



28 апреля 2017 года ушёл из жизни выдающийся российский химик-органик, учёный с мировым именем, основатель школы медицинской химии в России, заведующий кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ, научный руководитель Института физиологически активных веществ РАН, академик РАН, профессор, бессменный Президент МОБИ-Хим

Николай Серафимович Зефирова

Выдающиеся работы Николая Серафимовича в области органической, медицинской и математической химии внесли огромный вклад в мировую науку и получили широкую известность, его имя носят новые реагенты и методы, под его руководством созданы новые классы физиологически активных веществ. Николаем Серафимовичем опубликовано более 1500 статей, подготовлена блистательная плеяда учёных, работающих в российских и зарубежных университетах. В течение многих лет Николай Серафимович был самым цитируемым российским химиком-органиком. Он являлся членом Международной академии математической химии и многих научных обществ. За свои заслуги Николай Серафимович награждён орденами и медалями Российской Федерации.

МОБИ-ХимФарма2017 пройдёт в Память о нашем Выдающемся Президенте.

Сборник тезисов докладов Третьего Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике 2017 / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – М. : «Перо», 2017. – 140 с.

ISBN 978-5-906961-26-6

Медицинская химия представляет собой интенсивно развивающуюся химическую дисциплину, достижения которой используются всеми ведущими мировыми фармацевтическими компаниями в создании современных лекарств. В 2011 г. специальность «02.00.16 – медицинская химия» внесена в реестр Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Минобрнауки РФ в качестве специальности для защиты диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук. Диссертационный совет Д 501.001.69 при МГУ имени М.В. Ломоносова под руководством академика Н.С. Зефирова провёл присуждение первых учёных степеней по специальности 02.00.16. Одной из основных концепций медицинской химии является ориентированность на биологическую мишень (фермент, рецептор, ионный канал, ДНК, РНК) и исследование тех молекулярных механизмов, которые запускает через эту мишень биологически активное вещество или лекарство, и которые в конечном итоге через сложную цепь биохимических процессов и сигнальных путей приводят к физиологическому отклику организма. С целью обсуждения актуальных проблем современной медицинской химии, привлечения профессионалов из областей органической и биологической химии для участия в реализации drug discovery проектов, формирования молодого поколения исследователей в области медицинской химии в РФ, установления устойчивых кооперационных связей кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова на регулярной основе проводит симпозиумы серии МОБИ www.mobi-chem.org.

В настоящем Сборнике представлены результаты, полученные научными коллективами в последние годы и относящиеся к тематике МОБИ-ХимФарма2017.

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

Издательство «Перо»
109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29–33, стр. 27, ком. 105
Тел.: (495) 973–72–28, 665–34–36
Подписано в печать 02.05.2017. Формат 60×90/16.
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 8,75. Тираж 170 экз. Заказ 298.
Отпечатано в ООО «Издательство «Перо»

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

БЕЛКОВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ОКСИДАЗЫ D-АМИНОКИСЛОТ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СТАБИЛЬНОСТИ

Атрошенко Д.Л.^{1,2}, Карнаухов В.К.¹, Савин С.С.^{1,2}, Тишков В.И.^{1,2,3}

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

²ООО «Инновации и высокие технологии МГУ»

³Институт биохимии им. А.Н. Баха ФИЦ Биотехнологии РАН

Москва, Россия

atrdenis@gmail.com

Ферменты находят все более широкое применение в промышленности. Однако практическое использование биокатализаторов в промышленности часто сопряжено с рядом проблем. В частности, с низкой стабильностью фермента в реакционной среде. Поэтому ферменты, перспективные для использования в промышленной биотехнологии, должны обладать свойствами, обеспечивающими экономическую целесообразность их использования. Одним из таких свойств является операционная стабильность ферментов. Для ферментов операционная стабильность определяется относительной активностью фермента во время его использования.

В нашей лаборатории проводятся исследования взаимосвязи структуры и функции оксидазы D-аминокислот из дрожжей *Trigonopsis variabilis* (TvDAAO), а также получение мутантных форм фермента со свойствами, оптимизированными для использования в промышленной биотехнологии. Наиболее крупномасштабным производством с использованием TvDAAO является процесс получения 7-аминоцефалоспороановой кислоты (7-АПК) из цефалоспорина C. 7-АПК является исходным ядром для синтеза цефалоспоринов различных поколений. В результате реакции, катализируемой TvDAAO, образуется пероксид водорода, который инактивирует фермент. Целью в данной работе было проведение экспериментов по белковой инженерии для получения мутантных форм TvDAAO, устойчивых к действию пероксида водорода.

Известно, что в белках наиболее подвержены окислению остатки метионина и цистеина. Поэтому было решено изучить влияние замен ряда остатков метионина и цистеина на устойчивость к действию пероксида водорода [1]. Был проведен анализ структуры TvDAAO и проведено множественное выравнивание аминокислотных последовательностей оксидаз D-аминокислот из различных источников. В результате были выбраны наиболее перспективные замены. Были получены плазмиды с мутациями в гене *tvdaao*, кодирующими соответствующие аминокислотные замены. Мутантные ферменты были экспрессированы в клетках *E.coli*, выделены в высокоочищенном состоянии и охарактеризованы. В результате были получены мутантные формы TvDAAO с увеличенной стабильностью к действию пероксида водорода по сравнению с TvDAAO дикого типа.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 16-14-00043).

1. Atroshenko D.L., Golubev I.V., Savin S.S., Tishkov V.I. // Moscow Univ. Chem. Bull. 2016. Vol. 71, № 4, P. 243–252.

ЭЛЕКТРОСИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ПОЛИСУЛЬФИДОВ

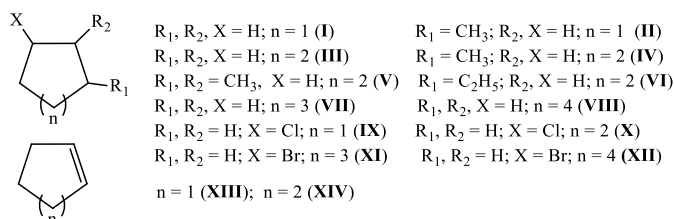
Н.Т. Берберова, Е.В. Шинкарь, И.В. Смолянинов

*Астраханский государственный технический университет
berberova@astu.org*

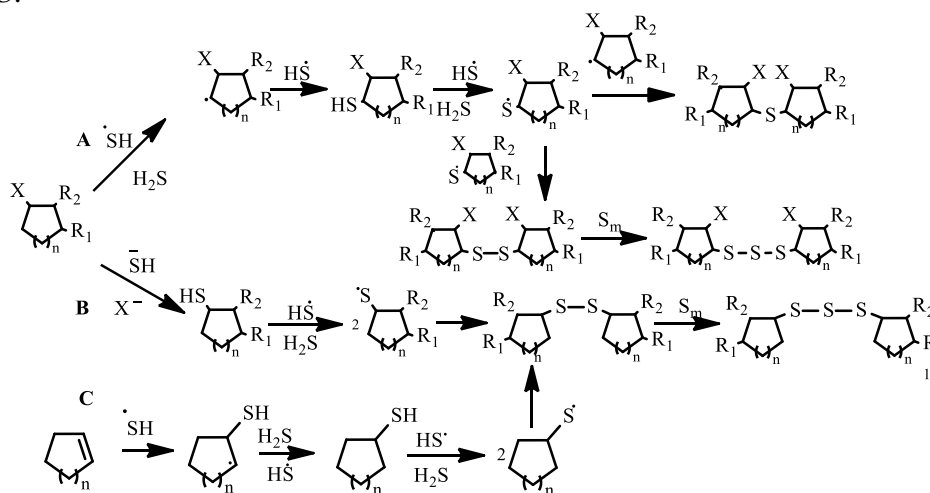
В последнее время полисульфиды (R_2S_n) вызывают повышенный интерес и являются широко востребованными в связи с тем, что в живых организмах они способны выступать в качестве эндогенных источников сероводорода (prodrugs). В фармацевтической промышленности R_2S_n используют в роли потенциальных противогрибковых, антибактериальных и противоопухолевых веществ, их также применяют в качестве регуляторов процесса вулканизации каучука, компонентов смазочных материалов, сульфидирующих агентов в катализе органических реакций и при производстве сероцемента.

Как правило, для получения R_2S_n используют ароматические и алифатические тиолы и различные сульфидирующие агенты (S_nCl_2 , S_2Cl_2 , S_8 , CS_2). В то же время система $H_2S - S_8$ была рассмотрена в качестве основы для синтеза R_2S_n только в условиях термолиты.

В данной работе предложен оригинальный синтетический подход, основанный на проведении реакций сероводорода и серы с циклоалканами **I-VIII**, их галогенпроизводными **IX-XII** и циклоалкенами (**XIII, XIV**) с использованием окислительно-восстановительной активации H_2S и S_8 :



Однореакторный электросинтез биологически активных полисульфидов протекает в зависимости от используемого субстрата по трем возможным направлениям, которые определяются типом реакции – замещение (радикальное **A**, нуклеофильное **B**) или радикальное присоединение **C**:



A: $X = H$ (**I-VIII**); **B:** $X = Cl, Br$ (**IX-XII**); **C:** $n = 1, 2$; $R_1 = R_2 = H$ (**XIII, XIV**)

Предложенные способы отличают мягкие условия (комнатная температура и атмосферное давление) проведения синтеза ввиду предварительной редокс-активации H_2S и S_8 . Варьирование времени электросинтеза, способа активации (анодная и катодная), соотношения реагент:субстрат позволяет регулировать состав продуктов реакции.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант №17-13-01168).

СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: СИНТЕЗ, СОЛЮБИЛИЗАЦИЯ, СРЕДСТВА ДОСТАВКИ, БИОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Д.Б. Березин¹, А.В. Кустов², Д.В. Белых³, Е.А. Венедиктов², О.В. Шухто¹, Е.А. Гарасько⁴

¹ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», НИИ макрогетероциклических соединений, г. Иваново; E-mail: berezin@isuct.ru

² ФГБУН Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, г. Иваново

³ Институт химии ФГБУН Коми НЦ УрО Российской академии наук, г. Сыктывкар

⁴ ФГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия, г. Иваново

Метод антимикробной фотодинамической терапии (ФДТ), обладающий по сравнению с традиционными медикаментозными методами лечения рядом явных преимуществ, таких как низкая инвазивность, локальный терапевтический эффект, высокая вероятность иммунного ответа организма и отсутствие привыкания к препаратам, привлекает к себе пристальное внимание [1-3]. Ключевую роль в фотодинамической триаде «кислород – свет – фотосенсибилизатор» играют именно характеристики последнего, в особенности, интенсивное поглощение ФС в красной области видимого спектра и способность генерировать синглетный кислород, амфифильное поведение молекул, низкая склонность к агрегации, быстрое накопление в клетках-мишенях или на их поверхности, низкая темновая и высокая целевая фототоксичность. В значительной степени этим условиям удовлетворяют ФС второго поколения на основе производных хлорофилла *a* [4].

В нашей работе синтезирован ряд хлоринов с гидрофильными и (или) обладающими антимикробным действием фрагментами [5]. Изучены условия их ассоциации в системах, моделирующих биологическую среду. Обнаружены особенности внедрения соединений в мицеллы неионогенных ПАВ или матрицы биосовместимых полимеров, которые могут рассматриваться, как эффективные средства доставки препаратов к очагу инфекции [6]. Изучены способность ФС к фотоокислению, а также к генерации синглетного кислорода, как ключевой стадии ФДТ [7]. Установлены закономерности антимикробного действия препаратов в отношении грам-положительных и грам-отрицательных бактерий, а также грибов, изучена их цитотоксичность в отношении эритроцитов [8].

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (соглашение № 15-13-00096). Исследование проведено с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ФГБОУ ВО «ИГХТУ».

- [1]. *Bonnett R.* Chemical aspects of photodynamic therapy. London: VHC Publ., 2000. 285 p.
- [2]. *Tsyb A. F., Kaplan M. A., Romanko Yu. S., Popuchiev V. V.* Clinical aspects of photodynamic therapy. Kaluga: Sci. Lit. Edit., 2009. 204 p.
- [3]. *Huang L., Dai T., Hamblin M.R.* / In: Methods in molecular biology. Photodynamic therapy: methods and protocols. Gomer C. J., Ed. New York: Springer, 2010. V. 635, 12, p.p. 155-173.
- [4]. *Brandis A.S., Salomon Y., Schetz A.* / In: Chlorophylls and bacteriochlorophylls: biochemistry, biophysics, functions and application. / Ed. by Grimm B., et. al. Springer: Berlin, 2006, p 461-483.
- [5]. *Belykh D.V., Startseva O.M., Patov S.A.* // Macroheterocycles. 2014. V. 7. N 4. P. 401-413.
- [6]. *Березин Д.Б., Шухто О.В., Солодухин Т.Н., Старцева О.М., Худяева И.С., Белых Д.В., Кустов А.В.* // Коллоидный журнал. 2017 (в печати).
- [7]. *Kustov A.V., Belykh D.V., Startseva O.M., Kruchin S.O., Venediktov E.A., Berezin D.B.* // Pharmaceutica Analytica Acta. 2016. V. 7. N 5. P. 480.
- [8]. *Кустов А.В., Гарасько Е.В., Белых Д.В., Худяева И.С., Старцева О.М., Макаров В.В., Стрельников А.И., Березин Д.Б.* // Успехи соврем. естествознания. 2016. № 12-2. С. 263-268.

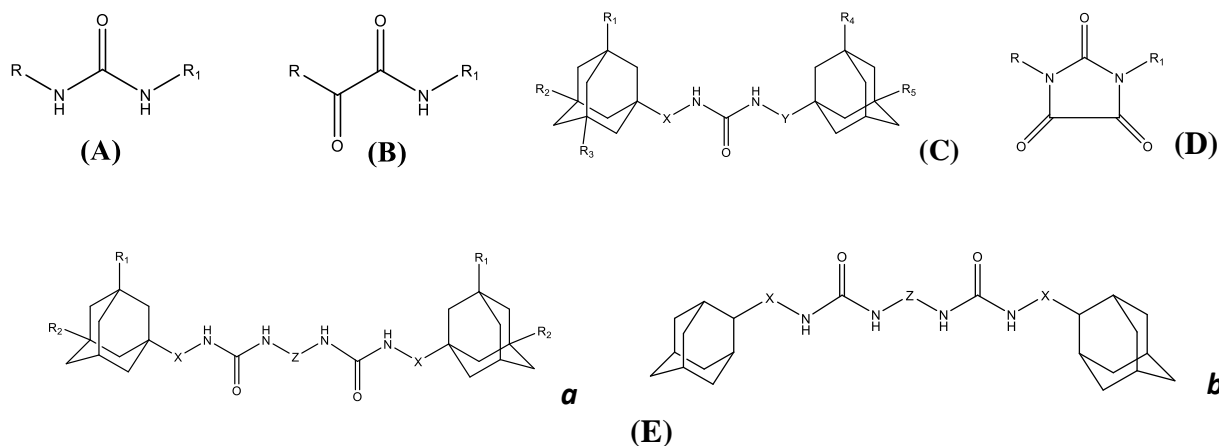
ДИЗАЙН ИНГИБИТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ sEH

Бутов Г.М., Бурмистров В.В.

*Волжский политехнический институт (филиал)
Волгоградского государственного технического университета,
404121, г. Волжский Волгоградской обл., ул. Энгельса, 42а. butov@volpi.ru*

В работе рассмотрены вопросы новых подходов в дизайне инновационных мишень-ориентированных ингибиторов растворимой эпексидгидролазы человека (sEH, E.C. 3.3.2.10.) на основе адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочевинок, превосходящих существующие мировые аналоги по ингибирующей активности, времени удерживания и метаболической стойкости.

Получены ингибиторы с изменённой первичной фармакофорной группой (A), включающей спейсеры между адамантильной R и уреидной группами, донорные, акцепторные и стерически объёмные заместители в адамантильном радикале R (C); ингибиторы с фармакофорной группой другого типа (B и D); ингибиторы с вторичными гетероциклическими фармакофорными группами, а также содержащие вторую защищенную уреидную группу, отделенную от первой различными линкерами Z (Ea-b):



Исследовано влияние структурных факторов первичной фармакофорной группы на ингибиторную активность в отношении растворимых эпексидгидролаз человека (*Human sEH*), мышей (*Mouse sEH*) и крыс (*Rat sEH*). Установлены зависимости структура – ингибиторная активность (IC_{50}).

Найдены структурные факторы, влияющие на такие важные свойства ингибиторов, как растворимость в воде и температура плавления.

Исследована микросомальная устойчивость ингибиторов-лидеров под действием микросом печени (s9) человека и мышей, а также пути их метаболизма. Предложены пути совершенствования структуры ингибиторов с учетом их метаболических превращений.

Разработаны методы синтеза прекурсоров для получения новых ингибиторов: адамантилсодержащих кислот, хлорангидридов, изоцианатов и аминов.

