. Рыжкина[1], И.С. Докучаева[2], А.И. Коновалов[1]

[1]Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
Казанского научного центра Российской академии наук,
420088, Россия, г. Казань, ул. Ак. Арбузова, 8
[2]Казанский национальный исследовательский технологический университет,
420015, Россия, г. Казань, ул. К. Маркса, 68,
ryzhkina@iopc.ru, 183561@mail.ru

Спиртные напитки представляют собой не только специфические пищевые продукты, потребительские свойства которых, в основном, определяются содержанием этилового спирта, но и являются древнейшим элементом мировой культуры. Их получают дистилляцией сброженного сусла (коньяк, виски, кальвадос) или купажированием ректификованного спирта с умягченной водой и специальными добавками (водки, бальзамы). Они имеют сложный химический состав, который определяет их вкус и аромат, но также может стать причиной помутнений. Чаще всего отклонения показателей качества от требований стандарта бывают вызваны компонентами растительного сырья (белки, пектины, полифенолы, полисахариды), которые вносятся в купаж или переходят в готовый продукт при выдержке в дубовой бочке.

Исследование механизмов взаимодействия этих компонентов всегда было предметом изучения химии растворов. В последние годы стало известно, что в водно-спиртовых растворах образуются кластеры (супрамолекулярные домены), т.е. такие растворв являются наногетерегенными дисперсными системами [1, 2]. Методами КР, ИК и ЯМР-спектроскопии выявлена определяющая роль молекулярной самоорганизации системы в формировании ее органолептических свойств [3]. Понимание того, что крепкоалкогольные напитки являются дисперсными системами, может стать ключевым подходом для объяснения значительных изменений, происходящих в алкогольсодержащих напитках под влиянием внешних физических (температура, солнечный свет, вибрации, магнитные поля) и химических факторов. К химическим факторам могут быть отнесены компоненты растительного происхождения, присутствующие в крепкоакогольных напитках в низких концентрациях, но способные вызывать существенные изменения их физико-химических и органолептических свойств. Поэтому в данной работе мы использовали методику, разработанную для изучения высокоразбавленных растворов биологически активных веществ [4]. Исследование структуры и морфологии алкогольсодержащих напитков позволит целенаправленно управлять происходящими в них процессами для повышения стабильности и улучшения потребительских свойств.

Целью данной работы является изучение самоорганизации и физико-химических свойств крепкоалкогольных напитков методами динамического (ДРС) и электрофоретического (ЭРС) рассеяния света (анализатор Zetasizer Nano ZS, «Malvern Instruments», Великобритания), определение удельной электропроводности, pH и окислительно-восстановительного потенциала растворов. В качестве объектов исследования были выбраны крепкоалкогольные напитки на основе разных видов растительного сырья с содержанием этанола 38.5-40% об. (табл. 1).

Анализ распределения частиц по размеру и ζ-потенциалу в более чем 20-ти образцах крепкоалкогольных напитков позволил разделить все изученные объекты на три группы (рис. 1). К I группе отнесены: модельная водно-спиртовая система с содержанием этилового спирта 40% об., приготовленная из спирта этилового ректификованного марки «Альфа» крепостью 96.4% об. и свежеперегнанной бидистиллированной воды. Распределение частиц по размеру бимодальное с преобладанием частиц в пределах 300-400 нм (70-90%), PDI = 0.2-0.6; значение ζ-потенциала около –3 мВ. Аналогичное распределение у водок отечественного производства, чачи (Грузия) и коньяка (Казахстан).

Таблица 1. Объекты исследования.

№	Название	Сырье
1.	Виски	кукуруза, рожь, ячмень
2.	Водка	пшеница
3.	Кальвадос	яблоки
4.	Кашаса	сахарный тростник
5.	Коньяк	виноград
6.	Полугар	рожь
7.	Самогон	сахарная свекла
8.	Текила	агава
9.	Чача	виноград

Ко II группе относятся кальвадос (Франция), полугар (Польша), коньяки (Франция, Армения, Россия), виски (Армения), которые имеют мономодальное распределение частиц и содержат домены с размерами 300-500 нм, (98-100%), PDI = 0.2-0.7; ζ-потенциал около –8 мВ.

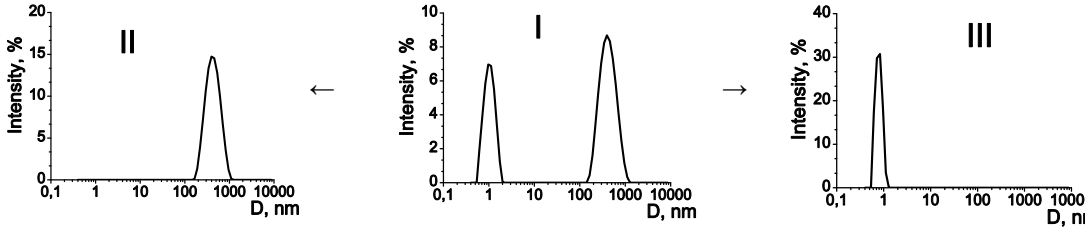


Рис. 1. Распределение частиц по размерам: I – модельная система вода-этанол 40% об., II – коньяк, III – водка «Абсолют».

Группа III включает водки (Швеция, Франция), текилу (Мексика), кашасу (Бразилия) и самогон (Россия) с практически мономодальным распределением частиц и размерами 1-4 нм (92-100%), PDI = 0.4-0.8.

Таким образом, в данной работе впервые показаны возможности метода ДРС и ЭРС для анализа крепкоалкогольных напитков в качестве дисперсных систем. Установлено существенное влияние экстрактивных веществ напитков на параметры и природу дисперсной фазы, изменяя которые, вероятно, можно целенаправленно формировать качество готовых напитков. В процессе исследования нами выявлены интересные факты влияния некоторых технологических приемов (обработки сортировки активным углем, выдержки в дубовой бочке) и внесения отдельных ингредиентов на сдвиг равновесия в направлении преимущественного образования дисперсной фазы размером в сотни и единицы нм, что представляет практическую значимость и необходимость всестороннего изучения данной проблемы.

Литература

1. M. Sedlák, D. Rak. *J. Phys. Chem. B.* **2013**, *117*, 2499.
2. D. Subramanian, J.D.Klauda, P.J.Collings, M.A.Anisimov. *J. Phys. Chem. B.* **2014**, *118*, 5994.
3. А.И. Коновалов, И.С. Рыжкина. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, (1), 1-14.
4. D.W. Schaefer, N. Hu, S. Patsaeva. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59* (1), 464-466.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ САМООРГАНИЗАЦИИ И СВОЙСТВ ВОДНЫХ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ЯНТАРНОЙ И ЛИМОННОЙ КИСЛОТ В ИНТЕРВАЛЕ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ

И.С. Рыжкина, С.Ю. Сергеева, Л.Р. Сабирзянова, Л.И. Муртазина

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук,
420088, Россия, г. Казань, ул. Ак. Арбузова, 8,
ryzhkina@iopc.ru

Недавно на основе большого массива экспериментальных данных [1,2] предложена гипотеза, согласно которой немонотонный отклик биосистем на действие высокоразбавленных растворов (расчетные концентрации $1.0\cdot10^{-20}$ -$1.0\cdot10^{-6}$ М) биологически активных веществ (БАВ), наличие «зон молчания» и смена знака биоэффекта (гормезис) могут быть объяснены тем, что такие растворы представляют собой наногетерогенные дисперсные системы, претерпевающие по мере разбавления перестройку дисперсной фазы размером в сотни нм супрамолекулярный домен – наноассоциат, сопровождающуюся изменением физико-химических и биологических свойств системы. Основой предложенной гипотезы служит корреляция параметров, характеризующих наноассоциаты, с физико-химическими и биологическими свойствами водных растворов БАВ, базирующаяся на том, что интервалы расчетных концентраций, в которых образуются наноассоциаты с экстремальными параметрами, совпадают с концентрациями, при которых физико-химические характеристики систем имеют экстремальные значения, а биологическая активность проявляется наиболее явно [2-4]. В силу сложности рассматриваемого явления важной задачей на пути решения проблемы научного обоснования биоэффектов растворов сверхмалых концентраций является установление взаимосвязи в рамках предложенного подхода между самоорганизацией, физико-химическими и биологическими свойствами растворов БАВ различного химического строения и механизма биологического действия.

В представленной работе для изучения взаимосвязи самоорганизации, физико-химических и биологических свойств растворов нами выбраны органические кислоты, входящие в цикл Кребса, – янтарная (**1**) и лимонная (**2**), проявляющие высокую биологическую активность в интервале обычных и сверхмалых концентраций в индивидуальных и много компонентных растворах [5-7]. Комплексом методов (ДРС, ЭРС, УФ спектроскопия, кондуктометрия, pH метрия) изучена самоорганизация, спектральные и физико-химические свойства выдержанных в естественных и гипоэлектромагнитных условиях, т.е. в пермаллоевом контейнере, водных систем **1** и **2** в области расчетных концентраций $1.0\cdot10^{-18}$ – $1.0\cdot10^{-2}$ М.

Установлено, что до концентрации $1.0\cdot10^{-4}$ М в растворах **1** и **2** дисперсная фаза размером в сотни нм не образуется. Однако при более высоких разведениях растворы **1** и **2** представляют собой дисперсные системы, в которых в интервале концентраций $1.0\cdot10^{-9}$ - $1.0\cdot10^{-5}$ М образуются домены, а при более низких концентрациях – наноассоциаты. В системах на основе янтарной кислоты наноассоциаты формируются в широкой области расчетных концентраций до $1.0\cdot10^{-18}$ М и ниже, в системах на основе лимонной кислоты только до $1.0\cdot10^{-15}$ М . В последнем случае найдены две «зоны молчания» около $1.0\cdot10^{-7}$ и $1.0\cdot10^{-11}$ М, в которых методом ДРС частицы корректно не определяются. Концентрационные зависимости удельной электропроводности (χ) и pH обеих систем в интервале $1.0\cdot10^{-18}$ – $1.0\cdot10^{-5}$ М носят немонотонный характер (max около $1.0\cdot10^{-11}$ – $1.0\cdot10^{-10}$ и $1.0\cdot10^{-15}$ М), обусловленный образованием и перестройкой наноассоциатов [1-4].

Сравнение с литературными данными [6,7] свидетельствует о том, что в этих концентрациях индивидуальные и многокомпонентные системы на основе (**1**) и (**2**) проявляют наиболее выраженные биоэффекты в отношении роста и развития растений и микроорганизмов, в частности системы на основе янтарной кислоты увеличивают рост

Staphylococcus aureus на 50% в интервале $1.0 \cdot 10^{-10}$ – $1.0 \cdot 10^{-12}$ М. Ранее показано [4], что образование наноассоциатов в растворах поверхностно-активного вещества БЦТА также приводит к росту на 60% бактерий *Bacillus subtilis 6633* в интервале $1 \cdot 10^{-11}$ – $1 \cdot 10^{-10}$ М.

Поскольку система на основе янтарной кислоты – наиболее биологически активного интермедиата цикла Кребса [5] – проявляет способность к образованию наноассоциатов в более широкой области концентраций, при этом немонотонные изменения χ и pH более выражены, чем в системах на основе лимонной кислоты, эта система подробно изучена методом УФ спектроскопии и ЭРС. Показано, что в интервале $1.0 \cdot 10^{-18}$ – $1.0 \cdot 10^{-5}$ М в системах на основе янтарной кислоты ζ-потенциал доменов и наноассоциатов немонотонно изменяется от -4 до -16 мВ с максимумами около $1.0 \cdot 10^{-6}$ и $1.0 \cdot 10^{-16}$ М.

В интервале $1.0 \cdot 10^{-18}$ – $1.0 \cdot 10^{-5}$ М в УФ-спектрах наблюдается появление слабовыраженной, но достоверно присутствующей полосы поглощения на участке 210-325 нм с максимумом около 225 нм. На рисунке приведены взаимосвязанные немонотонные концентрационные зависимости A_{225} и размера доменов и наноассоциатов, носящие симбатный характер с максимумами при $1.0 \cdot 10^{-11}$ и $1.0 \cdot 10^{-15}$ М в области образования наноассоциатов, что свидетельствует о закономерном характере и взаимосвязи изменений параметров наноассоциатов, физико-химических и спектральных свойств системы на основе янтарной кислоты.

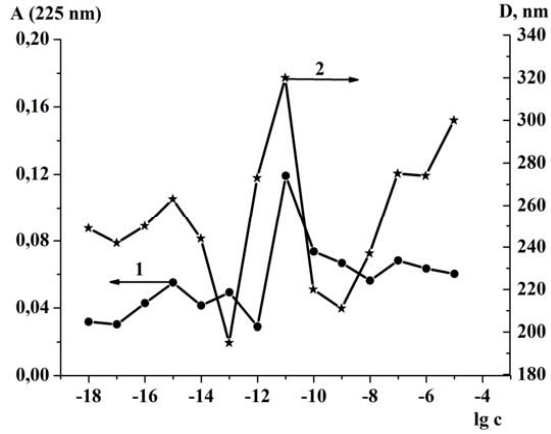


Рис. 1. Зависимость поглощения при 225 (A_{225}) и размера частиц в водной системе на основе янтарной кислоты от концентрации, 25°С.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 16-03-00076.

Литература

1. I.S.Ryzhkina, L.I.Murtazina, Yu.V.Kiseleva, A.I.Konovalov. *Dokl. Phys. Chem*. **2009**, *428*(2), 196.
2. А.И. Коновалов, И.С. Рыжкина. *Изв. АН. Сер. хим*, **2014**, *(1)*, 1.
3. I.S.Ryzhkina, Yu.V.Kiseleva, L.I.Murtazina, Yu.V.Kiseleva, N.P.Palmina, V.V.Belov, E.L. Mal'tseva, E.D.Sherman, A.P.Timosheva, A.I.Konovalov. *Dokl. Phys. Chem*. **2011**, *438*(2), 109.
4. I.S.Ryzhkina, O.A.Mishina, A.P.Timosheva, Yu.V.Kiseleva, A.D.Voloshina, N.V.Kulik, A.I. Konovalov. *Dokl. Phys. Chem*. **2014**, *459*(1), 166.
1. *Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве*. Под ред. М.Н.Кондрашова и др.; Пр.-фин.компания АО «Внедрение», Пущино, **1997**, 300 с.
5. В.В.Кропоткина, А.Л.Верещагин. *Вестник АлтГАУ*. **2009**, *8(58)*, 30.
6. Л.Л.Кунец, А.Л.Верещагин. *Изв. вузов. Прикл. хим. биотехнол.* **2012**, *2(3)*, 143.

ИЗУЧЕНИЕ МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ДИБОРНОЛА МЕТОДОМ ЯМР ^{1}H

Р.А. Садыков, Г.Д. Сафина, А.В. Кучин

Институт химии Коми НЦ УрО РАН, 167000 г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48, sadykov-ra@chemi.komisc.ru

Показано, что представитель нового класса фенольных изоборнилзамещенных антиоксидантов (АО) 4-метил-2,6-диизоборнилфенол (диборнол) перспективен в качестве ингибитора окисления органических соединений и в качестве потенциального лекарственного средства с широким спектром биологической активности [1, 2]. Поэтому всестороннее изучение физико-химических особенностей диборнола в сравнении с ближайшим структурным аналогом с 4-метил-2,6-дитретбутилфенолом (ионолом) – известным и широко используемым антиоксидантом представляет определенный интерес.

В данном сообщении приведены результаты изучения методом ЯМР ^{1}H образования самоассоциатов молекул диборнола в инертном растворителе циклогексане и межмолекулярных водородных связей (ВС) ОН-водорода диборнола и ионола с водородакцепторными растворителями: ацетоном, диэтиловым эфиром и этилацетатом, образующихся по схеме:

$$\mathrm{ArOH} + \mathrm{S} \xrightarrow{K} \mathrm{ArOH}\cdots\mathrm{S}$$

где ArOH – ионол или диборнол, S – растворитель, K – константа равновесия. ВС может блокировать группу ОН и понижать антиоксидантную способность фенола, подавляя его реакцию с перекисным радикалом в процессе ингибирования окисления органических соединений [3]. По этой причине оценка способности диборнола к образованию межмолекулярной ВС является важным. Исследования проводили по известной методике, по которой были определены K для ионола в ацетоне [4]. Сначала были изучены концентрационные и температурные зависимости химического сдвига δ(ОН) гидроксильного водорода фенолов в инертном растворителе циклогексане (рис. 1). С ростом концентраций 0.002-0.07 М сигнал ОН ионола очень слабо сдвигается в слабое поле (существенно меньше 0.01 м.д.) за счет образования очень слабой ВС между группами ОН двух молекул ионола. У диборнола δ(ОН) изменяется несколько больше, примерно на 0.01 м. д. и от температуры в области 25-60°С как для ионола, так и для диборнола изменения составляют примерно 0.04 м. д. Такие малые изменения δ(ОН) показывают, что диборнол, так же как ионол, практически не образуют димеров или каких-то других самоассоциатов посредством образования водородных связей двух групп ОН фенолов. Однако, в этих опытах было обнаружено, что с ростом концентрации диборнола сигнал ОН группы сдвигается в сильное поле, на малую, но уверенно измеряемую величину.

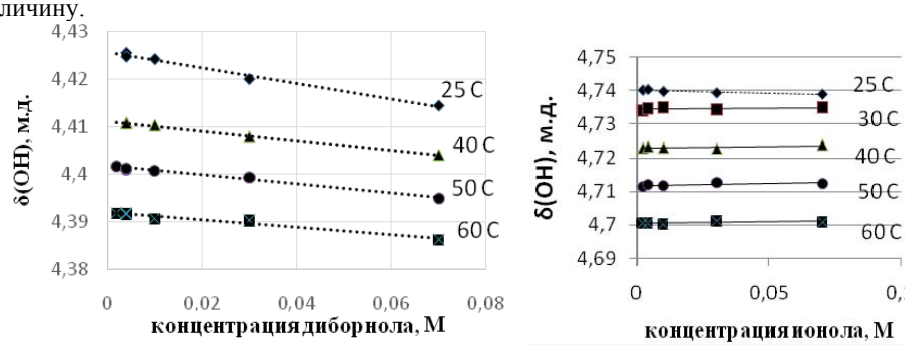


Рис. 1. Зависимость δ(ОН) диборнола и ионола от концентрации в циклогексане.

Это можно объяснить, если предположить, что гидроксильный водород диборнола, взаимодействует с π-электронами ароматического кольца другой молекулы диборнола. Тогда сигнал ОН группы будет смещаться в сильное поле под действием магнитного поля создаваемого круговыми токами в ароматическом кольце. Отсюда следует, что диборнол в инертном растворителе образует слабые (ассоциаты) димеры, за счет взаимодействия водорода ОН-группы с π-электронами ароматического кольца.

Далее проведены измерения для растворов ионола и диборнола в циклогексане с добавками активных растворителей: ацетона, диэтилового эфира и этилацетата. Результаты для этилацетата приведены на рис. 2. Из наклона указанных графиков получены температурные зависимости константы равновесия образования водородных связей K фенолов с активными растворителями. С целью сравнения в таблице собраны значения K при одной температуре 25° C.

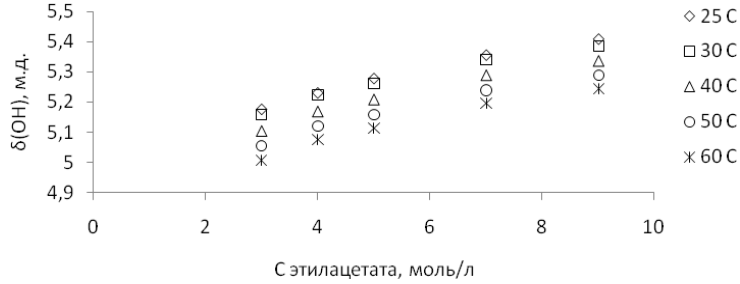


Рис. 2. Зависимость δ(OH) ионола в циклогексане от концентрации этилацетата и температуры.

Таблица 1. Константы равновесия K = [AB]/[A]•[B] с активными растворителями при 25°C.

Активный растворитель	Константа равновесия K, 1/M	
	ионол, (литер.)	диборнол
Диэтиловый эфир	0.13 ± 0.02	0.12 ± 0.02
Ацетон	0.27 ± 0.02 (0.3; 20°C)	0.44 ± 0.02
Этилацетат	0.33 ± 0.02	0.54 ± 0.02

В диэтиловом эфире константы равновесия равны и малы по величине, в сравнении с аналогичными для менее стерически затрудненных фенолов. Следовательно, при образовании водородной связи с диэтиловым эфиром ионол и диборнол создают равные стерические препятствия для молекулы растворителя, т.е. способность к образованию Н-связи у них слабая и одинаковая. В случаях ацетона и этилацетата значения К для обоих фенолов также мАлы и, соответственно, мала способность к образованию Н-связи, хотя у диборнола К примерно в два раза больше. Таким образом, с точки зрения образования межмолекулярных водородных связей диборнол, так же как и ионол, относится к стерически затрудненным фенолам.

Литература

1. И.Ю.Чукичева, А.А.Кучин. *Росс. Хим. Журн*. **2004**, *48* (3), 21-37.
2. М.Б.Плотников, Г.А.Чернышева, В.И.Смольякова, И.С.Иванов, А.В.Кучин, И.Ю.Чукичева, Е.А.Краснов. *Вестн. Росс. АМН*. **2009**, (11), 12-17.
3. (а) L.Valgimigli, J.T.Banks, J.Lusztyk, K.U.Ingold. J. Org. Chem. 1999, 64, 3381. (б) L. Valgimigli, K.U.Ingold, J.Lusztyk. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 3545.
4. I.Wawer and Z.Kecki. *Ber*. **1976**, *80* (6), 522.

СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИПИРИДИНА

С.В. Сапожников, Н.В. Штырлин, Л.Е. Калугин, Р.М. Вафина, Е.В. Никитина, Е.С. Крылова, А.Г. Иксанова, Ю.Г. Штырлин

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Научно-образовательный центр фармацевтики,
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18
Sapozhnikovsergei@gmail.com

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) широко применяются в качестве антисептиков и дезинфектантов, что обусловлено их относительно низкой токсичностью и отсутствием выраженного коррозионного воздействия на предметы обихода и медицинский инструментарий. Современные ЧАС характеризуются широким спектром антимикробной активности по отношению к грамположительным и грамотрицательным микроорганизмам, грибам, вирусам, а также простейшим. Однако, в последнее время наблюдается рост устойчивости бактерий к существующим антисептическим и дезинфицирующим препаратам, что является основным фактором для поиска новых веществ, обладающих антибактериальной активностью.

Ранее на базе НОЦ фармацевтики КФУ был получен ряд четвертичных аммониевых солей на основе природного соединения пиридоксина (витамина B_6), некоторые из которых обладали высокой антибактериальной активностью и низкой токсичностью [1]. В продолжение этих исследований в настоящей работе были получены ЧАС на основе ближайших структурных аналогов пиридоксина: 3-гидроксиметил-3-гидроксипиридина, 2,6-бис(гидроксиметил)-3-гидроксипиридина, а также антагониста витамина B_6 4-дезоксипиридоксина.

Синтез аммониевых солей (**4а-в**) осуществлялся путем гидроксиметилирования 3-гидроксипиридина с использованием параформа в щелочной среде (схема 1). Далее, взаимодействием соединения (**2**) с двукратным мольным избытком метансульфонилхлорида осуществлялось одновременное хлорирование гидроксиметильной группы и защита фенольного гидроксила в соединении (**2**). На последней стадии взаимодействием хлорпроизводного (**3**) с различными третичными аминами (N,N-диметилоктиламином, N,N-диметилдодециламином и N,N-диметилоктадециламином) были получены аммониевые соли (**4а-в**).

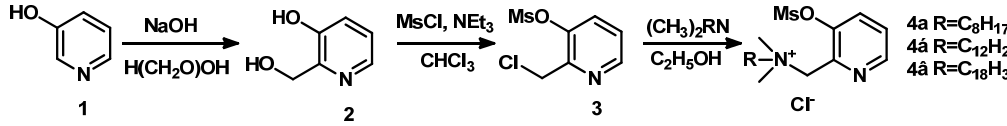


Схема 1

На первой стадии синтеза бис-аммониевых солей осуществлялось гироксиметилирование с использованием раствора формальдегида. Хлорирование полученного производного (**5**) проводилось путем кипячения в хлористом тиониле (схема 2).

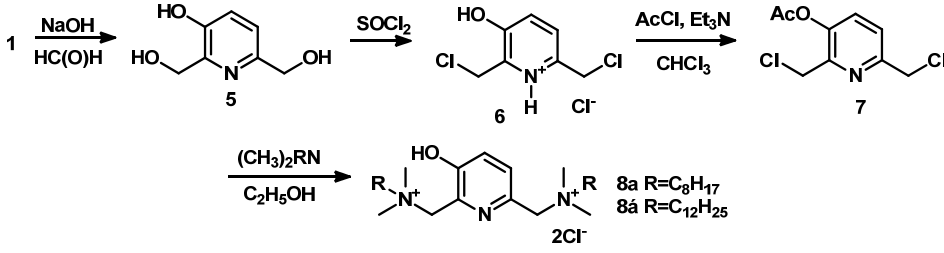


Схема 2.

Далее осуществлялось введение ацетатной защиты с использованием хлористого ацетила. На последней стадии синтеза взаимодействием дихлорпроизводного **7** с третичными аминами были получены аммониевые соли **8а-б** (схема 2).

Синтез аммониевых солей на основе 4-дезоксипиридоксина осуществлялся в шесть стадий. На первой стадии проводилось восстановление гидроксиметильной группы, в 4 положении пиридинового кольца. Далее осуществлялось снятие ацетатной защиты соединения **10** (схема 3) в кислой среде с дальнейшим хлорированием соединения **11** хлористым тионилом. Последующее введение ацетатной защиты осуществлялось с помощью хлористого ацетила [2]. Взаимодействием соединения **13** с различными третичными аминами были получены аммониевые соли **14а-в.** На последней стадии синтеза осуществлялось снятие ацетатной защиты в кислой среде с образованием соединений **15а-в** [3].

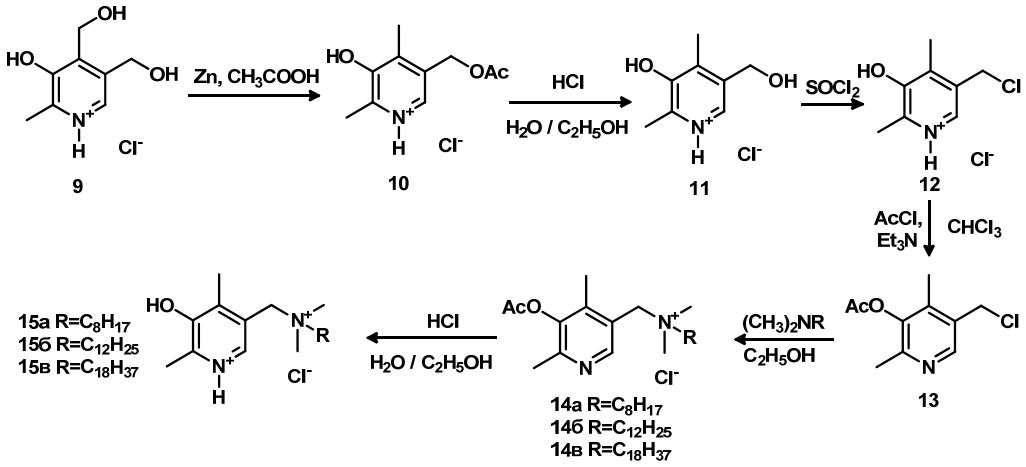


Схема 3.

Исследование антибактериальной активности и токсичности 11 полученных аммониевых солей *in vitro* показало, что некоторые из них обладают сопоставимой с широко используемым антисептиком бензалкония хлоридом активностью и токсичностью.

Литература

1. N.V.Shtyrlin, S.V.Sapozhnikov, S.A.Koshkin, A.G.Iksanova, A.H.Sabirov, A.R.Kayumov, A.A. Nureeva, M.I. Zeldi, Y. G. Shtyrlin. *Medicinal Chemistry*, **2015**, *11*, 656-665.
2. N.V. Shtyrlin, R.M.Vafina, M.V.Pugachev, R.M.Khaziev, E.V.Nikitina, M.I.Zeldi, A.G. Iksanova, Yu.G. Shtyrlin. *Russian Chemical Bulletin*, **2016**, (*2)*, 537–545.
3. N.V.Shtyrlin, S.V.Sapozhnikov, A.S.Galiullina, A.R.Kayumov, O.V.Bondar, E.P.Mirching, I.B.Isakova, A.A.Firsov, K.V.Balakin, Yu.G.Shtyrlin. *BioMed Research Internat*, **2016**, 2016

СОСТАВ ЛИПОФИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КОРНЕВИЩ С КОРНЯМИ *VALERIANA OFFICINALIS*

М.А. Сарапкина, В.Р. Хабибрахманова, М.А. Сысоева

Казанский национальный исследовательский технологический университет
420015, Россия, г.Казань, ул. К.Маркса, 68
sarapkina41540@mail.ru, venha@rambler.ru

Корневища с корнями *Valeriana officinalis* являются ценным лекарственным сырьем. На его основе получают различные лекарственные средства, которые обладают седативным, спазмолитическим, желчегонным, снотворным действием. Основными биологически активными соединениями сырья являются циклопентановые сесквитерпеноиды, представленные валереновой, гидроксивалереновой и ацетоксивалереновой кислотами. Их содержание в сырье варьирует от 0.05 % до 0.9 %. К другим компонентам, обуславливающим фармакологическую ценность корневищ с корнями валерианы, относятся иридоиды – валепотриаты, на долю которых приходится 0.5-2.0 % [1-3]. Согласно литературным данным подробно изучен состав биологически активных веществ, извлекаемых из сырья полярными растворителями (этанол, метанол, вода) [1-3]. При этом практически отсутствуют данные об исследовании состава веществ, экстрагируемых неполярными растворителями. Стоит отметить, что их применение позволит селективно извлекать именно липофильные компоненты, к которым относятся основные биологически активные вещества корневищ с корнями *Valeriana officinalis*. Это обуславливает актуальность исследования состава липофильных соединений, извлекаемых из корневищ с корнями *Valeriana officinalis* неполярными растворителями.

Цель исследования – определение качественного и количественного состава липофильных веществ, экстрагируемых петролейным эфиром из корневищ с корнями *Valeriana officinalis*. Получен петролейный экстракт корневищ с корнями *Valeriana officinalis* (ОАО «Красногорсклексредства», Московская область, г. Красногорск, 40516, 2016 г.) настаиванием. Показано, что выход экстрактивных веществ составляет 1.18 ± 0.13 %. Качественный и количественный состав липофильных веществ в полученном экстракте определяли методом инструментальной тонкослойной хроматографии на лабораторном комплексе «CAMAG» (Switzerland). Для идентификации отдельных групп веществ на хроматограмму вместе с экстрактом наносили вещества-стандарты (триолеин, ситостерол, циклоартенол). Для обработки хроматограммы использовали специфические проявители, позволяющие обнаружить сложные эфиры, иридоиды, стероидные соединения. Установлено, что исследуемый экстракт содержит широкий спектр экстрактивных веществ. В их составе показано наличие различных терпеноидных соединений. По специфической окраске были идентифицированы иридоиды, занимающие 11.17 % от суммы экстрактивных веществ, соответственно. Также показано наличие в экстракте стероидных соединений в количестве 9.43 %. Таким образом, установлено, что петролейным эфиром из корневищ с корнями*Valeriana officinalis* извлекается широкий спектр биологически активных веществ, в составе которых содержатся терпеноидные и стероидные соединения. Полученный экстракт является перспективным объектом для проведения дальнейших исследований, в том числе определения его биологической активности.

Литература

1. R.Bos. *Analytical and phytochemical studies on valerian and valerian based preparations,* **1997**, 96 p.
2. Ю.Н.Горбунов *Валерианы флоры России и сопредельных государств: Морфология, систематика, перспективы использования*. Под ред. Б.Н.Головкина. М., Наука, **2002**. 207
3. A. Backlund, T. Moritz. *Biochem. system. and ecol.*, **1998,** *26*, 309-335.

ТЕЗИОКРИСТАЛЛОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЫТЯЖЕК ДРЕВЕСНЫХ РАСТЕНИЙ

А.С. Сарсацкая

Кемеровский государственный университет, Институт фундаментальных наук
г. Кемерово, Россия
sarsatskaya@mail.ru

Физико-химические методы оценки твердой фазы биологической жидкости очень разнообразны и широко используются в медицине [1], однако для оценки состояния окружающей среды практически не применяются. Целью настоящей работы является анализ возможности применения тезиографии в биоиндикации качества городской среды.

В качестве объекта химико-биологического мониторинга состояния городской среды выбраны зеленые насаждения березы повислой (*Betula pendula*) города Кемерово в разных газодинамических зонах (анализировали растительный материал с трех районов города). В основу исследований положена способность кристаллообразующего вещества (водный раствор дихлорида меди) изменять рост кристаллов в присутствии биологических субстратов и различных химических реагентов. Экспериментальные исследования влияния химических веществ на кристаллогенез проводили добавлением биологической жидкости (экстракт измельченного растительного материала) с различным содержанием солей свинца, аммиака, серной кислоты и толуола. Кроме оценки жизненного состояния биообъекта определяли количество зольных элементов и сульфатной серы в образцах. Проведен рентгеноструктурный анализ полученных тезиограмм. Рентгенограммы регистрировали на порошковом дифрактометре ДРОН-3.0.

Сравнительный анализ контрольного образца – тезиограммы водного раствора дихлорида меди и тезиограмм в присутствии биологического субстрата с различным содержанием химических реагентов позволил достоверно подтвердить влияние химических реагентов на рост кристаллов. Повторность воспроизведения тезиографического рисунка составляла не менее 75%.

Как показали результаты исследований, содержание зольных элементов и сульфатной серы за период вегетации березы повислой увеличивается примерно в два раза. Максимальное количество указанных элементов отмечено вблизи транспортных магистралей города.

От уровня загрязнения окружающей среды зависит и тезиографический рисунок тезиограмм. Отметим, что, по сравнению с контрольным образцом, длина кристаллических дендритов на тезиограммах в присутствии биологического субстрата существенно изменяется и, в зависимости от концентрации химических реагентов в нем, достигает двукратного изменения длины. Кроме того, происходит смещение центра кристаллообразования.

Проведенное исследование показало, что метод тезиографии можно использовать для оценки уровня загрязнения окружающей среды и оценки функциональной активности биологических объектов наряду с другими методами биоиндикации.

Литература

1. А.К. Мартусевич, А.В. Воробьев, Н.Ф. Камакин, Ю.В. Зимин. *Вестн. Нижегород. ун-та им. Н.И.Лобачевского*, **2009**, (1), 78-83.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ТОКСИЧНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА, ПОЛУЧЕННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЕЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

И.А. Свиридова[1], Ю.А. Шевцова[1], А.О. Старухина[2], Д.В. Осьмакова[2], О.В. Верле[2], Е.В. Перевалова[1], В.Г. Зайцев[1]

[1]Волгоградский государственный университет, Волгоград, Россия
400062, Россия, г. Волгоград, просп. Университетский, д. 100.
[2]Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1
10Ira0396@mail.ru

К настоящему времени существенно вырос объем использования металлосодержащих наночастиц (НЧ) благодаря их уникальному сочетанию физико-химических свойств и биологической активности. Среди таких НЧ особенно широко используются и исследуются НЧ серебра (AgНЧ), сочетающие высокую биологическую активность с простотой и относительной дешевизной их получения [1, 2]. AgНЧ обычно получают путем химического восстановления, однако многие методы предполагают использование в качестве восстановителей, стабилизаторов или растворителей химических соединений, которые являются потенциально вредными для окружающей среды [1].

Одним из решений этой проблемы является использование так называемого «зеленого синтеза» НЧ, который подразумевает получение НЧ различной морфологии восстановлением солей соответствующих металлов с использованием растительных экстрактов или отдельных их компонентов, в частности (поли)фенолов, алкалоидов и терпеноидов. Синтез AgНЧ с использованием растительного сырья как источника восстановителей и стабилизаторов имеет целый ряд преимуществ, таких как низкие стоимость и трудоемкость, быстрота, доступность условий синтеза и вспомогательных реагентов, отсутствие необходимости в органических растворителях [3].

Поскольку AgНЧ обладают высокой биологической активностью, то при попадании в окружающую среду они способны проявлять токсическое действие, характер которого зависит не только от размера и формы наночастиц, но и от молекул кэпирующих соединений, сорбирующихся на поверхности AgНЧ [4].

Целью исследования являлся анализ физико-химических свойств AgНЧ, полученных с использованием восстановителей растительного происхождения (индивидуальных соединений и экстрактов чая), и оценка возможного токсического действия этих AgНЧ на растительные и животные клетки.

AgНЧ синтезировались по общей схеме из 1 мМ $AgNO_3$. В качестве восстановителей использовались аскорбиновая кислота (1 мМ в присутствии 1% натрия цитрата), галловая кислота (1 мМ в воде или в ацетатных буферных растворах – АБР – с pH 5, pH 7, pH 8 и pH 10), а также экстракты зеленого и черного чая. Экстракты чая (10 мг/мл) получали настаиванием в течение 10 мин при 60°C, после чего добавляли в объеме 1/10 по отношению к раствору Ag+. Синтез AgНЧ проводили в течение 30 мин при 37°C. После синтеза из суспензии AgНЧ осаждали крупные фрагменты и агрегаты центрифугированием 5 мин при 1200 об/мин, после чего сами AgНЧ осаждали центрифугированием 30 мин при 13500 об/мин и перерастворяли их в воде (½ от исходного объема суспензии).

Для всех образцов полученных AgNPs были определены размер, дзета-потенциал и максимум поглощения спектров поверхностного плазмонного резонанса. Токсичность определяли по отношению к клеткам инфузории туфельки (*Paramecium caudatum)* (прямой подсчет живых подвижных клеток), лука репчатого (*Allium cepa)* (морфологические изменения, фиксируемые люминесцентной микросокопией после окрашивания нейтральным красным и акридиновым оранжевым) и перевиваемым культурам клеток млекопитающих Vero и HeLa (результаты теста на выживаемость с нейтральным красным) после 2-часовой инкубации с суспензиями AgНЧ в различных разведениях. В качестве эталонного токсиканта

(положительного контроля тестов) использовались растворы $AgNO_3$ различной концентрации.

Полученные результаты показали, что все полученные AgНЧ обладали типичным для поверхностного плазмонного резонанса серебра максимумом поглощения в диапазоне длин волн 395-425 нм. В зависимости от условий получения существенно варьировали размер полученных частиц (от 8 до 300 нм) и дзета-потенциал AgНЧ.

В отношении всех изученных типов клеток все полученные нами AgНЧ проявили существенно меньшую токсичность, чем Ag^+. Даже наиболее токсичные AgНЧ имели минимальную токсическую концентрацию (по серебру) в 20 раз выше, чем $AgNO_3$. Наиболее чувствительными клетками к действию AgНЧ оказались инфузории. В отношении их наиболее токсичными оказались AgНЧ, полученные с помощью галловой кислоты в АБР с pH 10, затем, по мере уменьшения токсичности, расположились AgНЧ, полученные с помощью галловой кислоты в АБР с pH 8. AgНЧ, полученные с помощью галловой кислоты в воде и в АБР с pH 5 или 7, восстановлением аскорбиновой кислотой, а также с использованием экстракта черного чая. Наименьшей токсичностью обладали AgНЧ, синтезированные с помощью экстракта зеленого чая.