Новые ингибиторы перспективны для лечения ряда социально опасных заболеваний, таких как, туберкулез, гипертония, рак, а также для снижения болевых синдромов.

Ингибирующая активность и микросомальная устойчивость исследовалась в Калифорнийском университете в Девисе (США).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ – Регионы (Грант № 16-43-340116, p_a) и Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания на 2017-2019 гг. (проект 4.7491.2017/БЧ).

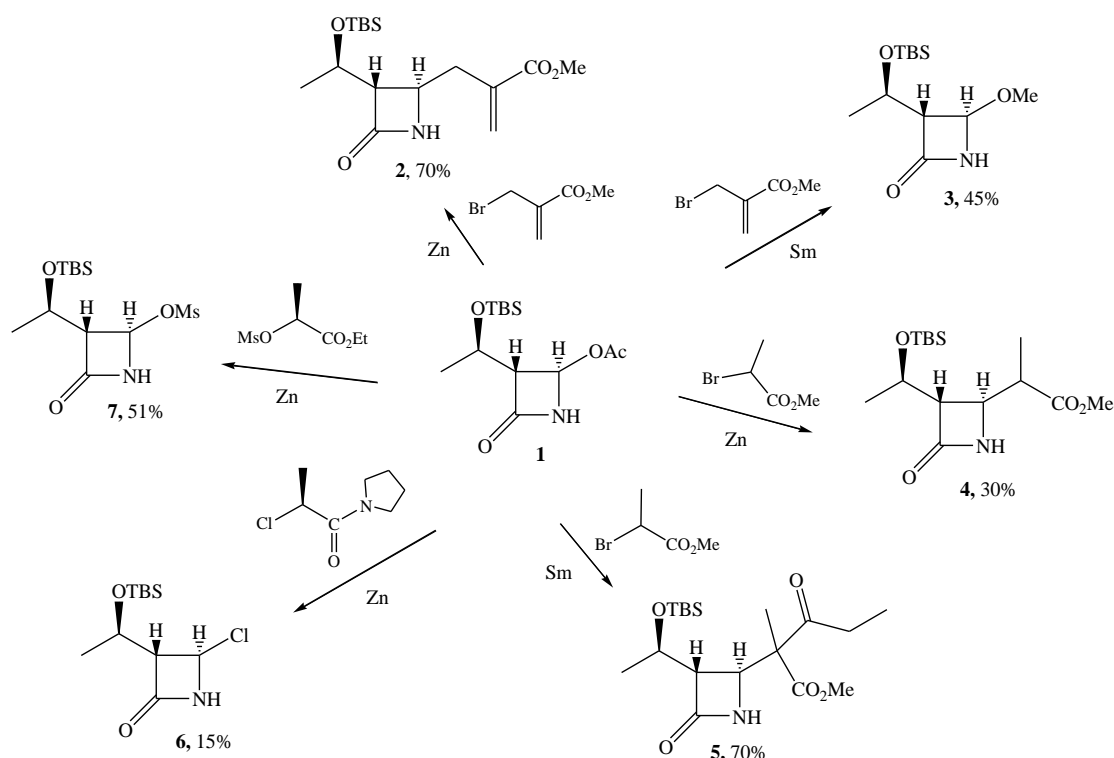
ПРОМОТИРУЕМЫЕ ЦИНКОМ И САМАРИЕМ РЕАКЦИИ РЕФОРМАТСКОГО АЗЕТИДИН-2-ОНА

З.Р. Валиуллина, Л.С. Хасанова, А.В. Арсланов, Н.К. Селезнева, Ф.А. Гималова

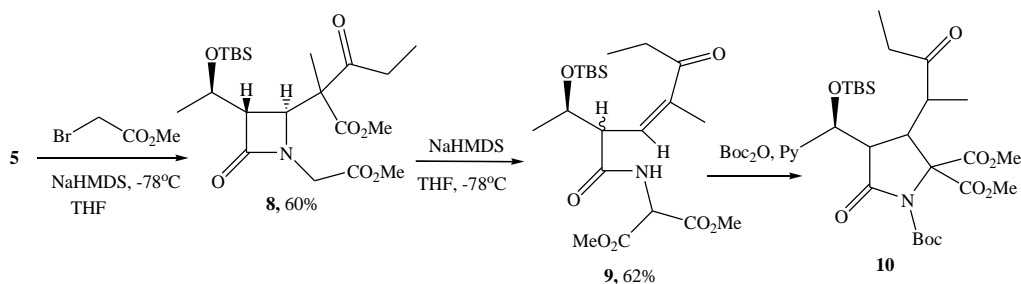
*Уфимский институт химии Российской академии наук
450054, Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: bioereg@anrb.ru*

Антибиотики β -лактамно́го ряда один из наиболее востребованных средств в борьбе с инфекционными заболеваниями [1]. Из-за проблем резистентности к антибиотикам, очевидна необходимость разработки новых структур.

В данной работе с целью выхода к новым структурам изучили Zn-, Sm-промотируемые реакции Реформатского азетидин-2-она **1** с 2-галогенидами и мезилатом производных пропионовой кислоты и акрилатов. Синтезированные азетидин-2-оны **2**, **4**, **5** рассматриваются нами как перспективные прекурсоры в разработке новых подходов к β -лактамам.



В ходе выполнения проекта при попытке внутримолекулярной циклизации производного азетидин-2-она **8** наблюдали необычную фрагментацию с разрывом N^1-C^4 -связи и образованием ациклического амида **9**.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №15-13-00039).

1. Wang F.-D., Lin M.-L., Lee W.-S., Liu C.-Y. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2004, 23, 590.

ТРАНСПОРТНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТИАДИАЗОЛА: РАСТВОРИМОСТЬ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ, ПРОНИЦАЕМОСТЬ

Т.В. Волкова¹, А.Н. Прошин², Г.Л. Перлович¹, И.В. Терехова¹

¹ *Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Россия, 153045 Иваново, ул. Академическая, 1.*

Тел.: +7(4932)351545. E-mail: vtv@isc-ras.ru

² *Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, Россия; 142432, Черноголовка, Северный пр-д, 1*

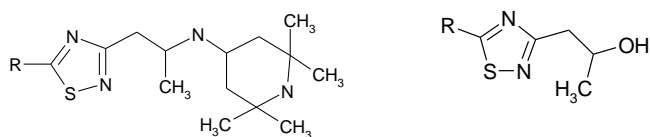
Болезнь Альцгеймера, по мнению ведущих специалистов, рассматривается как одно из наиболее частых заболеваний у лиц пожилого и старческого возрастов и сопоставимо по распространенности с корональными и церебральными инфарктами. В процессе создания новых веществ-нейропротекторов на первый план выступает высокоскоростной скрининг огромного количества структур, проявляющих биологическую активность к рецепторам. При этом, исследование процесса доставки лекарственного препарата к месту действия (транспортные свойства) является важной стадией разработки биодоступных лекарственных соединений. Получение таких скрининговых параметров, как растворимость, распределение и мембранная проницаемость в растворителях, имитирующих биологические среды, составляет существенную часть дизайна потенциального лекарственного вещества.

Известно, что производные 1,2,4-тиадиазола обладают широким спектром биологической активности, в том числе антиоксидантной и нейропротекторной. Для первичной оценки нейропротекторной активности синтезированных соединений часто исследуется влияние веществ на глутамат-индуцированный захват ионов кальция на препаратах синапсом P₂-фракции мозга крыс [1]. В этой связи, оценка способности соединений влиять на кальциевые токи, опосредованные глутаматными рецепторами, позволяет оценить их общий биологический потенциал в качестве возможных нейропротекторов (в случае ингибирования) или стимуляторов когнитивных функций (в случае активации). Разработка эффективных модуляторов когнитивных функций головного мозга на основе производных 1,2,4-тиадиазола и исследование их транспортных характеристик являются актуальными с точки зрения перспективы создания нового класса лекарственных препаратов для терапии болезни Альцгеймера.

Для целого ряда новых гетероциклических производных 1,2,4-тиадиазола (22 соединения) определена растворимость в буферном растворе pH 7.4, моделирующем плазму крови, измерены коэффициенты распределения в системе октанол/буфер pH 7.4 и получены коэффициенты проницаемости через новый барьер Permeapad™, имитирующий липидный слой клеточной мембраны и адаптированный к диффузионной ячейке Франца.

Проанализировано влияние структуры соединения, природы и положения заместителей (R) на величины растворимости, коэффициентов распределения и проницаемости. Полученные в работе

транспортные характеристики для синтезированных соединений, содержащих фрагмент 1,2,4-тиадиазола [2], могут представлять как фундаментальный, так и фармакологический интерес и будут использованы в дальнейшем для создания лекарственных форм на их основе.



Структуры исследуемых соединений

Литература

- [1] Петрова Л.Н., Бачурин С.О. *Бюл. экп. биол. и мед.*, 2006, 142, 7, 51.
[2] Volkova T.V. et al. *Med.Chem.Comm.*, 2017, 8, 162.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект №15-13-10017).

ДИЗАЙН, СИНТЕЗ, ИССЛЕДОВАНИЯ АКТИВНОСТИ РЯДА ИМИДАЗО[2.1-*b*]БЕНЗОТИАЗОЛОВ В КАЧЕСТВЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРОВ

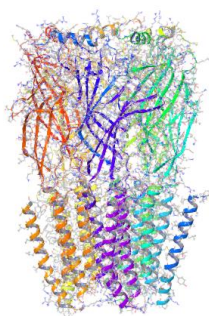
Ю.А. Волкова,¹ Т.А. Тихонова,¹ И.В. Рассохина,¹ В.Б. Цветков,¹ Е.А. Кондрахин,²
Г.И. Ковалев,² И.В. Заварзин¹

¹Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва, Ленинский просп., д.47

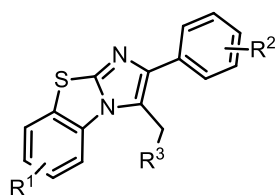
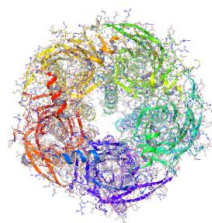
²НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Москва, ул. Балтийская, д.8

Рецепторы γ -аминомасляной кислоты типа А (ГАМК_A) – пентамерные лиганд-зависимые ионные каналы, открывающиеся под действием γ -аминомасляной кислоты. ГАМК_A отвечают за ток ионов хлора через мембраны нервных клеток и относятся к жизненно важным биологическим мишеням, регулирующим ключевые процессы центральной нервной системы и психики человека. Рецепторы ГАМК_A напрямую и опосредованно задействованы в различных заболеваниях ЦНС: депрессии, шизофрении, биполярных расстройствах, бессоннице, эпилепсии, алкоголизме и тд. [1] В связи с чем поиск новых лигандов с ГАМК_A-модулирующей активностью имеет ключевое значение для установления механизмов развития этих заболеваний и для разработки новых поколений анксиолитических, противосудорожных и снотворных лекарственных средств.

В настоящей работе нами был реализован рациональный дизайн новых модуляторов ГАМК_A рецепторов на основе имидазо[2.1-*b*]бензотиазольных производных. Структура имидазо[2.1-*b*]бензотиазольных лигандов была оптимизирована методом молекулярного докинга с учетом их сродства к бензодиазепиновому сайту связывания ГАМК_A рецептора. С помощью тандемной медь-катализируемой *5-exo dig* реакции конденсации ацетиленов с основаниями Шиффа, полученными из 2-аминобензотиазолов и ароматических альдегидов [2], была синтезирована серия предсказанных высокоаффинных лигандов. Оценка сродства синтезированных соединений к ГАМК_A рецептору методом радиолигандного конкурентного связывания показала, что полученные соединения обладают высокой активностью (IC₅₀ 10-320 нМ).

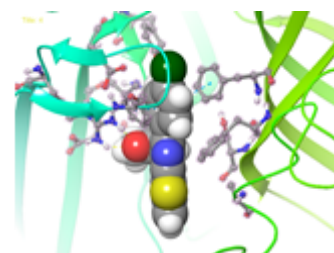


Модель рецептора γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) подтипа А



31 лиганд

R¹ = H, Cl, OMe; R² = H, F, Cl, Br, Me, OMe, NO₂; R³ = CO₂R, CONR₂, CO₂H



R¹ = H; R² = Cl;
R³ = CONMe₂
IC₅₀ = 10 нМ

Литература

- [1] Jacob T. C., Moss S. J., Jurd R. *Nature Rev. Neuroscience*, 2008, **9**, 331.
[2] (a) Rassokhina I. V., Shirinian V. Z., Zavarzin I. V., Gevorgyan V., Volkova Y. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11212. (b) Rassokhina I. V., Volkova Y. A., Kozlov A. S., Scherbakov A. M., Andreeva O. E., Shirinian V. Z., Zavarzin I. V. *Steroids* **2016**, *113*, 29.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНА АЦИКЛИЧЕСКОГО И МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

А.Д. Волошина¹, Н.В. Кулик¹, А.С. Стробыкина¹, Е.С. Крылова¹, В.Э. Семенов¹,
О.А. Ленина¹, В.В. Зобов^{1,2}

¹ФГБУНИ «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук», Казань, Россия

²ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия.

Трудности лечения и профилактики инфекционных заболеваний, обусловленные разнообразием биологических форм возбудителей, постоянным возникновением мультирезистентных форм, появлением новых видов опасных патогенов, определяют актуальность проблемы создания новых противомикробных средств.

Ранее было показано, что производные 1,3-бис(алкил)-6(5)-замещенного урацила, содержащие ониевые группы и триазольные фрагменты в полиметиленовых цепочках, проявляют широкий спектр антимикробной активности, низкую цитотоксичность и умеренную токсичность на млекопитающих [1, 2]. Производные пиримидина обладают разнообразными биологическими свойствами и успешно применяются в медицине в качестве антимикробных, противоопухолевых, противовоспалительных лекарственных средств.

Нами изучена антимикробная активность, механизм действия, цитотоксичность и острая токсичность на млекопитающих новых производных конденсированных урацилов, а именно несущих ониевые группировки в составе алкильных цепочек 1,3-бис(алкил)-хиназолин-2,4-дионов ациклического и макроциклического строения. Исследованные соединения протестированы на антимикробную активность по отношению к ряду грамположительных и грамотрицательных бактерий и некоторых культур грибов. Установлено, что основным структурным фактором, влияющим на антимикробную активность соединений, является природа алкильных радикалов в составе ониевой группы.

Минимальные ингибирующие концентрации наиболее активных соединений по отношению к грамположительным бактериям (*Staphylococcus aureus* 209P, *Bacillus cereus* 8035, *Enterococcus faecalis* 8043) составляют 0.2-8.0 мг/л, в отношении грамотрицательных бактерий наблюдаются в диапазоне концентраций 4.0-31.3 мг/л. Противогрибковая активность соединений лидеров проявляется в концентрациях 2.0-31.3 мг/л.

Исследованные соединения проявляют умеренную токсичность на лабораторных мышах, низкую цитотоксичность на клетках млекопитающих, и вызывают угнетение активности дегидрогеназ глюкозы *Staphylococcus aureus* 209P и гриба *Candida albicans* 855-653.

Таким образом, исследован новый класс биологически активных соединений, которые могут представлять значительный интерес для создания новых перспективных антимикробных агентов.

Литература:

1. 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. Известия академии наук, 2015, 2885 – 2896.
2. А.Д. Волошина, В.Э. Семенов, А.С. Стробыкина, Н.В. Кулик, Е.С. Крылова, В.В. Зобов, В.С. Резник. Биоорганическая химия, 2017, 197-204.

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

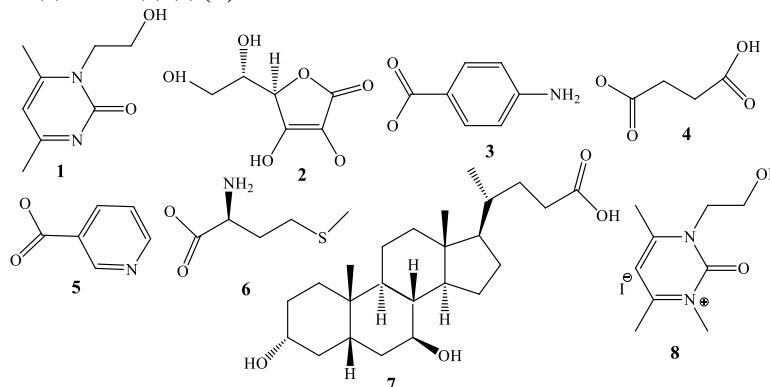
АНАЛИЗ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ВЕЩЕСТВ В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА

А.Б. Выштакалюк¹, Л.Ф. Гумарова¹, А.А. Парфенов¹, Назаров Н.Г.^{1,2}, В.В. Зобов^{1,2}, И.В. Галяметдинова¹, Г.В. Черепнев^{1,2}, В.Э. Семенов¹

¹*Институт Органической и Физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН*

²*Казанский (Приволжский) Федеральный университет*

В настоящее время в ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН проводятся исследования по модификации молекулы - 1,2-дигидро-4,6-диметил-1-(2-оксиэтил)-пиримидона-2 (**1**), действующего вещества ранозаживляющего и регенерирующего препарата Ксимедон, с целью создания веществ, обладающих выраженной гепатопротекторной активностью. Установлено, что Ксимедон обладает также способностью стимулировать восстановление печени при токсическом гепатите, индуцированном CCl_4 [1] и стимулирует регенерацию клеток бластымы у планарий *Girardia tigrina* [2]. Кроме того, некоторые производные Ксимедона обладают нейропротекторным действием [3]. На основе пиримидина (**1**) нами получены его конъюгаты **1-6** - с L-аскорбиновой (**2**), *para*-аминобензойной (**3**), янтарной (**4**), никотиновой (**5**), 2-амино-4-(метилтио)бутановой кислотой - L-метионином (**6**), урсодезоксихолевой (**7**) кислотой, соответственно, а также йодметилат пиримидина (**1**) - 1-(2-гидроксиэтил)-1,2-дигидро-2-оксо-1,4,6-триметилпиримидинийодид (**8**).