В отношении культивируемых клеток млекопитающих токсичность AgНЧ была существенно ниже либо полностью отсутствовала в тех же разведениях, как в опытах с инфузориями. Наибольшие морфологические изменения растительных клеток наблюдались под действием AgНЧ, синтезированных восстановлением галловой кислотой в АБР (независимо от величины pH).

Таким образом, мы продемонстрировали, что AgНЧ, полученные с использованием экстрактов черного или зеленого чая проявляли меньшую токсичность в отношении всех изученных клеток, чем AgНЧ, синтезированные с помощью чистых восстановителей растительного происхождения.

Литература

1. Ю.А.Крутяков, А.А.Кудринский, А.Ю.Оленин, Г.В.Лисичкин. *Усп. хим.* **2008**, *77*, 242-265.
2. S.Marin, G.M.Vlasceanu, R.E.Tiplea, I.R.Bucur, M.Lemnaru, M.M.Marin, A.M. Grumezescu. *Curr. Top. Med. Chem.* **2015**, *15*, 1596-15604.
3. M. Rafique, I. Sadaf, M.S. Rafique, M.B. Tahir. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* **2016**, 1-20.
4. L.Kvitek, M.Vanickova, A.Panacek, J.Soukupova. *J. Phys. Chem.* **2009**, *113*, 4296-4300.

НАКОПЛЕНИЕ И ТРАНСФОРМАЦИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ БАВ КАК РЕАКЦИЯ НА СТРЕССОВЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

С.Б. Селянина, М.В. Труфанова, О.Н. Ярыгина, А.С. Орлов, И.Н. Зубов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики Российской академии наук, 163000, Архангельск, ул. Наб. Северной Двины 23. gumin@fciarctic.ru

Компонентный состав, структура и свойства растительных тканей формируются в процессе биосинтеза под влиянием внешних воздействий. При этом комплекс абиотических факторов играет ключевую роль не только в распределении растительных организмов на планете, но и в изменении их адаптивных способностей, подавляющее большинство которых обусловлено модификацией состава и морфометрических показателей. Как следствие один вид, произрастающий в различных условиях, может иметь существенные различия по содержанию основных компонентов, что вызвано изменением интенсивности процессов биосинтеза этих веществ под воздействием внешних факторов. В еще большей степени абиотическому воздействию подвержен имеющий растительное происхожение торф. Процесс его формирования состоит в гумификации растений-тофрообразователей, которая, также как боисинтез растительных соединений, определяется геоклиматическими особенностями региона.

Превращение органических остатков в гумус является сложным биохимическим процессом с участием различных групп ферментов микроорганизмов и накопленных в почве внеклеточных ферментов [1]. Считается, что биохимические процессы, приводящие к образованию торфа, происходят в основном в верхнем (до 0,5 м) торфогенном слое [2]. Мощность его определяется глубиной проникновения кислорода воздуха и солнечной энергии. Именно в этом (аэробном) слое происходят наиболее существенные изменения физических и химических свойств растительных остатков. Логично ожидать отклика этих процессов на изменение внешних условий: климатических, гидрологических, орографических, эдафических, биотических и антропогенных.

В докладе представлены данные о влиянии острых стрессовых воздействий природно-климатического и техногенного характера на особенности состава группового состава верховых торфов и биологическую активность отдельных фракций. Установлено, что наиболее выраженные изменения связаны с нарушением баланса окислительно-восстановительных процессов и функционализацией полифенолов в сторону преобладания окисленных (хинонных) структур и сопровождается проявлением специфических свойств и повышением биологической активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта фундаментальных исследований УрО РАН № 0410-2015-0031, образцы торфа получены в рамках темы ФАНО России № 0410-2014-0029

Литература

1. Д.С. Орлов *Гумусовые кислоты почв и общая теория гумификации.* М.: Изд-во МГУ, **1990**, 332.
2. Н.Н.Бамбалов. *Природные ресурсы.* **2005**, (1), 44-52.

УСТАНОВЛЕНИЕ СОСТАВА ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ШРОТА ГРИБА *INONOTUS OBLIQUUS*

К.О. Сидорова, Г.И. Кыямова, В.Р. Хабибрахманова, М.А. Сысоева

Казанский национальный исследовательский технологический университет
420015, Россия, г.Казань, ул. К.Маркса, д. 68
kseniya.sid.96@mail.ru, venha@rambler.ru

Активное изучение химического состава гриба *Inonotus obliquus* (чага) началось со второй половины XX века. Многие исследователи при установлении состава компонентов чаги сталкивались с основной сложностью, заключающейся в том, что все вещества в грибе находятся в связанном состоянии. Это ограничивает способность химических соединений к извлечению, препятствует их разделению и идентификации.

Обзор литературы показывает, что на сегодняшний день наиболее хорошо исследован состав липофильных соединений чаги. При этом остается малоизученным состав фенольных соединений, количество которых в чаге значительно выше, чем липофильных. В грибе обнаружены простые фенолы, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, полифенолы. Отдельный интерес представляют обнаруженные в грибе фенольные соединения, являющиеся аналогами гиспидина. Отличной особенностью всех обнаруженных в чаге фенольных соединений является высокая антиоксидантная активность. Основным подходом, применяемым для исследования состава веществ гриба, является его экстракция органическими растворителями. Использование именно полярных растворителей позволяет извлечь наряду с липофильными компонентами и значительное количество фенольных соединений. На кафедре продолжаются исследования состава фенольных соединений, извлеченных этилацетатом из шрота чаги (отхода производства на ОАО «Татхимфармпрепараты») [1].

Целью работы является установление состава фенольных соединений одной из фракций, полученной при разделении этилацетатного экстракта из шрота чаги. Исследуемая фракция содержит самые полярные соединения, извлеченные из шрота этилацетатом. На их долю приходится до 22.32 %. Определена антиоксидантная активность этой фракции методом ингибирования свободного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила и показано, что IC_{50}= 42.79 мкг/мл. Сравнительный анализ со значениями антиоксидантной активности других объектов, в том числе веществ, выделенных из чаги, показал, что исследуемая фракция в 3 раза более активна, чем водный экстракт чаги и в 1.4 раза, чем гиспидинподобное соединение – инонолин А [2].

При разделении исследуемой фракции методом инструментальной тонкослойной хроматографии показано, что она содержит две группы веществ, отличающихся по подвижности на хроматограмме. Особый интерес представляет группа веществ с высокой подвижностью, так как она проявляет высокую антиоксидантную активность (в отношении к 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила). По спектральной характеристике эти вещества были отнесены к гиспидинподобным соединениям. Подобраны условия препаративной двумерной тонкослойной хроматографии исследуемой фракции, которые позволили получить индивидуальные соединения для дальнейшей их идентификации с помощью современных инструментальных методов анализа.

Литература

1. Р.Р. Фаррухшина, Г. И. Кыямова, В.Р. Хабибрахманова, М.А. Сысоева. *Сб. матер. XIV межд. конф. молодых ученых «Пищевые технологии и биотехнологии».* Казань, **2015**, 25.
2. H. Hu, Z. Zhang, Z. Lei, Y. Yang, N. Sugiura. *J. Biosci. Bioengineer.* **2009**, *107*, 42-48.

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ НИТРОЗИРОВАНИЯ ИЗОМЕРНЫХ МОНОГАЛОГЕНАРИЛЦИКЛОПРОПАНОВ

А.С. Смирнов[1], О.Б. Бондаренко[1], Н.В. Зык[2]

[1]Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1.
[2]Институт физиологически активных веществ Российской академии наук 142432 Московская область, Ногинский район, г. Черноголовка, Северный проезд, 1
k527.5msu@gmail.com

Производные циклопропанов широко распространены в природе и выполняют важные функции в растениях и живых организмах, являясь в ряде случаев важными промежуточными продуктами биосинтеза. К их числу относятся хризантемовая, пиретриновая, а также миколовые кислоты, терпены ряда карана и карена, ди- и тритерпены, трициклены. Эти соединения обладают разнообразной физиологической активностью: инсектицидной, гербицидной, фунгицидной. Среди функционально замещенных циклопропанов обнаружены антидепрессанты, спазмолитики, анальгетики. Это делает перспективными исследования в области химии циклопропанов с целью поиска практически полезных биологически активных соединений.

Циклопропаны находят применение в органическом синтезе для получения карбо- и гетероциклических соединений. Синтез изоксазолинов нитрозированием арилциклопропанов - удобный метод получения пятичленных азотсодержащих гетероциклов. Основная задача при применении циклопропановых соединений в органическом синтезе заключается в обеспечении высокой селективности двух типов превращений: образования и раскрытия трехуглеродного цикла.

В работе изучена региохимия реакции нитрозирования изомерных моногалогенарилциклопропанов (схема 1).

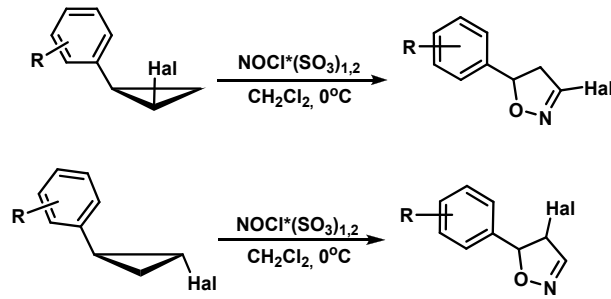


Схема 1.

Установлено, что превращение *цис*-изомеров под действием нитрозил хлорида, активированного триоксидом серы протекает высоко региоселективно с размыканием исключительно С(1)-С(2) связи циклопропанового кольца и образованием 5-арил-3-галогенизоксазолинов с высокими выходами. В случае *транс*-изомеров исключительно или преимущественно раскрывается С(1)-С(3) связь, в результате чего образуются 5-арил-4-галогенизоксазолины.

Работа выполнена при поддержке фонда РФФИ, грант № 15-03-04260 и Президиума Российской Академии Наук (программа фундаментальных исследований «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов»).

ФИТОХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИЗВЛЕЧЕНИЙ ИЗ ДЕВЯСИЛА ГЕРМАНСКОГО И ДЕВЯСИЛА БРИТАНСКОГО

А.О. Старухина[1], Д.В. Осьмакова[1], В.В. Арутюнова[1], З.Н. Загребина[2], О.В. Верле[1], И.А. Свиридова[2], Ю.А. Шевцова[2], В.Г. Зайцев[2]

[1]Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1
[2]Волгоградский государственный университет
400062, Россия, г. Волгоград, просп. Университетский, д. 100. 10Ira0396@mail.ru

В настоящее время в качестве одного из актуальных источников для поиска новых биолоогически активных соединений рассматриваются региональные растительные ресурсы. В Нижнем Поволжье с указанной точке зрения интерес представляют, в частности, такие представители семейства сложноцветных, как девясил британский (*Inula britannica L.*) и девясил германский (*Inula germanica L.*).

Целью настоящей работы являлся фитохимический скрининг извлечений из девясила британского и девясила германского, выявление вероятной антиоксидантной активности и оценка действия извлечений на жизнеспособность животных клеток. В качестве растительного сырья использовали надземные части девясила британского и девясила германского, заготовленные в фазу полного цветения на территории Волгоградской области в июне-августе 2015 года. Экстракты из надземной части девясила британского (ЭнчДБ) и девясила германского (ЭнчДГ) готовили настаиванием 2 г воздушно-сухого сырья в 100 мл 20% диметилсульфоксида (ДМСО) в воде в течение 30 мин на кипящей водяной бане. ДМСО был выбран в качестве экстрагента для обеспечения одновременной эффективной экстракции как гидрофильных, так и липофильных биологически активных соединений. Качественные пробы, применяемые при фитохимическом скрининге, позволили обнаружить в исследуемых экстрактах наличие сапонинов, алкалоидов и фенольных соединений, включая флавоноиды и дубильные вещества. Сапонины девясила британского и девясила германского с высокой вероятностью относятся к титерпеновой группе. Среди флавоноидов было показано наличие соединений с фенольными группами, расположенными в орто-положении, и отсутствие халконов, ауронов и антоцианов. Дубильные вещества изученных видов девясила имеют преимущественно конденсированную природу. Кумарины, хромоны, лигнаны и антраценовые соединения обнаружены не были. Количественное определение флавоноидов методом с хлоридом алюминия было установлено, что содержание флавоноидов (в пересчете на кверцетин) составляет 1.04-1.69 мМ в ЭнчДБ и 0.95-1.46 мМ в ЭнчДГ. По результатам анализа методом CUPRAC извлечения из девясила британского проявили более высокую восстанавливающую способность, чем экстракты девясила германского, что согласуется с различиями в содержании флавоноидов. В то же время, антиоксидантная активность экстрактов двух исследованных видов девясила, измеренная по степени обесцвечивания стабильного ABTS-катоин-радикала, статистически значимых отличий не имела. Экстракты обеих изученных видов проявили способность подавлять подвижность клеток инфузорий *Paramecium caudatum* после 2-часовой совместной инкубации. Интересно, что при хранении токсическое действие экстрактов в отношении инфузорий усиливалось. Кроме того, нами было выявлено цитотоксическое действие экстрактов обоих видов девясила в отношении культивируемых клеток млекопитающих линий Vero (клетки эпителия почек африканской зеленой мартышки) и HeLa (клетки аденокарциномы шейки матки человека).

Полученные нами сведения о составе и биологической активности извлечений из девясила британского и девясила германского имеют важное прикладное значение и требуют дальнейших углубленных исследований в отношении их возможного использования в медицине и других областях практического применения.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕРОИДНЫХ КОМПОНЕНТОВ РАСТЕНИЙ *P. GINSENG* И *T. TERRESTRIS*

Е.А. Стекольщикова[1,2], Б.А. Сарвин[1], А.Н. Ставрианиди[1], А.В. Аксенов[2], В.Ф. Таранченко[2]

[1]Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова ул. Ленинские Горы, д. 1/3, Москва, 119991, Россия
[2] Федеральное государственное унитарное предприятие «Научный центр «Сигнал», ул. Большая Оленья, д. 8. Москва, 107014, Россия
stekolschikova_elena@mail.ru

В последнее время все более популярным становится направление использования средств народной медицины, применяемой в странах Азии и на Дальнем Востоке на протяжении тысячелетий. Большинство новых препаратов состоит из структурных аналогов уже известных компонентов растительного сырья и из их комбинаций [1]. Текущими актуальными задачами в аналитической химии являются: выделение и идентификация компонентов растений, контроль качества лекарственного растительного сырья, контроль состава и дозировки препаратов на основе экстрактов и проверка состава БАДов, применяемых в профилактических и лечебных целях. Химическое разнообразие компонентов в растениях очень велико, что делает задачу комплексной оценки их состава сложной и практически невыполнимой без применения современных и высокоинформативных способов анализа, таких как ВЭЖХ, ГХ, ЯМР и МС. Для оценки содержания компонентов растительных объектов в последнее время все чаще применяют метод количественного анализа многокомпонентной системы (КАМС). В упомянутом подходе устанавливается концентрация одного референтного компонента пробы, а затем используются факторы пересчета для определения остальных компонентов смеси [2]. Таким образом, при незначительной потере точности определения концентраций достигается значительная экономия ресурсов, в первую очередь стандартных образцов соединений, которыми трудно обеспечить все профильные лаборатории и институты. Кроме того, число требуемых стандартных образцов неуклонно растет, поскольку в растительных экстрактах обнаруживают множество близких аналогов хорошо изученных компонентов растений, а использование факторов пересчета и изучение зависимостей структура-фактор является важным шагом для упрощения задачи группового и комплексного описания различных образцов растительных материалов и препаратов.

Объектами исследования в данной работе стали растения родов *Panax* и *Tribulus*, содержащие в своем составе стероидные сапонины, определение которых осложнено слабым поглощением молекул этих стероидов в УФ области, а быстрое расщепление гликозидных связей между остовом (сапогенином) и сахаридными заместителями при повышении температуры не позволяет использовать методы ГХ. Предложено использование гибридных ВЭЖХ-МС/МС методов для регистрации известных сапонинов растений *P. ginseng* и *T. terrestris* и их структурных аналогов, разделенных на группы по типу сапогенина. Для анализа растительных экстрактов использовали обращенно-фазовый вариант хроматографии на сорбенте с привитыми группами С18 с последующей электрораспылительной ионизацией и тандемным масс-спектрометрическим детектированием в режиме регистрации выделенных ионов для положительных ионов. Границы диапазона определяемых содержаний составила от 15 (50) до 1000 нг/мл. Линейность на всем диапазоне определяемых концентраций, повторяемость (RSD < 2.0%) и внутрилабораторная воспроизводимость (RSD < 3.0%) являются показателями применимости разработанных подходов для рутинного контроля качества растительного сырья. Вычисление факторов пересчета проводили по одной точке, с усреднением по всем уровням определяемых концентраций и по методу линейной регрессии.

На стадии тестирования разработанного подхода определяли основные принятые в Европейской Фармакопее и Фармакопее США параметры контроля качества растительного сырья. Также сравнивали результаты вычисления концентраций отдельных компонентов полученных экстрактов с помощью метода градуировки и КАМС. Полученные с применением этих двух методов значения параметров и концентраций отличались не более чем на 10-13 %. Для проверки стабильности работы предложенных способов определение поводили с изменением условий проведения анализа, при этом были выявлены наиболее значимые параметры, влияющие на воспроизводимость факторов отклика для полярных и среднеполярных компонентов. На примере гинсенозидов женьшеня продемонстрирована выраженная зависимость фактора от структуры и типа сапонина, что говорит о перспективах применения метода КАМС для полуколичественной оценки содержаний тех компонентов, стандартов которых нет в продаже на сегодняшний день.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 16-33-60007 мол_а_дк.

Литература

1. Z.W.Cai, F.S.C.Lee, X.R.Wang, W.J.Yu. *J. Mass Spectrom.* **2002**, *37*, 1013-1024.
2. J.J.Hou, W.Y.Wu, J.Da, S.Yao, H.L.Long, Z.Yang, L.Y.Cai, M.Yang, X.Liu, B.H.Jiang, D.A. Guo. *J. Chromatogr. A,* **2011**, *1218*, 5618-5627.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛИСТЬЕВ ПАСЛЕНА ЧЕРНОГО

Д.С. Стеценко, О.В. Астафьева.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», 414000 Россия, Астрахань, пл. Шаумяна, 1
dashka_mouse@mail.ru

Под воздействием окружающей среды в человеческом организме, при нормальном состоянии присутствует некоторое количество свободных радикалов, с которым наша иммунная система может справляться. При увеличении свободных радикалов могут возникнуть серьезные последствия для организма: старение, нарушение биохимических реакций, некоторые заболевания. Предотвратить эти процессы могут антиоксиданты, при этом сами не вредят нашему организму. В качестве источников антиоксидантов широко применяются растения и препараты на их основе. Кроме известных антиоксидантов – зеленый чай, томаты, брокколи, цветная капуста, яблоки и т.д., есть менее изученные в этой области растения, но не уступающие им по степени активности, а иногда и превосходящие ее. Одним из таких видов растений является паслен черный, антиоксидантная активность которого также изучается некоторыми авторами [2-4].

Паслен чёрный (*Solanumnigrum L.*) – это однолетнее растение высотой 8-50 см. Стебли прямостоячие, крепкие. Листья яйцевидные. Цветки собраны в 3-8-цветковые соцветия. Венчик белый. Плоды – черные шаровидные ягоды диаметром 8-9 мм. В Средней России встречается во всех областях. Растет на сорных местах, огородах, садах, на обочинах полей и дорог[5].Однако в России химический состав и свойства этого растения мало изучены. В других же странах оно широко изучается.По литературным данным листья паслена чёрного содержат аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту, стероидные сапонины, каротиноиды, терпеноиды, флавоноиды [7].

Целью данной работы было исследование антиоксидантной активности выделенных комплексов биологически активных соединений листьев паслена черного *S.nigrum.*

Объектом исследования являются экстракты листьев *S.nigrum*, которые были получены согласно методике [1].В качестве экстрагентов были выбраны ацетон, этанол, диэтилкарбонат и этилацетат. Экстракты готовили методом настаивания в течение 3 и 7 дней. После экстракты фильтровали через ватно-марлевый фильтр и разливали в склянки из темного стекла.

Для определения антиоксидантной активности полученных экстрактов применяли DPPH (ДФПГ) – тест фотометрическим методом [6] с 0.5 мМ спиртовым раствором DPPH (Sigma-Aldrich) при длине волны 517 нм на спектрофотометре. Для приготовления рабочих растворов применяли 96 % этиловый спирт. В результате статистических испытаний измерения были проведены через 60 минут.

Полученные результаты показали, что все исследуемые экстракты обладали антиоксидантной активностью, выраженной в разной степени. Наиболее высокую антиоксидантную активность показали ацетоновые и этанольные экстракты листьев *S.nigrum.* Скорее всего, проявленная высокая антиоксидантная активность обусловлена выделением большого количества фенольных веществ, которые, как известно, определяют наличие хорошо выраженной антиоксидантной активности. Дальнейшие детальное изучение химического состава полученных экстрактов, позволит получить компоненты с необходимой активностью, которые можно применять для создания биопрепаратов.

Литература

1. A.M. Aboul-Enein, F.A. El-Ela, H. El-Shemy. *J. Arid Land Studies*, **2014**, *24(1)*, 145-152.
2. I.T. Gbadamosi, A.J. Afolayan. J. Appl. Biosci., **2016**, *98*, 9240-9251

3. K. Kaleemullah. Int. Res. J. Biol. Sci., **2015**, *4(5)*, 19-22.
4. A. Padmashree, G.K. Sharma, A.D.Semwal, C. Mahesh. *Food and Nutrition Sciences*, **2014**, *5*, 1022-1029
5. В.С. Новиков, И.А. Губанов. Полярный атлас-определитель. Дикорастущие растения. М.:Дрофа, **2008**, 346 с.
6. В.В. Хасанов, Г.Л. Рыжова, Е.В. Мальцева. *Химия растительного сырья*, **2004**, *(3)*, 63-75.
7. Г.А. Шабанова, Т.Д. Изверская, В.С. Гендов. Дикорастущие хозяйственно-ценные растения заповедника «Ягорлык». Кишинев.: Eco-TIRAS, **2012**, 112 с.

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМИНИДОВ АЛЛОБЕТУЛИНА И ДИГИДРОБЕТУЛИНА

И.Ю. Стробыкина, Б.Ф. Гарифуллин, А.Д. Волошина, А.С. Стробыкина, В.Е. Катаев

Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова КазНЦ РАН,
42088, Казань, ул. Арбузова, д. 8.
e-mail: strobykina@iopc.ru

На сегодняшний день синтезировано и изучено большое количество гликозидов бетулина (**1**) и аллобетулина **2** [1-4]. В качестве гликона были использованы *D*-глюкопираноза, *D*-галактопираноза, *D*-маннопираноза, *D*-рамнопираноза, *D*-арабинопираноза [1-4]. В настоящем докладе сообщается о синтезе первых N-ацетилглюкозаминидов аллобетулина (**7-9**) и дигидробетулина (**12-14**, **16-18**).

Впервые гликозид аллобетулина был получен нами в одну стадию реакцией Кёнигса-Кнорра гликозил донора **6** и бетулина **1,** претерпевшего в присутствии $ZnCl_2$ перегруппировку Вагнера-Меервейна с образованием аллобетулина (схема 1).

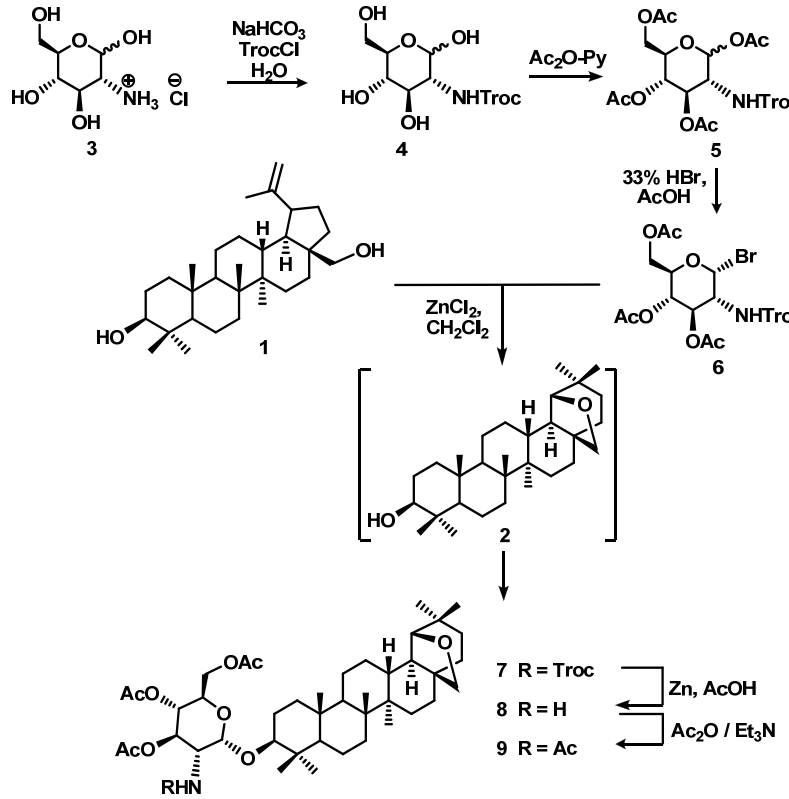


Схема 1.

В дальнейшем для предотвращения перегруппировки двойная связь бетулина (**1**) была гидрирована водородом над палладием. Гидроксильные группы полученного с выходом 67% дигидробетулина были затем ацилированы. Ацильная защита гидроксильной группы при С-28 диацетата дигидробетулина (**10**) была селективно удалена метилатом магния в ТГФ (схема 2). Полученный с выходом 61% 3β-*O*-ацетилдигидробетулин (**11**) был затем гликозилирован с образованием гликозида (**12**) (выход 35%). На следующем этапе взаимодействием

3β-*O*-ацетилдигидробетулина (**11**) с избытком янтарного ангидрида в пиридине с выходом 38% был получен 3β-*O*-ацетил-28-*O*-сукцинилдигидробетулин (**15**). Затем α-*D*-глюкопиранозил бромид **6** был вовлечен в гетерофазную реакцию с карбоксильной группой тритерпеноида (**15**), которая привела с выходом 38% к гликозиду (**16**). Далее Troc защитная группа в гликозидах (**12**) и (**16**) была заменена на ацильную.

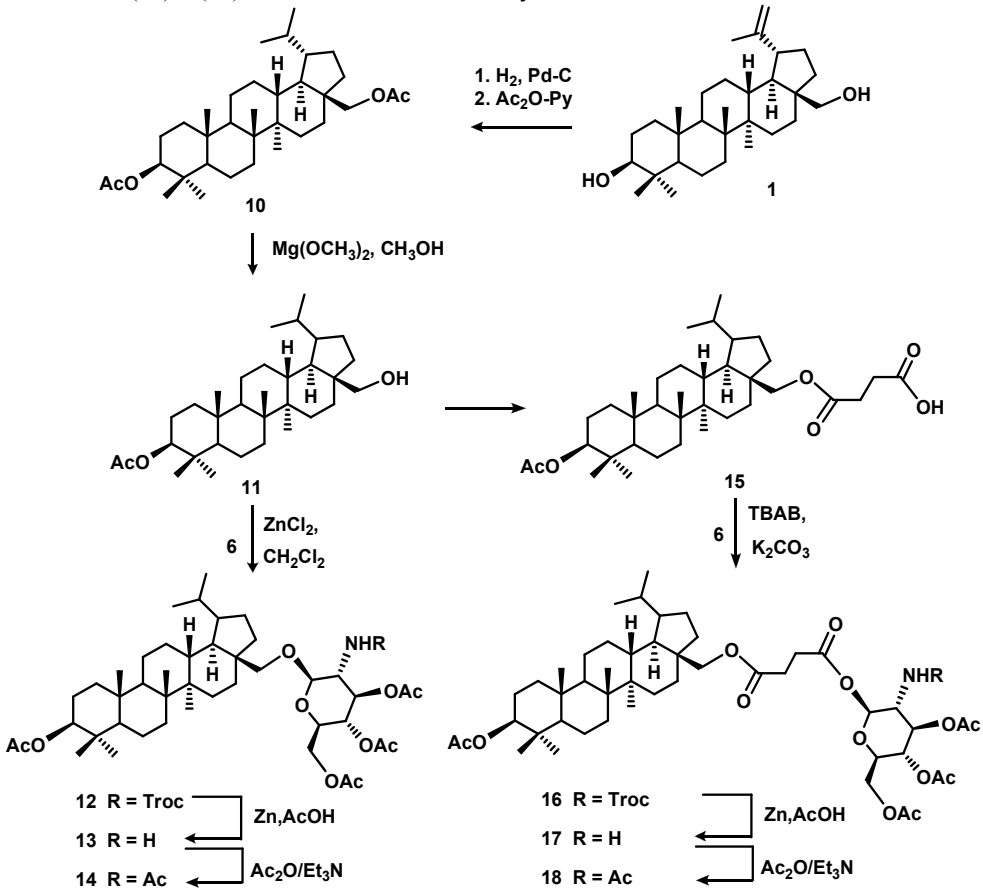


Схема 2.

Скрининг антимикробной активности показал, что гликозиды (**9**, **14**, **18**) ингибируют рост исключительно только бактерий *Staphylococcus aureus*, причем гликозиды (**9**, **18**) по своей активности превосходят антибиотик хлорамфеникол в четыре раза, а гликозид (**14**) – в восемь раз. Отметим, что антибактериальная активность появляется у производных бетулина (**11**, **15**) только в результате их гликозилирования: ни они сами, ни пентаацетат глюкозамина, являющегося гликоном гликозидов (**9**, **14**, **18**), антимикробной активностью не обладают.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 14-50-00014).

Литература

1. D.Thibeault, C.Gauthier, J.Legault, J.Bouchard, P.Dufour, A.Pichette. *Bioorg. Med. Chem*. **2007**, *15*, 6144-6157.
2. H.Kommera, G.N.Kaluderovic, M.Bette, J.Kalbitz, P.Fuchs, S.Fulda, W.Mier, R.Paschke. *Chem.-Biol. Interact.* **2010**, *185*, 128-136.
3. C.Gauthier, J.Legault, M.Piochon-Gauthier, A. Pichette. *Phytochem. Rev.* **2011**, *10*, 521-544.
4. K.Kuczynska, Z.Pakulski. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 2900-2905.

ОЦЕНКА АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДФПГ

Е.В. Столповская, Н.Н. Трофимова, В.А. Бабкин

Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук
664033, Россия, г. Иркутск, ул. Фаворского, д. 1
stel@irioch.irk.ru

Получение и исследование новых соединений с высокой биологической активностью на основе продуктов, выделяемых из растительного сырья, является актуальным направлением в области химии природных соединений. Использование лекарственных средств на основе продуктов растительного происхождения предпочтительнее по сравнению с их синтетическими аналогами благодаря более мягкому и выраженному лечебному эффекту.

Одним из уникальных классов природных соединений являются флавоноиды, среди которых особое значение имеет дигидрокверцетин ((*2R,3R*)-2,3-дигидро-3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-4*H*-1-бензопиран-4-он) (ДКВ) благодаря широкому спектру биологического действия и высокому содержанию в древесине лиственницы – основной лесообразующей породы Сибири.

Ранее нами были получены комплексные соединения дигидрокверцетина, выделенного из древесины лиственницы сибирской (*Larix sibirica* Ledeb.), с ионами биогенных металлов - цинка, меди (II) и кальция [1]. С помощью комплекса физико-химических методов исследования установлены структуры полученных соединений $[Zn(C_{15}H_{11}O_7)_2(H_2O)_2]$, $[Cu(C_{15}H_{11}O_7)(OH)(H_2O)]$ и $[Ca(C_{15}H_{11}O_7)(OH)(H_2O)]$, в которых сохраняются фрагменты молекулы ДКВ, отвечающие за антиоксидантную активность, и *транс-2R3R*-конфигурация асимметрических центров молекулы флавоноида [2].

В основе антиоксидантного действия флавоноидов лежит их способность взаимодействовать со свободными радикалами [3]. Наличие корреляции между антиоксидантной активностью и эффективностью связывать свободные радикалы позволяет широко использовать непрямые методы для оценки антиоксидантной активности различных объектов [4-7].

Оценку антирадикальной активности комплексных соединений проводили спектрофотометрическим методом с использованием триарилгидразильного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ), молекула которого представляет собой свободный радикал, стабильный в различных средах в широком интервале температур. Этот метод характеризуется высокой воспроизводимостью, простотой и доступностью оборудования, высокой чувствительностью и селективностью по отношению к антирадикальным антиоксидантам [6]. Степень «радикального захвата» Р рассчитывали согласно [4] по уравнению: $P\ (\%) = [(H_o - H_{AOx})/H_o] \times 100$, где H_o и H_{AOx} − высота фотометрического сигнала в отсутствие и в присутствии антиоксиданта соответственно. Для анализа использовали растворы ДКВ и комплексов в ДМСО при концентрации 5×10^{-5} М, время инкубации 30 мин.

Значения степени «радикального захвата» для дигидрокверцетина и комплексов на его основе составили соответственно 33.9 % для ДКВ, 47.5 % для $[Zn(C_{15}H_{11}O_7)_2(H_2O)_2]$, 44.1 % для $[Cu(C_{15}H_{11}O_7)(OH)(H_2O)]$ и 37.3 % для $[Ca(C_{15}H_{11}O_7)(OH)(H_2O)]$.

Таким образом, среди исследуемых соединений наибольшую степень «радикального захвата» проявляет комплексное соединение цинка с дигидрокверцетином. Комплексные соединения меди (II) и кальция с ДКВ также проявляют высокую антирадикальную активность, превосходящую активность флавоноида. Полученные результаты хорошо согласуются с данными, полученными при исследовании антиоксидантной активности комплексов в экспериментах *in vitro,* где максимальную активность также проявил цинковый комплекс дигидрокверцетина [8, 9].

В настоящее время в лаборатории химии древесины Иркутского института химии

продолжаются работы по созданию и исследованию новых производных на основе продуктов глубокой переработки древесины лиственницы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президиума РАН № 30 «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий», проект № 30.01 «Разработка инновационных лекарственных препаратов антикоагулянтного, противовоспалительного, венопротекторного и ранозаживляющего действия», с использованием оборудования Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

Литература

1. В.А.Бабкин, Л.А.Остроухова, Н.Н.Трофимова. *Биомасса лиственницы: от химического состава до инновационных продуктов*. Новосибирск, Изд-во СО РАН, **2011**, 232 с.
2. Н.Н.Трофимова, Е.В.Столповская, В.А.Бабкин, С.В.Федоров, Г.А.Калабин, С.В.Горяинов, А.Ю.Сафронов, А.В.Кашевский, Р.Г.Житов, Е.Е.Золотарев. *Хим. раст. сырья*. **2014**, (4), 121-131. [E.V.Stolpovskaya, V.A.Babkin, S.V.Fedorov,G.A.Kalabin, S.V.Goryainov, E.E. Zolotarev, A.Yu.Safronov, A.V.Kashevskii, R.G.Zhitov. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2015**, *41*(7), 745-752].
3. Е.М.Червяковский, В.П. Курченко, В.А. Костюк. *Труды БГУ*. **2009**, *4(1)*, 9-26.
4. Л.К.Шпигун, Н.Н.Замятина, Я.В.Шушеначев, П.М.Камилова. *Биржа интеллект. собст.* **2011**, *10(3)*, 35-38.
5. А.А.Федосеева, О.С.Лебедкова, Л.В.Каниболоцкая, А.Н.Шендрик. *Хим. раст. сырья*. **2008**, *3*, 123-127.
6. В.А.Волков, Н.А.Дорофеева, П.М.Пахомов. *Хим.-фарм. Журн.* **2009**, *43(6)*, 27-31.
7. Ph. Molyneux. *Songklanakarin J. Sci. Technol.* **2004**, *26*(2), 211-219.
8. Е.В.Столповская, Н.Н.Трофимова, В.А.Бабкин. *Хим. раст. сырья,* **2016**, *4*, 65-70.
9. Н.Н.Трофимова, В.А.Бабкин, Е.В.Столповская. *Патент РФ* № 2553428 (2015). Бюлл. Изобр. **2015**, № 16.

МЕЗОПОРИСТЫЙ АМОРФНЫЙ УГЛЕРОД, ПОЛУЧЕННЫЙ ПИРОЛИЗОМ НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

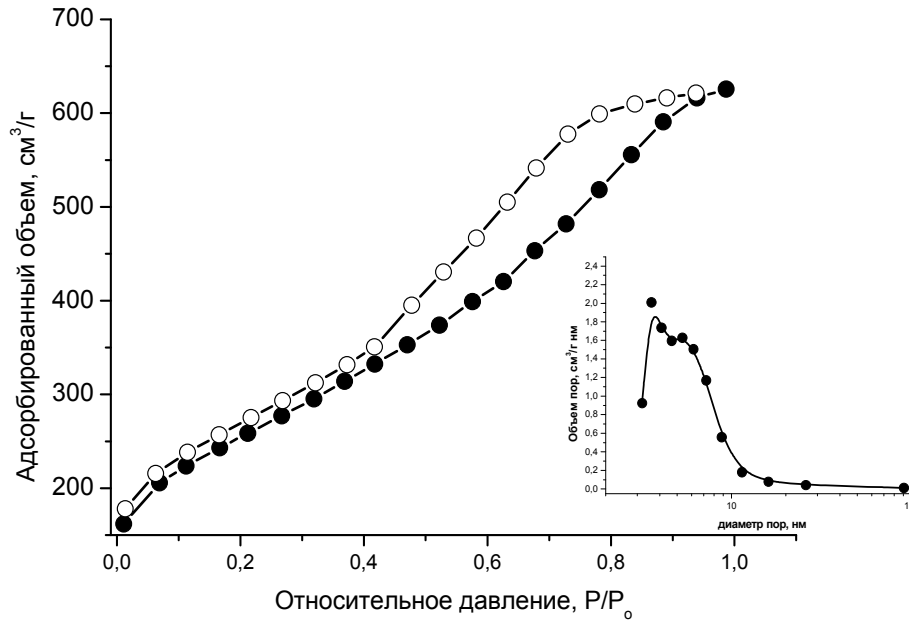
О.В. Суров, М.И. Воронова, А.С. Краев, А.Г. Захаров

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химии растворов им. Г.А.Крестова Российской академии наук
153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1.
E-mail: ovs@isc-ras.ru

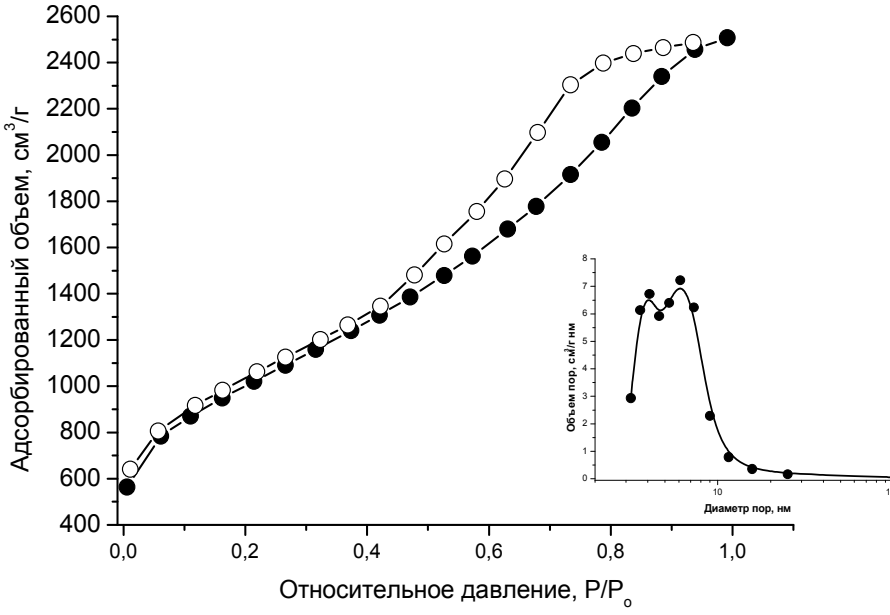
Получен мезопористый углерод с высокой удельной площадью поверхности и большим объемом мезопор. Метод получения включает синтез композитных пленок и аэрогелей нанокристаллическая целлюлоза/кремнезем (НКЦ/SiO_2), пиролиз композита при 900°С в атмосфере азота с последующим удалением SiO_2 водным раствором щелочи. Элементный анализ показал содержание углерода ~95-97%, кислорода ~3-5% и следов натрия и кремния. Рентгеноструктурный анализ показал аморфную структуру полученного углеродного материала. Результаты измерений удельной поверхности и объема пор методом низкотемпературной адсорбции азота, представлены в табл. 1 и на рис. 1.

Таблица 1. Характеристики пористой структуры углеродных материалов.

Образец углеродного материала	Удельная поверхность (БЭТ), $м^2/г$	$V_{пор,}$ (BJH), $см^3/г$	$d_{пор,}$ (BJH), нм
Пленка	900	0.73	4.1 / 6.2
Аэрогель	3565	3.0	3.6 / 5.5



(**а**)



(**б**)

Рис. 1. Изотермы адсорбции (темные значки) и десорбции (светлые значки) азота (77 К) и соответствующее распределение пор по размерам, рассчитанное по десорбционной ветви методом BJH. (**а**) пленка, (**б**) аэрогель.

Анализ полученных результатов показывает, что описываемый метод позволяет получить мезопористый углеродный материал в виде аэрогеля с высокой удельной поверхностью и большим объемом мезопор.

Данные получены с использованием оборудования центра коллективного пользования "Верхневолжский региональной центр физико-химических исследований".

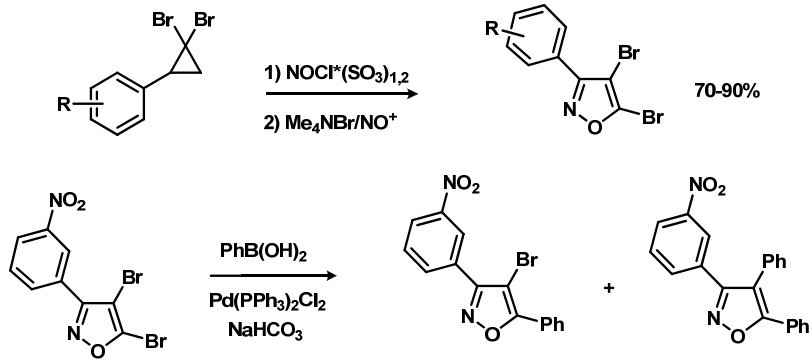
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 15-43-03022-р_центр_а.

СИНТЕЗ 3-АРИЛ-4,5-ДИБРОМИЗОКСАЗОЛОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ В РЕАКЦИЯХ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ

И.А. Тарасов[1], А.И. Комаров[1], О.Б. Бондаренко[1], Н.В. Зык[2]

[1]Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1.
[2]ИФАВ РАН, 142432 Московская область, Ногинский район, г. Черноголовка, Северный проезд, 1. E-mail: k527.5msu@gmail.com

Pd-катализируемое кросс-сочетание арилгалогенидов с арилборными кислотами (реакция Сузуки), широко используемое в органическом синтезе, в ряду изоксазолов представлено немногочисленными примерами, что связано с ограниченным числом удобных методов синтеза галогенизоксазолов [1]. В тоже время этот метод является удобным инструментом для получения полифункциональных изоксазолов и создания библиотек новых гетероциклических соединений. Нитрозирование *гем*-дигалогенциклопропанов – один из простых и доступных подходов к синтезу галогенизоксазолов. Ранее мы показали, что 5-бромизоксазолы могут быть получены из *гем*-дибромциклопропанов под действием нитрозилхлорида, активированного триоксидом серы [2]. В настоящей работе предложены условия для однореакторного превращения *гем*-дибромциклопропанов в 3-арил-4,5-дибромизоксазолы в результате последовательного осуществления процессов нитрозирования-гетероциклизации с образованием 3-арил-5-галогенизоксазолов и последующего их бромирования в условиях нитрозирования с использованием Me_4NBr в качестве источника брома.



Полученные 3-арил-4,5-дибромизоксазолы были введены в реакцию Сузуки. Установлено, что наиболее активированным в них является атом брома в 5-ом положении изоксазольного цикла. В присутствии избытка арилборных кислот происходит замена обоих атомов брома на ароматический фрагмент.

Работа выполнена при поддержке фонда РФФИ, грант № 15-03-04260 и Президиума Российской Академии Наук (программа фундаментальных исследований «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов»).

Литература

1. M.Schnürch, R.Flasik, A.F.Khan, M.Spina, M.D.Mihovilovic, P.Stanetty. *Eur. J. Org. Chem*. **2006**, 3283-3307.
2. O.B.Bondarenko, A.A.Vinogradov, P.A.Danilov. *Tetrahedron Lett.* 2015, **56**, 6577-6579.

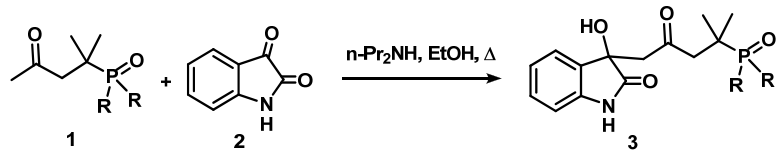
СИНТЕЗ 3-[4-(ДИАЛКИЛ(ДИАРИЛ)ФОСФОРИЛ)-4-МЕТИЛ-2-ОКСОПЕНТИЛ]-3-ОКСИИНДОЛИН-2-ОНОВ – ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ КОНВОЛЮТАМИДИНОВ

Д.А. Татаринов, В.И. Осипова, А.В. Богданов, В.Ф. Миронов

Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова Казанского научного центра РАН, Казань, Россия, 420088, Арбузова, д. 8.
datint@mail.ru

Производные изатина проявляют широкий спектр биологической активности, включая антимикробную, противоопухолевую, анти-ВИЧ, противовирусную и др. [1-3]. Кроме этого, высокая реакционная способность карбонильной группы в положении 3 и бензо-фрагмента обусловливают широкое применение изатина в органическом синтезе [4-8].

В данной работе представлен синтез новых фосфорсодержащих аналогов конволютамидинов. Известно, что использование основания для реакции изатина с алифатическими и жирноароматическими кетонами в каталитических количествах не приводит к раскрытию цикла изатина, и реакция проходит как кросс-альдольная конденсация между активированной карбонильной группой изатина (карбонильная компонента) и метильной (метиленовой) группой кетона (метиленовая компонента). При этом образуются аналоги природных соединений – конволютамидинов, обладающих широким спектром биологической активности. Нами было обнаружено, что 2-метил-(4-оксопент-2-ил)диалкил(дифенил)фосфиноксиды **1** способны вступать в альдольную конденсацию с изатином **2** с образованием фосфорсодержащих аналогов конволютамидинов **3**.



R = C_2H_5 (a), C_3H_7 (b), C_4H_9 (c), C_5H_{11} (d), C_6H_{13} (e), Ph(f), OMe(g)

Следует отметить, что несмотря на наличие двух реакционноспособных альфа-положений (метильная и метиленовая группы) в фосфорилкетоне **1**, реакция идет исключительно по метильной группе.

Таким образом в данной работе впервые описан синтез 3-(4-(диалкил(диарил) фосфорил)-4-метил-2-оксопентил)-3-оксииндолин-2-онов – фосфорсодержащих аналогов природных алкалоидов – конволютамидинов. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 15-43-02456.

Литература

1. R.Rane, S.Karunanidhi, K.Jain, M.Shaikh, G.Hampannavar, R.Karpoormath. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1262.
2. Y.-C.Liu, R.Zhang, Q.-Y.Wu, Q.Chen, G.-F.Yang.*Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, *46*, 317.
3. B.Bhrigu, D.Pathak, N.Siddiqui, M.S. Alam. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* **2010**, *2*, 229.
4. G.S.Singh, Z.Y.Desta.*Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104.
5. N.Lashgari, Ziarani G.M. *Arkivoc.* **2012**, *i,* 277.
6. A.V.Bogdanov, L.I.Musin, V.F. Mironov. *Arkivoc.* **2015**, *vi*, 362.
7. Д.А.Татаринов, А.В.Богданов, Б.И.Бузыкин, В.Ф.Миронов. *Журн. орг. хим.* **2014**, *50*, 529.
8. Д.А.Татаринов, В.И.Осипова, А.В.Богданов, Д.Б.Криволапов, А.Д.Волошина, В.Ф. Миронов. *ХГС.* **2015**, *51*, 717.

МОРФОЛОГИЯ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ ПРИРОДНОГО ПОЛИМЕРА – ПОЛИЛАКТИДА

Ю.В. Тертышная[1,2], Л.С. Шибряева[1], Н.С. Левина[2], И.А. Бидей[2]

[1]Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4, moraxella@bk.ru
[2]Федеральный научный агроинженерный центр ВИМ,
109428, Москва, 1-й Институтский проезд, д. 5

На протяжении последних десяти лет интерес к природным полимерам только возрастает. Прежде всего, это связано с уникальными свойствами полимеров, получаемых из возобновляемого сырья, а также с экологической ситуацией в мире [1]. Такие полиэфиры, как полигидроксибутират, поликапролактон, полилактид способны разлагаться в окружающей среде без образования токсичных веществ. Они обладают хорошими физико-механическими характеристиками, поэтому могут заменить полимеры, получаемые из нефти [2, 3]. Синтез полилактида (ПЛА) проводится в две стадии: получение мономера – молочной кислоты и полимеризации этого мономера. Сырьем для получения ПЛА служат отходы зернового и свекловичного производства. Схема приведена на рис. 1.

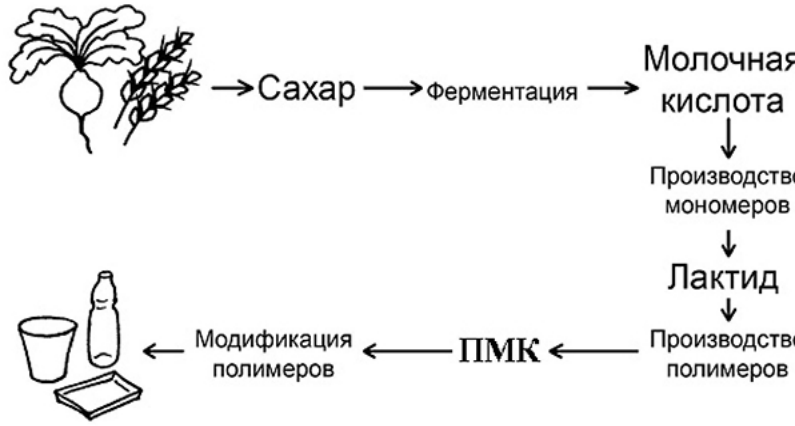


Рис. 1. Схема получения полилактида [4].

Применение ПЛА прогнозируется не только в бытовом секторе, но и в области медицины и сельского хозяйства. В медицине из полимеров растительного происхождения получают стенты, капсулы по доставке лекарств, элементы для стоматологического протезирования. В сельском хозяйстве ПЛА может применяться в виде пленочного и волокнистого материала.

Лактид может существовать в двух оптических изомерных формах – D и L. L-ПЛА является частично кристаллическим полимером, а D – аморфным. Аморфный ПЛА имеет более низкие прочностные показатели, и более применим при создании материала с контролируемой активностью. Время биодеструкции D-ПЛА меньше, чем кристаллического L-ПЛА и составляет 10-15 месяцев. Механизм деструкции природных полимеров в активных средах включает в себя как химический, так и ферментативный гидролиз. Для исследований получены пленочные образцы L-ПЛА из раствора (растворитель – хлороформ) и расплава. Методом рентгенодифракционного анализа, оптической поляризационной микроскопии, дифференциальной сканирующей калориметрии изучены теплофизические параметры,

морфологические особенности, а также определены различия в структуре пленочных материалов и влияние структуры на биодеградацию в почве.

Определено, что температура плавления ПЛА из раствора в среднем на 2-3°С выше, чем из расплава. Температура стеклования при этом практически не меняется. При исследовании кристаллической структуры ПЛА обоих образцов также наблюдались различия в дифрактограммах.

Контроль биодеградации осуществляли по потере массы образцов после 30, 45 и 90 дней. Пленки из ПЛА вынимали, осторожно снимали слой грунта, промывали водой и сушили в сушильном шкафу при Т = 40°С не менее 24 часов. После этого образцы взвешивали и оценивали потерю массы *(Δm)* по формуле:

$\Delta m = (m_0 - m_1)/m_0 \times 100\%$, где m_0 – начальная масса образца, m_1 – после деградации.

После инкубации в течение 30 дней масса образцов уменьшилась: *Δm* ПЛА из расплава составила 12%, а *Δm* ПЛА из раствора – 9%. Через 90 дней *Δm* ПЛА из расплава составила 15%, *Δm* ПЛА из раствора – 11%. все еще находились в грунте. После 180 дней потеря масса ПЛА обоих образцов так и не достигла 50%, но потеря массы была больше у ПЛА из расплава.

Из всего вышесказанного можно заключить, что способ получения материала из ПЛА оказывает влияние на его структуру, свойства и способность к биодеградации.

Литература

1. Ю.В.Тертышная, Л.С.Шибряева. Экол. промышл. России. **2015**, *19* (8), 20-25.
2. М.В.Подзорова, Ю.В.Тертышная, А.А.Попов. Хим. физика. 2014, 33 (9), 57-64.
3. Ю.В.Тертышная, С.Г.Карпова, О.В.Шаталова, А.В.Кривандин, Л.С.Шибряева. Высокомол. соед. Сер. А. **2016**, *58* (1), 54-60.
4. http://medbe.ru/upload/medialibrary/b9a/biors_5.7.jpg

ИССЛЕДОВАНИЕ ВИТАМИНОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ СЫРЬЕ ИЗ ЛИСТЬЕВ ЛЕВЗЕИ САФЛОРОВИДНОЙ ФАРМАКОПЕЙНЫМИ МЕТОДАМИ

Н.П. Тимофеев
КХ БИО, Коряжма, 165650, Россия; timfbio@atnet.ru

Введение. Витамины в организме человека являются незаменимыми фармакологически активными веществами, входят в состав каталитических центров ферментов и участвуют в биосинтезе стероидов, белков и других витаминов; в защите тканей ЦНС, сердца и мышц. При этом синтез витаминов в растениях и распределение их по разным органам специфично для каждого вида. По результатам сравнительных испытаний между экстрактом левзеи из корней с корневищами и экстрактом из листьев (вытяжка 1:10), проведенных в Институте мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (г. Санкт-Петербург), надземные листьевые части левзеи *(Leuzea carthamoides)* имели многократное преимущество перед подземными корнями по комплексной стресс-защитной активности – 66 баллов против 16 (Барнаулов, 2015).

Согласно последним публикациям о конъюгации аналогов экдистерона с витаминами и порфирином (Савченко и др., 2013; Slama и др., 2016), и соотнесенных с молекулярными механизмами активации рецепторного комплекса экдистероидов через кофакторы (Тимофеев, 2005), критическая разница в сравнительной активности препаратов из левзеи сафлоровидной может быть обусловлена не только уровнем содержания экдистероидов, но и комплексным взаимодействием их с витаминами и стрессовыми белками из растительного сырья.

Цели и задачи исследований. При анализе научных публикаций, включая монографии и обзоры по химсоставу растений рода *Rhaponticum* (Растительные ресурсы, 1993; Постников, 1995; Kokoska & Janovska, 2009; Zhang, 2010; Wang, 2013), выяснилось, что накопление и содержание витаминов у вида практически не изучено. Из 23 известных витаминов и витаминоподобных соединений, опубликованные данные касаются лишь макровитаминов А, С и Р. В связи с чем возникает необходимость исследования состава витаминов из сухих листьевых частей левзеи, являющихся лекарственным сырьем (ГФ РБ, 2007, с. 368-369).

Методика. Лекарственное сырье заготавливали в период максимального накопления в них экдистероидов (Тимофеев и др., 1998). Средние образцы сушили при Т = 20-25°С в проветриваемом помещении, хранили до анализа 3-5 месяцев в закрытых полиэтиленовых пакетах. Анализы выполнены ФГУП ГНИИ Витаминов (г. Москва), в соответствии с методами Госфармакопеи. Витамины B_1 и B_2 – флюорометрией; B_3, B_5, B_6, B_7, B_8, B_9, B_{12} – микробиологическим методом. Жирорастворимые витамины Е, К, D – методом ВЭЖХ. Витамины А и Р, хлорофилл – спектрофотометрией, витамин С – титриметрией. Содержание фитоэкдистероидов (ФЭС) определяли ОФ-ВЭЖХ методом в Коми Научном Центре УрО РАН (г. Сыктывкар).

Результаты и их обсуждение. Витамин А (ретинол) – содержание его в листьях левзеи 650 мг/кг (табл. 1), что соответствует максимальным показателям у других авторов (628-669 мг/кг). Содержание хлорофилла 0.9 %; витамина Р (флавоноиды) 4 %, что также близко к максимальным уровням для листьев левзеи в литературе. Витамин Е (токоферол) – 62 мг/кг; витамин К (филлохинон) – 26.5 мг/кг; витамин С (аскорбиновая кислота) – 620 мг/кг.

Витамин D в сухих листьях левзеи не обнаружили, однако его функции в организме, как полагают (Toth и др., 2010), могут выполнять экдистерон и его аналоги. Экдистероидов в листьях левзеи оказалось 6200 мг/кг, при норме 1000 мг/кг (ФС 42-2707-99; ГФ РБ, 2007).

Из других в левзее интерес представляют высокоактивные незаменимые витамины группы В – тиамин и рибофлавин, а также пиридоксин, необходимые человеку по 2-7 мг в сутки (Спиричев, 2004). Уровни их в листьях левзеи весьма высокие: B_1 = 8.8 мг/кг; B_2 = 4.6 мг/кг; B_6 = 2.8 мг/кг; а ниацин или витамин B_3 = 115.2 мг/кг. Еще три витамина в листьях левзеи обнаружили с относительно невысоким содержанием: B_5 = 5.6 мг/кг (пантотеновая кислота), B_7 = 0.06 мг/кг (биотин) и B_9 = 0.34 мг/кг (фолацин). Другие два исследованных вещества – полувитамины: инозит или витамин B_8 = 1453 мг/кг; а также кобаламин B_{12}, который в сухих листьях левзеи не обнаружили.

Таблица 1. Содержание витаминов и экдистероидов в сухих листьях левзеи.

Наименование	Условное обозначение	Ед-ца изм-я	Содержание, мг/кг	*Потреб–ность, мг
Экдистерон и аналоги	ФЭС	мг/кг	6200.0	0.3-0.5**
Ретинол	Витамин А	мг/кг	650.0	0.5-1
Токоферол	Витамин Е	мг/кг	62.0	8-15
Филлохинон	Витамин К	мг/кг	26.5	0.1
Эргокальциферол	Витамин D	мг/кг	–	0.01
Аскорбиновая к-та	Витамин С	мг/кг	620.0	70-100
Флавоноиды	Витамин Р	%	4.0	30-50
Тиамин	Витамин B_1	мг/кг	8.8	1.2-2.0
Рибофлавин	Витамин B_2	мг/кг	4.6	1.8-2.5
Пиридоксин	Витамин B_6	мг/кг	2.8	1.8-2.0
Ниацин	Витамин B_3 (РР)	мг/кг	115.2	15-20
Пантотеновая к-та	Витамин B_5	мг/кг	5.6	4-7
Биотин	Витамин B_7 (Н)	мг/кг	0.06	0.03-0.10
Фолацин	Витамин B_9 (Вс)	мг/кг	0.34	0.2-0.4
Инозит	Витамин B_8	мг/кг	1453.0	500-1000
Кобаламин	Витамин B_{12}	мкг/кг	–	3.0

Примечание. *Рекомендуемая суточная норма для трудоспособных людей в возрасте 18-60 лет; средний по тяжести труд (Спиричев, 2004); **Соответствует дозе экдистерона из неочищенных составов листьев левзеи 10^{-11} М = 0,005 мг/кг массы (Тимофеев, 2005).

Заключение: Исследован состав и уровни содержания 15 витаминов в листьях левзеи сафлоровидной методами Госфармакопеи. Обнаружено высокое содержание 4 водорастворимых витаминов: тиамин B_1 = 8.8 мг/кг; рибофлавин B_2 = 4,6 мг/кг; пиридоксин B_6 = 2.8 мг/кг; ниацин B_3 = 115.2 мг/кг. По жирорастворимым витаминам выявлены высокие уровни витамина А = 650 мг/кг (ретинол); Е = 62 мг/кг (токоферол); К=26,5 мг/кг (филлохинон).

Одновременно методом ОФ-ВЭЖХ в листьях левзеи найдено 6200 мг/кг экдистероидов, что в 10 тысяч раз превышает уровни в других фармакопейных растениях. В сравнении с корнями выход ФЭС из листьев примерно в 10-15 раз выше (0.62% против 0.03-0,08%).

Предполагается, что значительно более высокая активность препаратов из листьевых частей левзеи может быть обусловлена не только высоким уровнем аналогов экдистерона, но и комплексным взаимодействием их с витаминами, ионами микроэлементов, пептидами и стрессовыми белками, выступающих в качестве кофакторов активности экдистероидов.

Литература

1. О.Д.Барнаулов. *Традиц. мед.* **2015**, *3* (42), 52-56.
2. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Т. 7. Сем. *Asteraceae. Rhaponticum carthamoides.* СПб, Наука, **1993**, 161-163.
3. Р.Г.Савченко и др. *Журн. орг. хим.* **2013,** *49* (12), 825-829.
4. В.Б.Спиричев. *Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник*. М., МЦФЭР, **2004**, 240 с.
5. Н.П.Тимофеев. *Мед. науки.* **2005**, *4* (10), 26-66.

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ И АКТИВНОСТЬ ЭКДИСТЕРОИДОВ ЛЕВЗЕИ САФЛОРОВИДНОЙ ИЗ ПОДЗЕМНЫХ И НАДЗЕМНЫХ ЧАСТЕЙ: МИНИ-ОБЗОР

Н.П. Тимофеев

КХ БИО, Коряжма, 165650, Россия; timfbio@atnet.ru

Значимость вида для фармакопеи. Экдистероиды необходимы организму человека для поддержания его силы и здоровья, однако не синтезируются животными, микроорганизмами или химическим путем, и поэтому должны поступать из растительных источников.

В настоящее время нигде в мире экдистероид синтезирующие растения не возделывают в масштабах, удовлетворяющих нужды фармацевтической промышленности. Многочисленные исследования за последние полвека показали, что для расширения сырьевой базы наиболее перспективны два растения – левзея сафлоровидная *Rhaponticum carthamoides* и серпуха венценосная *Serratula coronata* (Тимофеев, 2007). *R. carthamoides* (Willd.) Iljin – крупнотравное многолетнее растение, образует куст диаметром 50-110 и высотой 90-150 (иногда до 250) см. В научной литературе вид относят к трем родам – *Rhaponticum, Leuzea* и *Stemmacantha:* рапонтикум – в ботанических описаниях, левзея – в медицине, от названия *Stemmacantha* в современной систематике предложено отказаться (Тимофеев, 2007).

В настоящий момент *R. carthamoides* является единственным растением, включенным в отечественную фармакопею в качестве источника лекарственного сырья, содержащего экдистероиды (Куркин, 2000). Потребность вида для медицины ранее в СССР оценивалась 90-120 т в год (Постников, 1995). В отличие от других адаптогенов из группы женьшеня, вид не имеет ограничений, выраженных противопоказаний и побочных явлений даже при длительных и высоких дозах применения в практике медицины и спорта (Соколов, 2000, Тимофеев, 2016). Корни левзеи *R.carthamoides rhizoma cum radicibus* введены в фармакопею с 1961 года (ГФ IX-X, ст. 415, 582). Лист левзеи *Leuzea leaf* – с 2007 года (ГФ РБ, 2007, стр. 368-369).

Начиная с 2008 г., разрешено использовать любые части левзеи (листья, корни, корневища) и для производства биологически активных добавок к пище (СанПиН 2.3.2.2868-11; прил. 5Б, п. 9, п. 1). Нормируемым действующим веществом левзеи и в листьях, и в корнях, являются фитоэкдистероиды (ФЭС) – 0.1 % в расчете на экдистерон (синонимы: 20-hydroxyecdysone, 20E) по сухой массе сырья (ФС 42-2707-99; ГФ РБ, 2007; с. 367-368).

Активность ФЭС. На 2017 г. известно о 503 аналогах экдистерона в живой природе (фито-, мико- и зоо- экдистероиды; http://ecdybase.org); в т.ч. из 324 тыс. видов растительных источников описаны 356 ФЭС (Phytoecdysteroids, 2013). Активность отдельных экдистероидов различается в широких пределах: от 10^{-4} до 10^{-10} М. Комплексная же активность препаратов из сырья зависит от сотношения суммы высокоактивных ФЭС к слабоактивным. Поскольку вещество с низкой активностью может заблокировать экдистероид высокой активности, конкурентно заменяя его в качестве лиганда-агониста рецептора (Экдистероиды, 2012).

Из экспериментальных данных и литературного анализа следует (Тимофеев, 2009), что блокировка физиологического действия более активных соединений у *R. carthamoides* наступает при следующем коэффициенте соотношения концентраций (ecdysterone/ecdysone): а) высокая активность 100-1000 : 1; б) слабая активность – сужение до 20-6 : 1, в) резкое снижение активности при К = 3-4 : 1. У серпухи *S. coronata* аналогичная зависимость, активность снижена при соотношении К = 20 : 1, она еще меньше при К = 9-6 : 1. У бразильского женьшеня *Pfaffia iresinoides* блокирование активности при К = 19 : 1 (20E / rubrosterone + pterosterone).

Компонентный состав ФЭС R. carthamoides. Экдистероиды содержатся во всех органах растений левзеи в виде конъюгатов с другими химическими соединениями, хорошо растворимых в клеточном соке – сахарами, органическими и фенольными кислотами и т.д. (Лафон, 1998). Для ФЭС присуща закономерность – после биосинтеза они транспортируются от зрелых и старых к молодым и развивающимся органам (Тимофеев и др., 1998). Наивысший уровень ФЭС в семенах (0.57-1.5%), однако экдистерон там деактивирован жирными кислотами (Тимофеев, 2009). Молодые листья левзеи являтся концентратором ФЭС в сырье.

Завершившие вегетацию и зимующие многолетние корни выполняют прежде всего якорную функцию в почве, а не развития, поэтому объяснимо низкое содержание экдистероидов в заготавливаемых корнях левзеи, составляющий в среднем около 0.05 % от сухого веса сырья. Это в 10-30 раз ниже концентрации ФЭС в молодых листьях и семенах. Согласно публикациям из разных стран (СССР, Чехия, Узбекистан), выход экдистерона из корней левзеи составляет: 0.013% (Girault, 1998); 0.036% (Pis и др., 1994); 0.05% (Маматханов и др., 1980), 0.075% (Балтаев и Абубакиров, 1987); 0.101% (Vokac, 2002; Budesinsky, 2008).

Число разных ФЭС, выделенных из рода *Rhaponticum,* в обзорах варьирует от 50 (Чехия) до 55 (Узбекистан), и даже 80 компонентов (Китай). При этом разные виды рода имеют схожий состав: из исследованных 7 видов рода 50 ФЭС (из 55) описаны у *R. carthamoides* + 5 ФЭС у близкого вида *R. uniflorum.* 4 описанных ФЭС у *R. inegrifolium, R. nanum, R. lyratum, R. pulchrum, R. scariosum* идентичны ФЭС у *R. carthamoides* (Phytoecdysteroids, 2013).

Нам удалось обнаружить сведения о 65 ФЭС *Rhaponticum* из первоисточников мировой литературы за последние 40 лет. Исходя единой базы данных экдистероидов (ecdybase.org), известно про активность половины из них (32 ФЭС из левзеи). Остальные, в виду чрезвычайно низких концентраций, не выделены в достаточных количествах для тестирования.

7 ФЭС высокой активности – rapisterone D и polypodine B (активность в биотестах $1.0x10^{-9}$ М, что в 8 раз выше экдистерона); dachryhainansterone и makisterone A 24(28)-dehydro (активность обоих в 2 раза выше экдистерона); 20-hydroxyecdysone или ecdysterone (активность $7.5x10^{-9}$ М); makisterone A и taxisterone (активность около 2 раз слабее экдистерона).

10 ФЭС средней активности (0.6-2.3 × 10^{-7} М, что в 12-25 раз слабее экдистерона) – ajugasterone C; viticosterone E; inokosterone; makisterone C; ecdysterone 3-epi; ecdysterone 2,3-monoacetonide; integristerone A; ecdysterone dimer; makisterone A 24-epi; rapisterone B.

10 ФЭС слабой активности (0.4-1.3 × 10^{-6} М, что в 50-170 раз слабее экдистерона) – rapisterone C; ecdysterone 2-acetate; ecdysterone 3-acetate; carthamosterone; amarasterone A; amarasterone B, 24(241)[Z]-dehydro; ecdysterone 2-deoxy; punisterone, ecdysone, turkesterone.

5 ФЭС следовой активности (0.3 × 10^{-5}…10^{-4} М, что 500-13000 раз слабее экдистерона) – ecdysterone 5α-epi; poststerone; ecdysterone 3β-*D*-glucoside; rubrosterone; rubrosterone dihydro.

Соотношение концентраций высокоактивных ФЭС к слабоактивным: 1) выход 2 ФЭС из 25 кг соцветий *R.integrifolium* 0.222%, соотношение 65 : 1 (Балтаев и др., 1978); 2) выход 8 ФЭС из 22 кг сухих корней *R. carthamoides* 0.076%; соотношение 330 : 1 (Балтаев и Абубакиров, 1987); 3) выход 9 ФЭС из 7,96 кг сухих корней *R.carthamoides* 0.037%; соотношение 29:1 (Pis и др., 1994); 4) выход 7 ФЭС из 5.5 кг сухих корней *R.carthamoides* 0.014%; соотношение 1000 : 1 (Girault, 1998); 5) выход 37 ФЭС из 1000 кг сухих корней с корневищами *R.carthamoides* 0.102 %; соотношение 19950 : 1 (Vokac и др., 2002, Budesinsky и др., 2008).

Заключение. В целом лекарственное растительное сырье левзеи сафлоровидной характеризуется накоплением высокоактивных 7 экдистероидов (до 99.74% долевого участия из суммы ФЭС). Слабоактивные 15 ФЭС синтезируются и накапливаются от следовых (0,005%) до незначительных количеств (3,1%). Варьирование биосинтеза и накопления экдистероидов различной активности в растительном сырье левзеи зависит от возраста популяции в онтогенезе, фазы развития, а также экологических условий жизнедеятельности особей в агроценозе.

Литература

1. R.Lafont, J.Harmatha, F.Marion-Poll, L.Dinan, I.D.Wilson. *The Ecdysone Handbook*. 3rd ed. **2017**. on-line, http://ecdybase.org
2. *Phytoecdysteroids: Plant Sources, Structure and Properties*. Ed. Shakhnoza S. Azimova. Springer Sci. Business Media, New York, **2013**, 308 p.
3. А.А.Ивановский, Н.П.Тимофеев, С.Н.Копылов. *Экдистероиды: Учебное пособие*. Киров, Изд-во ФГУ ВСХА, **2012,** 45 с.
4. Н.П.Тимофеев, В.В.Володин, Ю.М.Фролов. *Растит. ресур.* **1998**, *34* (3), 63-69.
5. Н.П.Тимофеев. *Сибир. экологич. журн.* **2009**, *16* (6), 829-842.

О ВАРИАБЕЛЬНОСТИ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ЭКСТРАКТОВ ИЗ КОРНЕЙ ЛЕВЗЕИ САФЛОРОВИДНОЙ С КОРНЕВИЩАМИ

Н.П. Тимофеев[1], В.В. Пунегов[2]
[1] КХ БИО, Коряжма, 165650, Россия; timfbio@atnet.ru
[2] Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия

Введение. Левзея сафлоровидная *Rhaponticum carthamoides* (Wild.) Ilin включен в список лекарственных растений – адаптогенов, имеющих фармакопейное значение (Куркин и др., 2014). Корни левзеи содержит в качестве действующих веществ фитоэкдистероиды (ФЭС) – экдистерон и его аналоги, которые в очищенном виде являются источником серии препаратов для спортсменов, способных стимулировать физическую силу и выносливость, эффективно восстанавливаться после изнурительных тренировок (Сейфулла, 1999).

ФЭС из подземных частей левзеи выпускаются под коммерческим названием "Экдистен" – в виде таблеток по 0.005 г., содержащие 4.3 мг экдистерона (20-гидроксиэкдизона); (Экдистерон, 1987). Принимают по 5-10 мг 3 раза в день, в спортивной медицине дозы выше: 3 раза по 10-20 мг в течение 15-20 дней. (Лекарственные средства, 1993; Машковский, 1993).

Однако изолированные экдистероиды слишком дороги (стоимость 10 мг экдистерона 93% чистоты равна 35000 руб – http://www.sigmaaldrich.com), поэтому в медицине и спорте часто используется спиртовый экстракт (ФС 42-1995-99; Extractum Leuzeae carthamoides fluidum), а также измолотые в порошок сухие корни левзеи (препарат "Спорт-Актив").

Цели и задачи исследований. В целом за последние 3 года (2013-2016 гг.) зафиксировано увеличение спроса на фитоадаптогены в 1.5 раза, в т.ч.: левзея – 2.9 раз; лимонник – 1.9; женьшень – 1.2; элеутерококк – 1.2; аралия – 1.5; родиола – 1.4; заманиха – 0.9 раза (Тимофеев, 2016). При этом установлено, что препараты из фитоадаптогенов многократно различаются по эффективности – разница в тестах на комплексную активность (защита от стресса, гипоксии и мышечных нагрузок) может составлять от 3-8 до 40-109 раз (Федоров и др., 2003). Это может быть вызвано различием содержания ФЭС в сырье и препаратах из них.

Также, аптечную спиртовую настойку левзеи обычно принимают в качестве стандарта в экспериментальных и научных исследованиях при сравнительной оценке фармакологической активности новых адаптогенных средств и разработке новых технологий получения экстрактов (Барнаулов, 2015, Костина и Макиева, 2016, Колесникова, 2017). К сожалению, содержание экдистерона и их аналогов в экстракте левзеи нормативно не установлено и фактические их концентрации не приводятся в описании. Поэтому возникают значительные трудности с определением оптимальной и предельной дозировки, исходя из содержания действующих веществ. При этом важно, что хотя содержание экдистерона в исходном лекарственном сырье левзеи должно быть не менее 0.1 % (ФС 42-2707-99, ГФ РБ "Левзеи корневище", 2007), известно, что в процессе хранения и переработки экдистерон может быстро разрушаться в присутствии микрофлоры (Пунегов и др., 1997, 1999; Патент 2138509; Тимофеев и др., 2006).

Отсюда целями и задачами наших исследований являлись: определение концентрации и состава основных ФЭС в образцах жидкого экстракта левзеи из аптечной сети, а также максимальных концентраций ФЭС при оптимальных условиях выращивания и хранения.

Методика. Использовались образцы экстракта левзеи из аптечной сети (3-4 месяца с даты выработки), закупленные в 3-х разных городах (Санкт-Петербург, Нижний Новгород, Сыктывкар). Производитель: ООО "Камелия НПП". Срок годности образцов – 3 года. Для получения сравнительного экстракта использовали подземные части левзеи 9-10 года жизни из КХ «БИО» (https://leuzea.ru), выращиваемые в оптимальных условиях (Тимофеев, 2008). Корни с корневищами выкапывали после завершения вегетации, очищали от почвы, разделяли корневище на составные части, промывали в холодной воде, сушили при температуре 25-28 °С, измельчали до 1-2 см, снова промывали от остатков почвенно-минеральной примеси и сушили до остаточной влажности 8-10 %. Жидкий экстракт левзеи готовили в соотношении 1:10 (масса : объем готового экстракта), после 3-х и 8 месяцев хранения сухого сырья.

Концентрацию ФЭС в жидких образцах исследовали методом обращенно-фазовой

высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-метод) (Пунегов и Савиновская, 2001). Калибровка – с применением высокоочищенного экдистерона 99 % чистоты. Точность обнаружения отдельных соединений ФЭС – абсолютная концентрация 0,001 %.

Результаты и их обсуждение. Экстрактивные вещества. Согласно фармстатье (ФС 42-2707-99) в сухом сырье левзеи (корни с корневищами) должно содержаться не менее 12 % экстрактивных веществ. В опытной партии сырья оказалось 11.7 %, что соответствует норме.

Содержание органических кислот и сахаров. Органолептические свойства фитопрепаратов зависят от соотношения уровня кислот и сахаров. Экстракт из опытной партии левзеи имел специфические свойства, присущие исходным корням: сладковато-смолистый вкус; приятный мягко-ароматный запах, светло-желтый цвет. Экстракт из аптечной сети отличался красно-коричневым цветом, более резким химическим запахом и жгучим вкусом. После анализа методом газовой хромтографии триметилсилильных дериватов выявлены следующие различия: суммы кислот в экстракте левзеи из аптечной сети было в 3.1 раза больше; в т.ч. сорбиновой – 2.6 раза; сорбитола – 1.4 раза; галактуроновой и глицерина – 5.8 раз. По сахарам – инозитола в экстракте левзеи из аптечной сети было в 2.6 раза больше, чем из опытной партии из агропопуляции КХ БИО; фруктозы и глюкозы – в 1.7 раза.

Содержание экдистерона в экстракте левзеи методом ВЭЖХ. Жидкий экстракт левзеи из аптечной сети (ООО “Камелия”) содержал 0,019% ФЭС, в т.ч. 0.014% экдистерона. В разовой дозе было 0.04 мг экдистерона. В суточной дозе (1 мл) сумма ФЭС составила 0,19 мг; в том числе 0.14 мг экдистерона. Максимальное содержание ФЭС в экстракте левзеи из сырья, полученного с соблюдением всех требований технологии, оказалось в 2.6 раза выше и составило 0.049%, в т.ч. 0.038% экдистерона. Тем не менее, суточная доза экдистерона 0.38 мг несравнимо ниже по сравнению с концентрацией ФЭС в уже известном препарате *Экдистен*. Действительно, согласно результатам химанализа множества других авторов, выход экдистерона из корней левзеи составляет весьма малую величину: 0.013% (Girault, 1998); 0.036% (Pis и др., 1994); 0.05% (Маматханов и др., 1980), 0.075% (Балтаев и Абубакиров, 1987); 0.101% (Vokac и др., 2002; Budesinsky и др, 2008).

Необходимо отметить, что имеющиеся в литературе ссылки на аномально высокое содержание экдистерона в жидком экстракте левзеи из аптечной сети – 1.28 % (ООО “Камелия”), следует отнести на несовершенство метода спектрофотометрии, примененного авторами для анализа экдистерона, а также на возможные проблемы со стандартным образцом (Колесникова, 2017). Ошибка из-за стандартного образца возможна, поскольку оно приводит к расчетному содержанию экдистерона, равной 7%, в порошке из корней левзеи, входящей в состав препарата “Спорт-Актив” – 5 г капсул якобы содержат 64 мг экдистерона или 1,28 % (Компанцева и др., 2011). Состав данного препарата: 220 мг корней левзеи на 1200 мг общей массы (http://рускорни.рф/p206595084-sport-aktiv-kapsul.html).