Исследование гепатопротекторной активности производных пиримидина проведено на 150 белых беспородных крысах обоего пола. Животным в течение 11 дней 1 раз в день внутривенно вводили тестируемые вещества в дозах 1/300 от ЛД₅₀. Затем, в течение 3-х дней подкожно вводили 50% масляный раствор CCl_4 в дозе 2 мл/кг через час после введения исследуемых веществ.

В результате было показано, что в группах животных, которым применяли Ксимедон и его аналоги, отмечали улучшение некоторых показателей: отмечалось повышение выживаемости, уменьшение потери массы и падения температуры тела, наблюдали уменьшение площади поражения печеночной ткани и коррекцию некоторых биохимических показателей, измененных в результате токсического воздействия CCl_4 . Среди исследуемых соединений выявлены лидеры, вызывающие коррекцию наибольшего количества параметров токсического поражения CCl_4 и достоверно снижающие площадь поражения печеночной ткани.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 14-50-00014.

[1] Выштакалюк А.Б., Назаров Н.Г., Порфирьев А.Г., и др., Доклады академии наук, **2015**, 462, 103 (doi: 10.7868/S086956521513024).

[2] Porfiriev A.G., Yuganova K., Vyshtakaliuk A.B., Zbov V.V., Reznik V.S., *Bionanoscience*, **2016** (doi: 10.1007/s12668-016-0311-0).

[3] Повышева Т.В., Семенов В.Э., Галяметдинова И.В., Резник В.С., и др., *Бюлл. экп. биол. и мед.*, 2016, 162 (8), 183 (doi: 10.1007/s10517-016-3580-2).

АНАЛИТИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА БАЗЕ КОНЬЮГАТОВ АНТИТЕЛ С КВАНТОВЫМИ ТОЧКАМИ

П.П. Гладышев¹, Ю.В. Туманов², О.С. Моренков³, В.В. Врублевская³, Р.М. Горшкова¹,

С.В. Дежуров², Д.В. Крыльский², С.И. Ибрагимова¹, А.А. Васильев¹

¹ Государственный университет "Дубна", г. Дубна, Россия

² Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирск,
Кольцово, Россия

³ Институт биофизики клетки Российской академии наук, г. Пущино, Россия

⁴ Научно-исследовательский институт прикладной акустики», г. Дубна, Россия

Протеомные иммунодиагностические технологии анализа белковых антигенов и антител - маркеров инфекций с использованием различных методов иммунохимического анализа необходимы для оперативной дифференциальной лабораторной диагностики различных инфекционных заболеваний человека и животных. Одной из разновидностей иммунохимического анализа является иммунохроматографический анализ (ИХА). Целью настоящей работы является разработка эффективных методов ИХА в рамках новой аналитической платформы двухуровневой иммунохроматографической диагностики особо опасных и резистентных инфекций (Аналитическая платформа ИДОРИ) [1]. Эта аналитическая платформа предусматривает использование в качестве флуоресцентных меток биомаркеров коллоидных квантовых точек (КТ) и выдвигает требования к автоматизированной диагностической технике. Использование КТ с флуоресценцией в ближней инфракрасной области (>650 нм) решает одну из основных проблем ИХА – практически исключает влияние собственной флуоресценции нитроцеллюлозной мембраны тест-полоски. Для снижения затрат на разработку и производство необходимого широкого набора высокоспецифичных биологических компонентов тест-систем предложено использовать высокоэффективные технологии фаговых дисплеев и мишень-специфичных аптамеров, позволяющих получать комбинаторные библиотеки пептидов и белков высокой специфичности без стадии иммунизации животных.

Для испытаний и комплексной поверки создаваемой роботизированной техники предложена референс-тест-система на основе модельного апатогенного для человека вируса болезни Ауески и его антител. Для ИХА разработан метод синтеза конъюгатов коллоидных квантовых точек с моноклональными антителами к гликопротеину gВ вируса болезни Ауески. Установлены оптимальные условия синтеза биоконъюгатов и количественной регистрации флуоресценции тестовой и контрольной зон тест-полосок. Показано, что при длине волны возбуждения 450 нм и регистрации спектров флуоресценции при 700-800 нм достигается наибольшая чувствительность. Проведенные исследования показали перспективность применения разработанного подхода для ранней иммунохроматографической диагностики инфекций. Замена коллоидного золота на КТ и использование роботизированной техники позволяет количественно определять патогенные белки и существенно повышает объективность диагностики.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда в рамках гранта № 15-19-00229.

1. Гладышев П.П., Васильев А.А., Моренков О.С., Врублевская В.В., Туманов Ю.В., Болдырев А.Н., Дежуров С.В., Крыльский Д.В., Ибрагимова С.А. Аналитическая платформа иммунохроматографической двухуровневой диагностики опасных и резистентных инфекций на основе протеомных технологий // Современная медицина: актуальные вопросы / Сб. ст. по материалам LI междунар. науч.-прак. конф. № 1 (45). Новосибирск: Изд. АНС «СибАК», 2016. С. 22-48.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С АНТИОКСИДАНТНЫМИ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

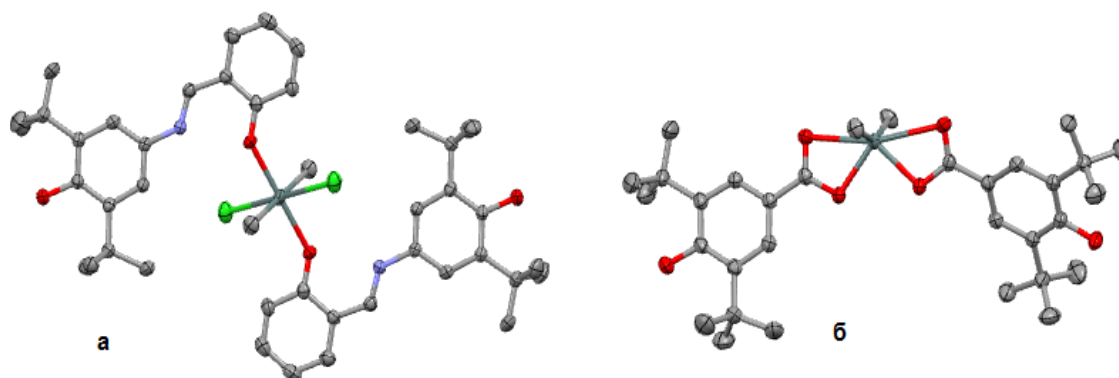
*Ю.А. Грачева*¹, *Т.А. Антоненко*¹, *Д.Б. Шпаковский*¹, *М.Д. Парулава*¹,
*Е.В. Харитонашвили*¹, *М.А. Воробьев*¹, *В.А. Тафеенко*¹, *Л.А. Асланов*, *Е.Р. Милаева*^{1,2}

¹Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова 119991, Россия, Москва, Ленинские Горы, 1/3

²Институт физиологически активных веществ РАН, 142432, Черноголовка, Северный проезд, 1

Оловоорганические соединения являются перспективными кандидатами для создания противоопухолевых лекарственных препаратов. Токсичность оловоорганических соединений обусловлена не только связыванием атома Sn с SH-группами белков, но и индуцированием окислительного стресса организма. Для снижения возможного токсического действия соединений на здоровые клетки и расширения спектра их терапевтического применения синтезирована серия оловоорганических соединений, содержащих фрагменты 2,6-ди-*трет*-бутилфенола.

Получены новые комплексы олова $RN=C(H)PhOH \cdot Me_3SnCl$ (1), $[RNH=CHPhO]_2 \cdot Me_2SnCl_2$ (2), $Me_2Sn(RCOO)_2$ (3), $Bu_2Sn(RCOO)_2$ (4); R = 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил и охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа.



Молекулярные структуры соединений 2 (а) и 3 (б).

Антиоксидантная активность соединений изучена методом спектрофотометрии в реакции со стабильным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ) и с использованием CUPRAC теста $[Cu(II) > Cu(I)]$. Введение протекторной группы 2,6-ди-*трет*-бутилфенола приводит к снижению общей токсичности соединений олова. Потенциальная цитотоксическая активность оловоорганических соединений оценена с использованием ряда клеточных линий рака человека с помощью МТТ-теста в сравнении со стандартным препаратом цисплатином.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант № 14-13-00483).

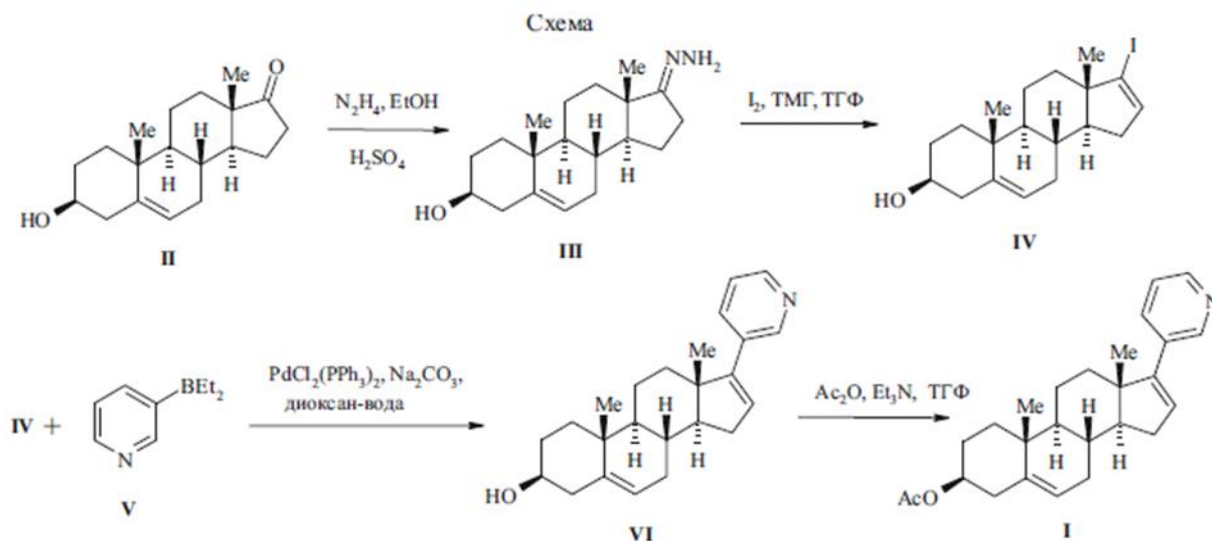
ЧЕТЫРЕХСТАДИЙНЫЙ СИНТЕЗ АБИРАТЕРОНА АЦЕТАТА ИЗ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА

А.Н. Балаев, А.В. Громыко, В.Е. Фёдоров

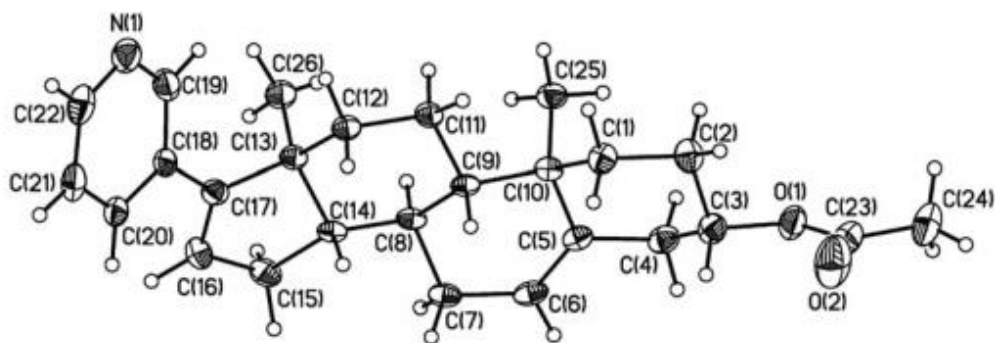
ЗАО ФАРМ-СИНТЕЗ

Разработан 4-стадийный процесс, позволяющий получать абиратерона ацетат с общим выходом 43,5 %. Синтез выполнен с использованием реакции кросс-сочетания Сузуки на ключевой стадии и позволяет получать целевое соединение с содержанием основного вещества 99,8 % без использования хроматографического разделения.

Абиратерона ацетат (**I**) — антиандрогенный нестероидный препарат, используемый для лечения больных метастатическим раком предстательной железы [1]. В России **I** не производится и поставляется под торговым названием Зитига. Работа проводилась в рамках выполнения Государственной программы по развитию импортозамещающих производств фармацевтических субстанций. На данном этапе разрабатывался лабораторный метод синтеза **I**, пригодный для последующего масштабирования и внедрения в производство. Разработанный метод синтеза **I** включает 4 стадии (схема).



Структура и чистота полученного **I** подтверждена соответствием показателей готового образца фармацевтической субстанции (LanosPharma Laboratories Co., Ltd), а также данными рентгено-структурного анализа.



РСА. Структура **I**. Молекулярная формула $C_{26}H_{33}NO_2$; молекулярная масса 391,53; кристаллическая система ромбическая; пространственная группа $R\ 2_1\ 2_1\ 2_1$.

АКТИВАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА ПОД ДЕЙСТВИЕМ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА ТРОМБОКСАНА A₂

Демина О.В.¹, Беликов Н.Е.¹, Котова Я.Н.², Подоплелова Н.А.², Синауридзе Е.И.², Пантелеев М.А.², Аттаулаханов Ф.И.², Варфоломеев С.Д.¹, Ходонов А.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, Москва, РФ

² Федеральный научно-клинический центр «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева», Москва, РФ

Исследование сигнальных путей в клетках с последующим выбором вариантов формирования клеточного ответа при направленном воздействии является важным научным направлением в области биоорганической и медицинской химии и фармакологии. В настоящее время установлено, что основные сигнальные пути в тромбоцитах человека активируются тромбином, АДФ и тромбоксаном A₂, хотя точки пересечения этих путей пока неизвестны [1]. Ранее было экспериментально показано, что при активации тромбоцитов тромбином или коллагеноподобным пептидом образуются две субпопуляции активированных тромбоцитов, при этом использование различных концентраций тромбоксана A₂ не влияет на увеличение или уменьшение количества активированных тромбином тромбоцитов [2], поэтому нами было проведено исследование возможного влияния антагонистов тромбоксана A₂ на процесс активации тромбоцитов.

Нами было изучение влияния 7 синтетических антагонистов рецептора тромбоксана A₂ – 5-замещенных 3-пиридилизоксазолов и селективного антагониста GR32191B на образование субпопуляции активированных тромбоцитов, инициированное тромбином или коллагеноподобным пептидом в суспензии отмытых тромбоцитов. Эти антагонисты были отобраны из синтезированных нами библиотеки 5-замещенных 3-пиридилизоксазолов и их 4,5-дигидроаналогов на основе скэффолда, состоящего из пиридинового и изоксазольного (или изоксазолинового) колец, связанных С-С связью [1], после проведения ряда тестов на антиагрегационную активность, в ходе которых было установлено, что – 5-замещенные 3-пиридилизоксазолы и их 4,5-дигидроаналоги обладают антиагрегационной активностью, не являются ингибиторами ферментов каскада арахидоновой кислоты и тромбина, а также антагонистами рецептора фактора активации тромбоцитов [1, 3]. Образцы суспензий отмытых тромбоцитов человека для экспериментов были получены из образцов крови здоровых доноров (антикоагулянт -3.8% цитрат натрия) при помощи гель-фильтрации и методом двойного осаждения [3]. Анализ субпопуляций проводили на проточном цитометре Accury C6 (США), анализ данных выполняли с помощью программы CFlow [4]. Все 7 антагонистов обладали достаточно высокой антиагрегационной активностью, полностью подавляя агрегацию, инициированную арахидоновой кислотой, и не являлись ингибиторами тромбина. Они частично подавляли активацию тромбоцитов, вызванную тромбином или коллагеноподобным пептидом: подавлялось образование субпопуляции фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов (до 40%) практически без количественного изменения субпопуляции фосфатидилсерин-отрицательных тромбоцитов. Влияние 5-замещенных 3-пиридилизоксазолов на прокоагулянтную субпопуляцию фосфатидилсерин-положительных тромбоцитов предполагает их перспективность в качестве прототипов лекарственных препаратов.