Возможно, по той же причине препарат “Экдистерон-300” (ООО “Спортпит”), согласно протоколу анализа № 1173 от 24.07.2007 г. из Испытательного Центра ВИЛАР (Москва) методом ВЭЖХ-анализа, фактически содержал лишь десятую часть экдистерона от заявленного (35.8 мг от 300 мг). Полученные данные химанализов исследованных образцов спиртовых экстрактов из корней левзеи свидетельствуют как о высокой вариабельности количественных характеристик их состава, так и о несовершенстве методов стандартизации препаратов в Российской Федерации, содержащих экдистерон и ФЭС. Подробная информация по результатам химанализа экстрактов левзеи в виде таблиц будет отражена на сайте https://leuzea.ru.

Литература

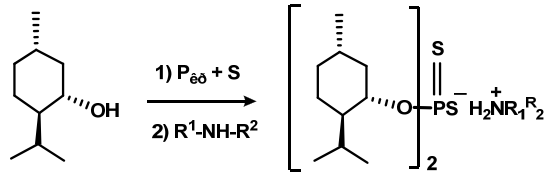
1. В.В.Пунегов, Н.С.Савиновская. *Растит. ресур.* **2001**, *37* (1), 97-102.
2. Н.П.Тимофеев. *Нов. и нетрад. раст. и перспе. их испол.* **2016**, *12*, 499-502.

ОДНОСТАДИЙНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ХИРАЛЬНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ДИТИОФОСФОРНЫХ КИСЛОТ НА ОСНОВЕ МОНОТЕРПЕНОЛОВ

И.Д. Тимушев[1], Т.Г. Белов,[1] И.С. Низамов,[1] Э.С. Батыева[2]

[1]Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
[2]Институт органической и физической химии им.
А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8,
isnizamov@mail.ru

С целью получения новых биологически активных веществ нами предприняты исследования по дитиофосфорилированию органических соединений природного происхождения, содержащих хиральные центры. Доступными источниками хиральности являются природные соединения с асимметрическим атомом углерода, среди которых заметное место принадлежит монотерпеновым спиртам. Недавно нами были получены оптически активные дитиофосфорные кислоты и их аммониевые соли в реакциях (*S*)-(–)-ментола и (*R*)-(+)-ментола с тетрафосфордекасульфидом [1]. Следует отметить, что дитиофосфаты аммония в отличие от соответствующих дитиокислот фосфора с неприятным запахом представляют собой твердые вещества, практически не имеют запаха, удобны в экспериментальной работе. При введении асимметрических центров в дитиофосфатные анионы и в органические заместители в аммониевом катионе в дитиофосфатах аммония могут быть созданы новые антимикробные препараты. Для того чтобы сократить количество стадий синтеза целевых хиральных дитиофосфатов аммония мы заменили сульфид фосфора на смесь красного фосфора и серы и ввели во взаимодействие с оптически активными циклическими монотерпеновыми спиртами в присутствии аминов при нагревании в толуоле с образованием органиламмониевых солей дитиофосфорных кислот.



В качестве циклических монотерпеновых спиртов использовали (*S*)-(–)-ментол, (*R*)-(+)-ментол, (1*S*)-*эндо*-(-)-борнеол, 1*R*)-*эндо*-(+)-фенхиловый спирт и (1*S*,2*S*,3*S*,5*R*)-(+)-изопинокамфеол. Наряду с пиперидином, додециламином и гексадециламином мы использовали (*S*)-(−)-α-метилбензиламин и (*R*)-(+)-α-метилбензиламин для введения хирального цетра в катионы. Полученные соли в спектрах ЯМР $^{31}P–\{^1H\}$ имеют синглетные сигналы в области δ_P 106-113 м.д.

Пиперидинаммониевая соль O,O-ди-(–)-1*R*,2*S*,5*R*-2-изопропил-5-метилциклогекс-1-илдитиофосфорной кислоты проявляет антибактериальную активность по отношению к *Escherichia coli (*ATCC 25922) (14 мм зона задержки роста по методу лунок), *Bacillus cereus* (19 мм), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) (19 мм) и *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) (23 мм).

Литература

1. И.С.Низамов, А.В.Софронов, Л.А.Альметкина, Р.З.Мусин, Р.А.Черкасов. *Ж. общ. хим*. **2010**, *80*, 1401-1402.

ПОЛУЧЕНИЕ ЭКСТРАКТА ИЗ ТРАВЫ ФЕНХЕЛЯ ОБЫКНОВЕННОГО

Е.В. Тихонова, Г.А. Панкратова, Н.И. Алмакаева, Е.В. Семенова

ЗАО «Эвалар», Россия, 659332, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, 23/6
e-mail: tev@evalar.ru

Фенхель обыкновенный (*foeniculum vulgare mill*) – небольшой род травянистых дву- и многолетних растений семейства зонтичных.В растении высокое содержание эфирного масс-ла. В плодах его содержится до 6.5 %, а в листьях – до 0.5 %. В состав эфирного масла вхо-дят: анетол, фенхон, метилхавикол, α-пинен, α-фелландрен, цинеол, лимонени другие ком-поненты. Трава растения, кроме того, содержит большое количество флавоноидов, гликози-дов, аскорбиновой кислоты, каротина, витаминов группы В и различных минеральных ве-ществ [1]. В качестве лекарственного сырья используют плоды фенхеля и эфирное масло, добываемое из них. Эфирное масло входит в состав лакричного эликсира, применяемого как противокашлевое средство. Плоды фенхеля входят в состав слабительного, ветро-, желчегон-ного, грудного и успокоительного сборов. Масло используют для получения укропной воды, употребляемой при метеоризме, особенно у детей. ЗАО «Эвалар» производит сухой экстракт плодов фенхеля экстракцией водой с улавливанием эфирного масла. С целью оценки возможности замены плодов фенхеля была проведена экстракция сухой травы двумя растворителями – водой и 50 %-ным водным этанолом. После фильтрования экстракты были упарены до густого состояния на ротационном испарителе изатем высушены досуха в вакууме при 50°С. Результаты эксперимента приведены в таблице 1.

Таблица 1. Экстракция травы фенхеля различными растворителями.

Экстрагент	Соотношение сырье/экстрагент, г/г	Условия экстракции	Цвет сухого экстракта	Выход сухого экстракта, %
Вода	1/10	96-98°С	коричневый	28
Этанол 50 %-ный	1/8	24°С	зеленовато-коричневый	23

Образцы лабораторных экстрактов,полученныхиз травы, и отдельных производст-венных партий из плодов, проанализировали на содержание флавоноидов спектрофото-метрическим методом, результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Содержание флавоноидов в экстрактах фенхеля.

Образцы экстрактов	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
Партия 1 (плоды)	1.53
Партия 2 (плоды)	1.71
Лабораторныйводный (трава)	2.07
Лабораторный водно-спиртовой (трава)	3.,68

Таким образом, экстракт, полученный водной экстракцией травы фенхеля, не уступает по количественному содержаниюфлавоноидов водному экстракту, получаемому из плодов фенхеля. Оба содержат примерно одинаковое количество флавоноидов 1.5-2.0 %.

Литература

1. П.А.Кьосев. *Полный справочник лекарственных растений*. М., ЭКСМО-Пресс, 2000. 992 с.

РЕАКЦИЯ КРОСС-ЦИКЛОМАГНИРОВАНИЯ 1,2-ДИЕНОВ В СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОМ СИНТЕЗЕ МУРИКАДИЕНИНА

Р.А. Туктарова, В.А. Дьяконов, С.Р. Ишмухаметова, У.М. Джемилев

Институт нефтехимии и катализа Российской академии наук, Уфа, Россия
420075, Россия, г. Уфа, проспект Октября, д. 141
ink@anrb.ru

Повышенный интерес к ацетогенинам обусловлен широким спектром проявляемых ими биологических активностей, например, инсектицидная, антифидантная, антипротозойная, иммуносупрессорная и противоопухолевая [1,2].

В докладе приводятся сведения по разработке оригинального метода синтеза природного биопредшественника ацетогенинов - мурикадиенина, который предполагает последовательно стереоселективный синтез (13Z,17Z)-триаконта-13,17-диеновой кислоты с последующим формированием терминального α-замещенного бутенолида, включающего перегруппировку Фриса на завершающей стадии синтеза (схема 1).

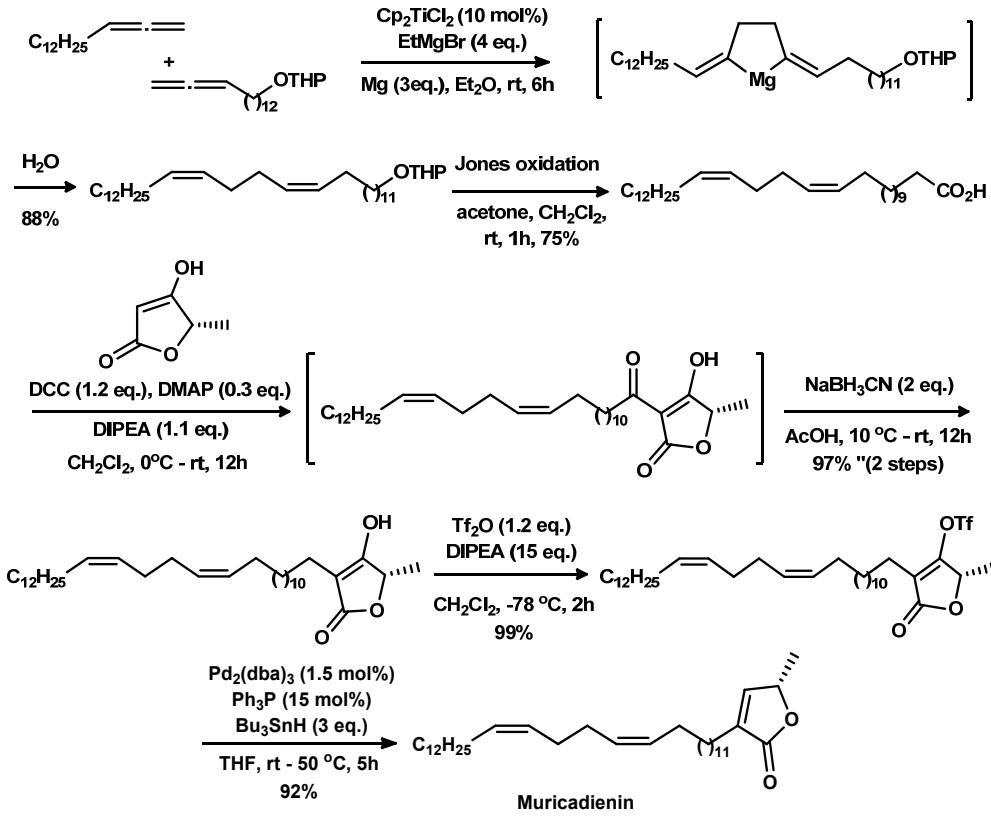


Схема 1. Общая схема синтеза мурикадиенина.

Ключевой синтон, (13*Z*, 17*Z*)-триаконта-13,17-диеновая кислота, получен в две стадии с применением новой реакции каталитического кросс-цикломагнирования функционально замещенных 1,2-диенов с помощью EtMgBr в присутствии Cp_2TiCl_2 и металлического магния с последующим окислением образующегося после гидролиза магнезациклопентана [3].

Впервые показано, что мурикадиенин в умеренных концентрациях (>50 μM) ингибирует человеческую топоизомеразу I и обладает высокой цитотоксичностью в отношении опухолевой линии рака почки HEK293 (IC_{50} 0.38 μM).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 15-33-20043, 14-03-97024 и РНФ 14-13-00263.

Литература

1. L.Zeng, Q.Ye, N.H.Oberlies, G.Shi, Z.-M.Gu, K.He, J.L.McLaughlin. *Nat. Prod. Rep*. **1996**, *13*, 275-306.
2. S.Z.Moghadamtousi, M. Fadaeinasab, S.Nikzad, G.Mohan, H.M.Ali, H.A.Kadir. *Int. J. Mol. Sci*. **2015**, *16*, 15625-15658.
3. V.A.D'yakonov, A.A.Makarov, L.U.Dzhemileva, E.Kh.Makarova, E.K.Khusnutdinova, U.M. Dzhemilev. *Chem*. *Commun*. **2013**, *49*, 8401-8403.

НЕТРИВИАЛЬНАЯ КИСЛОТНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ МЕНТЕНОВЫХ СУЛЬФОКСИДОВ В НАСЫЩЕННЫЕ СУЛЬФОНЫ

В.С. Тухватшин[1], И.В. Вакулин[1], М.П. Яковлева[2], Г.Ю. Ишмуратов[2], Р.Ф. Талипов[1]

[1]ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет, Уфа, Россия
450076, Россия, г. Уфа, ул. З. Валиди, д. 32
ФГБУН Уфимский институт химии РАН, Уфа
450054, Россия, г. Уфа, пр. Октября, д. 71
E-mail: vadimtukhvatshin@yandex.ru

Известно [1], что сульфиды (**1**, **2**) окислением H_2O_2 в AcOH в течение 4 ч превращаются в сульфоксиды (**3**, **4**) (схема 1). Нами показано, что при увеличении продолжительности реакции окисления сульфидов (**1**, **2**, **5**) тем же реагентом до 8 ч и более наблюдается образование ментановых сульфонов (**6**-**8**) (схема 1). Кроме того, сульфоны (**6**-**8**) получены при выдерживании в той же системе сульфоксидов (**3**, **4**) в течение 4 ч и более.

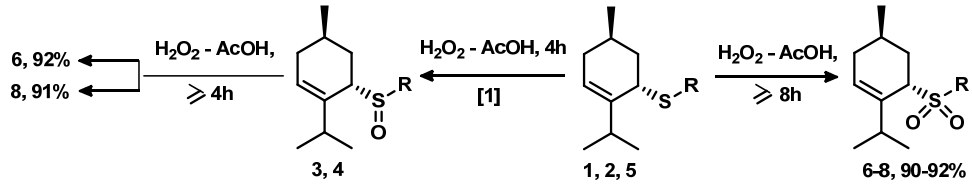


Схема 1.

Была предложена и квантово-химически обоснована [метод B3LYP/6-31G(d,p)] возможная схема трансформации сульфоксидов (**3**, **4)** в сульфоны (**6**, **8**).

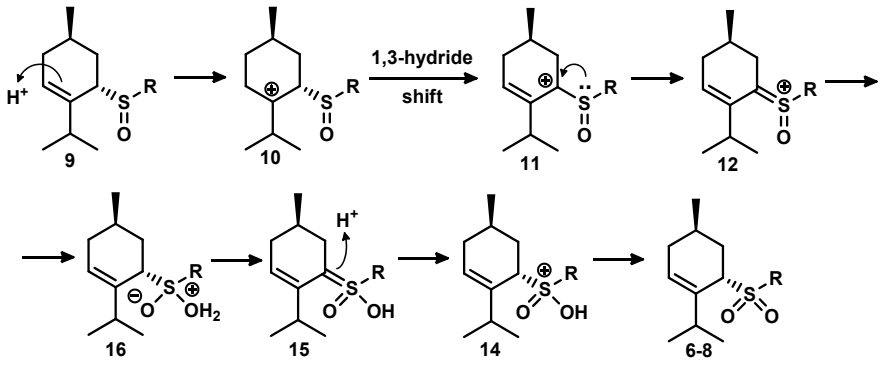


Схема 2.

Данная схема подтверждена серией экспериментов. Так, выдерживание сульфоксида (**3**) в системах H_2SO_4−H_2O−AcOH или H_2O−AcOH, действительно, ведет к образованию сульфона (**6**). Следует отметить, что окисление циклогексенил- или вербенилфенилсульфидов H_2O_2 в AcOH в течение 8 ч, не приводит к образованию соответствующих насыщенных сульфонов.

Литература

1. Г.Ю.Ишмуратов, В.С.Тухватшин, Р.Р.Муслухов, М.П.Яковлева, А.В.Аллагулова, Е.Р.Латыпова, Р.Ф.Талипов. *Хим. прир. соед.* **2013**, *49* (5), 743-749.

ПОЛУЧЕНИЕ НАНОЦЕЛЛЮЛОЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСТРУЗИОННОГО ОБОРУДОВАНИЯ

К.С. Фадеева, О.К. Нугманов, Т.Р. Дебердеев, И.Д. Яковлев, А.А. Момзяков, Р.Я. Дебердеев

Казанский национальный исследовательский технологический университет, *Казань, Россия*
420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68.
ksunya-fadeeva@yandex.ru

В последние годы, согласно данным ЦСУ, в РФ наблюдается нарастающий дефицит целлюлозосодержащих материалов (ЦСМ), что в первую очередь связано с ростом цен (180-200 руб. за кг.) на импортное хлопковое сырье с высокой степенью засоренности.

ЦСМ являются основным сырьём для получения наноцеллюлозы (НЦ), обладающей уникальными свойствами:

- модуль упругости — около 100-130 ГПа;
- прочность на разрыв — до 9 ГПа;
- объемная плотность — 0,61 г/ см^3;

НЦ имеет широкую область применения (рис 1).

Рис. 1. Области применения НЦ.

Кроме того, стоимость НЦ в десятки раз ниже углеродных нанотрубок.

В данной работе была исследована возможность получения НЦ с использованием модифицированной экструзионной установки, обеспечивающей термомеханохимическую активацию (ТМХА) полуфабриката [1, 2].

В качестве исходного продукта было использовано растительное сырьё, которое является крупномасштабным отходом сельского хозяйства. Травянистые растения – лубяные, злаковые, крестоцветные, тростниковые и мятликовые культуры отличаются высокой урожайностью, возделываются во многих регионах РФ и через несколько месяцев после посадки готовы к технологическому использованию. Более того, солома льна и конопли содержит в своем составе от 50 до 60% целлюлозы, которые по основным физико-химическим показателям (содержание α-целлюлозы, смачиваемости, степени полимеризации и др.) не уступают хлопковой целлюлозе.

На первом этапе осуществляли делигнификацию целлюлозы методом близким к натронной варке. После чего полуфабрикат подвергали ТМХА на экструзионном агрегате. Суть подхода ТМХА заключается в делигнификации ЦСМ, разрушении древесной части стебля (костры), удалении спутников целлюлозы, измельчении и фибрилизации целлюлозного волокна (рис 2).

Рис. 2. Обобщенная схема способов получения НЦ.

В результате были получены малые опытные партии из соломенного сырья (льна, конопли, люцерны) регулируемого гранулометрического состава – от крупноволокнистой (2-5 см) до ультрадисперсной формы (меньше ~ 100 мкм), включая наноразмерные её образования (50-150 нм).

В рамках разработанной экструзионной технологии предусматривается наличие узлов сепарации и гомогенизации с целью получения гидрогеля НЦ.

Литература

1. О.К.Нугманов, Н.П.Григорьева, Н.И.Гайнуллин, Н.А.Лебедев. Пат. РФ № 2378432 (2010), Бюл. Изобр. 2010, № 1.
2. М.Н.Левин, М.И.Белозерских, Е.Т.Тюрин, А.А.Зуйков, А.М.Левина. Патент РФ № 2556144 (2015). Бюл. Изобр. 2015, № 1.
3. О.К.Нугманов, Н.П.Григорьева, Д.С.Нусинович. Пат. РФ № 2487206 (2013). Бюл. Изобр. 2013, № 1.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО МЕТОДА ОБРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СЫРЬЯ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ И ИССЛЕДОВАНИИ ЭКСТРАКТОВ ИЗ БЕРЕЗОВЫХ ПОЧЕК

Д.И. Фахрутдинова, О.Ю. Кузнецова, Е.Г. Горелова, Р.З. Гильманов

Казанский национальный исследовательский технологический университет
420015, Россия, г. Казань, ул. К. Маркса, 68

Почки березовые (*Gemmae betulae*) согласно Государственной фармакопее XIII являются ценным лекарственным растительным сырьем [1]. В фармацевтической практике применяются березовые почки, собранные с двух видов берез (березы повислой (белой или бородавчатой) *Betula pendula Roth* и березы пушистой *Betula pubescens Ehrh*.). Березовые почки используются при лечении ряда заболеваний, таких как, бронхиты, трахеиты, заболевания печени и желчных путей, отеки сердечно-сосудистого происхождения и др. Их назначают в качестве мочегонных, желчегонных, дезинфицирующих и отхаркивающих средств.

Химический состав березовых почек достаточно разнообразен и мало изучен. Нами в работах [2, 3] были получены и исследованы экстракты березовых почек. В качестве экстрагентов выступали вода и смесь изопропилового спирта с водой в различных соотношениях. Были подобраны наиболее эффективные режимы экстрагирования и концентрации экстрагентов.

Ультразвуковое воздействие основано на физических кавитационных эффектах, происходящих в озвучиваемой системе при распространении волн. В результате действия явлений кавитации клеточная структура некоторых поверхностных слоев частиц лекарственного сырья (березовых почек) разрушается, способствуя более полному извлечению экстрагируемых веществ за счет интенсивного их вымывания из разрушенных клеток. На выход экстрактивных веществ из сырья под действием ультразвука оказывает влияние длительность воздействия. Обработка ультразвуком изучаемых экстрактов [2] велась на трех стадиях экстракции (начальной, в середине процесса и в заключительной). Показано, что использование ультразвука наиболее эффективно на начальной стадии экстрагирования березовых почек.

Целью данной работы является изучение влияния длительности ультразвукового воздействия на выход биологически активных веществ из березовых почек при их экстрагировании различными экстрагентами.

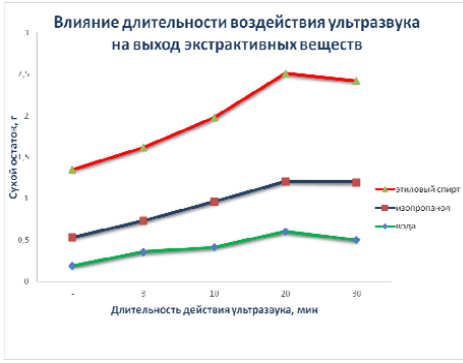
В данном исследовании сырье «Березы почки» закупалось в аптечной сети и предварительно измельчалось до однородной массы. Экстрагентами служили дистиллированная вода, 70% водный раствор этилового спирта и смесь изопропанол – вода в соотношении 60 : 40. Экстрагирование березовых почек проводилось методом мацерации, т.е. настаиванием в одну стадию при комнатной температуре с предварительной обработкой ультразвуком. Обработку ультразвуком проводили в начале экстракции. Ультразвуковое воздействие осуществлялось на приборе «Сапфир УЗВ-0,8 ТЦ» (Россия) с рабочей частотой 35 кГц, мощностью генератора 50 Вт, длительность обработки составляла от 0 до 30 мин, объем обрабатываемого образца 50 мл согласно данным [2-3]. Соотношение сырье : экстрагент составляло 1 : 10. Анализ экстрактов проводили по величине сухого остатка (судили о степени извлечения экстрактивных веществ из сырья) и содержанию аскорбиновой кислоты (оценивали влияние ультразвука на извлекаемый компонент) [3]. Оценка экспериментальных данных проводилась с помощью компьютерной программы «Статистика 6». Результаты исследования представлены на рис. 1 и 2.

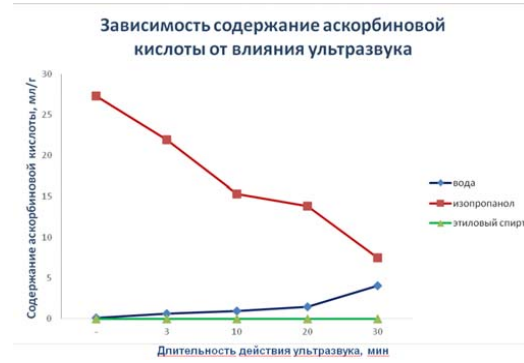
В экспериментальных исследованиях проводился подбор оптимальных параметров проведения процесса экстрагирования, таких как: время обработки ультразвуком и вид экстрагента (вода, этиловый и изопропиловый спирты в различных концентрациях).

В качестве контрольных опытов использованы водные и этанольные извлечения из

березовых почек, поскольку традиционно экстрагирование березовых почек проводится именно водой или этиловым спиртом.

Данная рабата была направлена на получение экстрактов с высоким содержанием экстрактивных веществ и, в частности, аскорбиновой кислоты. Содержание аскорбиновой кислоты или витамина С в экстрактах березовых почек подробно не изучено. Проведение оценки качества экстрактов березовых почек путем определения содержания в них аскорбиновой кислоты основано на том, что аскорбиновая кислота является важным компонентом в жизнедеятельности человеческого организма. Она является сильным антиоксидантом, кофактором многих ферментов и др.. Ее применяют в качестве эффективного средства при профилактике и лечении злокачественных новообразований и тяжелых травм [3].





Заключение.

1. Использование ультразвукового воздействия в процессе экстрагирования березовых почек приводит к увеличению общего выхода экстрактивных веществ не зависимо от используемого экстрагента.

2. Действие ультразвука по-разному влияет на выход экстрактивных веществ, и в частности, на выход аскорбиновой кислоты – ее содержание либо уменьшается, либо отсутствует полностью в зависимости от природы экстрагента.

3. Для всех экстрактов березовых почек оптимальной длительностью ультразвукового воздействия является обработка на начальной стадии в течение 20 мин.

4. Наиболее эффективным вариантом является способ получения извлечения из березовых почек с помощью смеси изопропанол : вода в соотношении 60:40 при комнатной температуре с предварительной обработкой ультразвуком в течение 20 мин. В данном случае при экстрагировании увеличивается выход экстрактивных веществ вдовое, происходит увеличение выхода углеводов на 35%, содержание АК хоть и снижается практически вдвое, по сравнению с извлечением без озвучивания, но также находится на достаточном уровне.

Литература

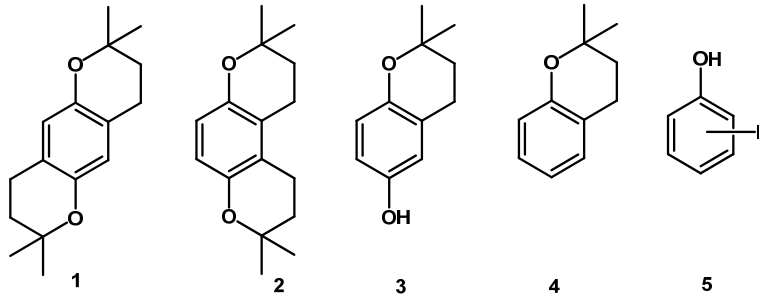
1. *Государственная фармакопея XIII online* (ГФ 13 online). URL: http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online
2. Е.Г.Горелова, О.Ю.Кузнецова, Р.З.Гильманов. *Разраб. регистр. лек. средств.* **2016**, *17* (1), 39-42.
3. О.Ю.Кузнецова, Е.Г.Горелова, Д.И.Фахрутдинова, Р.З. Гильманов. *Разраб. регистр. лек. средств.* **2017**, *18* (1), 134-137.

ПРЕНИЛИРОВАНИЕ ФЕНОЛОВ КАК СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АНАЛОГОВ ПРИРОДНЫХ ХРОМАНОВ

И.В. Федорова, И.Ю. Чукичева, А.А. Королева, Н.А. Низовцев, А.В. Кучин

Институт химии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия
167000, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская 48
fedorova-iv@chemi.komisc.ru

Природные терпенофенолы имеют широкий спектр биологической активности. В частности, их бензопирановые производные – хроманы, представителями которых являются токоферолы, каннабиноиды, флавоноиды, кумарины, антоцианы и др., обладают витаминной, антиоксидантной активностью, оказывают влияние на центральную нервную систему [1-6]. Этим обусловлен интерес к синтезу подобных соединений.



Изучено алкилирование гидрохинона и фенола природным аллильным спиртом – пренолом, содержащим одну двойную связь. Основными продуктами реагентного способа алкилирования гидрохинона пренолом в присутствии $(i\text{-PrO})_3Al$ при 120 °С и 160 °С являются эфиры хроманового типа **1**, **2** и **3** с общим выходом 83% и 87% соответственно. Реагентный способ предполагает использование в качестве субстрата для алкилирования изопропилат алюминия, который одновременно является и катализатором. Следует отметить, что при использовании каталитических количеств $(i\text{-PrO})_3Al$ образование хроманов **1-3** не наблюдалось, в качестве основного продукта выделен *орто*-пренилгидрохинон с выходом до 65%. В случае алкилирования фенола пренолом с использованием эквимолярных количеств $(PhO)_3Al$ при 120 °С и 160 °С в качестве основного продукта выделен эфир хроманового типа **4** (44-56%). Каталитическое алкилирование фенола пренолом в присутствии $(PhO)_3Al$ при таких же температурах приводит к образованию до 61-74% продуктов С-алкилирования в *орто*- и *пара*-положение **5**, при полном отсутствии хроманов.

Работа выполнена при частичном финансировании Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-53-00171 Бел_а).

Литература

1. E.Niki, *Free Radic. Biol. Med.* **2014**, *66*, 3-12.
2. I.Brown, M.G.Cascio, D.Rotondo, R.G.Pertwee, S.D.Heys, K.W.J.Wahle. *Prog. Lipid Res.* **2013**, *52*, 80-109.
3. O.Devinsky et al, *Epilepsia*. **2014**, *55* (6), 791-802.
4. S.Kumar, A.K.Pandey, *Sci. World J.* **2013**, *2013*, 1-16.
5. F.Borges, F.Roleira, N.Milhazes, L.Santana, E.Uriarte, *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 887-916.
6. B.V.Subba Reddy, D.Anusha, U.V.Subba Reddy, J.S.Yadav, C. Suresh Reddy, *Helvetica Chimica Acta*. **2013**, *96*, 1983-1990.

ПОЛУЧЕНИЕ ВОДНОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ШРОТА КОРНЯ СОЛОДКИ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО ВЛИЯНИЯ НА РОСТ *SACCHAROMYCES CEREVISIAE*

Л.Р. Хабибуллина, Л.З. Салахутдинова, В.Р. Хабибрахманова, М.А. Сысоева

Казанский национальный исследовательский технологический университет
420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, 68
Hleila96@yandex.ru, venha@rambler.ru

Корень солодки *Radix Glycyrrhizae,* или лакричный корень, является лекарственным растительным сырьем, на основе которого фармацевтическая промышленность выпускает ряд лекарственных средств – «Сироп корня солодки», «Эликсир грудной», «Глицирам», «Фосфоглив» и др. После промышленной переработки корня в большом количестве образуется отход производства – шрот. По нашим исследованиям [1] в шроте еще содержится значительное количество биологически активных соединений. В связи с этим шрот может быть дополнительно переработан с получением экстрактов и/или фракций целевых веществ, на основе которых могут быть разработаны добавки для фармацевтической, пищевой и косметической промышленности.

Целью работы является получение и определение состава водного экстракта из шрота корня солодки и исследование его влияния на рост *Saccharomyces cerevisiae*.

Получен водный экстракт из шрота (после промышленной переработки сырья на ОАО «Татхимфармпрепараты», г. Казань) методом настаивания. Установлено, что выход экстрактивных веществ составляет 3.40 ± 0.31 % от шрота. Анализ их состава показал, что около 88 % из них занимают углеводы, которые, главным образом, представлены олигосахаридами и полисахаридами. Следовательно, полученный экстракт может быть использован в качестве стимулирующей добавки при получении ферментативных продуктов с использованием заквасок различных микроорганизмов и/или хлебобулочных изделий [2,3].

Проведено исследование влияния полученного экстракта на процесс роста *Saccharomyces cerevisiae* (хлебопекарные дрожжи). Водный экстракт высушивали и вносили в количестве 0.1; 1.0; 10.0 % к массе дрожжей в начале процесса культивирования. Продолжительность выращивания дрожжевой биомассы составляла 12 часов. В ходе исследования установлено, что полученный экстракт оказывает стимулирующее действие на рост дрожжей. Число их колоний увеличилось в 1.3-2.7 раза по сравнению с контролем (без добавки). Также показано, что внесение добавки на основе водного экстракта из шрота корня солодки положительно влияет на технологические свойства дрожжей – подъемную силу и ферментативную (зимазную и мальтазную) активность.

Таким образом, показано, что в водном экстракте, полученном из шрота корня солодки, преобладающими соединениями являются углеводы, представленные олиго- и полисахаридами. Этот экстракт обладает стимулирующей активностью по отношению к хлебопекарным дрожжам *Saccharomyces cerevisiae.* На основе экстракта может быть получена пищевая добавка для хлебопечения.

Литература

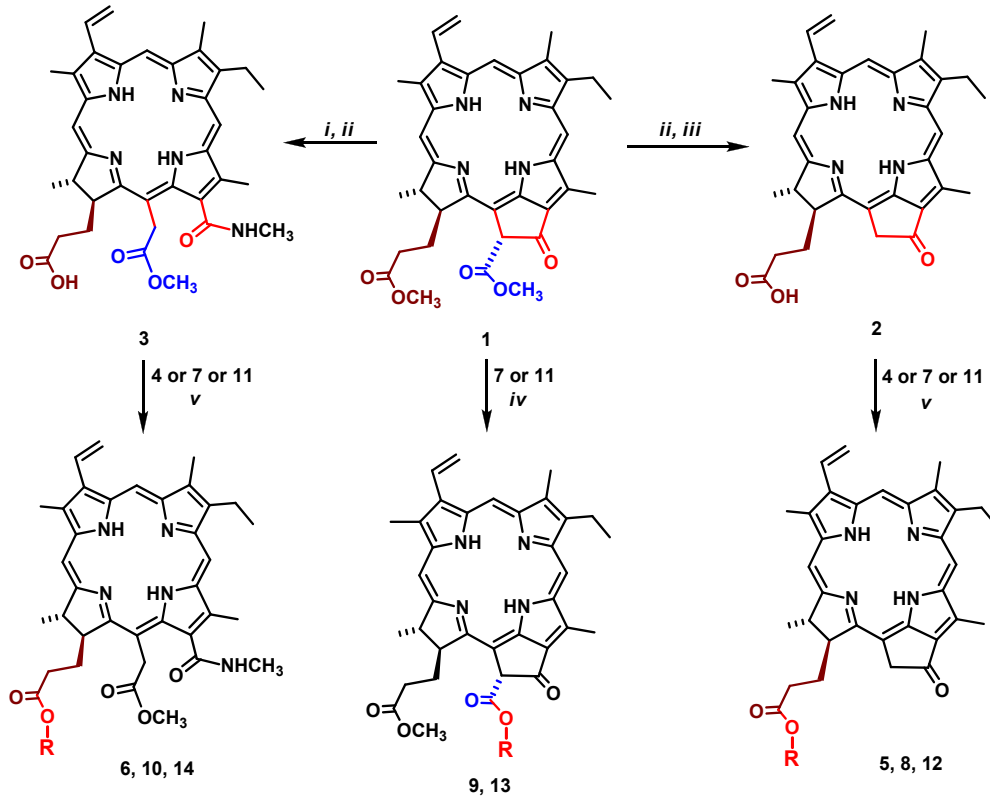
1. Ш.М.Халед, Е.И.Голубина, В.Р.Хабибрахманова, М.А.Сысоева. *Вестн. Казанск. технол. ун-та.* **2014**, *17*, 426-427.
2. Н.Н. Гатько, М. Тологонова. *Сб. матер. IX межд. научн.-практич. конф. «Современные проблемы техники и технологии пищевых производств».* Барнаул, **2006**, 139-142.
3. В.М.Чельдиева. *Разработка технологий мучных изделий с использованием продуктов переработки солодкового корня*. Дис…канд. техн. наук. Москва, **1996**, 191 с.

КОНЪЮГАТЫ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ И ИЗОБОРНИЛФЕНОЛОВ С РАЗЛИЧНОЙ ДЛИНОЙ СПЕЙСЕРА МЕЖДУ ХЛОРИНОВЫМ И ТЕРПЕНОФЕНОЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ: СИНТЕЗ И ОЦЕНКА АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ

И.С. Худяева[1], Д.В. Белых[1], О.Г. Шевченко[2], О.В. Щукина[1], Е.В. Буравлёв[1], И.Ю. Чукичева[1], А.В. Кучин[1]

[1]Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук 167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48.
[2]Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28.
khudyaeva_is@mail.ru

Поиск новых лекарственных агентов для терапии заболеваний, связанных с нарушением окислительно-восстановительных процессов в организме (атеросклероз, диабет, туберкулёз, ишемия миокарда, ревматоидный артрит, злокачественные новообразования, нейродегенеративные заболевания и др.) [1-6] сохраняет свою актуальность. В этом направлении перспективными могут оказаться порфирины с заместителями, обуславливающими дополнительные антиоксидантные свойства.



i, коллидин, кипячение 40 мин; *ii*, 30% HCl-ацетон, комн. темп.,12 ч; *iii*, CH_3NH_2-H_2O/ТГФ, комн. темп., 20 мин, *iv*, 2-хлор-N-метилпиридиний йодид, 4-диметиламинопиридин, толуол, кипячение 2 ч; *v*, 2-хлор-N-метилпиридиний йодид, 4-диметиламинопиридин, CH_2Cl_2, кипячение 0.5 ч

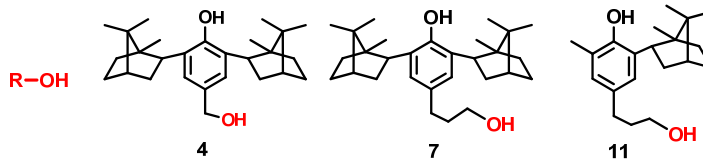


Схема 1

В настоящей работе на основе метилфеофорбида *а* синтезирован ряд конъюгатов, содержащих хлориновый и изоборнилфенольный фрагменты, связанные между собой спейсерами различной длины (схема 1) и выполнена оценка антиоксидантной активности синтезированных соединений.

Для конъюгирования хлориновых фрагментов с терпенофенолом использовалось формирование сложноэфирной связи с использованием реагента Мукаямы для «активации» карбоксильных групп. Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР, ИК и UV-Vis спектроскопии, а также масс-спектрометрии.

Предварительное исследование антиоксидантной активности полученных соединений позволяет сделать заключение о перспективности их дальнейшего исследования в качестве регуляторов окислительно-восстановительных процессов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда № 16-13-10367.

Литература

1. Г.В. Архипова, Е.Б. Бурлакова, А.Ф. Семиохина, И.Б. Федотова, Л.В. Крушинский. *Доклады АН СССР,* **1981**, *256(3)*, 746-749.
2. В.И. Каледин, Н.Г. Колосова, А.М. Гончар, А.Ю. Гришапова, А.Е. Просенко. *Сиб. эколог. журн.* **2004**, (*1)*, 19-23.
3. Е.Б. Бурлакова. *Рос. хим. журн.* **2007**, *LI(1)*, 3-12.
4. М.В. Камышенцев, П.Д. Шабанов, В.Е. Стефанов. *Обзоры по клинич. фармакол. и лекарст. терапии.* **2002**, *1* (1), 29-44.
5. Н.М. Эмануэль, Л.М. Дронова, Н.П. Коновалова, З.К. Майзус, И.П. Скибида. *Доклады АН СССР*, **1963**, *152*(2), 481-484.
6. Е.Б. Бурлакова, Е.М. Молочкина. *Вопр. онкол.* **1974**, *20*(4), 62-66.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛ 2-МЕТИЛИДЕН-3-ОКСОЛУП-20(29)-ЕН-28-ОАТА С ТРИФЛАТОМ ТРИФЕНИЛФОСФОНИЯ

О.В. Цепаева[1], А.В. Немтарев[1,2], В.Ф. Миронов[1,2].

[1]*Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова*
Казанского научного центра Российской академии наук
420088, Казань, ул. Арбузова, 8.
[2]*Казанский (Приволжский) федеральный университет*
420008, Казань, ул. Кремлевская, 18
E-mail: tsepaeva@mail.ru

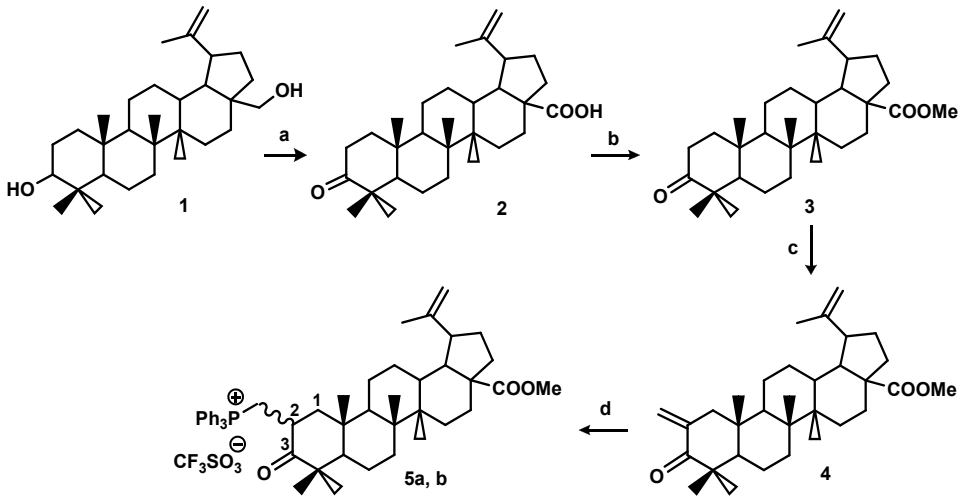
В природе соединения со связью P–C немногочисленны и продуцируются в основном микроорганизмами [1-4]; среди них обнаружены вещества, обладающие гербицидной активностью (биалафос, фосфонотриксин), и антибиотики (фосфомицин, плюмбемицин, фосфидомицин) [4, 5]. Введение P–C-фосфорсодержащих фрагментов в молекулы органических соединений является распространенным приемом, позволяющим не только придать целевым структурам различные практически значимые свойства, несвойственные их предшественникам, но и облегчить транспорт через мембраны [6]. Это особенно актуально для физиологически активных природных соединений, для которых в качестве фосфорилирующих агентов наиболее часто используются простейшие производные P(III, IV), такие как триалкил-, диалкилхлор-, диалкил- и триамидофосфиты и -фосфаты) [7]. В настоящее время непрерывно растёт внимание к синтезу антимикробных и противоопухолевых производных P(IV) – функционально замещенных солей фосфония, в которых липофильная триарилфосфониевая группа обеспечивает адресную доставку в митохондрии [8], в том числе таких тритерпеноидов лупанового ряда, как бетулин (**1**), бетулиновая и бетулоновая кислоты (**2**) [9, 10].

В данной работе нами предложен новый удобный подход к введению трифенилфосфониевого катиона в молекулу производного тритерпеноида лупанового ряда – метил 2-метилиден-3-оксолуп 20(29)-ен-28-оата (**4**) (получен конденсацией формальдегида с *O*-метилбетулонатом (**3**) в присутствии карбоната калия [10]) на основе реакции с трифлатом трифенилфосфония (получен смешением PPh_3 с CF_3SO_3H в CH_2Cl_2, δ_P 4.7 м.д., $^1J_{PH}$ 524 Гц). Присоединение осуществляется в 1,4-положение непредельного кето-фрагмента соединения (**4**) с образованием фосфониевой соли в виде смеси двух эпимерных форм (**5a**,**b**).

В спектре ЯМР ^{31}P-{^1H} соединений (**5a**,**b**) наблюдаются два синглета, δ_P 22.7 и 24.3 м.д., с соотношением интегральных интенсивностей 1 : 2. В спектре ЯМР ^1H в области 4.6-4.7 м.д. присутствуют сигналы протонов $C^{29}H_2$ изопропенильной группы (образуют спиновую систему *AX*), что свидетельствует о сохранении в ходе реакции лабильного в кислых средах лупанового скелета. В спектре ЯМР ^{13}C-{^1H} в области δ_C 23-24 м.д. присутствуют два дублета ($^1J_{PC}$ 52-53 Гц), соответствующие фрагменту P^+CH_2. Сигналы атомов C^1 и C^3 эпимерных форм (**5a**,**b**) в спектре ЯМР ^{13}C-{^1H} проявляются в области δ_C 48-51 и 214-218 м.д. в виде дублетов, $^3J_{PCCC^1}$ 9.8-11.2 Гц и $^3J_{PCCC^3}$ 2.4-3.2 Гц, соответственно. Полученные данные убедительно доказывают введение фосфониевого катиона в структуру илиденбетулоната с образованием метил 2-[(трифенилфосфонио)метил]бетулонатов (**5a**,**b**).

Таким образом, P–H-фосфониевые соли (на примере трифторметансульфоната трифенилфосфония) могут служить удобными реагентами для введения фосфониевого заместителя в терпеноиды, содержащие в структуре α,β-ненасыщенный кетонный фрагмент, что позволяет в мягких условиях получать g-кетоалкилфосфониевые соли.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 15-43-02456).



Реагенты и условия: a) CrO_3, H_2SO_4, ацетон; b) CH_3I, K_2CO_3, ацетон; c) параформ, K_2CO_3, ДМФА;
d) $H–P^+Ph_3$ $CF_3SO_3^-$, CH_2Cl_2.

Схема 1.

Литература

1. J.S.Kittredge, E.Roberts *Science*. **1969**, *164*, 37-42.
2. J.S.Thayer *Appl. Organometal. Chem*. **1989**, *3*, 203-209.
3. H.Seto, T.Kuzuyama *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 589-596.
4. P.Seweryn, L.B.Van, M.Kjeldgaard, C.J.Russo, L.A.Passmore, B.Hove-Jensen, B.Jochimsen, D.E.Brodersen. *Nature*. **2015**, *525*, 68-72.
5. J.A.V.Blodgett, J.K.Zhang, X.Yu, W.W.Metcalf. *J. Antibiotics*. **2015**, *69*, 15-25.
6. A.J.Wiemer, D.F.Wiemer. In book: Phosphorus Chemistry I. *Topics in Current Chem*. **2014**. Vol. 360. P. 115-160.
7. N.Illy, M.Fache, R.Ménard, C.Negrell, S.Caillolc, G.Davidc. *Polymer. Chem*. **2015**, *6*, 6257-6291.
8. М.Ф.Росс, Д.Ф.Келсо, Ф.Х.Блейки, Э.М.Джеймс, Х.М.Кошими, А.Филиповска, Т. Да Рос, Т.Р.Хурд, Р.А.Д.Смит, М.П.Мерфи. *Биохимия*. **2005**, *70*, 273-281.
9. S.K.Król, M.Kiebus, A.Rivero-Müller, A.Stepulak. *BioMed. Res. Int.* **2015**, *2015*, 1-11.
10. R.Csuk, S.Stark, C.Nitsche, A.Barthel, B.Siewert. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 337-345.

ИЗОКСАЗОЛИДИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ЛАППАКОНИТИНА

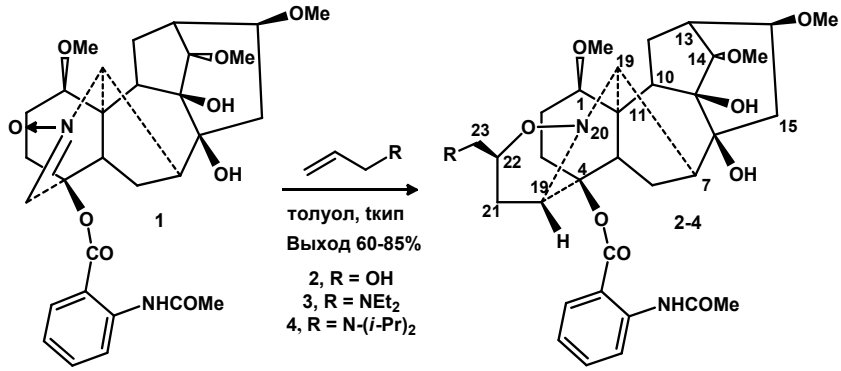
Е.М. Цырлина, З.Р. Харисова, Т.М. Габбасов, Л.В. Спирихин, М.С. Юнусов

Уфимский институт химии Российской академии наук, Уфа, Россия,
450054, Россия, Уфа, просп. Октября, д. 71,
tsirlina@anrb.ru

В ряду дитерпеновых алкалоидов природного или полусинтетического происхождения описан ряд соединений, являющихся смешанными ацеталями по положениям N-C(19)-O-C(6) или N-C(19)-O-C(1), а также содержащих связь N=C(19), однако в основном это 19-оксо-производные алкалоидов ликоктонинового типа [1].

Одним из путей получения новых производных по положениям N-C(19) может являться реакция 1,3-циклоприсоединения нитронов на основе дитерпеновых алкалоидов к алкенам, приводящая к изоксазолидинам – удобным синтонам, открывающим путь к большому числу биологически активных соединений.

В качестве базового соединения использовали нитрон (**1**) на основе лаппаконитина, получающийся в одну стадию при окислении лаппаконитина комплексом перекись водорода-мочевина в метаноле или в смеси метанол-хлористый метилен [2]. Циклоприсоединение [3+2] проводили длительным кипячением (30-70 ч.) нитрона **1** с избытком аллилсодержащего компонента в толуоле. Строение полученных изоксазолидинов (**2-4**) устанавливали на основании данных масс-спектрометрии и серии 2D спектральных экспериментов ЯМР ^{1}H,^{13}C. Стереохимия присоединения установлена на основании данных спектров 2D NOESY.



Спектральная часть исследований выполнена на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН. Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН № 8.

Литература

1. F.P.Wang, Q.H.Chen, X.Y.Liu. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 529-570.
2. T.M.Gabbasov, E.M.Tsyrlina, L.V.Spirikhin, M.S.Yunusov. *Chem. Nat. Comp.* **2016**, *52* (2), 280-284.

ПОЛИСАХАРИДНЫЙ СОСТАВ И ТЕКСТУРНЫЕ СВОЙСТВА ЯБЛОК ЗИМНИХ СОРТОВ

С.В. Шаньгина, О.А. Патова, Т.И. Челпанова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии Коми НУ УрО РАН,167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50
patova_olga@mail.ru

Пищевые волокна (ПВ) составляют значительную часть растительного пищевого рацииона человека. С дефицитом ПВ в рационе питания связывают развитие гипертонии, желудочно-кишечных, метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Включение ПВ в составе свежих фруктов и овощей в пищевой рацион является жизненно важным для поддержания здоровья и нормального функционирования организма.

Большую часть ПВ составляют некрахмальные полисахариды, из которых можно выделить целлюлозу и нецеллюлозные полисахариды (гемицеллюлозы, пектины, камеди, слизи и др.). Поскольку пектиновые полисахариды в растительной клетке находятся в растворимой (гидропектин) и нерастворимой (протопектина) формах, в составе ПВ они также определяются как растворимые и нерастворимые компоненты.

Яблоки являются натуральным и общедоступным в течение всего года источником ПВ . Во время созревания и хранения яблок изменяются их потребительские свойства. Эти изменения вероятно связаны с протекающими в растительных клетках биохимическими процессами, в том числе с солюбилизацией, деполимеризацией, изменением степени этерификации пектиновых макромолекул, снижением степени разветвленности рамногалактуронана I. Изучен полисахаридный состав свежесобранных яблок различных сортов. В то время как изменение полисахаридного состава и его корреляция с текстурными свойствами яблок в процессе длительного хранения изучены слабо и представляются актуальным.

В качестве объектов исследования были использованы яблоки зимних сортов “Fuji”, “Grenny Smith”, “Golden Delicious”, предназначенные для длительного хранения. Яблоки урожая 2016 года были приобретены в супермаркете г. Сыктывкара в феврале 2017г.

Для анализа полисахаридного состава яблок проведена исчерпывающая последовательная экстракция водой, позволяющая выделить водорастворимые полисахариды; водными растворами, содержащими хелатирующий агент и минеральную кислоту, для экстракции пектиновых веществ, входящих в состав протопектина; растворами карбоната натрия, гидроксида натрия, позволяющая выделить пектиновые полисахариды и гемицеллюлозы, связанные щелочно-лабильными эфирными связями с другими полисахаридами клеточной стенки. Выявлено, что в исследованных сортах яблок содержание гидропектина в 2-3 раза выше содержания протопектина и составляет до 5,6% от массы воздушно-сухого сырья. Яблоки “Grenny Smith” отличаются наибольшим содержанием гидропектина, который составляет 88% от общего количества выделенных полисахаридов.

Гидропектин всех исследуемых сортов яблок характеризуется невысоким суммарным содержанием остатков нейтральных моносахаридов (13-22%), среди которых доминирующими являются остатки арабинозы (5-14%), галактозы (2-4%), ксилозы (2-4%). Гидропектин, выделенный из яблок сорта “Grenny Smith”, отличается наибольшим количеством остатков арабинозы и наименьшим количеством остатков галактуроновой кислоты (~50 %). Полисахариды, выделенные из яблок сортов“Fuji” и “Golden Delicious”, содержат 70-80 % остатков галактуроновой кислоты.

Сравнение текстурных свойств и полисахаридного состава показало, что яблоки сорта “Grenny Smith”, в отличие от сортов “Fuji” и “Golden Delicious”, характеризующиеся большим содержанием водорастворимых пектиновых полисахаридов, не теряют своей твердости и эластичности при длительном хранении.

СТРУКТУРНО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОДОЭКСТРАГИРУЕМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ДРЕВЕСНОЙ ЗЕЛЕНИ ЕЛИ ОБЫКНОВЕННОЙ *Picea abies*.

Е.Г. Шахматов, Е.Н. Макарова

Институт химии Коми НЦ УрО РАН, ул. Первомайская, 48, Сыктывкар, 167982 (Россия)
e-mail: shachmatow-eg@ya.ru

К наиболее сложноорганизованным по структуре компонентам клеточной стенки относятся пектиновые полисахариды и арабиногалактановые белки – растительные полимеры, широко представленные в различных растительных источниках.

Пектины входят в большую группу гликаногалактуронанов, основным компонентом которых являются остатки 1,4-α-D-Gal*p*A. Пектиновые вещества встречаются почти во всех высших растениях, они присутствуют главным образом в межклеточном пространстве и первичных клеточных стенках молодых растительных клеток, выполняя множество важных биологических функций. Химический состав и содержание пектиновых веществ неодинаковы у разных видов растений, их органов, тканей и зависят от метеорологических условий произрастания, географической зоны, сортовой принадлежности, периода развития и возраста растений.

AGP – обширный класс высокогликозилированных белков, имеющих сложную структуру. AGP присутствуют на всех стадиях развития и во всех тканях растения, однако ни у одного индивидуального AGP конкретная роль не выявлена. Основную массу AGP (до 98%) составляет углеводная часть молекулы, состоящая из арабиногалактана типа II и 2-10% полипептидный кор, содержащий главным образом такие аминокислоты как гидроксипролин, серин, аланин, треонин и глицин.

Взаимодействия белков между собой и с другими компонентами клеточной стенки, в частности, с пектинами, до сих пор не выяснены и остаются на стадии обсуждения, что объясняется, в первую очередь, сложностью и разнообразием строения этих полимеров. Тем не менее, из всех полимеров клеточной стенки именно пектиновые полисахариды и AGP наиболее часто упоминаются как взаимосвязанные полимеры клеточной стенки.

В наших исследованиях мы сконцентрировались на изучении структурных особенностей полисахаридов, экстрагируемых водой из древесной зелени ели обыкновенной *Picea abies*.

Ель обыкновенная (*Picea abies*) – хвойное вечнозелёное дерево, один из видов рода Ель (Picea) семейства Сосновые (Pinaceae), широко распространенное на северо-востоке Европы, где образует сплошные лесные массивы.

Древесная зелень *P. abies*, являющаяся составной частью лесосечных отходов, представляет несомненный интерес для исследования структуры полисахаридных комплексов, которые она содержит, поскольку имеется возможность ее круглогодичного использования и достаточная обеспеченность сырьевой базой. Одним из наиболее перспективных направлений использования древесной зелени *P. abies* является безотходная химическая переработка с получением биологически активных веществ кормового и лечебно-профилактического назначения. Известно, что хвоя ели оказывает мочегонное, потогонное, желчегонное и противоцинготное действие, обладает противовоспалительными, противомикробными и обезболивающими свойствами.

К настоящему времени исследования структуры полисахаридов древесной зелени *P. abies* имеют ограниченный характер, несмотря на востребованность и экономическую значимость этого сырья. Между тем, изучение структурных особенностей компонентов древесной зелени *P. abies* и их химических характеристик могут помочь разработать научные основы ее переработки, что в свою очередь может способствовать решению проблемы по использованию этого многотоннажного отхода лесоперерабатывающей промышленности.

Из древесной зелени ели *P. abies* методом последовательной экстракции водой, растворами HCl, $(NH_4)_2C_2O_4$, KOH и NaOH были выделены пектин-, арабинан- и галактан-

содержащие полисахариды, а также связующие гликаны классов глюкуроноксиланов и глюкоманнанов. Была изучена годичная динамика накопления и характер изменения моносахаридного состава вышеуказанных полимеров в зависимости от природы экстрагента и этапа экстракции при выделении их из древесной зелени ели *P. abies*. Было установлено, что в древесной зелени *P. abies* присутствуют, главным образом, пектиновые и галактан-содержащие полисахариды, в т. ч. арабиногалактаны, экстрагируемые водой и водным раствором оксалата аммония, выходы которых, в зависимости от месяца, варьируют от 1-3%. Пектиновый полисахарид, экстрагируемый водным раствором HCl, является минорным по выходу (выход 0.5-2%). Показано, что оптимальным временем сбора древесной зелени *P. abies* для выделения пектинсодержащих полисахаридов является осенне-зимний период (учитывалось содержание уроновых кислот, белка и крахмала) (Makarova et al., 2017).

Целью настоящей работы является установление структуры углеводной части арабиногалактановых белков древесной зелени ели *Picea abies*.

Фракции, содержащие арабиногалактановые белки и пектиновые полисахариды, были выделены из древесной зелени *P. abies* экстракцией водой. С помощью методов структурной химии углеводов установлены главные элементы их строения.

Углеводная часть макромолекулы AGP древесной зелени ели *Picea abies* состоит из арабиногалактана типа II, главная цепь которого представлена остатками 1,3-связанной β-*D*-Gal*p*, а боковые цепи разветвленной области образованы остатками 1,6-связанной β-D-Gal*p*, 1,5-связанной α-*L*-Ara*f*, 1,3-связанной α-*L*-Ara*f*, β-*D*-Glc*p*A и 1,4-связанной β-*D*-Glc*p*A. Точки ветвления главной и боковых цепей представлены 3,6-ди-*O*-замещенными остатками β-D-Gal*p*. Часть β-1,6-галактана боковой цепи замещена остатками β-*D*-Glc*p*A с помощью β-(1→6)-связи: β-Glc*p*A-(1→6)-β-Gal*p*-(1→…. Значительная часть Glc*p*A, входит в состав фрагментов: α-Rha*p*-(1→4)-β-Glc*p*A-(→… и α-Fuc*p*-(1→4)-β-GlcA-(→….

Некоторая часть боковых углеводных цепей AGP, представлена фрагментами: …→6)[α-Ara*f*-(1→3)]β-Gal*p*-(1→…, …→6)[α-Ara*f*-(1→3)-α-Ara*f*-(1→3)]β-Gal*p*-(1→…, α-Ara*f*-(1→5)-α-Ara*f*-(1→3)-β-Gal*p*-(1→… и/или …→6)[α-Ara*f*-(1→5)-α-Ara*f*-(1→3)]β-Gal*p*-(1→…. Остатки T-β-D-Gal*p*, T-α-L-Ara*f*, T-α-L-Rha*p* и T-α-L-Fuc*p* находятся на невосстанавливающих концах боковых цепей.

Выделенные полисахариды содержали в дополнение к остаткам глюкуроновой кислоты остатки 1,4-α-*D*-галактуроновой кислоты, 1,2-связанные остатки α-*L*-Rha*p* и 2,4-ди-*O*-замещенные остатки α-*L*-Rha*p*. Наличие вышеуказанных остатков указывает на присутствие пектиновых полисахаридов.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы УрО РАН № 15-21-3-11 и с использованием оборудования ЦКП «Химия».

Литература

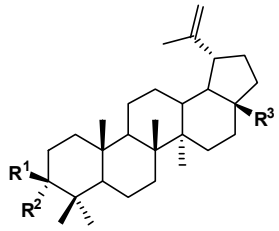
1. E.N.Makarova, E.G.Shakhmatov, V.A.Belyy. *Carbohydr. Polym*. **2017**, *157*, 686-694.

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ БЕТУЛИНА И ЕГО ДЕРИВАТОВ ДЛЯ ВОЗМОЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В ВЕТЕРИНАРИИ

А.А. Шрайнер[1], **О.А. Сунцова**[2], **С.Б. Лыско**[2], **И.В. Кулаков**[1]

[1] *ФГБОУ ВО «Омский государственный университет им.Ф.М.Достоевского»*
644077, Россия, г. Омск, пр. Мира, д. 55а
[2] *ФГБНУ «Сибирский научно-исследовательский институт птицеводства»*
644555, Россия, Омский район, с. Морозовка, ул. 60 лет Победы, д. 1
kulakov@chemomsu.ru

Птицеводство является одной из приоритетных подотраслей агропромышленного комплекса Омской области. По объему производства яиц в хозяйствах всех категорий Омская область занимает 5 место в Сибирском федеральном округе. Однако, финансовый успех любых птицеводческих предприятий напрямую зависят от состояния птицы. На сегодняшний день, общая ситуация с сохранностью птицы оставляет желать лучшего. По статистике, основной причиной гибели птицы после вирусных заболеваний и болезней желудочно-кишечного тракта, являются различные гепатозы, причиной которых могут быть различные неблагоприятные факторы, связанные с ухудшением экологии, условий содержания и кормления птицы, а также многочисленные антигенные и лекарственные нагрузки на ее организм, инфицирование патогенными микроорганизмами и поражение микотоксинами. Анализ ветеринарной отчетности Омских птицефабрик показал, что на долю гепатитов в структуре гибели птиц приходится от 4.7 до 26.3%. Таким образом, патологические нарушения функции печени, в конечном итоге, приводят к снижению яйценоскости кур-несушек и к значительному уменьшению продолжительности их жизни.



(1) $R^1 = OH; R^2 = H; R^3 = CH_2OH$
(2) $R^1 + R_2 = O; R^3 = COOH$
(3) $R^1 = OH; R^2 = H; R^3 = COOH$

Для коррекции патологии печени в промышленном птицеводстве традиционно используют синтетические препараты витаминов, микро- и макроэлементов, комплексные препараты. В последние десятилетия всё большее внимание исследователей – химиков, биологов, медиков и фармацевтов привлекают природные биоактивные соединения. Трудно представить современную медицинскую терапию без лекарственных средств и препаратов, получаемых из растительных материалов. Это связано с уникальной структурой и строением природных биоактивных соединений. Одну из лидирующих позиций в ряду природных веществ занимает пентациклический тритерпеновый спирт – *бетулин* (1) (основной компонент экстракта бересты) и его производные, среди которых следует упомянуть *бетулоновую* (2) и *бетулиновую* (3) кислоты [1]. Многочисленными зарубежными и российскими исследованиями доказана высокая биологическая активность бетулина, которая реализуется через ферментативные механизмы действия, а именно путем влияния на активность ферментов и управляет количеством ферментов в клетке организма путем их синтеза и распада. При выраженной биологической активности бетулин характеризуется полным отсутствием токсичности.

В ветеринарной медицине также было доказано положительное влияние бетулина, например, на обмен веществ у собак [2], иммуностимулирующее влияние на организм телят [3]. В исследованиях, проведенных ранее, было впервые показано влияние бетулина на иммунную систему птиц [4]. Разработаны и испытаны в экспериментальных исследованиях различные схемы применения бетулина для повышения специфической и неспецифической резистентности цыплят-бройлеров при вакцинациях, изучено его влияние на обмен веществ и продуктивность [5].

Для оценки возможного применения бетулина **1** (с чистотой 95%), его производных **2**,**3** (полученных по известным методикам [6]), а также липосомальной формы бетулина (приготовленной по специальной методике в составе с лецитином) в птицеводстве в

качестве гепатопротекторного средства, было изучено их действие *in vivo* на 277-дневных курах-несушках с выявленными у них (по биохимическим показателям сыворотки крови, увеличению активности аланинаминотрансферазы и количества триглицеридов более, чем в 2,5 раза от верхней границы нормы) патологиями печени. Так, были сформированы контрольная и четыре опытных группы по 10 голов в каждой. Куры 1-ой опытной группы получали бетулин **1**, 2-ой – бетулиновую кислоту **3**, 3-ей – бетулоновую кислоту **2**, 4-ой – бетулин с лецитином в липосомах. Испытуемые препараты применяли индивидуально через зонд в течение 28 дней. Условия содержания и кормления были одинаковыми для всех групп. По завершению эксперимента проводили гематологические (табл.1) и гистологические исследования.

Таблица 1. Влияние бетулина и его производных на гематологические показатели крови кур-несушек с патологией печени.

Группа	Эритроциты, 10^{12}/л	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, 10^{9}/л
Контрольная	2.5 ± 0.2	77.7 ± 11.4	56.3 ± 6.4
1 опытная (бетулин **1**, 95% чистоты)	2.6 ± 0.1	86.2 ± 2.5	47.0 ± 6.2
2 опытная (бетулиновая кислота **3**)	2.9 ± 0.3	92.1 ± 2.4	92.7 ± 4.7*
3 опытная (бетулоновая кислота **2**)	2.7 ± 0.1	112.4 ± 7.8	72.3 ± 1.8
4 опытная (липосомы бетулина)	2.8 ± 0.6	127.6 ± 10.5*	25.7 ± 3.9*

Примечание: * $P < 0,05$

Таким образом, применение бетулина и его производных для лечения кур-несушек с признаками патологии печени способствовало:

1. усилению кроветворения и оксигенации организма, повышая количество эритроцитов на 4.0-16.0% по сравнению с контролем, с лучшим результатом при применении бетулиновой кислоты ($2.9*10^{12}$/л), и гемоглобина на 10.9-64.2% с максимальным результатом при применении бетулина с лецитином в липосомах (127 г/л, $P<0.05$);

2. снижению лейкоцитов на 16.5-54.4% по сравнению с контролем при применении бетулина и бетулина с лецитином в липосомах (1 и 4 группа), что свидетельствует об отсутствии в организме воспалительных процессов;

3. восстановлению гистоструктуры печени с более выраженным результатом при применении бетулина, с незначительными признаками белкового гепатоза при применении бетулина с лецитином в липосомах, бетулиновой и бетулоновой кислот.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Фонда содействия инновациям «У.М.Н.И.К» № 0032796.

Литература

1. Г.А. Толстиков, О.Б. Флехтер, Э.Э. Шульц, Л.А. Балтина, А.Г.Толстиков. *Химия в интересах уст. разв.* **2005**, *13*, 1-30.
2. А.А. Голдырев. *Аграрная наука*. **2007**, *(11)*, 26-28.
3. О.Н. Щегловитова. *РВЖ СХЖ*. **2007**, *(1)*, 31-33.
4. М.В. Задорожная. *Птицеводство*. **2011**, *4*, 61-64.
5. М.В. Задорожная, С.Б.Лыско, А.П.Красиков. *Птица и птицепрод*. 2012, *(4)*, 43-45.
6. О.Б. Флехтер, Л.Р. Нигматуллина, Г.А. Толстиков. *Хим.-фарм. журн.* **2002**, *36*, 26-28.

АММОНИЕВЫЕ СОЛИ БИС(ДИТИОФОСФОНОВЫХ) И ТЕТРАКИС(ДИТИОФОСФОНОВЫХ) КИСЛОТ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ АЗОТИСТЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Г.Г. Шуматбаев, О.В. Шильникова, А.А. Яковлев, И.С. Низамов

Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.
isnizamov@mail.ru

С целью создания новых антимикробных препаратов впервые исследовали реакции бисдитиофосфоновых и тетракисдитиофосфоновых кислот с природными азотистыми гетероциклическими соединениями, в качестве которых выбрали хининовые и цинхоновые алкалоиды, пиримидиновые и пуриновые основания. Бис(дитиофосфоновые) кислоты синтезировали в реакциях реагента Лоуссона с триэтиленгликолем, резорцином и (2*S*,3*S*)-(+)-диметилтартратом. Бис(дитиофосфоновая) кислота на основе триэтиленгликоля в спектре ЯМР $^{31}P–\{^1H\}$ в бензоле имеет 2 сигнала при δ_P 88.5 и 88.3 м.д. в соотношении 1 : 1. Сигнал при δ_P 88.6 м.д. в спектре ЯМР $^{31}P–\{^1H\}$ в бензоле бис(дитиофосфоновой) кислоты, полученной из резорцина, при обработке 8*S*,9*R*-хинином, 8*R*,9*S*-хинидином, 8*R*,9*S*-цинхонином и 8*S*,9*R*-цинхонидином (схема 1) смещается в область слабого поля (δ_P 106-108 м.д.), что соответствует аммониевым солям дитиокислот фосфора. Два сигнала одинаковой интенсивности при δ_P 106.08 и 106.03 м.д. присутствуют в спектре ЯМР $^{31}P–\{^1H\}$ диаммониевой соли, синтезированной при обработке хинина бис(дитиофосфоновой) кислоты на основе резорцина. Бисдитиофосфонаты диаммония синтезировали также и в реакциях хининовых и цинхоновых алкалоидов с бис(дитиофосфоновой) кислоты на основе триэтиленгликоля (δ_P 105-107 м.д.).

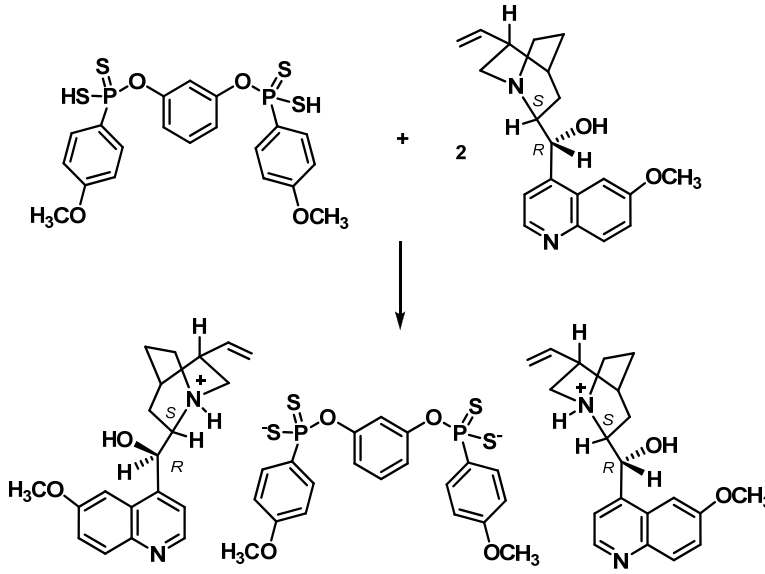


Схема 1.

Новыми дитиофосфорилирующими агентами являются тетракис(дитиофосфоновые) кислоты с четырьмя дитиофосфорильными группами, способными к координации с ионами металлов или органическими катионами. Один из представителей тетракис(дитиофосфоновых) кислот синтезировали при обработке пентаэритрита реагентом Лоуссона. В реакциях полученной тетракис(дитиофосфоновой) кислоты с аденином и цитозином при нагревании в

бензоле синтезированы соответствующие тетракис(дитиофосфонаты) тетрааммония (δ_P 105-106 м.д.) (схема 2).

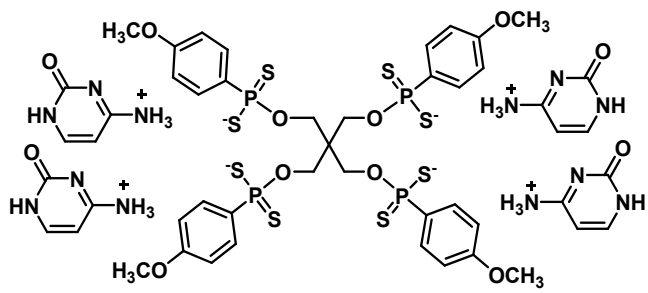


Схема 2

Методом лунок установлено, что бисдитиофосфоновая кислота, полученная из триэтиленгликоля, подавляет рост *Escherichia coli (*ATCC 25922) (15 мм – зона задержки роста), *Bacillus cereus* (22 мм) и *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) (16 мм).

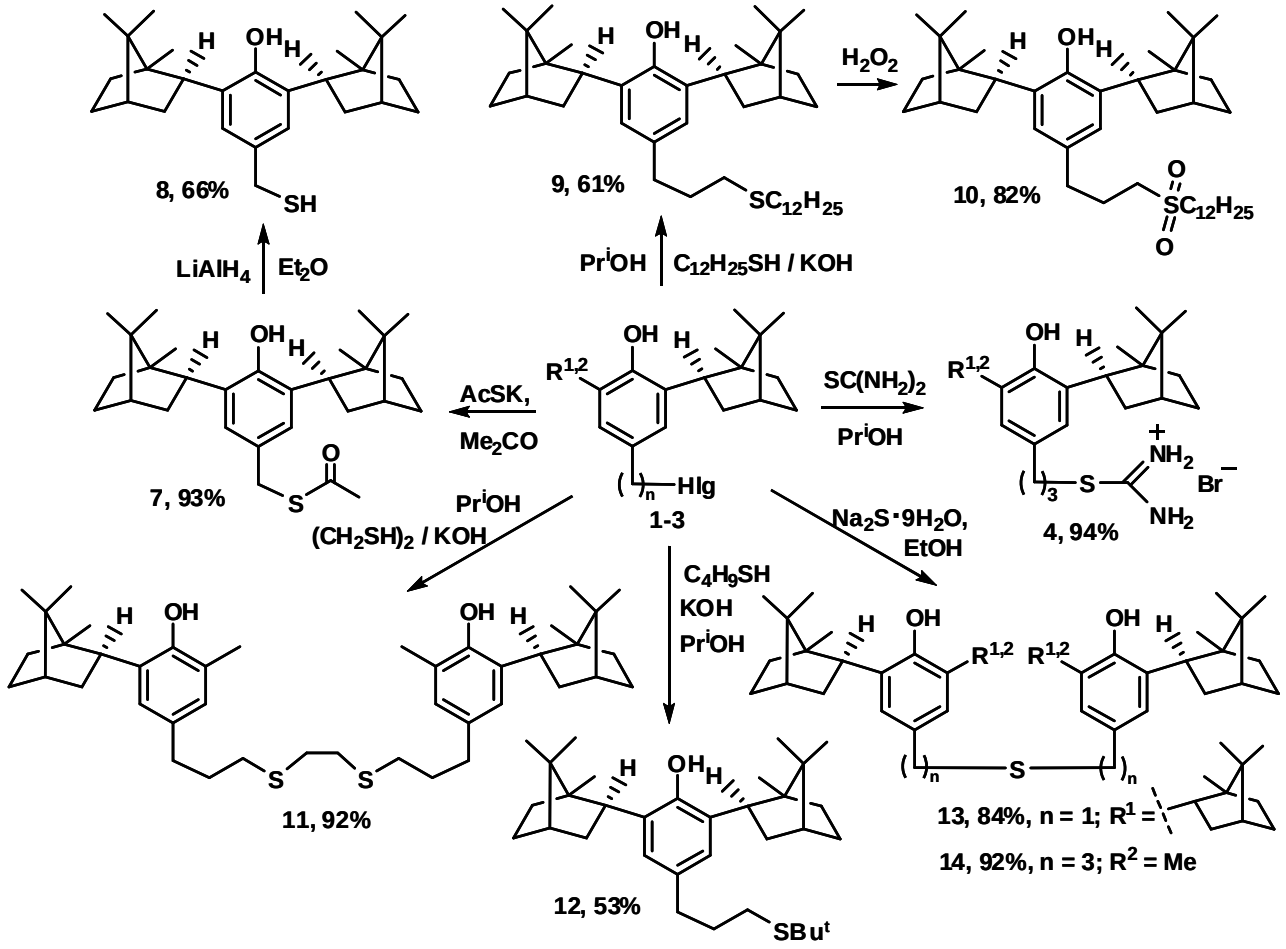
НОВЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ИЗОБОРНИЛФЕНОЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АТОМЫ СЕРЫ

О.В. Щукина[1], И.Ю. Чукичева[1], О.Г. Шевченко[2], А.В. Кучин[1]

[1]Институт химии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия
167000, Россия,г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д.48
[2]Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар, Россия
167982, Россия, г. Сыктывкар,ул. Коммунистическая, д. 28. Sukrusheva@mail.ru

Природные и синтетические антиоксиданты широко применяются как в полимерной промышленности, так и в медицине. Ведущие позиции среди современных ингибиторов свободнорадикального окисления органических и биоорганических субстратов занимают пространственно-затрудненные фенолы. Данные соединения как антиоксиданты имеют важное преимущество по сравнению с неэкранированными фенолами, поскольку образуют более устойчивый феноксильный радикал и обладают меньшей токсичностью [1, 2].

В настоящее время повышенное внимание уделяют синтезу и исследованию полифункциональных антиоксидантов, молекулы которых содержат несколько реакционных центров и способных ингибировать процессы окисления по различным механизмам. Известными представителями полифункциональных антиоксидантов являются серосодержащие производные алкилированных фенолов. Высокую ингибирующую активность этих соединений связывают с сочетанием бифункционального механизма антиокислительного действия и наличия эффекта внутримолекулярного синергизма [3, 4]. Установлено, что бис-(3-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)пропил)сульфид (СО-3, тиофан) защищает клетки *S. typhimurium* от повреждающего действия H_2O_2 в тесте Эймса эффективнее тролокса и *invivo* проявляет выраженное протекторное действие при различных свободнорадикальных патологиях.



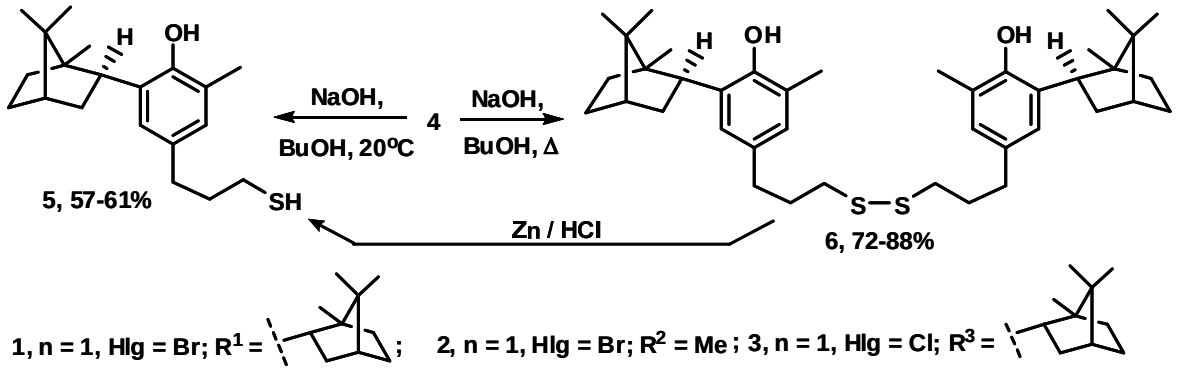


Схема 1. Серосодержащие фенольные антиоксиданты.