Данная работа была частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты РФФИ № 14-04-01701_a и № 17-04-01326_a).

Литература

1. Демина О.В. и др., *Изв. АН. Сер. Хим.*, **2014**, 2092.
2. Kotova Y.N. et al., *J. Thromb. Haem.*, **2008**, 6, 1603.
3. Демина О.В. и др., *Биол. Мембр.*, **2011**, 28, 243.
4. Kotova Ya.N. et al. in *Human Placenta: Structure and Development, Circulation and Functions.*, Nova Sci. Publ., **2011**, Ch. 6, p. 1-11.

N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБЕНЫ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

М.С. Денисов, Л.В. Павлогорядская

Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук, Российская Федерация, 614013, Пермь, ул. Акад. Королева, 3. E-mail: m189@mail.ru

Предшественники N-гетероциклических карбенов (НКС) – соли имидазолия – использованы для получения рядов комплексов палладия [1,2]. Варьирование растворителя, заместителей на азотах имидазола и наличие или отсутствие основания приводят к комплексам различных типов: как с НКС лигандом, так и анионным комплексам. Последние проявили активность против моноаминоксидазы Б (схема 1). Соединения не проявляют цитотоксической активности. Роль катиона выполняет катион имидазолия, роль аниона выполняет галогенид палладия. На палладий координированы три галогена (хлор или бром), а тип четвертого лиганда зависит от условий, им может быть сера ДМСО, отдельный атом хлора или бром скоординированный на другой атом палладия. Структура комплексов подтверждена рентгеноструктурным анализом.

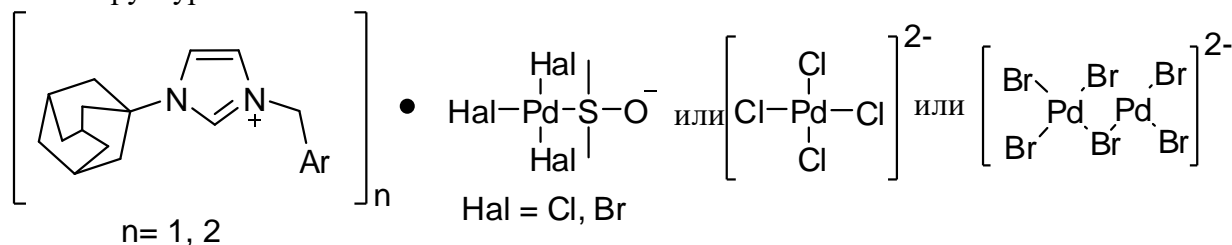


Схема 1

Органокатализ НКС [3] был использован для получения эфиров ферроценола [4-6] (в том числе из ванилина [6]) (схема 2). Установлено, что эфиры ферроценола способны к обратимому электрохимическому окислению при низких значениях потенциала, хорошо поглощать УФ и гасить флуоресценцию [4]. Соединения не проявляют цитотоксической активности [6]. Структура подтверждена рентгеноструктурным анализом [5].

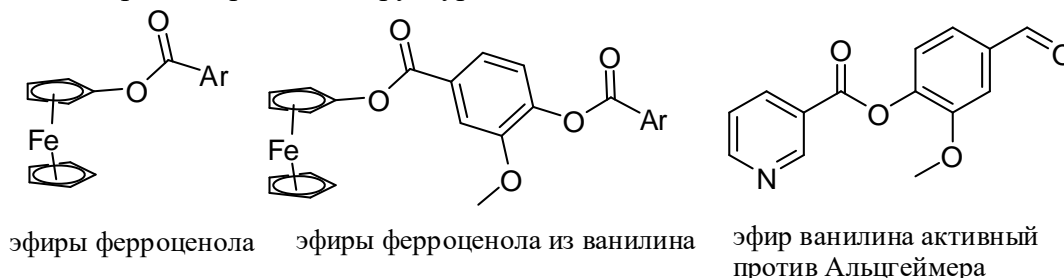


Схема 2

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

Литература:

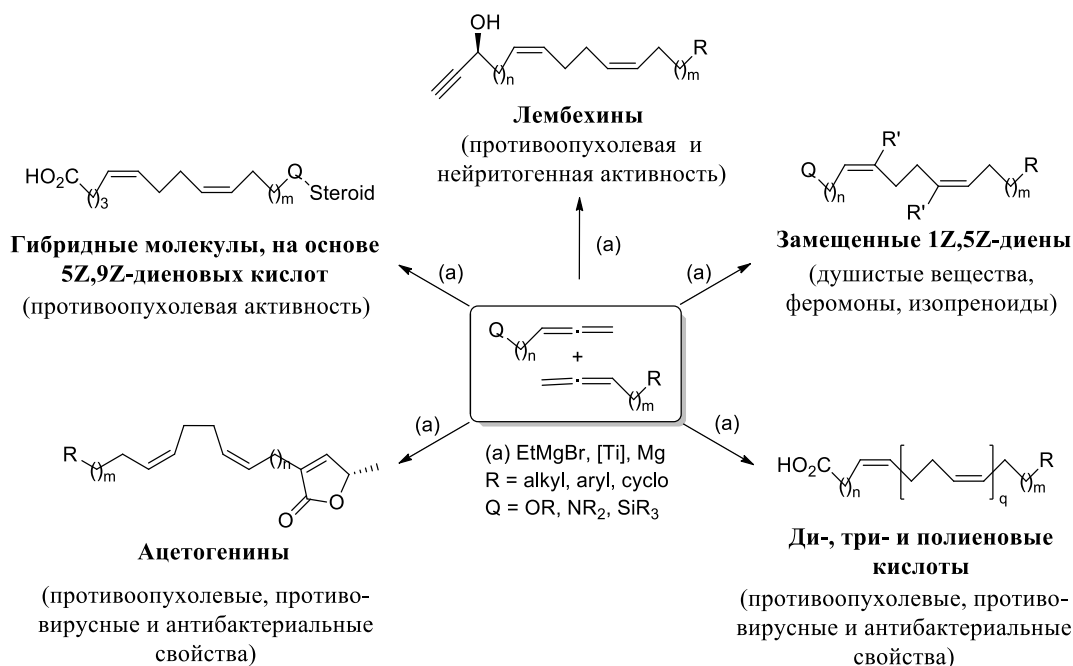
- [1] М.С. Денисов. Дис. ... канд. хим. наук. Пермь, 2015, 164 с.
- [2] М.С. Денисов, В.А. Глушков. III Всероссийская научная конференция (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования». 2014, 2, 86.
- [3] М.С. Денисов, А.А. Горбунов, В.А. Глушков. *ЖОрХ*, 2015, 51(1), 89-93.
- [4] М.С. Денисов, А.Д. Антуфьева, А.А. Горбунов, К.О. Манылова, В.А. Глушков. *ЖОХ*, 2015, 85(12), 2034-2040.
- [5] A.A. Gorbunov, M.S. Denisov, M.V. Dmitriev, P.A. Slepukhin, V.A. Glushkov. *International Journal of Organic Chemistry*, 2016, 6, 107-116.
- [6] М.С. Денисов, А.А. Горбунов, В.О. Небогатиков, Л.В. Павлогорядская, В.А. Глушков. *ЖОХ*, 2017, 87(3), 457-464.

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В СОЗДАНИИ СОВРЕМЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

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

*Институт нефтехимии и катализа РАН
450075 Уфа, пр. Октября, 141; e-mail: DyakonovVA@gmail.com*

В докладе обсуждаются промежуточные результаты исследований авторов по разработке новых оригинальных подходов к стереоселективному синтезу природных 5*Z*,9*Z*-диеновых кислот, ацетогенинов, лембехинов и гибридных молекул на их основе, представляющих интерес в качестве основы для разработки современных малотоксичных противоопухолевых, антибактериальных, противовирусных препаратов, а также нейропротекторов. В основу разработанных подходов к получению указанных выше природных соединений положены открытые в лаборатории каталитического синтеза ИНК РАН новые металлоорганические реакции Ti-катализируемого гомо- и кросс-цикломагнирования функционально замещенных и алифатических 1,2-диенов с помощью доступных реактивов Гриньяра.



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

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

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫДЕЛЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ФОРМИАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ С ПОМОЩЬЮ ДВУХФАЗНЫХ СИСТЕМ

С.А. Зарубина^{1,2}, В.В. Федорчук^{1,3}, С.С. Савин^{1,2}, В.И Тишков^{1,2,3}

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

²ООО «Инновации и высокие технологии МГУ»

³Институт Биохимии им. А.Н. Баха РАН, ФИЦ Биотехнологии РАН

Москва, Россия

zarubina.sophia@gmail.com

Формиатдегидрогеназа (КФ 1.2.1.2, ФДГ) применяется в качестве биокатализатора регенерации NAD(P)H в процессах синтеза оптически активных и лекарственных соединений. Одним из таких ферментов является ФДГ из дрожжей *Candida boidinii* (СвоФДГ). Этот фермент используется в промышленном процессе получения L-*tert*-лейцина, который вплоть до настоящего времени является самым крупномасштабным процессом хирального синтеза с помощью очищенных ферментов [1]. Профессором М.-Р. Кулой и соавт. [2] был разработан метод двухстадийной очистки СвоФДГ в двухфазных системах на основе вода–полиэтиленгликоль–соль. На первом этапе фермент экстрагируется в верхнюю органическую фазу. После установления равновесия между фазами верхняя отделяется и создается новая система за счет добавления дополнительных количеств соли и воды. Фермент на второй стадии переходит в водную фазу и отделяется от органической.

В нашей лаборатории была клонирована ФДГ из бактерий *Pseudomonas* sp.101 (PseФДГ). Были получены различные мутанты этого фермента и показано, что PseФДГ превосходит СвоФДГ как по каталитической активности, так и по стабильности [3]. Также была показана возможность проведения очистки PseФДГ в двухфазных системах. Целью данной работы является многопараметрическая оптимизация состава двухфазных систем для достижения максимальной степени очистки и высокого выхода рекомбинантной PseФДГ. Особенностью нашего процесса является введение стадии термообработки суспензии разрушенных клеток перед созданием первой системы. Показано, что стадия термообработки увеличивает чистоту препарата и положительно влияет на эффективность распределения компонентов бесклеточного экстракта в двухфазных системах. Также проведены оптимизации состава (концентрации компонентов и рН среды) первой и второй систем. В результате после использования такой системы был получен препарат ФДГ 80% чистоты (очистка более чем в два раза) с выходом 80%.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 16-34-01320 мол_a).

1. Wichmann, R., Wandrey, C., Buckmann, A. F., and Kula, M. R. (1981) *Biotechnol. Bioeng.*, v.23, p.2789-2802.
2. Hummel, W., and Kula, M. R. (1989) *Eur. J. Biochem.*, v.184, p.1-13.
3. Tishkov, V.I., and Popov, V.O. (2006) *Biomol. Eng.*, v.23, p.89-110.

ЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИАМИНОКИСЛОТ ДЛЯ ДОСТАВКИ ВОДОРАСТВОРИМОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПРЕПАРАТА ИРИНОТЕКАНА

Н.Н. Зашихина¹, И.И. Тарасенко¹, М.В. Волокитина¹, Р.В. Орлова³, Т.Б. Тенникова²,
Е.Г. Коржикова-Влах^{1,2}

¹Институт Высокмолекулярных соединений, Российская академия наук
Большой пр., 31, В.О., г. Санкт-Петербург, 199004

²Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет
Университетский пр., 26, Петергоф, г. Санкт-Петербург, 198504

³Медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет
21 линия 8а, г. Санкт-Петербург, 199106

nzashihina@bk.ru

Различные химические и морфологические типы биodeградируемых частиц рассматриваются в биомедицине в качестве носителей при создании систем доставки лекарств. Одним из способов получения подобных наноконтейнеров является самоорганизация амфифильных блок-сополимеров. Использование полиаминокислот в качестве блоков для синтеза амфифильных полимеров имеет ряд преимуществ, таких как высокая биосовместимость, способность к биodeградации и широкие возможности ковалентной модификации.

В данной работе для получения инкапсулированной формы иринотекана были использованы частицы на основе блок-сополимера поли(L-лизин)₁₁₇-б-поли(L-лейцин)₁₀₅. Блок-сополимер был синтезирован методом полимеризации с раскрытием цикла соответствующих N-карбоксиянгидридов. Самоорганизующиеся частицы были получены методом инверсии растворителя, их размер был изучен методами просвечивающей электронной микроскопии и динамического рассеяния света. Было показано, что размер самоорганизующихся частиц зависит от pH и варьируется от 180 до 650 нм. Исследование токсичности полученных частиц проводилось с использованием СТВ-анализа на трех клеточных линиях, выживаемость клеток во всех случаях превышала 80%. Также исследование гидродинамического размера частиц в культуральной среде не выявило агрегации частиц в течение времени эксперимента (3 суток). Для изучения возможности проникновения полученных частиц внутрь клетки был использован метод флуоресцентной микроскопии. Для этого было выбрано два различных подхода: ковалентная модификация поверхности наночастиц флуоресцентным красителем флуоресцеин изотиоцианатом и инкапсулирование внутрь частиц флуоресцентного маркера родамина бг. Было показано, что полученные частицы могут проникать внутрь клеток вследствие неспецифического эндоцитоза. Для изучения биodeградации частиц *in vitro* использовали две модельные системы, а именно, системы, содержащие ферменты пепсин и папаин, а также плазму крови. Полная деградация полимера до свободных аминокислот в случае использования пепсина достигалась в течение 2 месяцев, тогда как в плазме крови за это время степень деградации составляла 70%. Противоопухолевое гидрофильное лекарство иринотекан было инкапсулировано в полученные частицы методом pH градиента. Были установлены оптимальные условия инкапсулирования, такие как время и количество иринотекана, необходимые для достижения максимальной степени инкапсулирования. Кинетику высвобождения цитостатического препарата изучали в условиях проведения процесса деградации. Полное высвобождение препарата наблюдалось в течение 4 суток, а наибольшая скорость высвобождения достигалась в среде с пепсином, где наблюдается и наибольшая скорость деградации частиц. Биологическую активность инкапсулированного препарата определяли с использованием клеток рака толстой кишки человека (Caco-2).

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЙ «ЭЛЕКТРОННЫЙ ЯЗЫК» ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ЭНАНТИОМЕРОВ ПРОПРАНОЛОЛА

*Р.А. Зильберг, Ю.А. Яркаяева, К.А. Мурзина, А.В. Сидельников, В.Н. Майстренко
Башкирский государственный университет, г. Уфа*

Большинство лекарственных соединений являются оптически активными. Известно также, что в подавляющем большинстве случаев фармакологическая активность связана только с одним энантиомером молекулы действующего вещества. Поэтому идентификация энантиомеров биологически активных и лекарственных соединений является актуальной задачей современной аналитической химии. В последние десятилетия в дополнение к хорошо зарекомендовавшим себя методам анализа лекарственных средств (хроматография, капиллярный электрофорез, масс-спектрометрия и др.) активно привлекаются электрохимические методы. Упор в их развитии сделан на разработку методов определения содержания действующих веществ и чистоты лекарственных препаратов различных производителей, тогда как для распознавания и определения энантиомеров лекарственных соединений они применяются редко. При этом основной интерес направлен на разработку химических сенсоров и биосенсоров [1]. Среди энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров наиболее широко применяются химически модифицированные электроды на основе электропроводящих полимерных пленок, модифицированных хиральными селекторами, либо полимерами с молекулярными отпечатками; а также угольно-пастовые электроды (УПЭ) и др. Для повышения чувствительности и селективности вольтамперометрических сенсоров применяются методы хемометрики [2], в частности PCA, SIMCA, PLS, PLS-DA и т.д.

В настоящей работе изучены возможности вольтамперометрических сенсоров для распознавания энантиомеров пропранолола. В условиях вольтамперометрии на УПЭ, модифицированном урацилом и модифицированных композитами полиарилефталидов (ПАФ) с меламином, циануровой кислотой и циклодекстринами стеклоглеродных электродов (СУЭ), оценены аналитические характеристики сенсоров, установлены оптимальные условия регистрации аналитического сигнала. Для УПЭ предложена методика модифицирования графитовых частиц путем формирования энантиоселективных супрамолекулярных структур урацила на их поверхности. Методами вольтамперометрии, атомно-силовой микроскопии и молекулярно-динамического моделирования (МДМ) показана возможность образования супрамолекулярных структур урацила и рассмотрено их взаимодействие с энантиомерами пропранолола на поверхности УПЭ, оптимизированы условия модифицирования поверхности СУЭ композитами ПАФ и регистрации вольтамперограмм энантиомеров пропранолола, а также дискриминации аналитических сигналов.