Другой серосодержащий антиоксидант додецил-(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфид также эффективно защищает клеточные культуры от H_2O_2 и проявляет гемореологическую, антиагрегационную и антитромбоцитарную активность, а также снижает накопление продуктов липопероксидации при экспериментальной ишемии головного мозга [5]. Среди алкилированных фенолов перспективными антиоксидантами являются изоборнилфенолы. Исследования в химических и биологических модельных системах, а также в опытах на животных показали высокую антирадикальную и антиоксидантную активность изоборнилфенолов, которые представляют интерес для дальнейших исследований [6-8]. С целью поиска и изучения новых биоантиоксидантов в настоящей работе на основе галогенсодержащих изоборнилфенолов с различной длинной линкера (**1-3**) по известным методикам [9, 10] (схема 1) синтезированы новые серосодержащие производные (**5-14**). Структуры синтезированных соединений подтверждены методами ИКС и спектроскопии ЯМР, а также масс-спектрометрии.

Первичное биотестирование с использованием в качестве тест-объекта эритроцитов крови лабораторных мышей показало высокую мембранопротекторную и антиоксидантную активность функциональных производных изоборнилфенолов (**5-14**). Наибольшая активность отмечена для 4-(метоксиметил)-2,6-диизоборнилфенола **8**. Полученные соединения в дальнейшем могут найти применение в качестве стабилизаторов полимерных материалов или фармакологических субстанций.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 16-33-00338 и Российского научного фонда, проект № 16-13-10367.

Список литературы

1. V.K.Koltover. *Russ. Chem.Bull., Int. Ed.* **2010**, *59* (1), 37-42.
2. В.В.Ершов, Г.А.Никифоров, А.А.Володькин. М.: Химия, **1972**, 328 с.
3. Е.И.Терах, А.Е.Просенко, В.В.Никулина, О.В.Зайцева. *Журн. прикл. хим.* **2003**, *76* (2), 261-265.
5. Н.В.Кандалинцева, Ю.Н.Трубникова, А.Е.Просенко. *Химия в интересах уст. разв.* **2011***, 19,* 589-600.
6. Л.И.Мазалецкая, Н.И.Шелудченко, Л.Н.Шишкина, А.В.Кучин, И.Ю.Чукичева. *Нефтехимия*, **2011**, *51* (5), 354-359.
7. М.Б.Плотников, В.И.Смольякова, И.С.Иванов, Е.В.Буравлев, И.Ю.Чукичева, А.В.Кучин, Е.А. Краснов. *Хим-фарм. журн.* **2010**,*44 (10)*, 9-12.
8. О.Г.Шевченко, С.Н.Плюснина, Л.Н.Шишкина, И.Ю.Чукичева, И.В.Федорова, А.В.Кучин. *Биолог. мембр.* **2013**, *30* (1), 40-51.
9. А.С.Хомченко. *Серосодержащие производные на основе 3-(4-гидро-кси(метокси)арил)-1-галогенпропанов и 2,6-диметилфенола: синтез и антиокислительная активность*. Дис… канд. хим. наук. Новосибирск. **2010**, 146 с.
10. А.Е.Просенко. *Полифункциональные серо-, азот-, фосфорсодержащие антиоксиданты на основе алкилированных фенолов: синтез, свойства, перспективы применения*. Дис… д-ра. хим. наук. Новосибирск. **2010**, 462 с.

СИНТЕЗ ИОННЫХ ГИБРИДНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ α-ТОКОФЕРОЛА И ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА

Ю.В. Юшкова[1], Т.С. Фролова[1,2,3], О.И. Синицина[2,3], Н.В. Мамонтова, Е.И. Черняк[1], С.В. Морозов[1,3], И.А. Григорьев[1]

[1] ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 9
[2] ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090, Новосибирск, пр. Лаврентьева, 10
[3] ФГБУВПО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 2
E-mail: yushkova@nioch.nsc.ru

К настоящему времени считается установленной мультифакторная природа многих социально значимых заболеваний. Это обуславливает интерес к поиску препаратов, действующих одновременно на несколько молекулярных мишеней, участвующих в патогенезе заболевания. Поэтому создание полифункциональных гибридных биологически активных соединений является одним из перспективных путей медицинской химии при разработке новых лекарственных средств, направленных на лечение таких социально значимых заболеваниий как болезнь Паркинсона и Альцгеймера, рассеянный склероз, катаракта, эпилепсия, ревматоидный артрит, ишемия и онкологические заболевания. Наиболее перспективными для модификации являются соединения-лидеры, обладающие ярко выраженными антиоксидантными свойствами и различными видами фармакологической активности. Среди них можно выделить соединения с хромановым фрагментом, являющимся важным химическим синтоном для конструирования лекарственных средств, направленных на лечение заболеваний, связанных с окислительным стрессом. Однако основными препятствиями для их использования в профилактике и терапии заболеваний являются низкие биодоступность и растворимость. Существует ряд подходов, позволяющих увеличивать растворимость соединений в воде: использование механохимической активации, получение нанокомпозиций, комплексов включения с циклодекстринами, комплексов с металлами и карбонатами металлов, введение в молекулу субстрата гидрофильных фрагментов и др. Одним из эффективных путей повышения водорастворимости органических соединений, проявляющих кислые или основные свойства, является получение их в виде солей.

В настоящей работе были синтезированы ионные конъюгаты на основе сукцинатов α-токоферола и моноцитизинзамещенного дигидрокверцетина, соединений с хромановым остовом (схема 1), использующихся в настоящее время как антиоксидантные платформы для направленных химических трансформаций с целью синтеза биологически активных соединений с высоким фармакологическим потенциалом. В качестве второй фармакофорной молекулы нами были выбраны нитроксильный радикал амино-Темпо, широко использующийся для получения спин-меченых биологически активных коньюгатов, цитизин и конвольвин – амиины из группы растительных алкалоидов, проявляющие психостимулирующие, бронхолитические, местноанестезирующие, антиаритмические, сосудорасширяющие и другие виды активности, и производные адамантана – амантадин и римантадин, обладающие противовирусной активностью.

Для полученных ионных конюгатов была определена растворимость в воде, показано, что для конъюгатов на основе сукцината моноцитизинзамещенного дигидрокверцетина (**2a-e**) растворимость увеличивается в 20-30 раз по сравнению с дигидрокверцетином, в то же время растворимость солей на основе сукцината α-токоферола (**1a-e**) была такой же как, и для α-токоферола < 0.1 г/л, что может быть связано с высокой липофильностью алкильной группы во 2-ом положении α-токоферола.

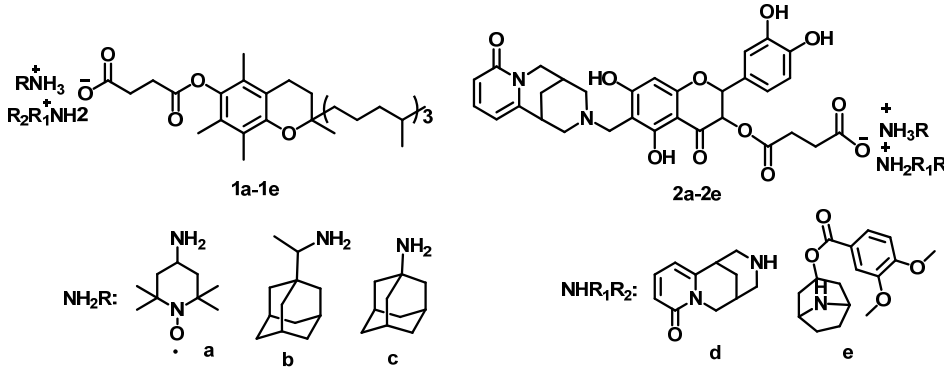


Схема 1.

Ионные биоконъюгаты (**1a-e**) и (**2a-e**) были протестированы на наличие потенциальных генотоксических и мутагенных свойств с помощью бактериальных тест-систем: теста Эймса и SOS-хромотеста. Показано, что все тестируемые соединения не вызывают повреждений ДНК, приводящих к блоку репликации, и не вызывают мутаций сдвига рамки считывания или замены азотистых оснований, что, таким образом, говорит об отсутствии мутагенных или генотоксических соединений среди полученных конъюгатов. Была показана способность ионных гибридов ингибировать действие *трет*-бутил-гидропероксида, вызывающего окислительные повреждения ДНК, на штамме *S. typhimurium* TA102 в тесте Эймса, что говорит о мощном антиокислительном эффекте данных соединений против трет-бутил-гидропероксида. Был проведен скрининг цитотоксической активности исследуемых соединений в МТТ-тесте на онкотрансформированных клеточных линиях U-87 MG (глиобластома), A549 (рак легкого) и MCF-7 (рак молочной железы), в качестве нормальных клеток использованы иммортализованные человеческие фибробласты. Наиболее активными оказались четыре соединения: (**1a**,**b**, **2b**,**c**) с индексами селективности от 3.4 до 11.2. Установлена селективность цитотоксического эффекта исследуемых соединений по отношению к природе онкотрансформированной линии: соединения на основе сукцината α-токоферола более эффективны против линии рака молочной железы, в то время как соединения на основе моноцитизинзамещенного сукцината дигидрокверцетина – против глиобластомы. Соединения с римантадиновым фрагментом проявили ярко выраженный цитотоксический эффект против обеих линий.

Таким образом, нами были выявлены перспективные цитотоксические агенты, не обладающие мутагенными и генотоксическими свойствами, в то же время обладающие различной растворимостью в воде, липофильностью и биодоступностью, что открывает возможность для конструирования на их основе новых прототипов лекарственных агентов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №16-34-00465.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ИЗ КОТОНИРОВАННОГО ЛЬНА

И.Д. Яковлев, С.М. Киченин, О.К. Нугманов, Р.Я. Дебердеев

Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия
420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68.
igor_d_yakovlev@mail.ru

В последние годы, согласно данным ЦСУ, в РФ наблюдается острый дефицит целлюлозосодержащих материалов. Более того полностью прекращен выпуск специальных марок древесной целлюлозы для производства нитратов целлюлозы, порохов и твердых ракетных топлив.

В рамках проекта разработана экологически чистая технология получения целлюлозы непосредственно из льна при температуре 100 °С и атмосферном давлении. При этом выход целлюлозы составляет не менее 45%. Более того, разработаны оригинальные, универсальные, непрерывно-действующие термомехано-химические активаторы (ТМХА) для варки (делигнификации) тресты, удаления древесной части стебля (костры), спутников целлюлозы, а также измельчения и фибриллизации целлюлозного волокна [1].

Разработка дополнена технологией первичной переработки целлюлозосодержащего сырья, получения целлюлозы (полуцеллюлозы) по укороченному технологическому циклу (небеленая) и по полному циклу (беленая), а также технологией получения нитратов целлюлозы с высокой степенью замещения [2].

В настоящее время на пилотной установке выпущены малые опытные партии образцов целлюлозы из лубяных, крестоцветных, злаковых и мятликовых культур общей массой 0.8 т.

Таблица 1. Физико-химические свойства целлюлозы.

Наименование показателя	Хлопко–вая целю-лоза	Цел-люлоза из со-ломы пше-ницы	Льняная целю-лоза	Рапсо-вая цел-люлоза	Целлю-лоза из мискан-туса	Древес-ная цел-люлоза
1. Массовая доля α-целлюлозы, %	96-99	89-90	94-96	90-94	90-92	92-94
2. Динамическая вязкость, мПа·с	~ 650	~ 90	~ 170	~ 110	~ 100	~ 60
3. Степень полимеризации	~ 1100	~ 180	~ 330	~ 220	~ 200	~ 140
4. Массовая доля золы, %	0.1-0.3	0.1-0.2	0.1-0.3	0.2-0.9	0.1-0.2	0.2-1.5
5. Смачиваемость, г	130-150	110	140	100	100	–
6. Белизна, %	85-88	75-80	70-80	65-75	80-85	–

Области применения целлюлозы очень разнообразны. Из неё изготавливают, например, фильтрующие целлюлозные элементы. Используют как сырье для производства коллоксилинов, пироксилинов, лаков, красок, порохов. На её основе создают добавки-сорбенты для сбора загрязнений (нефти, мазута и др. углеводородов) с поверхности воды и почвы. В медицине применяют в качестве порошковых бактерицидных композиций, в частности, на основе льняной целлюлозы, а также: средства гигиены, перевязочные материалы и т.д.

Возможно производство на её основе биоразлагаемых полимерных материалов и изделий на их основе. В дорожном строительстве в качестве добавки-стабилизатора для армирования дорожного битума.

Порошковые композиции целлюлозы, используются при проведении работ по повышение нефтеотдачи пластов, создание буровых растворов и при проведении работ по КРС (капитальному ремонту скважин).

Проект предусматривает, учитывая широкую сырьевую базу и сферу применения целевого продукта, самую высокую степень масштабирования и тиражирования производственных модулей мощностью 15 тыс. тонн в год по целлюлозе.

Литература

1. О.К.Нугманов, Н.П.Григорьева, Н.И.Гайнуллин, Н.А.Лебедев. *Пат. РФ* № 2378432 (2008). Бюл. Изобр. 2008, № 1.
2. О.К.Нугманов, Н.П.Григорьева, Д.С.Нусинович, Р.Р.Латфуллин. *Пат. РФ* № 2572532 (2016). Бюл. Изобр. 2016, № 2.

ТЕРМИЧЕСКИЙ РАСПАД 2,2'-АЗОБИС(2-МЕТИЛПРОПИОНАМИДИН) ДИГИДРОХЛОРИДА В ВОДНОМ РАСТВОРЕ 1,4-ДИОКСАНА

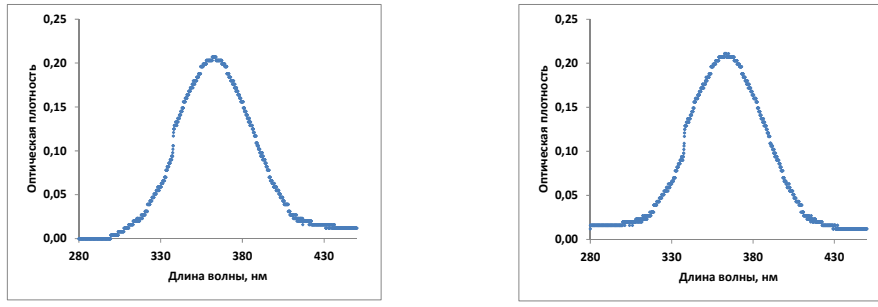
Л.Р. Якупова[1], Д.И. Сафарова[2], Э.И. Мурзагулова[2], Р.Л. Сафиуллин[1]

[1]Уфимский Институт химии Российской академии наук, 450054. г. Уфа, пр-т Октября, 71.
[2]Башкирский государственный университет, 450078, г. Уфа, ул. Мингажева, 100.
jkupova@anrb.ru.

2,2’-Азобис(2-метилпропионамидин) дигидрохлорида (**АБАП**) является хорошим инструментом для быстрой оценки окислительной стабильности потенциальных лекарственных средств в водных растворах [1]. Данный инициатор часто используется в биохимических исследованиях для изучения перекисного окисления липидов и их ингибирования [2]. С целью применения 2,2’-азобис(2-метилпропионамидин) дигидрохлорида для изучения антирадикальный активности водорастворимых антиоксидантов в настоящей работе изучена его термическая стабильность в водном растворе 1,4-диоксана (**RH**), где последний играет роль субстрата окисления. В такой системе термическая стабильность **АБАП** ранее не изучалась. 1,4-Диоксан послужил удобным субстратом для изучения ингибирующего действия специально подобранного ряда производных аминоурацила, которые не растворяются в органических субстратах [3]. Водные растворы 1,4-диоксана являются оптимальной средой для исследования реакций, которые не могут быть осуществлены в органической среде из-за ограниченной растворимости реагентов. К тому же по ряду физико-химических свойств водно-диоксановые растворы ближе к биологическим жидкостям, чем вода [4].

Данные о термическом разложении 2,2’-азобис(2-метилпропионамидин) дигидрохлорида получали, измеряя скорость инициированного им окисления 1,4-диоксана в водном растворе. Окислителем служил кислород воздуха. За скоростью реакции следили манометрическим методом на установке, фиксирующей изменение давления в газовой фазе. Используя значение коэффициент Генри для растворимости кислорода в 1,4-диоксане, рассчитывали изменение концентрации кислорода в жидкой фазе.

Предварительно зарегистрированы спектры оптического поглощения 2,2’-азобис(2-метилпропионамидин) дигидрохлорида в водном и в водно-диоксановом растворе (рис. 1). Показано, что в обоих случаях максимум поглощения наблюдается на длине волны 366 нм, при этом значение коэффициента экстинкции как в водном, так и в водно-диоксановом растворе составляет 24.4 ± 3.0 моль·л$^{-1}$·см$^{-1}$.

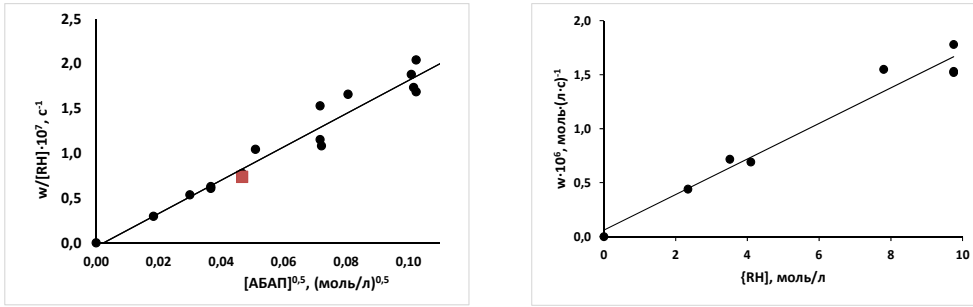


а б

Рис. 1. Оптический спектр поглощения раствором **АБАП** ($8.7\cdot10^{-3}$ моль/л): а) в воде, б) в системе 1,4-диоксан : вода = 2 : 1 (v / v).

В ходе кинетического эксперимента при температуре 333 K изучены закономерности инициированного **АБАП** окисления 1,4-диоксана в водной среде. Установлено, что скорость поглощения кислорода увеличивается с ростом концентрации инициатора и 1,4-диоксана, а

именно между скоростью окисления w и параметрами [**АБАП**]$^{0.5}$ и [**RH**] наблюдается линейная зависимость (рис. 2). В то же время скорость окисления 1,4-диоксана не зависит от концентрации кислорода.



А Б

Рис. 2. А. Зависимость скорости поглощения кислорода в ходе окисления 1.4-диоксана, растворенного в воде, от [**АБАП**]$^{0.5}$. 333 K. 1,4-Диоксан : вода = 1 : 1 (v/v). Квадрат – опыт преведен в атмосфере кислорода. Б. Зависимость скорости поглощения кислорода в ходе окисления 1,4-диоксана, растворенного в воде, от концентрации 1,4-диоксана. [**АБАП**] = $1\cdot10^{-2}$ моль/л. 333 K.

Таким образом, инициированное **АБАП** окисление 1.4-диоксана в воде, протекает по радикально-цепному механизму с квадратичным обрывом цепи по схеме:

АБАП $\xrightarrow{k_i}$ r$^\bullet$	$\xrightarrow{\text{RH}}$	R$^\bullet$.	(i)
R$^\bullet$ + O_2	$\xrightarrow{k_1}$	$RO_2^\bullet$.	(I)
$RO_2^\bullet$ + RH	$\xrightarrow{k_2}$	ROOH + R$^\bullet$.	(II)
$RO_2^\bullet$ + $RO_2^\bullet$	$\xrightarrow{2k_6}$	молекулярные продукты.	(VI)

Скорость поглощения кислорода в этом случает выражается следующим уравнением:

$$w = k_2 \cdot k_6^{-0.5} \cdot [\text{RH}] \cdot (k_i[\textbf{АБАП}])^{0.5}.$$

С использованием значения параметра окисляемости 1,4-диоксана ($k_2 \cdot k_6^{-0.5}$ = $3\cdot10^{-4}$ л$^{0.5}$моль$^{-0.5}$с$^{-0.5}$ [5]) расчитана константа скорости инициирования для 2,2'-азобис(2-метилпропионамидин) дигидрохлорида в системе 1,4-диоксан-вода = 1 : 1 (v / v): k_i = (3.6 ± 0.6)$\cdot10^{-5}$ с$^{-1}$ (333 K).

Литература

1. S. Betigeri, A. Thakur, K. Raghavan. *Pharmaceutical Res.* **2005**, *22(2)*, 310-317.
2. E. Niki. *Methods in Enzymol.* **1990**, *186*, 100.
3. Р.А. Насибуллина, Л.Р. Якупова, Р.Л. Сафиуллин. *Кинет. и кат.* **2016**, *57(6)*, 767.
4. Н.Р. Соколова, Е.В. Никитина, Л.Б. Кочетова, Н.В. Калинина, Т.П. Кустова. *Бутлеров. сообщ*. **2012**, *29(1)*, 7.
5. Л.Р. Якупова, А.В. Иванова, Р.Л. Сафиуллин, А.Р. Гимадиева, Ю.Н. Чернышенко, А.Г. Мустафин, И.Б. Абдрахманов. *Изв. АН. Сер. хим.* **2010**, *(3)*, 507.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ ГЛИЦИРАМА С ХОЛЕСТЕРИНОМ

Л.А. Яковишин[1], В.И. Гришковец[2], Е.Н. Корж[1]

[1]Севастопольский государственный университет,
299053, Россия, г. Севастополь, ул. Университетская, д. 33.
[2]Таврическая академия Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского,
295007, Россия, г. Симферополь, пр-т Вернадского, д. 4
chemsevntu@rambler.ru

Моноаммонийная соль глицирризиновой кислоты (глицирам, GC), главного тритерпенового гликозида солодки, относится к противовоспалительным и антиаллергическим средствам, а также обладает антисклеротической активностью [1, 2]. Традиционно считается, что антисклеротические и некоторые другие свойства сапонинов вызваны их молекулярным комплексообразованием с холестерином (Chol) клеточных мембран [3–6]. Однако в работе [7] сообщалось об отсутствии комплексообразования между GC и Chol.

С целью рассмотрения молекулярного механизма антисклеротической активности GC и решения вопроса о возможности его комплексообразования с Chol нами исследовано их межмолекулярное взаимодействие методами ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии.

Состав комплекса, равный 1 : 1, определен методом изомолярных серий. Спектр поглощения изомолярной серии обладает изобестической точкой при 280 нм. На основе изомолярной кривой по была рассчитана константа устойчивости комплекса, составляющая $3.28 \cdot 10^5$ M^{-1} (18 °C).

Данные ИКС указывают на образование водородной связи между ОН-группой Chol и СООН-группой GC. При комплексообразовании в ИК-спектре наблюдается смещение полосы поглощения ОН-групп Chol и GC. Также обнаружено увеличение частоты поглощения связи С=О в составе карбоксильной группы GC.

Вопрос о местоположении карбоксильной группы GC, участвующей во взаимодействии с Chol, решен с использованием ЯМР-спектроскопии. При этом установлено, что в спектре ^{13}C ЯМР комплекса наблюдается изменение величины химсдвига *C*-атома карбоксильной группы терминального остатка глюкуроновой кислоты в дисахаридном фрагменте GC. При этом δ *C*-атома в карбоксильной группе агликонной части GC (у атома *C*-20) остается практически неизменным.

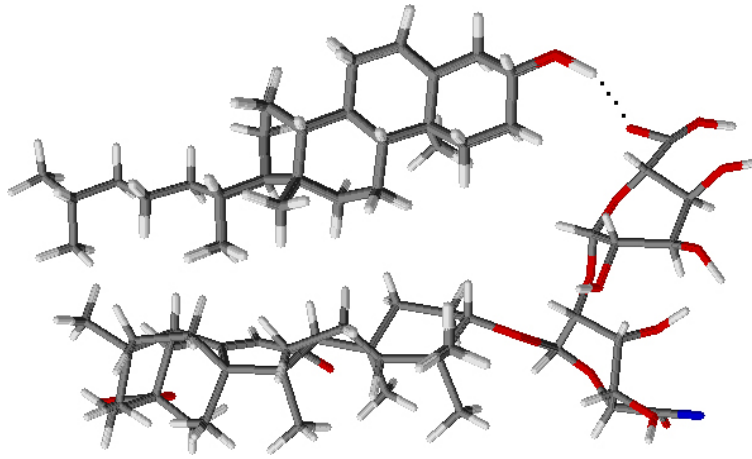


Рис. 1. Молекулярный комплекс Chol и GC.

Таким образом, в комплексе молекула Chol и агликонный фрагмент GC располагаются параллельно из-за гидрофобных контактов и образуется межмолекулярная водородная связь между OH-группой у *C*-3 Chol и COOH-группой терминального остатка глюкуроновой кислоты в углеводной части GC (рис. 1).

Литература

1. Г.А. Толстиков, Л.А. Балтина, В.П. Гранкина, Р.М. Кондратенко, Т.Г. Толстикова. *Солодка: Биоразнообразие, химия, применение в медицине*, Новосибирск, Гео, **2007**, 311.
2. М.Д. Машковский. *Лекарственные средства*, Харьков, Торсинг, **1997**, *1*, 560.
3. G.S. Sidhu, D.G. Oakenfull. *Brit. J. Nutr*. **1986**, *55*, 643-649.
4. K. Hostettmann, A. Marston. *Saponins*, Cambrige, Cambrige University Press, **1995**, 548.
5. O.Yu. Gluschenko, N.E. Polyakov, T.V. Leshina. *Appl. Magn. Res*. **2011**, *41*, 283-294.
6. L.A. Yakovishin, N.I. Borisenko, M.I. Rudnev, E.V. Vetrova, V.I. Grishkovets. *Chem. Nat. Compd*. **2010**, *46*, 49-52.
7. K. Wojciechowski, M. Orczyk, T. Gutberlet, T. Geue. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr*, **2016**, *1858*, 363-373.

ВЫДЕЛЕНИЕ ИНУЛИНА ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УЛЬТРАЗВУКА

Л.Х. Янгазина, В.С. Никитина

Башкирский государственный университет, Уфа, Россия
450005, Россия, г. Уфа ул. Мингажева, д.100.
yangazina00@mail.ru

Известные технологии получения инулина из растительного сырья предполагают их измельчение до размеров 2-5 мм, за которым следует многократная (обычно 2-4 раз) экстракция горячей водой при температуре 80-90°С и слабокислых значениях pH. Однако такие процессы являются продолжительными и, следовательно, требуют значительного расхода энергии на нагрев и перемешивание. Одним из способов решения данной проблемы может быть использование ультразвуковой экстракции. Ультразвук в направлении излучателя формирует во всем экстрагируемом объеме звуковой ветер, который создает общее течение, а сила его зависит как от интенсивности ультразвука, так и от параметров среды.

Мощные ультразвуковые волны значительно увеличивают скорость пропитки различных материалов, имеющих капиллярную структуру. На скорость процесса экстрагирования из растительного сырья биологически активных соединений с помощью ультразвука оказывают влияние факторы, зависящие как от физико-механического состояния сырья и природы растворителя, так и от параметров озвучивания [1]. Использование ультразвука при экстракции компонентов растительного сырья позволяет значительно интенсифицировать процесс и снизить затраты на его проведение.

Целью данной работы является поиск условий выделения инулина из корней лопуха большого *(Arctium lappa),* одуванчика лекарственного *(Taraxacum)* с использованием ультразвука. Для определения наиболее удобной и точной методики выделения инулина с использованием ультразвука нами были проанализированы литературные источники экстракции инулина из корней топинамбура *(Helianthus tuberosus),* лопуха большого *(Arctium lappa),* одуванчика лекарственного *(Taraxacum)*.

Сравнительные данные по некоторым из них представлены в таблице 1.

Таблица 1.Условия выделения инулина из растительного сырья без УЗИ и при его воздействии

Сырье	Экстрагент	УЗИ	Соотношение	Время	T°C	Выход инулина, в %	Литература
Топинамбур (Helianthus tuberosus)	Вода	Без УЗИ	1 : 75	30-60 мин	80-85°C	50-90%	[2]
		22 Гц	1 : 1	40 мин	60°C	30.2-60%	[3]
Одуванчик лекарственный (Taraxacum)	Вода, спирт	35 Гц	1 : 10	40 мин	80°C	30.7%	[4]
	Вода	Без УЗИ	1 : 1	90 мин	60°C	20.9%	
		22 Гц	1 : 1	60 мин	60°C	24.2%	[3]
		22 Гц	1 : 12	40 мин	60°C	23.4%	
Корни лопуха большого(Arctium lappa)	Вода, спирт	35 Гц	1 : 30	30 мин	80°C	25.2%	[5]
		Без УЗИ	1 : 1	90 мин	60°C	18.5%	
	Вода	22 Гц	1 : 12	40 мин	60°C	15.6%	[3]
		22 Гц	1 : 1	60 мин	60°C	19.8%	

Инулин $(C_6H_{10}O_5)_n$ – органическое вещество из группы полисахаридов, полимер *D*-фруктозы. Это полифруктозан, который может быть получен в виде аморфного порошка и в виде кристаллов, легко растворимый в горячей воде и трудно в холодной. Молекулярная масса 5000-6000. При гидролизе под действием кислот и фермента образуется *D*-фруктоза и

небольшое количество глюкозы. Инулин, как и основные продукты его ферментативного расщепления – инулиды, не обладает восстанавливающими свойствами [6].

Таким образом, в работе исследованы методы получения инулина из корней одуванчика лекарственного *(Taraxacum)* и корней лопуха большого *(Arctium lappa)*. В случае опытов без УЗИ условие обработки были: соотношение сырье/экстрагент = 1 : 1, время экстракции 60 мин, при температуре 60°С. Опыты по влиянию ультразвука на экстракцию инулина из испытуемого нами сырья проводили на ультразвуковой установке И100-6/3 для лабораторных исследований воздействия ультразвука на жидкие среды. Данные результатов этих опытов представленны выше в таблице.

Воздействие ультразвука дало возможность уменьшить время экстракции и повысить выход инулина из растительного сырья.

Литература

1. Г.И.Молчанов. *Ультразвук в фармации*. М., Медицина, 1980. 176 с.
2. Т.Г.Шушунова. *Матер. 6-й Межд. научно-метод. конф. «Фармобразование-2016»*. Воронеж: Изд.-полиграф. центр Воронеж. гос. ун-та, **2016**. С. 609-612.
3. Л.С.Манукян, В.Т.Кочикян, Н.А.Андреасян, К.Б.Афян, А.М.Балаян. *Биол. журн. Армении*. **2014**, *66* (4), 71-75. (http://biology.asj-oa.am/11163/1/71-75_N4_29.06.2014._Manukyan.Rus.pdf)
4. Д.К.Шапиро. *Практикум по биологической химии*. 2-е изд. Минск, Вышэйш. школа, **1976**. 228 с
5. Н.А.Дьякова, А.И.Сливкин, С.П.Гапонов, И.Ю.Михайловская. *Вестн. ВГУ. Сер. хим. биол. фарм*. **2016**, (4), 133-134.
6. Н.И.Мещанинец. В.И.Захарченко. *Альманах мировой науки*. **2016**, (4-1), 35-36.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ИЗ АМАРАНТА МЕТОДОМ ИК-ФУРЬЕ СПЕКТРОСКОПИИ

М.С. Вершинин[1], М.Р. Гараева[1]

[1]ФГБОУ ВО КНИТУ, Казань, Россия 420015, Россия, г. Казань ул. Карла Маркса, д. 68
maxim1087@mail.ru

В настоящее время поиск нетрадиционных источников целлюлозосодержащего сырья является актуальным направлением. Одним из таких источников является амарант. Амарант – это однолетнее пурпурно- или желто-зеленое травянистое растение, высота которого может достигать 2,5–4 м. Урожайность амаранта составляет до 2000 ц/га биомассы [1].

Инфракрасная (ИК) спектроскопия является одним из основных методов анализа органических соединений. С помощью ИК спектроскопии быстро и надёжно идентифицируются разнообразные функциональные группы: карбонильная, гидроксильная, карбоксильная, амидная, амино, циано и др.; а также различные непредельные фрагменты: двойные и тройные углерод–углеродные связи, ароматические или гетероароматические системы [2].

Целью данной работы является исследование целлюлозы из амаранта методом ИК-Фурье спектроскопии. Объектом исследования является образец травяной целлюлозы, полученной из амаранта. Целлюлоза из амаранта получена по следующей технологии: щелочная варка, механотермохимическая обработка на планетарном вальцевом экструдере, перекисная отбелка, промывка и сушка. В качестве контрольных образцов использована хлопковая целлюлоза, произведенная в Казахстане по ГОСТ 595-79 и древесная беленая целлюлоза (Норвегия (Derivat NC)). ИК спектры снимали на ИК Фурье–спектрометре "Avatar 360" в диапазоне от 400 – 4000 $см^{-1}$ с математическим обеспечением программы «OMNIC». Образцы для ИК-Фурье спектрометра готовились в виде таблеток с бромистым калием. Для этого бралась навеска целлюлозы и KBr в соотношении 1 : 50. Готовую смесь спрессовывали, в результате чего получали полупрозрачные таблетки.

На рисунке представлены ИК спектры исследуемых образцов целлюлозы. Анализ показал, что на спектре целлюлозы из амаранта присутствуют все пики характерные целюлозе. 3413.67 $см^{-1}$ валентные колебания (ВК) ОН-групп, участвующие в межмолекулярных и внутримолекулярных Н-связях; 2925.82 $см^{-1}$ – ВК связей в группах СН и CH_2; 1637.69 $см^{-1}$ – деформационные колебания (ДК) связей Н–О–Н, обусловлены присутствием связанной воды; 1433.46 $см^{-1}$, 1394.71 $см^{-1}$ – ДК групп CH_2; 1348.45 $см^{-1}$– ДК О–Н в CH_2OH; 1203.25 $см^{-1}$ симметричные валентные колебания гликозидной связи; 1146,38 $см^{-1}$, 1039.58 $см^{-1}$ – ВК связей С–О; в области полос 700–400 $см^{-1}$ проявляются внеплоскостные деформационные колебания гидроксильных групп.

Видно, что основные полосы поглощения исследуемого образца целлюлозы из амаранта, характерны для целлюлозы и идентичны ИК спектрам хлопковой и древесной целлюлозы (контрольные образцы), и согласуются с данными по значениям полос валентных колебаний, представленным в литературных источниках [3, 4].

Необходимо отметить, что в исследуемом образце целлюлозы из амаранта помимо основных полос поглощения, идентифицирующих целлюлозу, обнаружены дополнительные полосы валентных колебаний. Это полосы поглощения в области 1462.02, 1324.68, 1087.63, 966.50, 947.18, 925.10, 831.63 $см^{-1}$, а их можно отнести к полосам поглощения характерных для лигнина [5].

В исследуемых образцах оценили содержание лигнина, гемицеллюлоз и α-целлюлозы. Результаты представлены в таблице 1. Получено, что в хлопковой целлюлозе самое высокое содержание α-целлюлозы (98.7 %), в древесной целлюлозе (92.0 %), а в целлюлозе из амаранта 71.7 %. Необходимо отметить, что в целлюлозе из амаранта содержится 10.1 % гемицеллюлоз и 8.5 % лигнина.

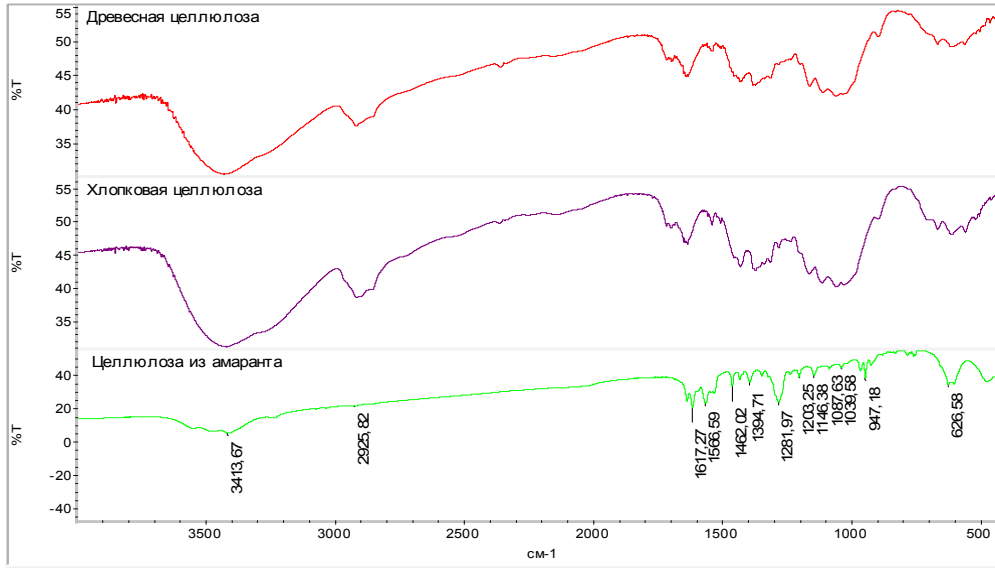


Рисунок ИК спектры целлюлозы

Таблица 1. Свойства и химический состав целлюлозы.

Образец целлюлозы из	хлопка	древесины	амаранта
Содержание α-целлюлозы, %	98.7	92.0	71.7
Содержание гемицеллюлоз, %	-	-	10.1
Содержание лигнина, %	-	1.3	8.5
Содержание смол и жиров, %	-	-	1.7
Содержание неустановленных компонентов, %	1.3	6.7	8.0

Полученные данные свидетельствуют о том, что амарант можно использовать как источник целлюлозосодержащего сырья. Необходимо провести дополнительные технологические операции с целью повышения содержания α-целлюлозы и удаление нецеллюлозных примесей.

Литература

1 Т.В.Чиркова. Соровск. Образ. журн. **1999**, (10). 22-27.
2 А.В.Васильев, Е.В.Гриненко, А.О.Щукин, Т.Г.Федулина. *Инфракрасная спектроскопия органических и природных соединений*. Учебное пособие. СПб.: СПбГЛТА, **2007**, 54 с.
3 А.Х.Купцов, Г.Н.Жижин. *Фурье-КР и Фурье-ИК спектры полимеров*. Москва: Техносфера, **2013**. 696 с.
4 Ю.А.Гисматулина, В.В.Будаева. **Ползуновск. вест**. **2014**, (3), 177-181.
5 М.Н.Денисова, Р.Ю.Митрофанов, В.В.Будаева, О.С.Архипова. *Ползуновск. вест*. **2010**, (4), 198-206.

МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СУЛЬФАТИРОВАННЫХ ГАЛАКТАНОВ С ЖЕЛАТИНОЙ ПО ДАННЫМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ И МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

А.М.Никифорова, Д.А.Файзуллин, Ю.Ф. Зуев, С.Р.Деркач, О.Н.Макшакова

Казанский институт биохимии и биофизики Казанского научного центра Рссийской академии наук, Казань, Россия
420111, Россия, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31.
makshakova@kibb.mail.ru

Желатина – протеиновый материал, полученный путем гидролитического разрушения фибриллярного белка коллагена. Хорошо известный своими желирующими свойствами, он находит широкое практическое применение в пищевой промышленности, медицинской 3D печати и других областях. Зачастую для практических приложений требуются гели с модифицированными свойствами – вкусовыми, вязкоупругими и прочими. Для модификации свойств желатины, в качестве со-желирующих веществ, используются ионные полисахариды, в том числе k-каррагинан.

За последние десятилетия появилось много работ, посвященных исследованию реологических свойств гелей желатина – ионный полисахарид. Показано, что в двухкомпонентных гелях реологические свойства меняются сложным образом в зависимости от типа полисахарида, концентрации исходных веществ и условий получения гелей. Так, введение k-каррагинана даже в малых количествах способствует повышению прочности гелей. В то же время концентрационные звисимости вязкоупругих свойств гелей, таких характеристик, как предел текучести и модуль упругости, демонстрируют две области, разделенные $Z = 0,1$ ($Z =$ Сж/Ск), что указывает на различия в межмолекулярных взаимодействиях, реализующихся в данных областях. Однако структурные аспекты, регулирующие макроскопические свойства системы, остаются мало исследованными.