Показано, что УПЭ, модифицированные урацилом, и СУЭ, модифицированные композитами ПАФ с меламином, циануровой кислотой и циклодекстрином, с последующей обработкой данных измерений методами хемометрики представляют собой энантиоселективные вольтамперометрические сенсоры для распознавания как энантиомеров пропранолола, так и их рацемических смесей, позволяющие с высокой вероятностью распознавать энантиомеры в лекарственных средствах.

Литература:

1. Marek Trojanowicz. Enantioselective electrochemical sensors and biosensors: A mini-review// *Electrochem. Commun.* 2014. V. 38. P. 47-52.
2. Майстренко В. Н., Евтюгин Г. А., Сидельников А. В. Вольтамперометрический электронный язык // *Проблемы аналитической химии.* Т. 14. Химические сенсоры. / Под ред. Власова Ю. Г.. М.: Наука, 2011. С. 285-313.

Работа выполнена при поддержке РНФ: грант № 16-13-10257.

ПРО- И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРИРОДНЫХ ТИОЛОВ

К.М. Зинатуллина^{1,2}, Н.П. Храмеева¹, О.Т. Касаикина²

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской Академии наук,

²Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской Академии наук

Окислительный стресс характеризуется повышенным содержанием активных форм кислорода (АФК) и отражает дисбаланс между скоростями образования АФК и их утилизацией. Утилизация предполагает наличие антиоксидантов (АО), которые восстанавливают пероксиды и образуют неактивные в процессах окисления продукты с радикалами. Низкомолекулярные природные тиолы глутатион (GSH) и цистеин (CSH), выполняют разнообразные антиокислительные функции: взаимодействуют с гидроксильными радикалами, восстанавливают гидропероксиды, дисульфидные связи –S-S-, предотвращают окисление протеинов. Их используют в качестве лекарственных средств. GSH применяется также в косметических средствах - кремах и мылах - для омоложения и отбеливания кожи, защиты от солнечного УФ - облучения [1]. Повышенный уровень в крови гомоцистеина (HSH), который отличается от цистеина на одну метиленовую группу, может привести к ишемической болезни сердца и психоневрологическим заболеваниям [2].

В данной работе исследована кинетика взаимодействия природных тиолов GSH, CSH и HSH с АФК: пероксильными радикалами (RO₂•), образующимися при распаде ААРН в водной среде, и с пероксидом водорода. Особое внимание обращено на определение выхода радикалов в реакции взаимодействия тиолов с H₂O₂. Использовали новый водорастворимый акцептор свободных радикалов - полиметиновый краситель А (пиридиниевая соль 3,3'-ди-γ-сульфопропил-9-метилтиакарбоцианинбетаина), спектрально-кинетические характеристики которого определены в [3]. Методом конкурирующих реакций определены константы скорости реакции тиол + RO₂• при 37°C в воде, равные в 10⁵(М·с)⁻¹: 0,84 (GSH), 2,16 (HSH) и 4,4(CSH).

Методом ингибиторов с использованием А исследована кинетика образования радикалов в реакции тиолов с пероксидом водорода. Определены удельные скорости образования радикалов (ϖ), равные $\varpi = W_A / \{[H_2O_2] \times [тиол]\}$. Величины ϖ характеризуют реакционную способность тиолов к образованию свободных радикалов в реакции с H₂O₂. Глутатион и гомоцистеин практически одинаково генерируют радикалы (7.0·10⁻⁵(М·с)⁻¹), а активность цистеина в этом процессе в 30 раз выше (2.1·10⁻³(М·с)⁻¹).

Исследовано влияние иммобилизации глутатиона на твердом носителе на его активность в реакциях с АФК. Глутатион удовлетворительно сорбируется на микрокристаллической целлюлозе (6×10⁻⁴ моль/г) и глине (монтмориллонит натрия, Cloisit А) (9×10⁻⁴ моль/г). Установлено, что иммобилизованный глутатион сохраняет свою активность в реакциях с пероксидом водорода и с пероксильными радикалами, что открывает возможность применения новых материалов (GSH/Cel и GSH/M) в косметологии.

Работа поддержана грантами РФФ №14-23-00018 и РФФИ №17-03-00364.

Литература

1. Shindo, Y., Hashimoto, T., *Archives of dermatological research*. 1995, **287** (8): 747–53.
2. McCully, Kilmer S. // *Comprehensive Physiology*. 2016, **6** (1): 471.
3. Зинатуллина К.М., Касаикина О.Т., и др. *Изв. АН Сер. Хим.* 2016, **12**: 2825.

ВЛИЯНИЕ L-АСКОРБАТ 1-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)-4,6-ДИМЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2-ОНА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ CCl_4

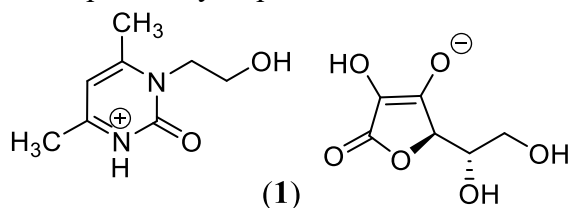
В.В. Зобов^{1,2}, А.Б. Выштакалюк¹, Назаров Н.Г.^{1,2}, А.Г. Порфирьев^{1,2}, А.А. Парфенов¹, Л.Ф. Гумарова¹, Д.А. Кондрашина¹, И.В. Галяметдинова¹, В.Э. Семенов¹

¹Институт Органической и Физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН

²Казанский (Приволжский) Федеральный университет

В настоящее время среди населения увеличивается распространенность заболеваний печени, обусловленная как инфекциями, так и применением различных препаратов (например, для лечения туберкулеза, ВИЧ и др.), нарушением питания и экологическими загрязнениями. В связи с этим, высокую актуальность имеют исследования, направленные на поиск новых препаратов для лечения печени. Наш интерес привлекают производные пириимидина в связи с их способностью стимулировать регенерацию тканей. Лекарственный препарат Ксимедон, созданный в ИОФХ им. А.Е. Арбузова на основе производного пириимидина (1-(β-оксиэтил)-4,6-диметил-1,2-дигидро-2-оксопириимидин), стимулирует восстановление печени [1] при ее токсическом поражении четыреххлористым углеродом. В настоящее время ведутся исследования по модификации молекулы Ксимедона с целью создания новых веществ с заданными фармакологическими свойствами. Имеются данные об актопротекторном и нейропротекторном действии производных Ксимедона [2, 3].

Целью настоящего исследования было изучение влияния сокристалла лекарственной субстанции Ксимедон с аскорбиновой кислотой (формула 1) на восстановление печени после токсического поражения четыреххлористым углеродом.



Токсическое поражение печени моделировали у белых беспородных крыс обоего пола путем подкожного введения 50% масляного раствора четыреххлористого углерода в дозе 2 мл/кг. Сокристалл (формула 1) в дозе 20 мг/кг вводили перорально в течение 5 дней, начиная со следующего дня после последнего введения четыреххлористого углерода.

В результате было показано, что под влиянием сокристалла (формула 1) нормализовались биохимические показатели крови, что проявлялось в снижении активности трансфераз (АЛТ и АСТ) и повышении концентрации белка ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой, подвергнутой аналогичному токсическому воздействию четыреххлористым углеродом без лечения. Под влиянием сокристалла (формула 1) повышалась выживаемость животных и уменьшались признаки структурно-морфологических поражений печени, выявляемые на гистологических срезах. В результате исследования выявлены преимущества сокристалла (формула 1) по сравнению с лекарственными препаратами Ксимедон и Тиотриазолин (вещество-сравнения).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ грант № 14-50-00014

[1] Выштакалюк А.Б., Назаров Н.Г., Порфирьев А.Г., Зуева И.В., Миннеханова О.А., Маятина О.В., Резник В.С., Зобов В.В., Никольский Е.Е. // Доклады академии наук, **2015**, 462, 103.

[2] Nazarov N.G., Zobov V.V., Vyshchakalyuk A.B., Reznik V.S. // Res. J. of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, **2015**, 6 (6), 1617.

[3] Повышева Т.В., Семенов В.Э., Галяметдинова И.В., Резник В.С., Кнни К.С., Колесников П.Е., Кузнецова С.В., Челышев Ю.А. // Эксп. и клин. фармакол., **2016**, 79 (8), 3.

СИНТЕЗ И АНТИАНДРОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 17 α -ГИДРОКСИ-, 17 β -ГИДРОКСИ-ПРЕГНАНА И [17(20)E]-ПРЕГНЕНА

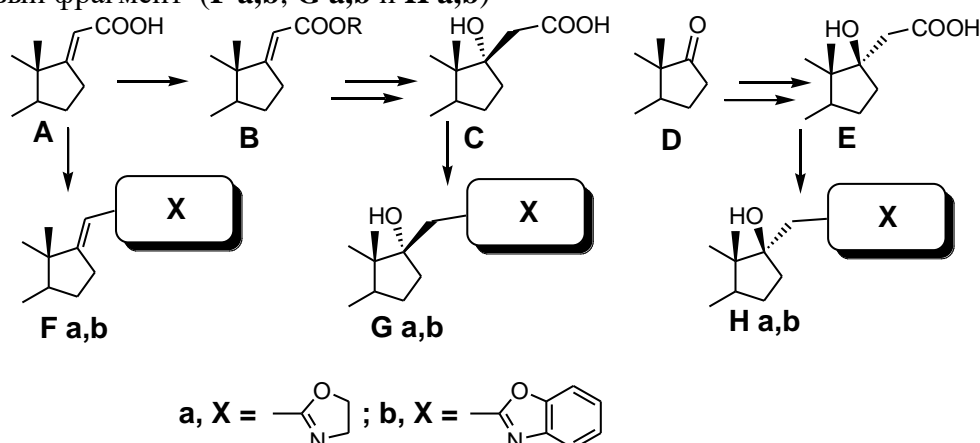
***В.А. Золотцев¹, М.А. Таратынова¹, О.В. Зазулина¹, В.А. Костин¹, Р.А. Новиков²,
М.Г. Завьялова¹, А.В. Веселовский¹, А.Ю. Мишарин¹***

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», Москва, Россия

Антиандрогены (ингибиторы ферментов биосинтеза андрогенов и антагонисты андрогенового рецептора) представляют интерес в качестве препаратов для лечения рака предстательной железы. Среди стероидных антиандрогенов высоким фармакологическим потенциалом обладают азотсодержащие производные андрост-16-ена, ингибирующие активность CYP17A1 и 17 α -замещенные производные тестостерона, являющиеся антагонистами андрогенового рецептора. Важной задачей является дизайн, поиск и синтез новых стероидных антиандрогенов.

Цель данной работы - синтез и первичный скрининг биологической активности новых производных 17 α -гидрокси-, 17 β -гидрокси- и [17(20)E]-прегнена, содержащих оксазолиновый и бензоксазоловый фрагмент (**F a,b**; **G a,b** и **H a,b**)



Мы разработали удобные схемы получения стероидных блоков **A** (5-ти стадийный синтез из прегненолона, основанный на перегруппировке Фаворского) и **C** (7-ми стадийный синтез, ключевым моментом которого являлось избирательное стереоспецифическое эпоксирирование $\Delta^{17(20)}$ с последующим восстановлением эпоксида); стероидный блок **E** получали из 17-кетостероида **D** известным методом, основанным на реакции Реформатского. Стероидные блоки **A**, **C** и **E** превращали в целевые оксазолины или бензоксазолы реакцией с трифенилфосфином, CCl_4 и этаноламином (или *o*-аминофенолом) в присутствии оснований. Проведение этой реакции позволило выяснить особенности, обусловленные наличием сопряженной двойной связи в прегненовой кислоте и основностью аминоксодержащего компонента. Разработанная схема позволяет получать оксазолины и бензоксазолы с различными модификациями стероидного цикла; некоторые синтезированные соединения обладали значительной антиандрогенной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kostin VA, et. al., Oxazoliny derivatives of [17(20)E]-21-norpregne differing in the structure of A and B rings. Facile synthesis and inhibition of Cyp17A1 catalytic activity. *Steroids* 2016; 115: 114-122.
2. Zolottsev VA, et. al., Conjugates of pyropheophorbide a with androgen receptor ligands, *Macroheterocycles* 2017; 9: doi: 10.6060/mhc160 875p.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ АЛКАНСУЛЬФОНИЛБРОМИДОВ

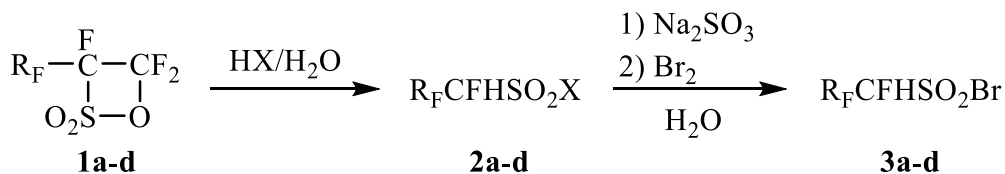
Л.Ф. Ибрагимова¹, А.А. Тютюнов^{1, 2}, С.Р. Стерлин¹, С.М. Игумнов^{1, 2}

¹Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН
Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28

²НПО "Пил-Инвест", Россия, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28
E-mail: minilik@yandex.ru

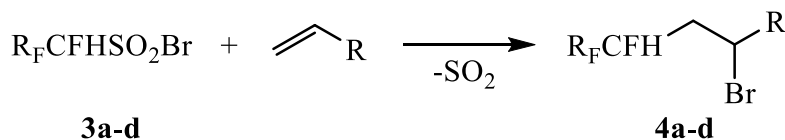
В отличие от алифатических сульфонилов, которые присоединяются к непредельным соединениям с образованием соответствующих сульфонов, взаимодействие их перфторированных аналогов с олефинами и ацетиленами, как правило, сопровождается элиминированием SO₂, что позволяет рассматривать перфторалкансульфонилов в качестве фторалкилирующих агентов. Их взаимодействие с электронодонорными олефинами, например, алифатическими терминальными алкенами, циклогексеном, аллилацетатом, аллилтрифторацетамидом и т.д. осуществляется в мягких условиях при 20÷65°C или при инсоляции [1,2].

Представлялось интересным установить влияние атомов водорода в α-положении к SO₂Br-группе на реакционную способность сульфонилов. α-Гидросульфониловы **3a-d** получены на основе доступных перфторалкан-β-сультонов **1a-d**:



X = F, Cl; R_F = F (**a**), CF₃ (**b**), C₂F₅ (**c**), H(CF₂)₄ (**d**)

Показано, что α-гидросульфониловы **3a-d** взаимодействуют с донорными терминальными олефинами подобно их перфторированным аналогам.



1. Tyutyunov A.A., Ibragimova L.F. et al. *Fluorine notes*, **2015**, 5(102).
2. Tyutyunov A.A., Ibragimova L.F. et al. *Fluorine notes*, **2016**, 6(109).

СИНЕРГИЗМ И АНТАГОНИЗМ БИОАНТИОКСИДАНТОВ В МИКРОГЕТЕРОГЕННЫХ СИСТЕМАХ

О. Т. Касаикина

¹*Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской Академии наук*

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

В последние годы наблюдается устойчивая тенденция в применении натуральных продуктов в инновационных технологиях создания здоровых и лечебных продуктов питания, косметики, лекарственных средств, содержащих необходимые ненасыщенные липиды и природные антиоксиданты (АО). Многокомпонентные микрогетерогенные системы, как правило, содержат поверхностно-активные вещества (ПАВ), которые могут оказывать влияние не только на структуру и распределение компонентов в системе, но и на реакционную способность и химическое поведение ключевых компонентов. В работе обсуждается взаимное влияние компонентов и условия возникновения синергизма и антагонизма в комплексной системе { ПАВ – липид – АО }.

Фосфолипиды – природные неионные (цвиттерионные) ПАВ, в частности, яичный и соевый фосфатидилхолин (РС, лецитин) широко применяются в пищевой, косметической и медицинской промышленности. Рассмотрены механизмы влияния РС на процессы окисления липидов: небольшое изменение (уменьшение/увеличение) скорости окисления за счет соокисления и перекрестного обрыва цепей в случае индивидуальных РС и синергическое усиление ингибирующего действия в сочетании с фенольными биоантиоксидантами (токоферолом, катехоламинами, кверцетином и его производными).

Катионные ПАВ (КПАВ) применяются в качестве бактерицидных добавок в моющих составах, или в качестве антибактериальных лекарств (например, хлорид цеталкония – действующее вещество антибактериального лекарства «Септолете»). КПАВ демонстрируют каталитическое действие на процессы окисления. Ключевой реакцией, обеспечивающей ускорение окисления, является ускоренный распад гидропероксидов (LOOH), первичных продуктов окисления, на радикалы в смешанных мицеллах {nКПАВ.mLOOH}. Рассмотрены механизмы взаимодействия КПАВ с АО в процессах окисления, лежащие в основе антагонизма КПАВ и АО.

Защитное и антиоксидантное действие индивидуальных нейтральных ПАВ и их смесей на окисление липидов проанализировано на примере фосфатидилхолина РС, ТХ-100, Твин-65 и Плурионик f68.

Особое внимание обращено на специфику ингибирующего действия тиолов, к которым относятся природные соединения глутатион, цистеин и гомоцистеин, а также ряд лекарств, входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Полученные в последнее время данные показывают, что тиолы избирательно реагируют с активными формами кислорода и другими оксидантами (иод, хиноны, хинон-имины, окисленные формы переходных металлов). В сочетании с фенольными АО тиолы могут проявлять синергизм ингибирующего действия, тогда, как с ароматическими аминами и некоторыми другими АО тиолы могут демонстрировать антагонизм.

Работа поддержана грантом РФФИ 17-03-00364 и РНФ 14-23-00018.

АНТИВИРУСНЫЕ СВОЙСТВА КАРКАСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**Ю.Н. Климочкин¹, М.В. Леонова¹, В.А. Ширяев¹, Е.В. Радченко², В.А. Палюлин²,
Н.С. Зефилов²**

¹Самарский государственный технический университет, Самара, Россия

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

Вирус гепатита человека С (HCV) содержит канал р7, который необходим для размножения вируса гепатита С и поэтому канал р7 является привлекательной мишенью (целью) для дизайна новых лекарственных препаратов. Известно, что производные адамантана обладают заметной активностью в отношении вируса гепатита С, и поиск новых ингибиторов среди соединений этого ряда представляется целесообразным.

Ранее нами был проведен поиск наиболее подходящих ингибиторов ионного канала М2 вируса гриппа А при помощи компьютерного моделирования и молекулярного докинга. В продолжение исследований нами предложен подобный подход для исследований ионного канала р7 вируса гепатита С.

На основе опубликованной структуры для канала р7 вируса гепатита С генотипа были построены структуры каналов с учетом данных по распространенности генотипов. Рассматривались наиболее характерные варианты канала для каждого из генотипов: P26664 для генотипа 1a, P26663 для генотипа 1b, P26663_L20F (мутантный вариант канала, резистентный к аминокислотам), P26660 для генотипа 2a и P26661 для генотипа 2b. Модели каналов оптимизировались при помощи молекулярной динамики и определялись сайты связывания, характерные для аминокислот.

Молекулярный докинг более 800 структур показал, что наибольшей энергией связывания обладают соединения, в структуре которых наряду с каркасным фрагментом присутствует два и более ароматических или алициклических фрагментов. По результатам докинга было выявлено более 40 перспективных структур.

Наличие существенной гомологии РНК вируса гепатита С (HCV) с РНК вируса диареи крупного рогатого скота (BVDV) позволяет использовать последний в качестве суррогатной модели HCV. Вирус BVDV относится, как и вирус гепатита С, к флавивирусам и имеет сходную стратегию репродукции в клетке.

Отобранные в ходе молекулярного докинга соединения были синтезированы и направлены на испытания *in vitro* в отношении вируса диареи крупного рогатого скота (BVDV) штамм БТ-1 в ГНЦ ВБ «Вектор».

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 15-13-00084).

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДЕГИДРОАБИЕТИЛАМИНА

К.С. Ковалева^{1,2}, О.И. Яровая^{1,2}, В.В. Зарубаев³, Н.Ф. Салахутдинов^{1,2}

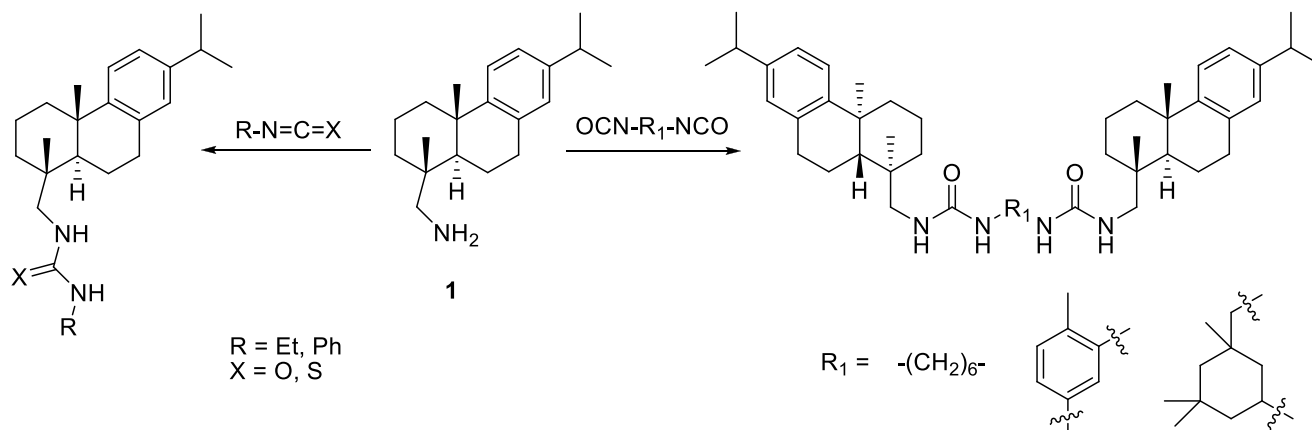
¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН пр. Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия;

²Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова 2, Новосибирск 630090, Россия;

³Научно-исследовательский институт группа, ул. проф. Попова, 15/17, Санкт-Петербург 197376, Россия;

e-mail: kсениya.kovaleva3103@yandex.ru

Смоляные кислоты, продуцируемые хвойными деревьями, являются ценным источником исходных веществ для синтеза биологически активных производных. В частности, ароматические дитерпеноиды, имеющие дегидроабиетиновый остов, проявили высокую ингибирующую активность в отношении вируса герпеса HSV-2 [1], кроме того, значительные антигерпетические свойства выявлены у дегидроабиетинола ацетата [2]. Нами было показано, что гетероциклические производные, а также соли дегидроабиетиламина и различных карбоновых кислот проявили активность в отношении вируса гриппа [3]. Объектом исследования в данной работе является дегидроабиетиламин (ДГААм) **1** – производное дегидроабиетиновой кислоты, содержащейся в живицах хвойных растений относящихся к родам *Pinus*, *Picea*, *Abies* и *Larix*. Взаимодействием дегидроабиетиламина с различными изоцианатами, изотиоцианатами и диизоцианатами были получены мочевины, тиомочевины и димерные мочевины. Полученные соединения обладают активностью в отношении вируса гриппа штамма А (H1N1).



Исследование выполнено при поддержке РФФИ (проект № 15-03-00193а).

1. Tagat, J. R.; Nazareno, D. V.; Puar, M. S.; McCombie, S. W.; Ganguly, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1101-1104.
2. Agudelo-Gomez, L. S.; Betancur-Galvis, L. A.; Gonzalez, M. A. *Pharmacologyonline* **2012**, 1, 36-42.
3. Kovaleva, K. S.; Kononova, A. A.; Korobeynikov, V. A.; Cheresiz, S. V.; Zarubaev, V. V.; et al. *Med Chem (Los Angeles)* **2016**, 6, 642-646.

АМФИФИЛЬНЫЕ ПОЛИПЕПТИДЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ И ДИАГНОСТИКИ

Е.Г. Коржикова-Влах^{1,2}, Н.Н. Зашихина^{1,2}, М.Л. Левит^{1,2}, М.В. Волокитина¹, Т.Б. Тенникова¹

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

²*Институт Высокмолекулярных соединений, Российская академия наук
Большой пр., 31, В.О., г. Санкт-Петербург, 199004*

e-mail: vlakh@mail.ru

В настоящее время в литературе описан целый ряд систем, потенциально пригодных для доставки лекарств и имеющих различную природу и дизайн. В частности, известны системы доставки лекарств на основе липосом, полимерных частиц, дендримеров и различных неорганических наночастиц. Несмотря на все многообразие существующих нано-размерных материалов, одним из наиболее перспективных типов систем являются наночастицы на основе биосовместимых амфифильных сополимеров и, в частности, амфифильных полипептидов. Полипептиды представляют собой класс биodeградируемых и биосовместимых макромолекул, состав которых можно варьировать в широких пределах вследствие существующего разнообразия природных и неприродных аминокислот. К положительным особенностям данных высокомолекулярных соединений относится также наличие реакционноспособных групп в боковой цепи, позволяющих проводить их ковалентную модификацию векторными лигандами.

Данная работа посвящена получению и изучению наноразмерных систем на основе ряда амфифильных блок- и статистических сополимеров на основе полиаминокислот, а также гибридных систем, в котором только один из блоков представляет собой полипептид. В частности, будет рассмотрено влияние таких параметров на размер и морфологию получаемых полимерных частиц, как влияние рН, температуры, концентрации полимера, концентрации соли в растворе, и др. Размер и морфология частиц исследовались методами динамического светорассеяния и просвечивающей электронной микроскопии. Все полученные частицы были исследованы на нескольких клеточных линиях для оценки их цитотоксичности. Возможность проникновения частиц в клетки и кинетика данного процесса были исследованы методом флуоресцентной микроскопии. Для этого предварительно получали флуоресцентные частицы с использованием двух подходов, а именно: (1) поверхность частиц модифицировали флуоресцентным красителем, (2) флуоресцентный краситель инкапсулировали внутрь частиц.

Возможность инкапсулирования лекарственных веществ различной природы была продемонстрирована на примере изучения кинетики инкапсулирования и высвобождения амфифильной лекарственной субстанции иринотекана (противоопухолевое действие), гидрофобного лекарственного вещества паклитаксела (противоопухолевое действие) и сильно-заряженного С-пептида (лечение диабета). На клетках карциномы рака толстой кишки (CaCO2) показана эффективность цитотоксического действия иринотекана, инкапсулированного в частицы на основе полиаминокислот. Кроме того, разработан метод получения частиц на основе полипептидов, несущих С-концевую люминесцентную или спиновую метку, и пригодных для решения диагностических задач. Показана возможность детектирования соответствующего сигнала (люминесцентного или ЭПР) в клетках.

Таким образом, подобные частицы потенциально могут быть использованы как для создания систем доставки лекарств, так и для биоимиджинга и ЭПР-диагностики при изучении распределения данных систем в органах и тканях.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-50-00069, направление 05-109). Часть работы по иммобилизации и инкапсулированию С-пептида поддержана грантом СПбГУ (мероприятие 2, № 12.38.220.2015).

РН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ МИКРО- И НАНОГЕЛИ ДЛЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДОСТАВКИ БЕЛКОВ И ПОЛИНУКЛЕОТИДОВ

В.А. Коржиков-Влах, Ю.М. Пилипенко, Ю.В. Катернюк, Т.Б. Тенникова

Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии

v.korzhihov-vlakh@spbu.ru

В настоящее время существует достаточно большое количество перспективных макромолекулярных биотехнологических продуктов, которые могут быть использованы в качестве лекарственных средств для терапии трудноизлечимых или неизлечимых заболеваний. Тем не менее их применение ограничено нестабильностью таких веществ внутри организма. Важнейшее значение имеет создание подходящих систем-носителей для доставки биомacroмолекулярных лекарственных препаратов к их мишеням. Также представляет большой интерес, если такие системы могут высвобождать лекарственное средство в определенных тканях или внутриклеточных органеллах. Этого можно достичь путём настройки высвобождения препарата на определенное значение рН.

В представляемом исследовании мы создали микро- и наногели на основе альгината натрия, хитозана и гепарина, способные инкапсулировать и контролируемо высвобождать модельные белки и полинуклеотиды. Для настройки рН-чувствительного высвобождения из частиц на основе хитозана мы использовали добавку полиэлектролита с противоположным зарядом - гепарина. Конкуренция за положительное взаимодействие в подобной полиэлектролитной системе может обеспечить возможность регуляции рН, при котором происходит высвобождение биомacroмолекул.

Методом просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ) было подтверждено образование нерастворимых интерполиэлектролитных комплексов в виде частиц диаметром от 50 до 100 нм, в зависимости от условий приготовления: концентрации полиэлектролитов и рН смешиваемых растворов. Размер и распределение частиц анализировали с помощью динамического рассеяния света (ДРС). Наблюдалось хорошее соответствие между данными ПЭМ и ДРС. В полученные гелевые частицы были инкапсулированы флуоресцентные белки и полинуклеотиды. Такие метки обеспечивали точность контроля их высвобождения в модельных средах и в клетках. Было обнаружено, что рН высвобождения биомacroмолекул в значительной степени зависит от количества макромолекулярного противоиона, введенного в систему на стадии получения и от рН, при котором образуются комплексы. Более того, покрытие гелевых частиц слоем поли(молочной кислоты) дополнительно пролонгировало высвобождение биомacroмолекул. Предлагается использование разработанных подходов для терапии онкологических заболеваний, а также моногенных болезней.

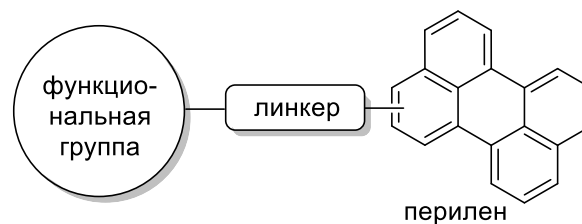
Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-50-00069, направление 05-109).

В ПОИСКАХ ПРОТИВОВИРУСНОГО ФАРМАКОФОРА

В.А. Коршун, Г.В. Проскурин, А.А. Орлов, А.А. Чистов, А.В. Аралов, А.В. Устинов

Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, ул. Миклухо-Маклая 16/10, Москва 117997, Россия; v-korshun@yandex.ru

Ранее нами был обнаружен новый класс противовирусных соединений – 5-арил-этинильные производные пиримидиновых нуклеозидов с объёмными ароматическими заместителями и «ненуклеозидным» механизмом действия [1–3]. Особенно активны производные пентациклического углеводорода перилена. Такие нуклеозиды способны ингибировать репликацию широкого спектра оболочечных вирусов – герпеса, гриппа, гепатита С и др. [2, 3], а недавно была показана их высокая активность в отношении вируса клещевого энцефалита [4]. Мишенью для периленовых соединений является вирусная мембрана. Для дальнейшего прояснения механизма действия и установления связи структуры и активности мы синтезируем различные периленовые аналоги и производные, варьируя положение замещения перилена, жёсткий линкер, модифицируя или заменяя углеводную и гетероциклическую часть нуклеозидов. В результате этих исследований удалось обнаружить новые фармакофорные структуры и более чем на порядок увеличить антивирусную активность. Несколько соединений способны эффективно ингибировать репликацию модельного вируса клещевого энцефалита в концентрации 2 нМ и менее. Находка новых противовирусных фармакофоров открывает широкие перспективы для поиска препаратов с высокой активностью.



Исследование поддержано Российским научным фондом (проект 15-15-00053).

Литература

- [1] Андропова В.Л., Скоробогатый М.В., Манасова Е.В., Берлин Ю.А., Коршун В.А., Галегов Г.А. *Биоорган. химия*, **29** (3), 290–295 (2003).
- [2] St.Vincent M.R., Colpitts C.C., Ustinov A.V., Muqadas M., Joyce M.A., Barsby N.L., Epand R.F., Epand R.M., Khramyshev S.A., Valueva O.A., Korshun V.A., Tyrrell D.L.J., Schang L.M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107** (40), 17339–17344 (2010).
- [3] Colpitts C.C., Ustinov A.V., Epand R.F., Epand R.M., Korshun V.A., Schang L.M. *J. Virol.*, **87** (7), 3640–3654 (2013).
- [4] Orlov A.A., Chistov A.A., Kozlovskaya L.I., Ustinov A.V., Korshun V.A., Karganova G.G., Osolodkin D.I. *Med. Chem. Commun.*, **7** (3), 495–499 (2016).

НОВЫЕ ОКСАЗОЛИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ [17(20)E]-21-НОРПРЕГНЕНА КАК ИНГИБИТОРЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ ПРОСТАТЫ

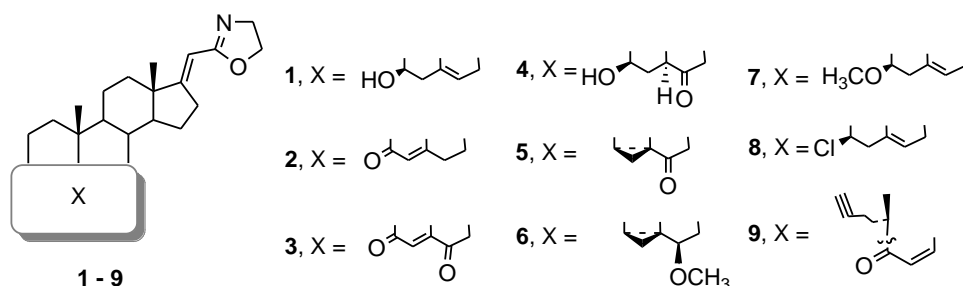
**В.А. Костин¹, А.С. Латышева¹, В.А. Золотцев¹, Г.Е. Морозевич¹, А.В. Кузиков¹,
Р.А. Новиков², Я.В. Ткачев², А.Ю. Мишарин¹**

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН», Москва, Россия

Ингибиторы 17 α -гидроксилазы-17/20-лиазы (CYP17A1) привлекают внимание в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов, а один из ингибиторов – 17-(3-пиридил)-андроста-5,16-диен-3 β -ол (абиратерон) используется в практической медицине как препарат для лечения рака предстательной железы. Ранее нами был синтезирован стероидный ингибитор CYP17A1 (**1**), активность которого превосходила таковую для абиратерона.