В данной работе структурные изменения желатины и k-каррагинана в широкой области концентраций исследуются методом ИК-спектроскопии. На основе анализа сдвигов характеристических полос делаются выводы о группах белка и полисахарида, участвующих в межмолекулярных взаимодействиях. Показано, что конкурентные взаимодействия между разными компонентами гелей и между собой, с образованием тройной спирали желатины и двойной спирали каррагинана, по-разному реализуются в зависимости от соотношения компонент. При этом при высоких концентрациях каррагинана $Z > 0,1$ усиливается как спирализация белка, так и образование двойных спиралей каррагинана.

Расчеты комплексов желатина - k-каррагинан методом молекулярного докинга позволили рассчитать термодинамические характеристики комплексообразования и предсказать структуру комплексов на атомном уровне.

Понимание молекулярного базиса взаимодействия желатины с полисахаридами и закономерностей взаимосвязи структура – свойства может дать ключ к рациональному дизайну новых материалов с заданными свойствами.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 16-04-01350 а.

ВЛИЯНИЕ КОРМОВОЙ ДОБАВКИ ИЗ ДРЕВЕСНОЙ ЗЕЛЕНИ ПИХТЫ НА КАЧЕСТВО МЯСА

Т.В.Хуршкайнен, Н.Н.Скрипова, Н.Н.Никонова

Институт химии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, 167982, ул.Первомайская, 48, тел./факс: (8212)218477
e-mail: hurshkainen@chemi.komisc.ru

Биологически активные природные соединения применяются в качестве бактерицидных и адаптогенных добавок в кормлении животных и птицы. Это актуально с точки зрения получения экологически безопасной для человека продукции животноводства и птицеводства в свете ограничения применения при их выращивании кормовых антибиотиков.

Кормовая добавка Вэрва получена из древесной зелени пихты способом эмульсионной экстракции. Действующим веществом препарата являются тритерпеновые кислоты, обладающие иммуностимулирующим и адаптогенным действием. В кормовой добавке также содержатся: сырой протеин – 0.38 %, сырая зола – 4.96 %, кальций – 1.05 %, фосфор – 0.013 %, марганец – 48 мг/л, железо – 21 мг/л, медь – 2.2 мг/л, цинк – 11 мг/мл, каротиноиды – 4.65 мкг/мл.

Ранее было установлено, что использование биологически активной кормовой добавки Вэрва повышает продуктивность и воспроизводительные качества животных и птиц, снижает их заболеваемость [1-7]. Выявлены бактерицидные свойства добавки, что позволяет использовать ее в качестве средства обработки помещений для содержания животных и птиц. Целью данной работы было исследование качества мяса при применении кормовой добавки Вэрва в свиноводстве.

Откорм животных проводился в ЗАО «Заречье» (г. Киров) на свиньях породы крупная белая в возрасте 105 дней. Для проведения физико-химического анализа брали образцы длиннейшей мышцы спины в области 9–12 грудных позвонков убойных животных. Определяли массовую долю жира методом экстракции по ГОСТ 23042, общий белок методом УФ-спектроскопии. Биологическую ценность мяса определяли по содержанию в образцах триптофана и оксипролина, а также белково-качественному показателю. Анализ мяса на аминокислотный состав проведен на рентгенофлуоресцентном спектрометре (табл. 1).

Таблица 1. Химический состав мяса свиней.

Показатель	Группа		
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная
Содержание белка, %	25.33 ± 1.05*	24.84 ± 0.33**	20.67 ± 1.19
Содержание жира, %	3.84 ± 0.39***	4.06 ± 0.43***	10.75 ± 0.99
Триптофан, мг%	490.0 ± 72.93**	377.00 ± 88.77	253.75 ± 28.59
Оксипролин, мг%	34.83 ± 0.78**	32.36 ± 1.25	31.01 ± 0.71
Белково-качественный показатель (отношение триптофана к оксипролину)	14.16 ± 2.11*	11.91 ± 2.91	8.16 ± 0.89

Примечания: 1) опытная группа – животные с первого дня и на протяжении всего технологического периода получали добавку в дозе 1 мл на голову в сутки циклами по 10 дней с перерывами в 10 дней; 2) опытная группа – животные получали добавку в первые 30 дней технологического периода в дозе 1 мл на голову в сутки; 3) контрольная группа – животные добавку не получали; *$\rho < 0.05$, **$\rho < 0.01$, ***$\rho < 0.001$ – по отношению к показателям контрольной группы.

Исследованиями установлено, что применение биологически активной кормовой добавки Вэрва при откорме свиней улучшает химический состав и биологическую ценность мяса за счет уменьшения в нем количества жира и повышения количества белка.

Качество и полноценность белков мяса определяется по содержанию в нем триптофана и оксипролина. Триптофан – незаменимая аминокислота, в небольших количествах содержащаяся во многих белках и играющая важную роль в процессе обмена веществ. Невысокое содержание триптофана или, напротив, высокое содержание оксипролина в белке снижает биологическую ценность продукта. Наибольшее количество триптофана содержалось в мясе свиней первой группы. В образцах мяса, полученных от животных второй группы, количество триптофана также было больше в сравнении с контрольными образцами мяса, однако в данном случае достоверности не наблюдалось.

При изучении аминокислотного состава была выявлена тенденция к увеличению незаменимых аминокислот – треонина, валина, фенилаланина, а также фосфосерина, таурина, аспарагиновой кислоты, глутамина, пролина глицина, орнитина и аргинина, относящихся к группе заменимых аминокислот.

Таким образом, применение при откорме свиней пихтовой добавки Вэрва как в первые 30 дней технологического периода, так и циклами на протяжении всего откорма, способствует повышению биологической ценности получаемой от них продукции.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта УрО РАН 15-15-34-68.

Литература

1. М.В.Ряпосова, И.А.Шкуратова, В.С.Мымрин, О.А.Бусыгина, П.О.Бусыгин, М.Н. Тарасенко, А.И.Белоусов, С.В.Мымрин, А.В.Кучин, Т.В.Хуршкайнен. *Пат. РФ* № 2601156 (2016). Бюлл. Изобр. 2016. № 30.
2. А.В.Филатов, Н.А.Шемуранова, Т.В.Хуршкайнен, А.В.Кучин. *Вест. ветерин.* **2014**, *2*, 81-84.
3. А.В.Филатов, О.С.Кубасов, Т.В.Хуршкайнен, А.В.Кучин. *Вопр. нормат.-прав. регулир. в ветер.* **2014**, *3*, 171-174.
4. А.В.Филатов, А.Ф.Сапожников и др. *Евраз. союз ученых,* **2014**, *4*, 36-39.
5. А.В.Филатов, Н.А.Шемуранова, И.Н.Понаморев, Т.В.Хуршкайнен *Матер. конф. «Актуальные проблемы ветеринарного акушерства и репродукции животных»*. **2013**, 114-116.
6. Я.А.Жариков, Т.В.Хуршкайнен. *Зоотехния* **2011**, (5), 9-12.
7. И.А.Егоров, Е.Н.Андрианова, Л.М.Присяжная, А.В.Кучин, Т.В.Хуршкайнен. *Птица и птицепродукты.* **2007**, (6), 39-41.

АНТИМИКРОБНЫЙ ЭФФЕКТ ЭКСТРАКТОВ *THYMUS CAPITATUS* И *SOLENOSTEMMA ARGEL* В ОТНОШЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Г.О.О. Хассан, Н.С. Карамова

Казанский (Приволжский) Федеральный университет, Казань, Россия
420008, Россия,,Казань, ул. Кремлевская, 18
gamal_micro84@yahoo.com

Респираторные инфекции являются самыми распространеннымисреди населения от раннего детского возраста до пожилого [1]. В настоящее время лечение инфекционных заболеваний все еще продолжает оставаться серьезной проблемой из-за тяжелых побочных эффектов некоторых лекарств и повышения устойчивости возбудителей инфекций к противомикробным препаратам [2, 3]. Поэтому необходимо постоянное совершенствование и разработка новых лекарственных средств, которые были бы более эффективны и в то же время менее токсичны для организма.

В настоящей работе была исследована антимикробная активность метанольных экстрактов растений *Thymus capitatus* и *Solenostemma argel* в отношении бактерий *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Enterobacter cloaca, Bacilluss ubtilis, Corynebacter iumstriatum,* и дрожжей *Candida tropicalis* выделенных из респираторного тракта пациентов Университетской клиники Нового Касра, Аль-Айни и клиники Аль-Рахма (Египет). Экстрактлистьев и стеблей *Thymus capitatus* показал активность в отношении всех исследованных микроорганизмов. Значительную зону ингибирования роста микроорганизмов вызывал экстракт листьев *Thymus capitatus*: 28 mm для *Staphylococcus aureus,* 20 mm для *Pseudomonas aeruginosa.* Таким образом, *Thymus capitatus* может быть возможным источником получения новых средств растительного происхождения для лечения инфекций дыхательных путей.

Литература

1. A.Bosch, G.Biesbroek, K.Trzcinski, E.Sanders, D.Bogaert. *PLoS Pathog*. **2013**, *9* (1), e1003057.
2. R.F.Service. *Science*. **1995**, *270*, 724-727.
3. G.A.Cordell. *Phytochemistry*. **2000**, *55*, 463-480.

ИНФОРМАЦИЯ СПОНСОРОВ

ЛАБ Инструментс

Сфера деятельности компании *ЛабИнструментс* – поставка лабораторного оборудования, аналитических приборов, расходных материалов для научных исследований и производства. Также компания осуществляет подбор общелабораторного и вспомогательного оборудования для комплексного оснащения лабораторий биологического, химического и биотехнологического профиля, а также термоаналитического оборудования.Основные поставщики компании *ЛабИнструментс* – ведущие американские и европейские производители:Eppendorf AG, New Brunswick Scientific, Labconco Corporation, Li-Cor, Linseis GmbH, Wheaton Inc., Sonics & Materials Inc. Это обеспечивает высокое качество поставляемой продукции и надежность предлагаемых технических решений. Компания *ЛабИнструментс* предлагает услуги по комплексному оснащению лабораторий различного профиля оборудованием, аналитическими приборами, посудой и расходными материалами, имеются запасы оборудования и расходных материалов на московском складе по ряду наименований. Комплектация лабораторий осуществляется на базе американского каталога VWRInternational. VWR – один из крупнейших мировых поставщиков научного и общелабораторного оборудования, мебели, комплектующих, химических реактивов. Коллектив компании обладает большим опытом комплексного оснащения лабораторий для научных учреждений, биотехнологических и фармацевтических производств. Ориентируясь на индивидуальный подход к покупателям, сотрудники компании по Вашей заявке помогут приобрести, доставить и ввести в эксплуатацию оборудование от производителей, не представленных на российском рынке. Компания *ЛабИнструментс* обеспечивает полный комплекс услуг для решения задач, поставленных покупателем:

- сотрудники компании, имеющие большой опыт работы в научно-исследовательских учреждениях, помогут выбрать оборудование для решения конкретной задачи и подберут оптимальный вариант по соотношению цена-качество;
- компания осуществляет доставку оборудования от производителя до заказчика, используя отлаженную систему логистики;

- высококвалифицированные инженеры сервисной службы выполняют ввод в эксплуатацию, гарантийное и послегарантийное обслуживание приобретенного оборудования; ремонт и дальнейшее обслуживание приборов производства Labconco Corporation, New Brunswick Scientific, Linseis GmbH, Eppendorf AG, Wheaton Inc., Sonics & Materials Inc независимо от источника покупки, а также морозильного оборудования любых марок и года выпуска, возможен выезд инженера в регионы России.

Цель компании *ЛабИнструментс* - предложить покупателю разнообразный ассортимент качественных товаров и профессиональный сервис. А накопленный опыт, знания и желание развиваться дальше сделают предложение компании максимально выгодным для покупателя.

По всем вопросам Вы можете обращаться в офис компании:
Адрес:117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10
ИБХ РАН, корпус 32, офис 306
Тел.:+7 (499) 724-8872; (495) 223-4815
Факс:+7 (499) 724-8872; (495) 223-4815
e-mail:info@labinstruments.rusales@labinstruments.ru
www.labinstruments.ruwww.labinstruments.su

25 вместе с Вами!

Группа компаний АНАЛИТ основана в 1992 году и является одним из крупнейших и наиболее квалифицированных поставщиков лабораторного и промышленного оборудования.

Представительства и сервис-центры ГК АНАЛИТ расположены в **Санкт-Петербурге, Москве, Нижнем Новгороде, Уфе и Казани**. «АНАЛИТ» имеет собственную аналитическую лабораторию и склад оборудования, запчастей и расходных материалов, что позволяет обеспечивать лучшие условия для обучения и методической поддержки, а также сократить сроки поставки и сервисного обслуживания.

Нашими клиентами и партнерами являются крупнейшие университеты, научно-исследовательские организации, промышленные предприятия, органы государственного контроля.

Сервисная служба ГК АНАЛИТ состоит из квалифицированных сервис-инженеров и методистов, сертифицированных производителями оборудования. Наши сервис-инженеры регулярно проходят стажировки на фирмах-производителях. По всем вопросам сервиса Вы сможете обратиться к нашим сервис-координаторам и получить быстрый и квалифицированный ответ.

В Петербурге расположена **собственная аналитическая лаборатория ГК АНАЛИТ,** что позволяет нам проводить аналитические исследования, выполнять рутинные анализы, демонстрировать возможности предлагаемого оборудования, разрабатывать методики и проводить углубленное обучение специалистов-аналитиков. Наша лаборатория известна как авторитетный методический и учебный центр в области аналитической химии. Специалисты компании проводят обучение по программам дополнительного образования в области физико-химических методов анализа, а также по программам практического обучения приемам работы с использованием современного оборудования

ГК АНАЛИТимеет лицензию Комитета по образованию Санкт-Петербурга на осуществление образовательной деятельности в области дополнительного профессионального образования. Лицензия дает право проводить обучение по программам дополнительного профессионального образования и выдавать слушателям, успешно завершившим обучение, удостоверение о повышении квалификации.

На базе нашей лаборатории мы разработали ряд специализированных хроматографических комплексов для нефтяной и металлургической промышленности. Мы уделяем большое внимание **обучению персонала заказчиков** и регулярно проводим соответствующие теоретические семинары, практические стажировки и специализированные «мастер-классы» по наиболее востребованным направлениям. **ГК АНАЛИТ** регулярно организует информационные семинары в Петербурге и других крупных городах РФ, а также участвует в научно-технических конференциях и выставках с научными и информационными докладами.

Поставляя оборудование, мы бесплатно предоставляем всю необходимую техни-

ческую документацию, **инструкции пользователя и программное обеспечение на русском языке**. Кроме того-консультации сервисной службы, методистов, лаборатории, тексты аттестованных методик выполнения измерений, разработанных ГК «АНАЛИТ», проведение пробных анализов на приборах Shimadzu, имеющихся в аккредитованной лаборатории ГК АНАЛИТ. На льготной основе возможно дополнительное углубленное обучение-стажировка на имеющихся в лаборатории АНАЛИТ приборах с предоставлением сертификата. Также на льготных условиях возможна разработка методик выполнения измерений с последующей аттестацией.

ГК АНАЛИТ прежде всего известна, как крупнейший в РФ **генеральный дистрибьютор компании SHIMADZU** (Япония) - ведущего мирового производителя аналитического и испытательного оборудования. Кроме того, нашими партнерами является ряд компаний — производителей микроскопов, поляриметров, рефрактометров, электрохимических ВЭЖХ систем, электрохимических систем пробоподготовки для масс-спектрометрии, общелабораторного оборудования, генераторов чистых газов, компрессоров, титраторов, pH-метров, оборудования для нагрева и охлаждения, дополнительного оборудования для УФ и ИК-спектроскопии, оборудования для синтеза и пробоподготовки, термодесорбции, оборудования для контроля качества лекарственных средств, вспомогательного оборудования, лабораторной мебели, реагентов, расходных материалов и т. д. Это компании:

“Antec” (Нидерланды) - электрохимические детекторы для ВЭЖХ и оборудование для электрохимической пробоподготовки;

“Markes International” (Великобритания) – оборудование для термодесорбции; **“Optical Activity”** и **“Index Instruments”** (Великобритания) - поляриметры и рефрактометры;**“BUCHI“** (Швейцария) - общелабораторное и аналитическое оборудование; **“PIKE”** (США) и **“SPECAC”** (Великобритания) – принадлежности для УФ и ИК-спектроскопии; **“Mettler Toledo”** (Швейцария) – титраторы, pH-метры и.т.д.; **“LabTech”** (Италия) - системы твердофазной экстракции и концентрирования, системы термической пробоподготовки, роторные испарители, охладители; **“CEM”** (США), **“Anton Paar”** (Австрия), **“Sineo”** (КНР), **“Milestone”** (Италия) - микроволновые печи для разложения проб и синтеза; **“Uniqsis“** (Великобритания) - высокопроизводительные проточные реакторы непрерывного действия FlowSyn; **“Metrohm“** (Швейцария) - оборудование для ионного анализа; **“PSS”** (Германия) - специализированное оборудование и решения для ВЭЖХ анализа полимеров; **“Merck Millipore”** (Германия -Франция) -системы очистки воды и фильтрации; **“Retsch”** (Германия)- оборудование для пробоподготовки (измельчение, прессование, рассев); **“Lauda”**(Германия)- оборудование для термостатирования; **“Zeiss”**(Германия)- оборудование для электронной и оптической микроскопии; **“LECO”** (США) - элементные анализаторы; **“Sigma-Aldrich”** (США) и **J.T.Baker** (США) - реактивы и расходные материалы; **“Qness” (Австрия)** - универсальные твердомеры; **«ТМ Эксперт»**, **«ЛАМО»**, **Kottermann** и другие компании - лабораторная мебель.

РФ, 199106, Санкт-Петербург
В.О., 26 линия, д. 15, корп. 2, лит. А
Тел.: (812) 325-40-08, 325-55-02
E-mail: info@analit-spb.ru
WWW.ANALIT-SPB.RU

DONAU LAB MOSCOW

Имя Donau Lab более 50-ти лет известно на мировом рынке лабораторного оборудования. Её основателем Mr. Silvio Schafflutzel были заложены следующие принципы ведения бизнеса: профессионализм, открытость, честность, ответственность, – которые спустя десятилетия, как незыблемые традиции в деловых взаимоотношениях с партнерами, продолжает применять Российская компания Donau Lab Moscow.

Компания Donau Lab Moscow зарегистрирована в 1997 году, специализируется на решении комплексного подхода к вопросам качества: входного и выходного контроля производства, научных исследований и опытов.

Девиз нашей компании:

«Мы подберем оптимальное оборудование для решения вашей задачи» (To guide the products to the best use).

Для нас очень важно, чтобы оборудование, которое мы предлагаем нашим клиентам, являлось высокотехнологичным и высококачественным. Мы стремимся предложить заказчикам максимально квалифицированную помощь в подборе оборудования, необходимого для выполнения конкретной методической задачи, а также обеспечить необходимую сервисную поддержку в процессе эксплуатации. Следуя этим требованиям, сотрудники компании проходят периодические тренинги / обучения на заводах компаний-производителей. А сервисные инженеры компании проходят ежегодные обучения на предприятиях производителей для подтверждения необходимого уровня квалификации для выполнения работ по сервисному обслуживанию, ремонту и квалификации оборудования.

За время деятельности компании было реализовано более 1500 проектов. Поставлены десятки тысяч единиц аналитического, научного и промышленного оборудования, успешно функционирующего в фармацевтической, пищевой, химической, нефтехимической, легкой промышленности, межотраслевых и отраслевых НИИ, академических институтах на территории России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Сегодня Donau Lab Moscow – это коллектив единомышленников, состоящий из кандидатов химических и биологических наук, высококвалифицированных сервисных инженеров. Многолетний опыт работы сотрудников компании позволяет реализовывать проекты под ключ, осуществлять подбор оптимального аналитического и физико- химического оборудования с целью решения сложных исследовательских задач, научного и промышленного характера.

Компания Donau Lab Moscow является дилером и поставщиком сервисных услуг 50-ти ведущих производителей аналитического и испытательного оборудования, расходных материалов, таких как: Buchi Labortechnik AG (Швейцария), Camag AG (Швейцария), Binder GmbH (Германия), Charles Ischi AG (Швейцария) Gibertini Electronika (Италия).

Доверяя компании Donau Lab Moscow выполнение поставленных задач, Вы получаете комплексное решение через внедрение научного подхода и применение новейших технологий, приумноженных на 50 летний успешный опыт работы компании на мировом рынке лабораторного и технологического оборудования.

Выбирая Donau Lab Moscow в качестве партнера при оснащении лаборатории или закупке оборудования для производства, Вы можете довериться 20-ти летнему опыту работы нашей компании в стремлении быть лучшими в своем деле!

Donau Lab Moscow

115280, Москва,
ул. Ленинская Слобода, д.26, корп. 5 оф. 5702
Tel./ fax: (495) 255 33 89
E-mail: *sales@donaulab.ru*
http://donaulab.ru/

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

Поиск новых нейропротекторов в ряду веществ природного происхождения. *С.О. Бачурин* 2

Низкомолекулярные соединения растительного и морского происхождения: стереоселективный синтез, изучение противоопухолевой и нейритогенной активности. *В.А. Дьяконов, Л.У. Джемилева, У.М. Джемилев* 3

Нейропротекторные функции низкомолекулярных активаторов АМФК. *А.В. Гарабаджиу, В.Г. Трибулович* 5

Полисахариды красных водорослей как основа для доставки лекарственного препарата гистохром. *И.М. Ермак, Н.П. Мищенко, В.Н. Давыдова, В.П. Глазунов* 6

Хиральность природных соединений – фундаментальная основа асимметрического органокатализа. *С.Г. Злотин, А.С. Кучеренко* 8

Почему природные терпены и стероиды обладают антитуберкулезной активностью. Новые мишени. *В.Е. Катаев* 9

Лесохимия. Низкомолекулярные компоненты растительного сырья. *А.В. Кучин* 11

Сравнительное исследование сульфатированных полисахаридов из бурых водорослей, морских беспозвоночных, рыб и млекопитающих: структура и биологическая активность. *Н.Э. Нифантьев, Н.Е. Устюжанина, М.И. Билан, Е.Ю. Бородина, Е.А. Цветкова, А.И. Усов, А.С. Дмитренок, А.С. Шашков* 12

Реакции Дильса и Альдера в химии терпеноидов. *В.В. Племенков* 14

Синтез функционально замещенных серосодержащих моно-и сесквитерпеноидов. *С.А. Рубцова, Д.В. Сударикov, Е.С. Изместьев, С.В. Пестова, Ю.В. Гырдымова, О.М. Лезина, О.Н. Гребёнкина, А.К. Мелехин, А.В. Кучин* 15

Природные монотерпеноиды в дизайне противовирусных агентов. *Н.Ф. Салахутдинов, О.И. Яровая* 17

Сульфатированные полисахариды морских водорослей-макрофитов. *А.И. Усов* 19

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ 21

Тандемная масс-спектрометрия фрагментов фукоиданов, меченных кислородом ^{18}O. *С.Д. Анастюк, К.В. Белокозова* 22

Производные глицирризиновой кислоты как ингибиторы вирусов гриппа. *Л.А. Балтина, А.И. Файрушина, Л.А. Балтина (мл.), В.В. Зарубаев* 24

Органокаталитическая активность β-аминоспиртов карановой и пинановой структуры в асимметрической альдольной реакции изатина с ацетоном. *О.А. Банина, Д.В. Сударикov, Л.Л. Фролова, А.В. Кучин* 26

Синтез модельных соединений лигнина и их использование в химии древесины. *А.В. Васильев* 28

Структурное разнообразие рамногалактуронанов I в растениях льна-долгунца. *И.З. Гайфуллина, П.В. Микшина, А.С. Шашков, Т.А. Горшкова* 29

Цитотоксически активные тритерпеноиды с гетероциклическим фрагментом на основе бетулина. *Н.В. Галайко, А.В. Конышева, А.В. Назаров, В.О. Небогатиков, И.А. Толмачева, В.В. Гришко* 31

Макроциклические гликотрепеноиды на основе изостевиола, глюкозамина, глюкуроновой кислоты и трегалозы. Синтез и антитуберкулезная активность. *Б.Ф. Гарифуллин, Р.Р. Шарипова, И.Ю. Стробыкина, О.В. Андреева, М.А. Кравченко, В.Е. Катаев* 33

Опыт и перспективы производства пектинов. *В.В. Головченко* 35

Полисахариды каллусной ткани стебля борщевика обыкновенного *Heracleum sosnowskyi Manden. Е.Н. Гордина, А.А. Злобин, Е.А. Мартинсон, С.Г. Литвинец* 37

Реакции монотерпеновых тиолов ментановой и карановой структур с диоксидом хлора. *О.Н. Гребёнкина, О.М. Лезина, Д.В. Сударикoв, Е.С. Изместьев, С.А. Рубцова, А.В. Кучин* 39

Характеристика и функциональные свойства пектин-кальциевых гелей, полученных из пектинов каллусных культур. *Е.А. Гюнтер, О.В. Попейко, А.К. Мелехин, Е.А. Мартинсон* 41

Синтез ферроценилтриазолов ди- и тритерпенового ряда. *М.С. Денисов, В.А. Глушков, Д.А. Шемякина, Л.В. Павлогорадская* 43

Молекулярная и кристаллическая структура 3β-О-ацетилдигидробетулина. *А.Б. Добрынин, И.Ю. Стробыкина, В.Е. Катаев* 45

Увеличение гидролитической способности целлюлолитического комплекса *Penicillium verruculosum* методом белковой инженерии целлюлаз. *А.С. Доценко, А.М. Рожкова, А.В. Гусаков, А.П. Синицын* 46

Диглутатионильный аналог эхинохрома: кардиопротекторные свойства и продукты его метаболизма. *А.Е. Закирова, В.Ф. Ануфриев, В.В. Маханьков, П.С. Дмитренок, И.Г. Агафонова* 48

Флоротаннины бурых водорослей – ингибиторы фукоидан гиролаз морских организмов. *Т.И. Имбс, А.С. Сильченко, С.А. Федореев, С.П. Ермакова, Т.Н. Звягинцева* 49

От синтеза феромонов насекомых до препаратов. *Г.Ю. Ишмуратов, М.П. Яковлева, Н.М. Ишмуратова, Г.А. Толстиков* 50

Влияние вспомогательных веществ на фотофизические и фармакологические свойства супрамолекулярных комплексов на основе хлорина e_6. *И.В. Клименко, А.В. Лобанов* 51

Алкилированные А-секотритерпеноиды в синтезе биологически активных агентов. *А.В. Конышева, В.О. Небогатиков, И.А. Толмачева, В.В. Гришко* 53

Химическая модификация углеводов - основа дизайна активных фармацевтических ингредиентов. *Я.А. Костыро, В.В. Костыро* 55

Торрефикация – перспективный метод предобработки растительного сырья. *Л.В.Козлова, С.А. Пушкин, А.А. Макаров, А.Н. Грачев, Т.А.Горшкова* 57

Сульфатированные полисахариды и пигменты красной водоросли *Mastocarpus pacificus.* А.О. Кравченко, В.П. Глазунов, И.М. Ермак 59

Свойства хондроитина сульфата из морских гидробионтов. *Ю.А. Кучина, В.Ю. Новиков, С.Р. Деркач, И.Н. Коновалова, Н.В. Долгопятова* 61

In vitro противоопухолевая активность ламинаранов дальневосточных бурых водорослей и их сульфатированных производных. *О.С. Маляренко, С.И. Иванникова, Р.В. Усольцева, Т.Н. Звягинцева, С.П. Ермакова* 63

Механические свойства, структура и биоадгезия пектинового гидрогеля. *П.А. Марков, Н.С. Крачковский, Е.А. Мартинсон* 65

Рамногалактуронан I волокон льна: структрный анализ гелеобразователя нового типа. *П.В. Микшина, А.А. Петрова, О.Н. Макшакова, Ю.Ф. Зуев, Т.А Горшкова* 66

Синтез и доклинические испытания Na-, Fe-, Ca-полигалактуроната. *С.Т. Минзанова, В.Ф. Миронов, А.Б. Выштакалюк, Л.Г. Миронова, А.В. Краюшкина, Д.М. Архипова, Р.В. Шушляев, А.В. Немтарев, В.А. Милюков, О.Г. Синяшин* 68

Биологическая активность эхинохрома и его комплексов. *Н.П. Мищенко, Е.А. Васильева, Д.В. Тарбеева, И.М. Ермак* 70

Технология получения целлюлозы из соломенного сырья. Создание опытного производства. *О.К. Нугманов, Р.Я. Дебердеев* 72

Технология, стандартизация и фармакологические свойства готовых лекарственных форм (мазь и таблетки) на основе фукоидансодержащего экстракта фукуса. *Е.Д. Облучинская* 74

Торф как перспективный источник растительных стеринов. *А.С. Орлов, И.Н. Зубов, С.Б. Селянина, М.В. Труфанова, О.Н. Ярыгина* 76

Влияние пектинов на память у мышей. *Н.М. Падерин* 77

Борщевик Сосновского как альтернативный источник низкометилэтерифицированного пектина. *О.А. Патова, В.В. Головченко, Ф.В. Витязев* 78

Реологические и спектральные методы анализа пространственной организации сложных гетерополисахаридов. *А.А. Петрова, П.В. Микшина, Т.В. Лаптинская, Т.А. Горшкова* 80

Концепция пищевых волокон: современное состояние и перспективы развития 81
С.В. Попов, Д.С. Храмова

Низкомолекулярные метаболиты, этилен и актиновый цитоскелет вовлечены в регуляцию гравитропического ответа корней *Arabidopsis thaliana*. *Г.А. Пожванов, Н.С. Клименко, А.Е. Гобова, С. Альсик, А. Ферни, А.Л. Шаварда, К. Виссенберг, С.С. Медведев* 83

Разработка комплексной технологии переработки лузги подсолнечника. *Е.А. Прутенская, А.С. Васильев, М.Г. Сульман, М.Д. Мельничук* 85

Особенности углеводного состава и строения клеточных стенок колленхимы сельдерея. *О.В. Сауткина, П.В. Микшина, Т.А. Горшкова* 87

Влияние пектина пижмы обыкновенной *Tanacetum vulgare L.* и геля на его основе на тревожность и депрессию у мышей. *Н.Ю. Савельев, Н.М. Падерин, Ф.В. Витязев* 88

Реакция галогенлактонизации в препаративном синтезе производных алантолактона. *А.В. Семаков, Л.В. Аникина, С.А. Пухов, С.Г. Клочков* 89

Производные природных полиметоксибензолов как перспективные молекулы для разработки антибиотиков нового поколения. *В.В. Семенов, Д.В. Цыганов, М.М. Райхштат, Л.Д. Конюшкин, М.Н. Семенова, K. Hansford, J. Zuegg, A. Elliott, M. Blaskovich, M. Cooper* 90

Усиление биомедицинского потенциала растительных веществ в молекулярной кооперации с полиэлектролитами. *А.В. Сербин, О.Л. Алиханова* 92

Ингибирующее действие пектиновых веществ съедобных растений на ксантиноксидазу *in vitro*. *В.В. Смирнов* 94

Фармакологические свойства полиионных комплексов каппа-каррагинан : хитозан различного состава. *И.В. Сорокина, Т.Г. Толстикова, А.В. Володько, И.М. Ермак* 95

Синтез и биологическая активность серосодержащих монотерпеноидов. *В.А. Старцева, Л.Е. Никитина, Н.П. Артемова, И.В. Федюнина* 97

Монотерпеновые сульфинамиды: асимметрический синтез аминопроизводных. *Д.В. Сударикова, Ю.В. Крымская, Н.О. Ильченко, С.А. Рубцова, А.В. Кучин* 98

Участие клеточных стенок и низкомолекулярных метаболитов в контроле гравитропизма побегов *Arabidopsis thaliana*. *Д.В. Суслов, Г.А. Пожванов, С. Альсик, К. Рупрехт, А. Ферни, К. Виссенберг, С. Персон* 100

Термокаталитическая переработка сапропеля в компоненты моторных топлив. *Е.Н. Терехова, О.Б. Бельская, О.И. Кривонос* 102

Упрощённые аналоги элеутеробина и таксола на основе бицикло[3.3.0]нонана как новые противораковые агенты. *А.В. Тутушкина, С.Е. Сосонюк, Н.С. Зефиров* 104

Наночастицы, полученные кислотно-каталитической деструкцией целлюлоз различного ботанического происхождения, и их поверхностная модификация. *Е.В. Удоратина, М.А. Торлопов, И.С. Мартаков, П.А. Ситников* 106

Синтез на основе растительного сырья *о*-диарилпирролов и -изоксазолов как антимитотических агентов. *Н.Б. Чернышева, А.С. Максименко, Ф.А. Андреянов, Е.А. Сильянова, А.В. Самет, В.П. Кислый, М.Н. Семенова, В.В. Семенов* 108

Новые гибридные структуры на основе изоборнилфенолов. *И.Ю. Чукичева, Е.В. Буравлёв, И.А .Дворникова, О.В. Щукина, А.В.Кучин* 109

Дизайн и синтез новых противогриппозных агентов на основе природных и синтетических 2-пиридонов. *И.П. Цыпышева, А.В. Ковальская, П.Р. Петрова, Д.О. Цыпышев, А.Н. Лобов, С.С. Борисевич, В.А. Федорова, Я.Р. Оршанская, В.В. Зарубаев* 111

Растворимые органические соединения биогенных субстратов. *Е.В. Шамрикова, О.С. Кубик, В.В. Пунегов, А.Г. Заварзина, Д.А. Каверин, А.В. Пастухов* 112

Новые синтетические производные гликозида растения *Stevia rebaudiana* стевиолбиозида. *Р.Р. Шарипова, И.Ю. Стробыкина, В.Е. Катаев* 114

Использование эритроцитов крови в качестве модельного объекта *in vitro* для первичной оценки антиоксидантной и мембранопротекторной активности новых соединений на основе растительного сырья. *О.Г. Шевченко* 116

Синтез, структура и свойства 5-карбальдоксим-6-метилурацила. *М.С. Юнусов, И.Б. Черникова, С.Л. Хурсан* 118

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ 119

Исследование изменения изотопногосостава углерода корней женьшеня различных регионов произрастания. *Ю.Б. Аксенова, И.В. Лапко, О.В. Кузнецова, В.Ф. Таранченко, А.В. Аксенов, С.В. Василевский, Е.С. Жестовская* 120

Наноструктурированные галактозосодержащие носители фармакофорных групп для адресной доставки лекарств. *Г.П.Александрова, М.В.Лесничая, Б.Г.Сухов, Б.А.Трофимов* 122

Самоорганизующиеся серебросодержащие нанокомпозиты с полисахаридной матрицей. *Г.П.Александрова, Б.Г.Сухов, Б.А.Трофимов* 124

Влияние условий экстракции полифенолов из бурой водоросли *Saccharina japonica* на их антиоксидантную активность. *Н.М.Аминина, Т.И.Вишневская, Е.П.Караулова, Н.В.Енур* 126

Липиды семян *Salsola iberica (Sennen et pau) botsch*. (*S. Australis r. br.*). *А.А.Аминова, С.С.Ляшенко, С.Г.Юнусова[2], О.Н.Денисенко, М.С.Юнусов* 128

Фосфорилированные гликолипиды на основе глюкозы, глюкуроновой кислоты и глюкозамина. синтез и антитуберкулезная активность. *О.В.Андреева, Е.С.Изместьев, Р.Р.Шарипова, Б.Ф.Гарифуллин,М.А.Кравченко, В.Е.Катаев* 130

Фенольные соединения хвои ели северотаежных еловых лесов. *Н.А. Артемкина* 132

Хинин, цинхонин и их диастереомеры в реакциях с хиральными дитиофосфорными кислотами. *Г.Р.Ахмедова, Р.З.Салихов, О.В.Шильникова, И.С.Низамов* 134

Пеонифлорин и его производные как нейротропные агенты. *Л.А.Балтина, Л.А.Балтина, С.Ф.Габдрахманова, Н.С.Макара, Т.А.Сапожникова, Р.Ю.Хисамутдинова, Э.Р.Шабиева, Р.М.Кондратенко, Ф.А.Зарудий* 136

Антиоксидантная активность с-8-аминометильных производных кверцетина. *Е.В. Буравлёв, О.Г. Шевченко, И.Ю. Чукичева, А.В. Кучин* 137

Исследование белковых фракций плодов *Juglans regia L*., культивируемого в крыму, с использовнием электрофореза и гель–проникающей хроматографии. *В.В.Васипов, С.Ю.Хохлов, И.С.Горбунов, Е.Г.Чупахин* 139

Выделение нейтральных веществ лиственного сульфатного мыла. *Д.Н.Ведерников, К.А.Хамова* 141

Изучение цитотоксических свойств аммонийных производных детерпеноида стевиола и изостевиола, обладающих антимикробной активностью. *А.Д.Волошина, А.С.Стробыкина, Н.В.Кулик, М.Г.Беленок, И.Ю.Стробыкина, В.Е.Катаев, В.В.Зобов* 142

Композиционные материалы на основе нанокристаллической целлюлозы и водорастворимых полимеров. *М.И.Воронова, О.В.Суров, А.В.Афинеевский, А.С.Краев, А.Г.Захаров* 144

Изучение эпоксидирования подсолнечного масла. *А.В.Ворошилова, С.А.Бобровская, А.Н.Шлеина, А.В.Протопопов* 145

Состав водного экстракта из шрота гриба *Inonotus obliquus. Г.К. Гарипова , В.Р. Хабибрахманова , М.А. Сысоева* 147

Макроциклические гликотрепеноиды на основе изостевиола, глюкозамина, глюкуроновой кислоты и трегалозы. Синтез и антитуберкулезная активность. *Б.Ф.Гарифуллин, Р.Р.Шарипова, И.Ю.Стробыкина, О.В.Андреева, М.А.Кравченко, В.Е.Катаев* 148

О путях прямой химической модификации дигидрокверцетина. *А.Ф.Гоготов, Л.В.Каницкая, Л.А.Остроухова, В.А.Бабкин, К.Ю.Гоготова* 150

Кинетика окисления 4-карантиола диоксидом хлора. *О.Н. Гребёнкина, О.М. Лезина, В.А. Демин, С.А. Рубцова, А.В. Кучин* 152

Синтез новых [3,2-b] фуран конденсированных тритерпеновых кислот через металл-катализируемую внутримолекулярную циклизацию 2-алкинил-3-оксотритерпенов. *Р.Р. Губайдуллин, Д.С. Ярмухаметова, А.Ю. Спивак* 154

Антиоксидантные свойства экстрактов растений p. Sansevieria. *С.К.Гумерова, Хасан Гамал Осман В.Р.Хабибрахманова, Н.С.Карамова* 156

Синтез новых бидентатных лигандов – терпеновых производных этилендиамина и комплексов палладия на их основе. *Я.А.Гурьева, О.А.Залевская, А.В.Кучин* 158

Применение алкил-глицеринов из командорского кальмара для снижения риска нейродегенеративных расстройств у пожилых людей. *А.А.Данилова, А.А.Рыбченко, Г.А.Шабанов, Н.А.Латышев, С.П.Касьянов, Л.В.Шульгина* 159

Исследование процесса получения нитратов β-циклодекстрина. *А.В.Даровских, М.А.Рахимова, Л.С.Баринова, Л.Б.Романова, Ю.М.Михайлов* 161

Эндофитные бактерии как потенциальная основа биопрепаратов для стимуляции роста растений. *Э.М.Джаббарова, С.К.Гумерова, Н.С.Карамова, В.Р. Хабибрахманова* 163

Эффективный способ получения иминов на основе 4-метил-4-дифенилфосфорилпентан-2-она и солей природных α-, β-, γ-аминокарбоновых кислот. *М.Н.Димухаметов, В.Ф. Миронов, Д.А. Татаринов* 164