Цель данной работы – синтез новых оксазолиновых производных [17(20)E]-21-норпрегнена, различающихся структурой стероидного фрагмента (**2** – **9**), сравнение их способности подавлять каталитическую активность CYP17A1 и влиять на пролиферацию клеток карциномы простаты.



Измерение ингибиторной активности синтезированных соединений, проведенное электрохимическим методом, показало, что ингибиторная активность уменьшается в ряду: **1** > абиратерон \approx **2** \geq **9**; остальные соединения не проявляли заметной активности. Молекулярные модели взаимодействия синтезированных соединений с CYP17A1, демонстрируют, что связывание секо-А-стероида **9** должно вызывать значительные конформационные перестройки активного центра фермента.

Антипролиферативная активность соединений **1** - **9** оценивалась по подавлению роста андроген-зависимых (LNCaP) и андроген-независимых (PC-3) клеток карциномы простаты методом МТТ при 96 ч инкубации. В клетках LNCaP антипролиферативный эффект соединения **1** был сильнее, чем эффект абиратерона, а в клетках PC-3 – незначительно слабее; соединения **2** и **9** эффективно подавляли рост клеток LNCaP и PC-3, однако слабее, чем соединение **1**; остальные соединения проявляли незначительный антипролиферативный эффект.

Полученные результаты свидетельствуют о высоком фармакологическом потенциале оксазолиновых производных [17(20)E]-21-норпрегнена **1**, **2** и **9**.

ЛИТЕРАТУРА

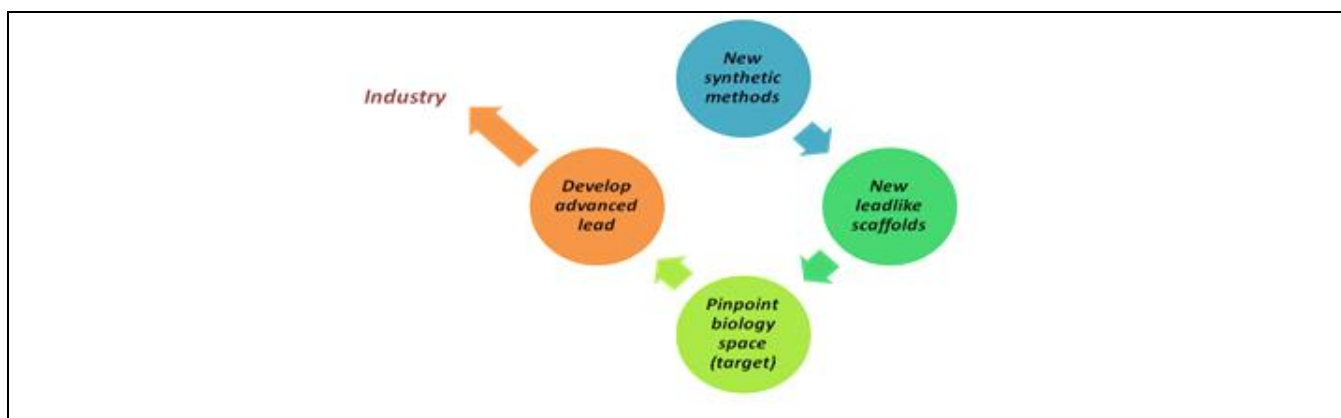
- Kuzikov AV, et. al., Novel oxazolinyl derivatives of pregna-5,17(20)-diene as 17 α -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17A1) inhibitors. *Steroids* **2014**; 88: 66-71.
- Kostin VA, et. al., Oxazolinyl derivatives of [17(20)E]-21-norpregnene differing in the structure of A and B rings. Facile synthesis and inhibition of CYP17A1 catalytic activity. *Steroids* **2016**; 115: 114-122.

ПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ НОВЫХ ХЕМОТИПОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

М. Ю. Красавин

Санкт-Петербургский государственный университет

Наша лаборатория занимается разработкой новых синтетических методов в области скаффолд- и лид-ориентированного синтеза. С целью раскрытия потенциала наших разработок для drug discovery, мы также ведем активную работу по позиционированию новых, разработанных нами хемотипов в различных терапевтических областях (онкологии, антибактериальной и антидиабетической областях, офтальмологии). Первоначальный успех этих зачастую движимых интуицией исследователя усилий приводит к долгосрочным медицинско-химическим программам и привлекает внимание наших партнеров из индустрии. В докладе будут представлены истории успеха, изложенные в публикациях нашего коллектива за 2014-2016 гг.



Выражаем благодарность Российскому научному фонду (грант 14-50-00069) за финансовую поддержку нашей лаборатории.

Литература

1. Sarnpitak, P. *et al.* Potent, orally available, selective COX-2 inhibitors based on 2-imidazoline core. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 84, 160-172.
2. Krasavin, M. Biologically active compounds based on the privileged 2-imidazoline scaffold: the world beyond adrenergic/imidazoline receptor modulators (Invited Review for Special Issue on Bioactive Heterocycles). *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 97, 525-537.
3. Sarnpitak, P. *et al.* Panel docking of small-molecule libraries — Prospects to improve efficiency of lead compound discovery. *Biotechnol. Adv.* 2015, 33, 941-947.
4. Krasavin, M. *et al.* Probing the ‘bipolar nature of the carbonic anhydrase active site: Aromatic sulfonamides containing 1,3-oxazol-5-yl moiety as picomolar inhibitors of cytosolic CA I and CA II isoforms. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 101, 334-347.
5. Krasavin, M. *et al.* Library of diversely substituted 2-(quinolin-4-yl)imidazolines delivers novel non-cytotoxic antitubercular leads. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2016, 31, 1146-1155.
6. Krasavin, M. *et al.* Novel free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists based on 1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide scaffold. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24, 2954-2963.
7. Krasavin, M. *et al.* Free fatty acid receptor 1 (GPR40) agonists containing spirocyclic periphery inspired by LY2881835. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24, 5481-5494.

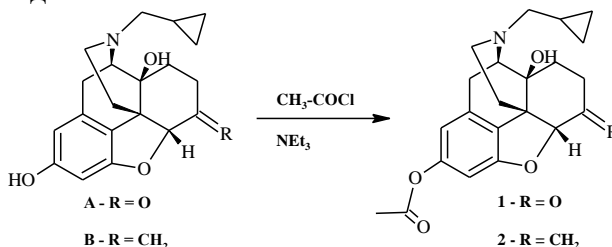
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АЦЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТАГОНИСТОВ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Д.В. Криворотов, В.В. Абзианидзе, В.А. Кузнецов

ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Россия 188663, г.п. Кузьмоловский, Санкт-Петербург; e-mail: denhome@bk.ru

Развитие медицинской химии природных и синтетических препаратов, влияющих на центральную нервную систему (ЦНС), способствует как созданию прогрессивных анестезиологических средств, так и развитию в обществе некоторых социально-значимых заболеваний. С учетом того, что многие анальгетики центрального действия, такие, например, как фентанил или ацетил-фентанил, обладают высокой физиологической активностью, их неконтролируемое использование несёт риски для жизни и здоровья людей. Это обуславливает потребность в создании более адекватных по фармакологической активности средств лечения отравлений анальгетиками центрального действия, чем широко используемый в медицине налоксон - антагонист опиоидных рецепторов.

Фармакологическая активность веществ, действующих на ЦНС, связана с их липофильностью, определяющей сродство молекул лекарств к тканям головного мозга. С этой точки зрения представляет интерес фармакологическая оценка антагонистов опиоидных рецепторов и их производных липофильность которых увеличена. С этой целью нами были синтезированы 3-ацетаты (1-2) 17-(циклопропилметил)-4,5 α -эпокси-3,14-дигидроксиморфинана-6-она – налтрексона (**A**) и его 6-метиленового аналога – налмефена (**B**) по известным методикам и проведена их фармакологическая оценка расчетными методами с помощью стандартного программного обеспечения ACD/Percepta, предназначенного для токсико-кинетических исследований.



В таблице показаны существенные различия в показателях липофильности (LogP) рассмотренных потенциально-опасных анальгетиков и их антагонистов, во многом определяющие их фармакологические свойства.

Фармакологическое средство	Прогноз LogP	Прогноз LD ₅₀ , мыши, в/ж	Прогноз LD ₅₀ , мыши, в/в
морфин	0,69 (0,76)	640 (520) мг/кг	98 (140) мг/кг
диацетилморфин	1,89 (1,58)	400 (520) мг/кг	38 (22) мг/кг
фентанил	4,09 (3,89)	530 (370) мг/кг	15 (2,9) мг/кг
ацетилфентанил	3,75	510 мг/кг	16 мг/кг
наллоксон	1,53 (1,50)	730 мг/кг	120 (170) мг/кг
налтрексон A	1,63 (1,92)	850 (1100) мг/кг	113 мг/кг
О-ацетил-налтрексон 1	1,89	860 мг/кг	110 мг/кг
налмефен B	2,42 (2,66)	540 мг/кг	54 мг/кг
О-ацетил-налмефен 2	2,71	520 мг/кг	47 мг/кг

В скобках приведены справочные (экспериментальные) значения (ACD/Percepta)

Проведенная фармакологическая оценка показала, что более липофильные производные известных антагонистов опиоидных рецепторов могут оказывать более быстрый и выраженный фармакологический эффект, чем исходные лекарственные препараты, и поэтому, возможно, смогут послужить основой в создании новых лекарств для экстренной терапии угрожающих жизни социально-значимых заболеваний.

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА УПОРЯДОЧЕННЫХ ОЛИГОМЕРОВ БЕТА-ПЕПТИДНОЙ ПРИРОДЫ

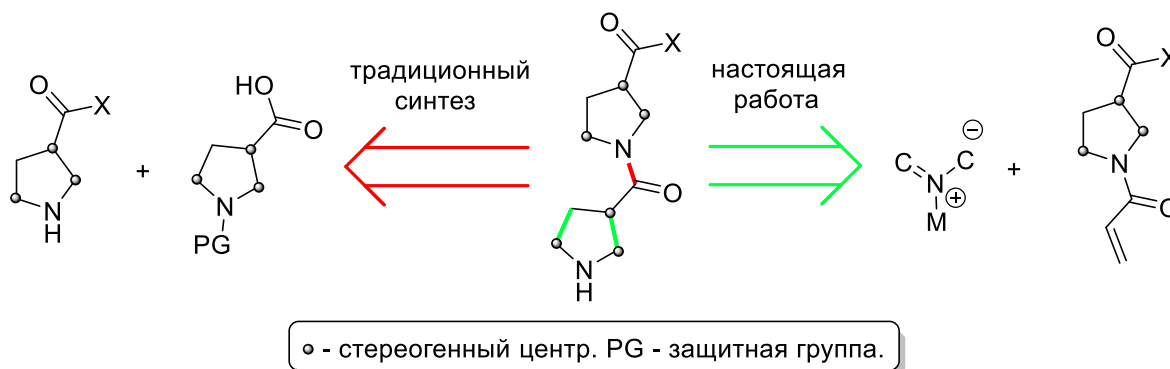
К. В. Кудрявцев

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет
Ленинские горы 1/3, г. Москва, 119991, Российская Федерация
e-mail: kudr@med.chem.msu.ru

Среди новых биологических мишеней, фармакологическое воздействие на которые приводит к нормализации патологических состояний, в отдельный класс выделяются белок-белковые взаимодействия (ББВ). Особенность ББВ по сравнению с традиционными биомишенями состоит в большой площади поверхности взаимодействия двух белковых макромолекул, составляющей от 1500 до 3000 Å². В дополнение к этому, контактные поверхности взаимодействующих белковых молекул относительно плоские и не содержат углублений и карманов большого размера, характерных для белковых доменов ферментов и рецепторов, взаимодействующих с низкомолекулярными соединениями. Одно из направлений создания модуляторов ББВ состоит в дизайне соединений с относительно высокой молекулярной массой и большим количеством стереогенных центров, что может обеспечить комплементарность молекулы ингибитора и значительного участка контактной поверхности одного из / обоих взаимодействующих белков.

В результате проведённых исследований нами разработан принципиально новый метод синтеза функционализированных бета-пролиновых олигопептидов – *циклоприсоединительная олигомеризация* (схема), не требующий дополнительных синтетических стадий по введению/удалению защитных групп и активации карбоксильной функции [1-4].

Схема.



С использованием разработанного подхода были получены многочисленные альтернированные бета-пролиновые олигопептиды, для которых была изучена вторичная структура в растворе и твёрдом состоянии и установлена системная антипролиферативная активность по отношению к клеточным линиям гормонорезистентного рака простаты.

Литература

- [1] K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova, A. V. Churakov, S. Wiedmann, B. Luy, C. Muhle-Goll, N. S. Zefirov, S. Bräse // *Angew. Chem. Int. Ed.* – **2013.** – Vol. 52, N 48. – P. 12736–12740.
- [2] K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova, C. Muhle-Goll, A. V. Churakov, M. N. Sokolov, A. V. Dyuba, A. M. Arutyunyan, J. A. K. Howard, C. C. Yu, J. H. Guh, N. S. Zefirov, S. Bräse // *Org. Lett.* – **2015.** – Vol. 17, N 24. – P. 6178–6181.
- [3] K. V. Kudryavtsev, C. C. Yu, P. M. Ivantcova, V. I. Polshakov, A. V. Churakov, S. Bräse, N. S. Zefirov, J. H. Guh // *Chem. Asian J.* – **2015.** – Vol. 10, N 2. – P. 383–389.
- [4] K. V. Kudryavtsev, A. B. Mantsyzov, P. M. Ivantcova, M. N. Sokolov, A. V. Churakov, S. Bräse, N. S. Zefirov, V. I. Polshakov // *Org. Lett.* – **2016.** – Vol. 18, N 18. – P. 4698–4701.

КОНДЕНСАЦИЯ 2-НЕЗАМЕЩЕННЫХ N-ОКСИДОВ ИМИДАЗОЛОВ С АЛЬДЕГИДАМИ И СН-КИСЛОТАМИ

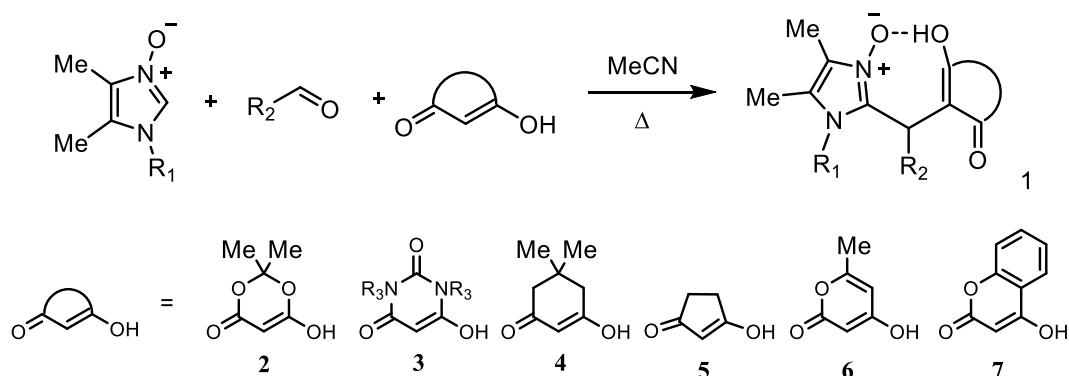
А.В. Кутасевич¹, В.С. Митянов^{1,2}

¹Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

²Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Россия

Различные производные имидазола проявляют широкий спектр биологической активности, играют важную роль в биохимических процессах, имидазольное ядро присутствует в таких важных природных соединениях как гистидин и гистамин. Среди соединений, содержащих структурные фрагменты N-оксида или N-гидроксиимидазола выявлены потенциально гипотензивные средства [1], вещества с противоопухолевой [2] и противовирусной [3,4] активностью. В связи с этим развитие методов синтеза и изучение реакционной способности этого класса соединений представляет значительный интерес.

Нами было обнаружено, что взаимодействие N-оксидов 2-незамещённых имидазолов с альдегидами и СН-кислотами приводит к образованию соединений **1** с выходами от умеренных до высоких [5]. В качестве СН-кислот были протестированы кислота Мельдрума (**2**), барбитуровые кислоты (**3**), димедон (**4**), циклопентандион (**5**), 4-гидрокси-6-метилпиранон (**6**), 4-гидрокси-2Н-хромен-2-оном (**7**). Установлено, что в данная реакция применима для широкого ряда альдегидов, включая ароматические, гетероароматические, алифатические и формальдегид.