Исследование антиоксидантной активности растений в городских условиях. *Д.С Елагина, Н.С.Архипова* 166

Исследование состава экстракта корней *Oplopanax elatus* методом ГХ-МС. *Е.С.Жестовская, В.Ф.Таранченко, С.В.Василевский, А.В.Аксенов, И.А Родин, О.А. Шпигун* 168

Влияние ультразвукового воздействия на процессы кислотной и щелочной обработки шелухи подсолнечника для извлечения компонентов растительного сырья. *А.С.Жидова, А.Р.Пестерева, О.В.Патрушева* 169

Использование растительной настойки при антибиотик-ассоциированной диарее. *А.И.Жусупова, Е.А.Изатуллаев, К.Ж.Камытбекова, А.М.Раисова, Г.Е.Жусупова* 171

Синтез сульфоэтилированных глюкозаминидов. *Е.О.Землякова, А.В.Пестов* 172

Получение и свойствакремнийсодержащих продуктов из хвощей. *Л.А.Земнухова, О.Д.Арефьева, А.Н.Холомейдик, А.В.Ковехова* 174

Синтез лигандов на основе 2,3,6-*о*-производных целлюлозы для катализаторов асимметрического гидрирования. *Н.Д.Зубарева, Д.В.Курилов, Е.И.Клабуновский, А.Ю.Стахеев, Л.М.Кустов* 175

Проантоцианидины в *in vitro* культурах *Camellia sinensis* L. *М.Ю.Зубова, В.И.Осипов, Н.В.Загоскина* 177

Перспективность эфирных масел дикорастущих растений сибирского региона как средств антимикробной терапии. *И.Д.Зыкова, Л.С.Тирранен* 179

Амирин и ацетиламирин из *Arctiumleiospermum*. *А.А.Ибрагимов, П.К.Игамбердиева, О.М.Назаров, Д.Содикова* 180

Химические компоненты *Arctium leiospermum*. *А.А.Ибрагимов, П.К.Игамбердиева, О.М.Назаров, И.Хазраткулова* 181

Синтез полифторзамещенных N-фенилимидов малеопимаровой кислоты. 182
В.А.Иванова, Л.М.Попова, С.В.Вершилов, А.С.Цырульникова

Выделение полисахаридов из африканского лекарственного растения *Trichodesma zeylanicum*. *Е.Н.Калмыкова, Р.Р.Тибехабва, Г.С.Сангива* 184

Изучение взаимодействия лигнина с *п*-оксибензойной кислотой. *А.Н. Карпушина, С.К.Козлова, С.А.Бецина, О.В.Мясникова, Т.А.Фоминых, А.Н.Шлеина, Е.А.Переверзева, А.В.Протопопов* 185

Ультрадисперсные композиции на основе микрофибриллярной целлюлозы. 187
С.М.Киченин, К.С.Фадеева, О.К.Нугманов, Т.Р.Дебердеев

Влияние агрегации и координационного взаимодействия на фотохимические свойства хлорофилла. *И.В.Клименко, А.В.Лобанов* 189

Карбоксамиды алкалоида дигидротальсимина и их цитотоксические характеристики. *А.В.Ковальская, П.Р.Петрова, И.А.Положенцева, А.Н.Лобов, Л.Ф.Зайнуллина, В.И.Виноградова, Ю.В.Вахитова, И.П.Цыпышева* 190

С-28-сульфобетаин на основе бетулина – новое производное в ряду лупановых тритерпеноидов со свойствами гелеобразующего агента. *Н.Г.Комиссарова, С.Н.Дубовицкий, О.В.Шитикова, А.В.Орлов, Р.Р.Гарафутдинов, М.Ф.Имаев, Г.З.Калимуллина, В.Х.Сингизова, М.С.Юнусов* 192

Состав летучих веществ спиртового извлечения из плодов *Vitex agnus castus L. Я.Ф. Копытько* 194

Сопоставление различных форм антоцианов. *Я.Ю. Кульченко, В.И. Дейнека* 196

Синтез и биологическая активность ферроценилиденового производного эстрона. 197
Д.В.Курилов, Н.Д.Зубарева, И.В.Заварзин, З.С.Клеменкова, И.А.Годовиков, А.М.Щербаков

Выделение суммы экдистероидов из серпухи венценосной. *Д.В. Курилов, В.В. Русак, О.Р. Малышев, Н.Г. Колотыркина, И.В. Заварзин* 199

Состав экстрактов древесной зелени. *Н.А. Кутакова, А.В. Малков, В.Г. Татаринцева* 201

Определение изотопного состава углерода корицы с целью установления географического источника происхождения сырья. *И.В Лапко, Ю.Б.Аксенова, О.В.Кузнецова, В.Ф.Таранченко, С.В.Василевский, А.В.Аксенов, Е.А.Стекольщикова* 203

Скрининг и конструирование антигрибковых препаратов с использованием лектиновых систем. *М.В.Лахтин, В.М.Лахтин, С.С.Афанасьев, В.А.Алешкин, В.Ф.Корсун* 205

Содержание и спектр флоротаннинов в разных зонах таллома бурых водорослей пор. *Fucales*. *В.С.Лемешева, К.Биркемайер, Е.Р.Тараховская* 207

Переэтерификация сложноэфирной группы экзоцикла метилфеофорбида *а*. 209
Н.В.Лопухова, Л.А.Тулаева, Д.В.Белых

Технология получения экстрактов сухих из растительного сырья. *П.Б.Лубсандоржиева, Т.Д.Даргаева* 211

Цианэтилирование тритерпеноидов фузиданового ряда. *А.Г.Мамаев, Э.Р.Сулейманова, Д.Б.Нусратуллина, Е.В.Салимова, Е.В.Третьякова* 213

Влияние структуры заместителя на взаимодействие изоборнилфенолов с фосфолипидами внутреннего и внешнего слоя биологических мембран. *К.М.Маракулина, Ю.К.Луканина, И.Ю.Чукичева, А.В.Кучин, Л.Н.Шишкина* 215

Влияние способа получения яблочных пектинов на их термодинамичекие свойства. *С.Т. Минзанова, А.Р. Хаматгалимов, Н.А. Чихаздинская, Д.М. Шакирзянова, А.Р. Гатиева, Л.Г. Миронова, А.В. Пашагин, А.Д. Волошина, В.А. Милюков* 217

Липофильные соединения *Acorus calamus. Р.М.Минтагиров, С.А.Коваленко, В.Р.Хабибрахманова, М.А.Сысоева* 219

Особенности формирования адсорбционного слоя гликозидов Quillaja saponaria molina на поверхности хитозана в равновесных и кинетических условиях. *Н.В.Мироненко, С.О.Смусева, В.Ф.Селеменев* 220

Гибридные нанокомпозиционные материалы на основе целлюлозы и гидрогелей с наночастицами серебра и золота, полученные с помощью «зеленого» синтеза. *А.М. Михаилиди, В.Н. Демидов, Н.Е. Котельникова* 222

Особенности биосинтеза растительной клеточной стенки с высоким содержанием целлюлозы. *Н.Е. Мокшина, О.В. Горшков, Т.А. Горшкова* 224

Содержание инулина в одуванчике лекарственном *Taraxacum officinale Wigg*, лопухе большом *Arctium lappa L*, девясиле высоком *Inula helenium L. Д.Д. Насибуллина, В.С. Никитина* 225

Эффективный синтез С(2)-триазол связанных гликозилированных производных природных тритерпеновых кислот. *Д.А.Недопёкина, З.Р.Галимшина, А.Ю.Спивак* 227

Фосфониевые соли на основе R-пулегона и S-карвона. *А.В.Немтарев, М.Э.Шемахина, В.Ф.Миронов* 229

Влияние нанокристаллической целлюлозы на стабильность свойств каучука СКИ-3 и его вулканизата. *О.В.Нестерова, Е.Н.Черезова, М.А.Торлопов, И.С.Мартаков, Е.В.Удоратина* 231

Первый координационный полимер на основе дитерпеноидов. *К.А.Никитина, О.Н.Катаева, В.Л.Мамедова, К.Е.Метлушка, К.А.Ившин, Ю.В.Крупская, Владислав Е.Катаев, О.Г.Синяшин, В.А.Альфонсов* 233

Способ получения и химический состав масла из арбузных семян. *С.Б.Носачев, А.Г.Тырков, А.В.Великородов, В.Б.Ковалев, М.Ю.Пучков* 235

Исследование фитостимулирующих свойств комплексных соединений *Solanum nigrum L. Р.К.Нургазиева, О.В.Астафьева* 237

Синтез и противоопухолевая активность алкенилпроизводных пиридоксина. 238
Р.С.Павельев, М.В.Пугачев, А.А.Зиганшина, В.Е.Щукин, Т.Н.Т.Нгуен, О.В.Бондарь, А.Г.Иксанова, Ю.Г.Штырлин

Фенольные соединения меланина чаги. *А.А.Пермякова, С.А.Коваленко, В.Р.Хабибрахманова, М.А.Сысоева* 240

Влияние нанобиокомпозитов селена и арабиногалактана на жирнокислотный состав фитопатогенной бактерии *Clavibacter michiganensis* ssp. *Sepedonicus*. 241
А.И.Перфильева, О.А.Ножкина, К.А.Кириченко, И.А.Граскова, Б.Г.Сухов

Новые гетероциклы 3,4-дигидропиримидинового типа. *С.В.Пестова, Е.С.Изместьев, С.А.Рубцова, А.В.Кучин* 243

Противогриппозная активность экстрактов некоторых алкалоидсодержащих растений семейства *Fabaceae. П.Р.Петрова, А.В.Ковальская, В.А.Федорова, И.П.Байкова, Е.Г.Галкин, И.П.Цыпышева, В.В.Зарубаев* 245

Включение соединений флавоноидной природы в ß-циклодекстрин. *А.О.Поздеев, А.М.Коротеев, Е.Н.Расадкина, М.П.Коротеев* 247

Влияние тензо-импульсной модуляции на экстракцию луба березы водным раствором щелочи. *Е.О.Попляк, Н.Г.Костюкевич, В.И.Заремба, Д.Н.Ведерников* 249

Изучение химического состава и биологических свойств меланиновых веществ, выделенных из лузги подсолнечника. *Е.А.Прутенская, А.С.Васильев, Э.М.Сульман, И.В.Ущаповский* 250

Исследование мембранотропных свойств синтезированного серосодержащего соединения пинанового ряда. *А.А.Рахматуллина, С.В.Киселев, Л.Е.Никитина, В.А.Старцева, З.Р.Азизова, Р.Г.Тураев, А.В.Халиуллин*а 252

Новые гибридные молекулы с порфириновым и терпенофенольными фрагментами. 254
Т.К.Рочева, Е.В.Буравлёв, Д.В.Белых, И.Ю.Чукичева, А.В.Кучин

Крепкоалкогольные напитки как организованные дисперсные системы. 256
И.С.Рыжкина, И.С.Докучаева, А.И.Коновалов

Сравнительное изучение самоорганизации и свойств водных дисперсных систем на основе янтарной и лимонной кислот в интервале низких концентраций. 258
И.С.Рыжкина, С.Ю.Сергеева, Л.Р.Сабирзянова, Л.И.Муртазина

Изучение межмолекулярных взаимодействий диборнола методом ЯМР ^{1}Н.
Р.А.Садыков, Г. Д.Сафина, А.В.Кучин 260

Синтез и антибактериальная активность четвертичных аммониевых солей на основе производных 3-гидроксипиридина. *С.В.Сапожников, Н.В.Штырлин, Л.Е.Калугин, Р.М.Вафина, Е.В.Никитина, Е.С.Крылова, А.Г.Иксанова, Ю.Г.Штырлин* 262

Состав липофильных соединений корневищ с корнями. *Valeriana officinalis.* 264
М.А.Сарапкина, В.Р.Хабибрахманова, М.А.Сысоева

Тезиокристаллографический анализ вытяжек древесных растений. *А.С.Сарсацкая* 265

Физико-химические свойства и токсичность наночастиц серебра, полученных с использованием восстановителей растительного происхождения. *И.А.Свиридова, Ю.А.Шевцова, А.О.Старухина, Д.В.Осьмакова, О.В.Верле, Е.В.Перевалова, В.Г.Зайцев* 266

Накопление и трансформация растительных БАВ как реакция на стрессовые воздействия. *С.Б.Селянина, М.В.Труфанова, О.Н.Ярыгина, А.С.Орлов, И.Н.Зубов* 268

Установление состава фенольных соединений шрота гриба Inonotus obliquus. К.О.Сидорова, Г.И.Кыямова, В.Р.Хабибрахманова, М.А.Сысоева 269

Региоселективность нитрозирования изомерных моногалогенарилциклопропанов. *А.С.Смирнов, О.Б.Бондаренко, Н.В.Зык* 270

Фитохимический состав и биологическая активность извлечений из девясила германского и девясила британского. *А.О.Старухина, Д.В.Осьмакова, В.В.Арутюнова, З.Н.Загребина, О.В.Верле, И.А.Свиридова, Ю.А.Шевцова, В.Г.Зайцев* 271

Использование метода количественного анализа многокомпонентной системы для определения стероидных компонентов растений *P. Ginseng* и *T. Terrestris. Е.А.Стекольщикова, Б.А.Сарвин, А.Н.Ставрианиди, А.В.Аксенов, В.Ф. Таранченко* 272

Исследование антиоксидантных свойств комплексных соединений листьев паслена черного. *Д.С.Стеценко, О.В.Астафьева* 274

Синтез и антимикробная активность N-ацетилглюкозаминидов аллобетулина и дигидробетулина. *И.Ю.Стробыкина, Б.Ф.Гарифуллин, А.Д.Волошина, А.С.Стробыкина, В.Е.Катаев* 276

Оценка антирадикальной активности комплексов дигидрокверцетина с использованием ДФПГ. *Е.В.Столповская, Н.Н.Трофимова, В.А.Бабкин* 278

Мезопористый аморфный углерод, полученный пиролизом нанокристаллической целлюлозы. *О.В.Суров, М.И.Воронова, А.С.Краев, А.Г.Захаров* 280

Синтез 3-арил-4,5-дибромизоксазолов и изучение их превращений в реакциях кросс-сочетания. *И.А.Тарасов, А.И.Комаров, О.Б.Бондаренко, Н.В.Зык* 282

Синтез 3-[4-(диалкил(диарил)фосфорил)-4-метил-2-оксопентил]-3-оксииндолин-2-онов – фосфорсодержащих аналогов конволютамидинов. *Д.А.Татаринов, В.И.Осипова, А.В.Богданов, В.Ф.Миронов* 283

Морфология, свойства, применение природного полимера – полилактида. *Ю.В.Тертышная, Л.С.Шибряева, Н.С.Левина, И.А.Бидей* 284

Исследование витаминов в лекарственном сырье из листьев левзеи сафлоровидной фармакопейными методами. *Н.П. Тимофеев* 286

Химический состав и активность экдистероидов левзеи сафлоровидной из подземных и надземных частей: мини-обзор. *Н.П. Тимофеев* 288

О вариабельности компонентного состава экстрактов из корней левзеи сафлоровидной с корневищами. *Н.П.Тимофеев, В.В. Пунегов* 290

Одностадийный метод синтеза хиральных аммониевых солей дитиофосфорных кислот на основе монотерпенолов. *И.Д.Тимушев, Т.Г.Белов, И.С.Низамов, Э.С.Батыева* 292

Получение экстракта из травы фенхеля обыкновенного. *Е.В.Тихонова, Г.А.Панкратова, Н.И.Алмакаева, Е.В.Семенова* 293

Реакция кросс-цикломагнирования 1,2-диенов в стереоселективном синтезе мурикадиенина. *Р.А.Туктарова, В.А.Дьяконов, С.Р.Ишмухаметова, У.М.Джемилев* 294

Нетривиальная кислотная трансформация ментеновых сульфоксидов в насыщенные сульфоны. *В.С.Тухватшин, И.В.Вакулин, М.П.Яковлева, Г.Ю.Ишмуратов, Р.Ф.Талипов* 296

Получение наноцеллюлозы с использованием экструзионного оборудования. *К.С.Фадеева, О.К.Нугманов, Т.Р.,Дебердеев, И.Д.Яковлев, А.А.Момзяков, Р.Я.Дебердеев* 297

Использование ультразвукового метода обработки лекарственного сырья при получении и исследовании экстрактов из березовых почек. *Д.И.Фахрутдинова, О.Ю.Кузнецова, Е.Г.Горелова, Р.З.Гильманов* 299

Пренилирование фенолов как способ получения аналогов природных хроманов. *И.В.Федорова, И.Ю.Чукичева, А.А.Королева, Н.А.Низовцев, А.В.Кучин* 301

Получение водного экстракта из шрота корня солодки и исследование его влияния на рост *Saccharomyces cerevisiae. Л.Р.Хабибуллина, Л.З.Салахутдинова, В.Р.Хабибрахманова, М.А.Сысоева* 302

Конъюгаты природных хлоринов и изоборнилфенолов с различной длиной спейсера между хлориновым и терпенофенольным фрагментом: синтез и оценка антиоксидантной активности. *И.С.Худяева, Д.В.Белых, О.Г.Шевченко, О.В.Щукина, Е.В.Буравлёв, И.Ю.Чукичева, А.В.Кучин* 303

Взаимодействие метил 2-метилиден-3-оксолуп-20(29)-ен-28-оата с трифлатом трифенилфосфония. *О.В.Цепаева, А.В.Немтарев, В.Ф.Миронов* 305

Изоксазолидиновые производные лаппаконитина. *Е.М.Цырлина, З.Р.Харисова, Т.М.Габбасов, Л.В.Спирихин, М.С.Юнусов* 307

Полисахаридный состав и текстурные свойства яблок зимних сортов. *С.В.Шаньгина, О.А.Патова, Т.И.Челпанова* 308

Структурно-химическая характеристика водоэкстрагируемых полисахаридов древесной зелени ели обыкновенной *Picea abies*. *Е.Г.Шахматов, Е.Н.Макарова* 309

Исследование гепатопротекторной активности бетулина и его дериватов для возможного применения в ветеринарии. *А.А.Шрайнер, О.А.Сунцова, С.Б.Лыско, И.В.Кулаков*

Аммониевые соли бис(дитиофосфоновых) и тетракис(дитиофосфоновых) кислот на основе природных азотистых гетероциклических соединений. *Г.Г.Шуматбаев, О.В.Шильникова, А.А.Яковлев, И.С.Низамов* 313

Новые биологически активные изоборнилфенолы, содержащие атомы серы. *О.В.Щукина, И.Ю.Чукичева, О.Г.Шевченко, А.В.Кучин* 315

Синтез ионных гибридных биологически активных соединений на основе α-токоферола и дигидрокверцетина. *Ю.В.Юшкова, Т.С.Фролова, О.И.Синицина, Н.В.Мамонтова, Е.И.Черняк, С.В.Морозов, И.А.Григорьев* 317

Технология получения высококачественной целлюлозы из котонированного льна. *И.Д.Яковлев, С.М.Киченин, О.К.Нугманов, Р.Я.Дебердеев* 319

Термический распад 2,2'-азобис(2-метилпропионамидин)дигидрохлорида в водном растворе 1,4-диоксана. *Л.Р.Якупова, Д.И.Сафарова, Э.И.Мурзагулова, Р.Л.Сафиуллин* 321

Молекулярное комплексообразование глицирама с холестерином. *Л.А.Яковишин, В.И.Гришковец, Е.Н.Корж* 323

Выделение инулина из растительного сырья с использованием ультразвука. *Л.Х.Янгазина, В.С.Никитина* 325

Исследование целлюлозы из амаранта методом ИК-фурье спектроскопии *М.С.Вершинин, М.Р.Гараева* 327

Межмолекулярные взаимодействия сульфатированных галактанов с желатиной по данным ик-спектроскопии и молекулярного докинга. *А.М. Никифорова, Д.А. Файзуллин, Ю.Ф.Зуев, С.Р.Деркач, О.Н.Макшакова* 329

Влияние кормовой добавки из древесной зелени пихты. на качество мяса. *Т.В.Хуршкайнен, Н.Н.Скрипова, Н.Н.Никонова* 330

Антимикробный эффект экстрактов *Thymus Capitatus* и *Solenostemma Argel* в отношении бактериальной микрофлоры дыхательных путей. *Г.О.О.Хассан, Н.С.Карамова* 332

ИНФОРМАЦИЯ СПОНСОРОВ 334

ОГЛАВЛЕНИЕ 340

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ 354

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

А
Агафонова И.Г. 48
Азизова З.Р. 225
Аксенов А.В. 120, 168, 203, 272
Аксенова Ю.Б. 120, 203
Александрова Г.П. 122, 124
Алешкин В.А. 205
Алиханова О.Л. 92
Алмакаева Н.И. 293
Альсик С. 83, 100
Альфонсов В.А. 233
Аминина Н.М. 126
Аминова А.А. 128
Анастюк С.Д. 22
Андреева О.В. 33, 130, 148
Андреянов Ф.А. 108
Аникина Л.В. 89
Ануфриев В.Ф. 48
Арефьева О.Д. 174
Артемкина Н.А. 132
Артемова Н.П. 97
Арутюнова В.В. 271
Архипова Д.М. 68
Архипова Н.С. 166
Астафьева О.В. 237, 274
Афанасьев С.С. 205
Афинеевский А.В. 144
Ахмедова Г.Р. 134

Б
Бабкин В.А. 150, 278
Байкова И.П. 245
Балтина Л.А. 24, 136
Балтина Л.А. (мл.) 24, 136
Банина О.А. 26
Баринова Л.С. 161
Батыева Э.С. 292
Бачурин С.О. 2
Беленок М.Г. 142
Белов Т.Г. 292
Белокозова К.В. 22
Белых Д.В. 209, 254, 303
Бельская О.Б. 102
Бецина С.А. 185
Бидей И.А. 284
Билан М.И. 12
Биркемайер К. 207
Бобровская С.А. 145
Богданов А.В. 283
Бондаренко О.Б. 270, 282
Бондарь О.В. 238
Борисевич С.С. 111
Бородина Е.Ю. 12
Буравлёв Е.В. 109, 137, 254, 303

В
Вакулин И.В. 296
Василевский С.В. 120, 168, 203
Васильев А.В. 28
Васильев А.С. 85, 250
Васильева Е.А. 70
Васипов В.В. 139
Вафина Р.М. 262
Вахитова Ю.В. 190
Ведерников Д.Н. 141, 249
Великородов А.В. 235
Верле О.В. 266, 271
Вершилов С.В. 182
Вершинин М.С. 327
Виноградова В.И. 190
Виссенберг К. 83, 100
Витязев Ф.В. 78, 88
Вишневская Т.И. 126
Володько А.В. 95
Волошина А.Д. 142, 217, 276
Воронова М.И. 144, 280
Ворошилова А.В. 145
Выштакалюк А.Б. 68

Г
Габбасов Т.М. 307
Габдрахманова С.Ф. 136
Гайфуллина И.З. 29
Галайко Н.В. 31
Галимшина З.Р. 227
Галкин Е.Г. 245
Гарабаджиу А.В. 5
Гараева М.Р. 327
Гарафутдинов Р.Р. 192
Гарипова Г.К. 147
Гарифуллин Б.Ф. 33, 130, 148, 276
Гатиева А.Р. 217
Гильманов Р.З. 299
Глазунов В.П. 6, 59
Глушков В.А.43
Гобова А.Е. 83
Гоготов А.Ф. 150
Гоготова К.Ю. 150
Годовиков И.А. 197
Головченко В.В. 35, 78
Горбунов И.С. 139
Гордина Е.Н. 37

Горелова Е.Г. 299
Горшков О.В. 224
Горшкова Т.А. 29, 57, 66, 80, 87, 224
Граскова И.А. 241
Грачев А.Н. 57
Гребёнкина О.Н. 15, 39, 152
Григорьев И. А. 317
Гришко В.В. 31, 53
Гришковец В.И. 323
Губайдуллин Р.Р. 154
Гумерова С.К. 163, 156
Гурьева Я.А. 158
Гусаков А.В. 46
Гырдымова Ю.В. 15
Гюнтер Е.А. 41

Д

Давыдова В.Н. 6
Данилова А.А. 159
Даргаева Т.Д. 211
Даровских А.В. 161
Дворникова И.А. 109
Дебердеев Р.Я. 72, 297, 319
Дебердеев Т.Р. 187, 297
Дейнека В.И. 96
Демидов В.Н. 222
Демин В.А. 152
Денисенко О.Н. 128
Денисов М.С. 43
Деркач С.Р. 61, 329
Джаббарова Э.М. 163
Джемилев У.М. 3, 294
Джемилева Л.У. 3
Димухаметов М.Н. 164
Дмитренок А.С. 12
Дмитренок П.С. 48
Добрынин А.Б. 45
Докучаева И.С. 256
Долгопятова Н.В. 61
Доценко А.С. 46
Дубовицкий С.Н. 192
Дьяконов В.А. 3, 294

Е

Елагина Д.С. 166
Епур Н.В. 126
Ермак И.М. 6, 59, 70, 95
Ермакова С.П. 49, 63

Ж

Жестовская Е.С. 120, 168
Жидова А.С. 169
Жусупова А.И. 171
Жусупова Г.Е. 171

З

Заварзин И.В. 197, 199
Заварзина А.Г. 112
Загоскина Н.В. 177
Загребина З.Н. 271
Зайнуллина Л.Ф. 190
Зайцев В.Г. 271, 266
Закирова А.Е. 48
Залевская О.А. 158
Зарембо В.И. 249
Зарубаев В.В. 24, 111, 245
Зарудий Ф.А. 136
Захаров А.Г. 144, 280
Звягинцева Т.Н. 49, 63
Землякова Е.О. 172
Земнухова Л.А. 174
Зефиров Н.С. 104
Зиганшина А.А. 238
Злобин А.А. 37
Злотин С.Г. 8
Зобов В.В. 142
Зубарева Н.Д. 175, 197
Зубов И.Н. 76, 268
Зубова М.Ю. 177
Зуев Ю.Ф. 66, 329
Зык Н.В. 270, 282
Зыкова И.Д. 179

И

Ибрагимов А.А. 180, 181
Иванникова С.И. 63
Иванова В.А. 182
Ившин К.А. 233
Игамбердиева П.К. 180, 181
Изатуллаев Е.А. 171
Изместьев Е.С. 15, 39, 130, 243
Иксанова А.Г. 238, 262
Ильченко Н.О. 98
Имаев М.Ф. 192
Имбс Т.И. 49
Ишмуратов Г.Ю. 50, 296
Ишмуратова Н.М. 50
Ишмухаметова С.Р. 294

К

Каверин Д.А. 112
Калимуллина Г.З. 192
Калмыкова Е.Н. 184
Калугин Л.Е. 262
Камытбекова К.Ж. 171
Каницкая Л.В. 150

Карамова Н.С. 156, 163, 332
Караулова Е.П. 126
Карпушина А.Н. 185
Касьянов С.П. 159
Катаев В.Е. 9, 33, 45, 114, 130, 142, 148, 276
Катаев В.Е. 233
Катаева О.Н. 233
Кириченко К.А. 241
Киселев С.В. 252
Кислый В.П. 108
Киченин С.М. 187, 319
Клабуновский Е.И. 175
Клеменкова З.С.197
Клименко И.В. 51, 189
Клименко Н.С. 83
Клочков С.Г. 89
Ковалев В.Б. 235
Коваленко С.А. 219, 240
Ковальская А.В. 111, 190, 254
Ковехова А.В. 174
Козлова Л.В. 57
Козлова С.К. 185
Колотыркина Н.Г. 199
Комаров А.И. 282
Комиссарова Н.Г. 192
Кондратенко Р.М. 136
Коновалов А.И. 256
Коновалова И.Н. 61
Конышева А.В. 31, 53
Конюшкин Л.Д. 90
Копытько Я.Ф. 194
Корж Е.Н. 323
Королева А.А. 301
Коротеев А.М. 247
Коротеев М.П. 247
Корсун В.Ф. 205
Костюкевич Н.Г. 249
Костыро В.В. 55
Костыро Я.А. 55
Котельникова Н.Е. 222
Кравченко А.О. 59
Кравченко М.А. 33, 130, 148
Краев А.С. 144, 280
Крачковский Н.С. 65
Краюшкина А.В. 68
Кривонос О.И. 102
Крупская Ю.В. 233
Крылова Е.С. 262
Крымская Ю.В. 98
Кубик О.С. 112
Кузнецова О.В.120, 203
Кузнецова О.Ю. 299
Кулаков И.В. 311
Кулик Н.В. 142
Кульченко Я.Ю. 196
Курилов Д.В. 175, 197, 199
Кустов Л.М. 175
Кутакова Н.А. 201
Кучеренко А.С. 8
Кучин А.В. 11, 15, 26, 39, 98, 109, 137, 152, 215, 243, 254, 260, 301, 303, 315
Кучина Ю.А. 61
Кыямова Г.И. 269

Л

Лапко И.В. 120, 203
Лаптинская Т.В. 80
Латышев Н.А. 159
Лахтин В.М. 205
Лахтин М.В. 205
Левина Н.С. 284
Лезина О.М. 15, 39, 152
Лемешева В.С. 207
Лесничая М.В. 122
Литвинец С.Г. 37
Лобанов А.В. 51, 189
Лобов А.Н. 111, 190
Лопухова Н.В. 209
Лубсандоржиева П.Б. 211
Луканина Ю.К. 215
Лыско С.Б. 311
Ляшенко С.С. 128

М

Макара Н.С. 136
Макаров А.А. 57
Макарова Е.Н. 309
Максименко А.С. 108
Макшакова О.Н. 66, 329
Малков А.В. 201
Малышев О.Р. 199
Маляренко О.С. 63
Мамаев А.Г. 213
Мамедова В.Л. 233
Мамонтова Н.В. 317
Маракулина К.М. 215
Марков П.А. 65
Мартаков И.С. 106, 231
Мартинсон Е.А. 37, 41, 65
Маханьков В.В. 48
Медведев С.С. 83
Мелехин А.К. 15, 41
Мельничук М.Д. 85
Метлушка К.Е. 233

Микшина П.В. 29, 66, 80, 87
Милюков В.А. 68, 217
Минзанова С.Т. 68, 217
Минтагиров Р.М. 219
Мироненко Н.В. 220
Миронов В.Ф. 68, 164, 229, 283, 305
Миронова Л.Г. 68, 217
Михаилиди А.М. 222
Михайлов Ю.М. 161
Мищенко Н.П. 6, 70
Мокшина Н.Е. 224
Момзяков А.А. 297
Морозов С.В. 317
Мурзагулова Э.И. 321
Муртазина Л.И. 258
Мясникова О.В. 185

Н

Назаров А.В. 31
Назаров О.М. 180, 181
Насибуллина Д.Д. 225
Нгуен Т.Н.Т. 238
Небогатиков В.О. 31, 53
Недопёкина Д.А. 227
Немтарев А.В. 68, 229, 305
Нестерова О.В. 231
Низамов И.С. 134, 292, 313
Низовцев Н.А. 301
Никитина В.С. 225, 325
Никитина Е.В. 262
Никитина К.А. 233
Никитина Л.Е. 97, 252
Никифорова А.М. 329
Никонова Н.Н. 330
Нифантьев Н.Э. 12
Новиков В.Ю. 61
Ножкина О.А. 241
Носачев С.Б. 235
Нугманов О.К. 72, 187, 297, 319
Нургазиева Р.К. 237
Нусратуллина Д.Б. 213

О

Облучинская Е.Д. 74
Орлов А.В. 192
Орлов А.С. 76, 268
Оршанская Я.Р. 111
Осипов В.И. 177
Осипова В.И. 283
Остроухова Л.А. 150
Осьмакова Д.В. 266, 271

П

Павлогорадская Л.В. 43
Падерин Н.М. 77, 88
Панкратова Г.А. 293
Пастухов А.В. 112
Патова О.А. 78, 308
Патрушева О.В. 169
Пашагин А.В. 217
Перевалова Е.В. 266
Переверзева Е.А. 185
Пермякова А.А. 240
Персон С. 100
Перфильева А.И. 241
Пестерева А.Р. 169
Пестов А.В. 172
Пестова С.В. 15, 243
Петрова А.А. 66, 80
Петрова П.Р. 111, 190, 245
Племенков В.В. 14
Пожванов Г.А. 83, 100
Поздеев А.О. 247
Положенцева И.А.190
Попейко О.В. 41
Попляк Е.О. 249
Попов С.В. 81
Попова Л.М. 182
Протопопов А.В. 145, 185
Прутенская Е.А. 85, 250
Пунегов В.В. 112, 290
Пухов С.А. 89
Пучков М.Ю. 235
Пушкин С.А. 57

Р

Раисова А.М. 171
Райхштат М.М. 90
Расадкина Е.Н. 247
Рахимова М.А. 161
Рахматуллина А.А. 252
Родин И.А. 168
Рожкова А.М. 46
Романова Л.Б. 161
Рочева Т.К. 254
Рубцова С.А. 15, 39, 98, 152, 243
Рупрехт К. 100
Русак В.В. 199
Рыбченко А.А. 159
Рыжкина И.С. 256, 258

С

Сабирзянова Л.Р. 258
Савельев Н.Ю. 88

Садыков Р.А. 260
Салахутдинов Н.Ф. 17
Салахутдинова Л.З. 302
Салимова Е.В. 213
Салихов Р.З. 134
Самет А.В. 108
Сангива Г.С. 184
Сапожников С.В. 262
Сапожникова Т.А. 136
Сарапкина М.А. 264
Сарвин Б.А. 272
Сарсацкая А.С. 265
Сауткина О.В. 87
Сафарова Д.И. 321
Сафина Г.Д. 260
Сафиуллин Р.Л. 321
Свиридова И.А. 266, 271
Селеменев В.Ф. 220
Селянина С.Б. 76, 268
Семаков А.В. 89
Семенов В.В. 90,108
Семенова Е.В. 293
Семенова М.Н. 90, 108
Сербин А.В. 92
Сергеева С.Ю. 258
Сидорова К.О. 269
Сильченко А.С. 49
Сильянова Е.А. 108
Сингизова В.Х. 192
Синицын А.П. 46
Синицина О.И. 317
Синяшин О.Г. 68, 233
Ситников П.А. 106
Скрипова Н.Н. 330
Смирнов А.С. 270
Смирнов В.В. 94
Смусева С.О. 220
Содикова Д. 180
Сорокина И.В. 95
Сосонюк С.Е. 104
Спивак А.Ю. 154, 227
Спирихин Л.В. 307
Ставрианиди А.Н. 272
Старухина А.О. 266, 271
Старцева В.А. 97, 252
Стахеев А.Ю. 175
Стекольщикова Е.А. 203, 272
Стеценко Д.С. 274
Столповская Е.В. 278
Стробыкина А.С. 142, 276
Стробыкина И.Ю. 33, 45, 114, 142, 148, 276
Судариков Д.В. 15, 26, 39, 98
Сульман М.Г. 85
Сульман Э.М. 250
Сунцова О.А. 311
Суров О.В. 144, 280
Суслов Д.В. 100
Сухов Б.Г. 122, 124, 241
Сысоева М.А. 147, 219, 240, 264, 269, 302
Сулейманова Э.Р. 213

Т

Талипов Р.Ф. 296
Таранченко В.Ф.120, 168, 203, 272
Тарасов И.А. 282
Тараховская Е.Р. 207
Тарбеева Д.В. 70
Татаринов Д.А. 164, 283
Татаринцева В.Г. 201
Терехова Е.Н. 102
Тертышная Ю.В. 284
Тибехабва Р.Р. 184
Тимофеев Н.П. 286, 288, 290
Тимушев И.Д. 292
Тиранен Л.С. 179
Тихонова Е.В. 293
Толмачева И.А. 31, 53
Толстиков Г.А. 50
Толстикова Т.Г. 95
Торлопов М.А. 106, 231
Третьякова Е.В. 213
Трибулович В.Г. 5
Трофимов Б.А. 122, 124
Трофимова Н.Н. 278
Труфанова М.В. 76, 268
Туктарова Р.А. 294
Тулаева Л.А. 209
Тураев Р.Г. 252
Тутушкина А.В. 104
Тухватшин В.С. 296
Тырков А.Г. 235

У

Удоратина Е.В. 106, 231
Усов А.И. 12, 19
Усольцева Р.В. 63
Устюжанина Н.Е. 12
Ущаповский И.В.250

Ф

Фадеева К.С. 187, 297
Файзуллин А.М. 329
Файрушина А.И. 24
Фахрутдинова Д.И. 299
Федореев С.А. 49

Федорова В.А. 111, 245
Федорова И.В. 301
Федюнина И.В. 97
Ферни А. 83, 100
Фоминых Т.А. 185
Фролова Л.Л. 26
Фролова Т.С. 317

Х

Хабибрахманова В.Р. 147, 156, 163, 219, 240, 264, 269, 302
Хабибуллина Л.Р. 302
Хазраткулова И. 181
Халиуллина А.В. 252
Хаматгалимов А.Р. 217
Хамова К.А. 141
Харисова З.Р. 307
Хасан Г.О.О. 156, 332
Хисамутдинова Р.Ю. 136
Холомейдик А.Н. 174
Хохлов С.Ю. 139
Храмова Д.С. 81
Худяева И.С. 303
Хурсан С.Л. 118
Хуршкайнен Т.В. 330

Ц

Цветкова Е.А. 12
Цепаева О.В. 305
Цыганов Д.В. 90
Цыпышев Д.О. 111
Цыпышева И.П. 111, 190, 245
Цырлина Е.М. 307
Цырульникова А.С. 182

Ч

Челпанова Т.И. 308
Черезова Е.Н. 231
Черникова И.Б. 118
Чернышева Н.Б. 108
Черняк Е.И. 317
Чихаздинская Н.А. 217
Чукичева И.Ю. 109, 137, 215, 254, 301, 303, 315
Чупахин Е.Г. 139

Ш

Шабанов Г.А. 159
Шабиева Э.Р. 136
Шаварда А.Л. 83
Шакирзянова Д.М. 217
Шамрикова Е.В. 112
Шаньгина С.В. 308
Шарипова Р.Р. 33, 114, 130, 148
Шахматов Е.Г. 309
Шашков А.С. 12, 29
Шевцова Ю.А. 266, 271
Шевченко О.Г. 116, 137, 303, 315
Шемахина М.Э. 229
Шемякина Д.А. 43
Шибряева Л.С. 284
Шильникова О.В. 134, 313
Шитикова О.В. 192
Шишкина Л.Н. 215
Шлеина А.Н. 145, 185
Шпигун О.А. 168
Шрайнер А.А. 311
Штырлин Н.В. 262
Штырлин Ю.Г. 238, 262
Шульгина Л.В. 159
Шуматбаев Г.Г. 313
Шушляев Р.В. 68

Щ

Щербаков А.М. 197
Щукин В.Е. 238
Щукина О.В. 109, 303, 315

Ю

Юнусов М.С. 118, 128, 192, 307
Юнусова С.Г. 128
Юшкова Ю.В. 317

Я

Яковишин Л.А. 323
Яковлев А.А. 313
Яковлев И.Д. 297, 319
Яковлева М.П. 50, 296
Якупова Л.Р. 321
Янгазина Л.Х. 325
Ярмухаметова Д.С. 154
Яровая О.И. 17
Ярыгина О.Н. 76, 268

B

Blaskovich M. 90

C

Cooper M. 90

E

Elliott A. 90

H

Hansford K. 90

Z

Zuegg J. 90

ISBN 978-5-9500371-0-8

Конференция проходит при поддержке:

РФФИ

ФАНО России
ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО
НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

ЛАБ Инструментс

АНАЛИТ

DONAU LAB MOSCOW

Информационная поддержка:

НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЖУРНАЛ
РАЗРАБОТКА И РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Новости GMP