R₁ = Me, CH₂Ph, CH₂CH₂OH, CH₂CO₂H

R₂ = H, Alk, Ar, Het, ArCO

R₃ = H, Me

Литература

- [1] Stensbøl, T. B.; Uhlmann, P.; Morel, S.; Eriksen, B. L.; Felding, J.; Kromann, H.; Hermit, M. B.; Greenwood, J. R.; Bräuner-Osborne, H.; Madsen, U.; Junager, F.; KrogsgaardLarsen, P.; Begtrup, M.; Vedsø, P. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 19
- [2] Richardson, M. L.; Croughton, K. A.; Matthews, C. S.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4105.
- [3] Bowser, T. E.; Bartlett, V. J.; Grier, M. C.; Verma, A. K.; Warchol, T.; Levy, S. B.; Alekshun, M. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5652.
- [4] Grier, M. C.; Garrity-Ryan, L. K.; Barlett, V. J.; Klausner, K. A.; Donovan, P. J.; Dudley, C.; Alekshun, M. N.; Tanaka, S. K.; Draper, M. P.; Levy, S. B.; Kim O. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3380.
- [5] Mityanov V. S., Kutasevich A. V, Krayushkin M. M., Lichitsky B. V., Dudinov A. A., Komogortsev A. N., Kuzmina L.G. *Tet. Lett.* **2016**, 57, 5315-5316.

РАЗРАБОТКА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИМЕРОВ, ХЛОРИНОВ И ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ТЕРПЕНОФЕНОЛОВ

А. В. Кучин

*Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук
167000, ул. Первомайская, 48, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар,
E-mail: kutchin-av@chemi.komisc.ru*

Перспективность современных лекарственных препаратов с заданными свойствами определяется высокой растворимостью в физиологических растворах и пролонгированным действием препаратов, повышенной стабильностью, низким уровнем их токсичности. В настоящее время большой интерес представляет получение гибридных молекул, сочетающих фармакологические свойства с адресной доставкой, способностью к структурным взаимодействиям с биосистемой, а также молекул, содержащих несколько реакционных центров. Подобные полифункциональные соединения по биологическому действию во многих случаях существенно превосходят используемые аналоги.

Для придания водорастворимости гидрофобным органическим молекулам могут быть использованы методы их гидрофилизации с помощью высокомолекулярных соединений. Нами разработаны способы получения водорастворимых конъюгатов фармакологически активных терпенофенолов и их производных с инулином, крахмалом, гидроксипроцеллюлозой, карбоксиметилцеллюлозой и проведены исследования фармакологической активности.

Работа выполнена в рамках программы ФАРМА-2020 (гос. контракт № 14.N08.12.0026).

С целью поиска новых, более эффективных и менее токсичных терапевтических регуляторов окислительно-восстановительных процессов синтезированы новые гибридные биомолекулы, содержащие фармакофорные группы: терпенофенолов и их азот-, кислород- и серасодержащих функциональных производных, проявляющих антиоксидантные, антирадикальные, противовоспалительные, гепатопротекторные и гемореологические и антитромбоцитарные свойства; хлориновый или порфириновый макроцикл (в том числе, макроцикл с катионом металла в координационной сфере), генерирующий синглетный кислород при фотосенсибилизации, определяющий возможность молекулы участвовать в окислительно-восстановительных процессах, обуславливающий тропность к злокачественным новообразованиям и темновую противоопухолевую цитотоксичность.

На основе производных порфиринов синтезирован ряд конъюгатов, терпенофенольный фрагмент присоединен к макроциклу сложноэфирной, простой эфирной, амидной связью или аминотетильной группой, выполнена оценка токсичности и биологической активности синтезированных соединений.

Работа выполняется при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 16-13-10367).

ИНТЕРЛЕЙКИН-2 И ЛИЗОЦИМ КАК БАКТЕРИОЛИТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ. СХОДСТВО И РАЗЛИЧИЕ В СВОЙСТВАХ В РАЗНЫХ УСЛОВИЯХ НА ЖИВЫХ БАКТЕРИЯХ В КАЧЕСТВЕ СУБСТРАТА

**П.А. Левашов^{1*}, Д.А. Матолыгина¹, Е.Д. Овчинникова¹, Д.Л. Атрошенко¹, С.С. Савин¹,
Н.Л. Еремеев¹, С.А. Смирнов¹, В.И. Тишков^{1,2}, А.В. Левашов¹**

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра химической энзимологии, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3

²Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, 119071, Москва, Ленинский просп., 33 корп. 2

E.mail: levashov@yahoo.com

Лизоцим как фермент известен давно, широко используется в медицине и биотехнологии, однако до сих пор не было разработано общей методической базы для исследования его каталитических свойств на природных субстратах, а именно на живых бактериальных клетках. Без проработанной методической базы исследования на живых клетках до сих пор не имели строгой количественной интерпретации. Данные же, полученные на искусственных субстратах, например, на структурных фрагментах клеточной стенки бактерий, не дают возможности полноценно понять характер действия фермента в реальных условиях в природе.

Интерлейкин-2 – один из ключевых цитокинов, регулирующих деятельность иммунной системы. Интерлейкин-2 используют как лекарственное средство для лечения сепсиса и онкологических заболеваний. Недавно было открыто, что интерлейкин-2 также обладает и бактериолитической активностью. При этом спектр бактерий, чувствительных к интерлейкину-2 существенно отличается от такового для лизоцима, таким образом, имеет место разная субстратная специфичность.

Для описания действия лизоцима и интерлейкина-2 на живых клетках были предложены математические модели, выполнимость которых проверена в экспериментах. Данная работа, помимо непосредственного изучения данных бактериолитических факторов, посвящена устранению методического пробела при интерпретации результатов ферментативного лизиса реальных живых клеток. Имея общую методическую базу исследования действия бактериолитических факторов на живые клетки, мы провели детальное сравнение свойств интерлейкина-2 и лизоцима.

Были получены действие лизоцима и интерлейкина-2 на различные бактериальные клетки при различных значениях pH и в присутствии добавок различных физиологически активных веществ. В работе изучены ранее не исследованные бактериолитические свойства интерлейкина-2, а также получены новые, ранее неизвестные аспекты каталитического действия лизоцима. Понимание свойств данных бактериолитических факторов в различных условиях необходимо для оценки действия данных белков при применении их в медицинских целях.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 15-14-00012 «Исследование бактериолитической активности интерлейкина-2»).

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОПИАТНОЙ И АНТИ-ОПИАТНОЙ СИСТЕМ В НОЦИЦЕПТИВНОМ ПРОЦЕССИНГЕ

А.И. Левашова, М.А. Мяжкова

*Институт Физиологически активных веществ РАН, Моск.обл., г.Черноголовка
email: annalevashova3@gmail.com*

Боль - понятие, знакомое каждому. Однако ей трудно дать точное определение. В настоящее время боль определяют как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения. Восприятие боли представляет собой сложный физиологический процесс (ноцицепция), включающий периферические и центральные механизмы, имеющий эмоциональную и психическую окраску. Ноцицепция – нейрофизиологическое понятие, обозначающее восприятие, проведение и центральную обработку сигналов о вредоносных процессах или воздействиях, не включающее описание эмоциональной составляющей боли. Механизмы болевого феномена до конца не ясны, их изучение продолжается вплоть до настоящего времени.

Известно, что в передаче болевого сигнала участвует больпроводящая ноцицептивная система, а ингибирование болевого сигнала осуществляет эндогенная антиноцицептивная система (АНЦС). Основной АНЦС в организме является опиатная АНЦС. В свою очередь опиатная система контролируется эндогенной анти-опиатной системой, которая модулирует или подавляет эффекты опиатной системы. В физиологических условиях обе эти системы функционируют содружественно.

В докладе представлен материал, накопленный к настоящему времени о взаимодействии опиатной и анти-опиатной систем. Рассмотрены наиболее изученные представители анти-опиатной системы: гептадекапептид орфанин (Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln), октапептид нейропептид FF (Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe-NH₂), семейство трипептида меланостатина (Pro-Leu-Gly-NH₂).

Обсуждаются особенности структур эндогенных лигандов, локализация рецепторов, молекулярные и клеточные эффекты ингибирования анальгетического действия опиатной системы. Рассматриваются механизмы модуляции таких эффектов опиатной системы как антиноцицепция, толерантность, опиоид-индуцированная гиперальгезия, включая десенситизацию (форфорилирование, эндоцитоз, гетерологичная модуляция G-белок связанных рецепторов), перекрестная активация/ингибирование сигнальных каскадов (crosstalk).

Также представлены данные о фармакологическом потенциале в антиноцицепции пептидных и непептидных лигандов анти-опиатной системы, их возможности в преодолении побочных эффектов применяемых опиоидных анальгетиков.

АМФИФИЛЬНЫЕ ПОЛИПЕПТИД-СОДЕРЖАЩИЕ БЛОК-СОПОЛИМЕРЫ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ УСТОЙЧИВЫХ К БИОДЕГРАДАЦИИ НАНОЧАСТИЦ

М.Л. Левит^{1,2}, Н.Н. Зашихина², И.И. Тарасенко², Е.Г. Коржикова-Влах^{1,2}, Т.Б. Тенникова¹

¹Институт Химии Санкт-Петербургского государственного университета,
Санкт-Петербург, Россия

²Институт Высокмолекулярных соединений Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

В настоящее время создание различных гибридных систем или биоконъюгатов представляет значительный интерес для использования в биомедицине и биотехнологии, в частности, для создания скаффолдов для тканевой инженерии и систем доставки лекарств. Среди подобных систем большое внимание исследователей привлекает комбинация синтетических полимеров с полипептидами, что в результате позволяет сочетать в одном материале индивидуальные преимущества обоих блоков, такие как желаемое химическое строение, образование вторичных структур и способность к биodeградации. Наиболее распространенным подходом для синтеза полипептидов является полимеризация с раскрытием цикла N-карбоксиянгидридов α -аминокислот (НКА) в присутствии инициатора – первичных аминов. Однако для введения желаемого функционального синтетического фрагмента в состав сополимера на основе полипептида необходимо использовать дополнительные синтетические подходы. Среди методов контролируемой радикальной полимеризации, позволяющих получать полимеры с predetermined структурой и свойствами, полимеризация с обратимой передачей цепи по механизму присоединения фрагментации (RAFT-полимеризация) уже зарекомендовала себя в качестве многообещающего подхода для получения полимеров с широкими прикладными возможностями. Кроме того, последовательное сочетание методов RAFT и НКА полимеризации позволяет успешно получать полипептид-содержащие гибридные полимеры.

В представляемой работе был разработан метод синтеза амфифильных блок-сополимеров, состоящих из синтетического гликополимера (недеградируемый фрагмент) и полипептидного блока (деградируемая часть). Для этого методом RAFT-полимеризации был синтезирован водорастворимый биосовместимый гомополимер 2-деокси-2-метакриламидо-D-глюкозы (МАГ) со среднечисленной молекулярной массой и молекулярно-массовым распределением 10000 и 1.07 соответственно. Для того, чтобы использовать полученный полимер в качестве макроинициатора для полимеризации НКА L-фенилаланина (Phe), полимерные концевые дитиобензоатные группы преобразовывали в первичные аминогруппы обработкой боргидридом натрия с последующей *in situ* реакцией с цистеамин гидрохлоридом. В результате полимеризации НКА Phe в присутствии первичных аминогрупп ПМАГ были получены и охарактеризованы полипептид-содержащие блок-сополимеры ПМАГ-*b*-PPhe различного состава.

Методом динамического рассеяния света исследовано влияние условий получения частиц, а именно pH, концентрации блок-сополимера и температуры, на их гидродинамический диаметр. Образование мицелл подтверждено методом просвечивающей электронной микроскопии. Кроме того, продемонстрирована возможность инкапсулирования и высвобождения флуоресцентного красителя (родамина 6g) в качестве модельного вещества. Установлено, что полное высвобождение происходит через 8 дней инкубирования при 37°C в фосфатном буферном растворе, pH 7.4. Проведена оценка цитотоксичности полученных образцов на основе ПМАГ-*b*-PPhe при различных концентрациях с использованием МТТ-теста на линии клеток печени человека Hepg2.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-50-00069, направление 05-109).

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА ЭТИЛЕНДИАМИНДИАНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

Е.С. Логинова, В.М. Никольский, С.А. Беляева
Тверской государственный университет, Тверь, Россия

В медицине применяются вещества, в основе которых лежит природный продукт, нормализующий метаболические процессы в организме, связанные с минеральной недостаточностью, например, кальция и других необходимых для организма (медь, фтор, железо, марганец, молибден, фосфор, сера, цинк, кремний и т.д.).

Для целей устранения дефицита минеральных веществ нами предложена фармацевтическая композиция на основе биодоступного минерального комплекса этилендиаминдиантарной кислоты (ЭДДЯК) с яичной скорлупой [1].

Для создания данной композиции к активному компоненту, а именно минеральному комплексу этилендиаминдиантарной кислоты с яичной скорлупой, взятому в дозе 1-2 мас.ч., добавляются вспомогательные вещества из расчета 6-20 мас. ч. В качестве вспомогательных веществ могут быть использованы такие вещества, как лактоза, сахароза, глюкоза ацетилфосфатцеллюлоза, глицин и т.п.; связующих вспомогательных веществ могут быть взяты двуокись титана и т.п.; гелеобразующих вспомогательных веществ: агар, пектин, желатин; жидкие сиропы для детей и т.п., красители, например, флуорозум, природные ароматизирующие вещества (экстракт лимона, апельсина, клюквы и т.п.).

Преимущества такой рецептуры:

- в состав фармацевтической композиции входят устойчивые комплексы микроэлементов, содержащихся в яичной скорлупе, с экологически безопасной пентадентатной этилендиаминдиантарной кислотой. Высокая дентатность обеспечивает минимальный расход лиганда на единицу микроэлемента, т.е. на создание растворимой формы комплекса микроэлементов используется 3,6 мас.ч. скорлупы и только 1 мас.ч. ЭДДЯК. Как следует из таблицы, устойчивость усвояемых комплексов, например, Ca^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , в 10-100 раз и более выше, чем с глицином или лимонной кислотой [2];

- используемый минеральный комплекс этилендиаминдиантарной кислоты с микроэлементами яичной скорлупы водорастворим, в отличие от просто измельченной нерастворимой в воде яичной скорлупы.

Таблица. Логарифмы констант устойчивости комплексов металлов, присутствующих в яичной скорлупе с глицином, лимонной кислотой и ЭДДЯК.

Лиганд	Металл-комплексобразователь				
	Ca^{2+}	Cu^{2+}	Fe^{2+}	Mn^{2+}	Zn^{2+}
Глицин	0.75	8.25	7.50	-	-
Лимонная кислота	1.15	2.26	2.12	2.08	1.25
ЭДДЯК	4.23	18.46	10.89	8.67	13.21

[1] Н.И.Копич, В.М. Никольский, Е.С. Логинова, Л.Н. Толкачева. Патент РФ № 2543352, опубл. 27.02.2015, бюл. №6 «Способ получения минерального комплекса с помощью этилендиаминдиантарной кислоты».

[2] Н.В. Семенова, И.Б. Помозова, А.В. Семенов. Патент РФ №2104012, опубл. 10.02.1998, бюл. 32 «Фармацевтическая композиция на основе природного продукта, нормализующая обменные процессы в организме».

ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЙ «ЭЛЕКТРОННЫЙ ЯЗЫК» ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В. Н. Майстренко, А. В. Сидельников, Р. А. Зильберг

*Башкирский государственный университет, улица Заки Валиди, 32, г.Уфа, 450076;
эл. почта: V_maystrenko@mail.ru*

Создание сенсоров для экспрессного распознавания энантиомеров лекарственных соединений - одна из основных задач современной аналитической химии. Известно, что использование чистых энантиомеров во многих случаях позволяет улучшить качество лекарственных средств благодаря более специфическому действию препаратов и уменьшению побочных эффектов. Применение вольтамперометрических сенсоров для контроля качества и распознавания оптически активных лекарственных соединений в настоящее время носит ограниченный характер. Во многом это обусловлено их недостаточной селективностью и ограниченным числом определяемых компонентов. Вместе с тем, развитие мультисенсорных технологий, исследования и разработки в области химически модифицированных электродов и хемометрики [1] позволяют рассматривать вольтамперометрические сенсоры как перспективное направление по созданию достаточно простых и дешевых экспрессных методов распознавания лекарственных средств, содержащих оптически активные соединения.

Следует заметить, что универсальных электрохимических сенсоров не существует из-за сложности молекулярного распознавания отдельных энантиомеров. Каждый электрод имеет, как правило, свою область распознавания. Именно поэтому электрохимические сенсоры мало применяются для распознавания оптических изомеров по сравнению с хроматографическими методами. Однако в ряду родственных оптически активных соединений для электродов с различными хиральными селекторами можно ожидать проявления близких электрохимических характеристик, отличающихся величиной аналитического сигнала. Это обеспечивает условие перекрестной чувствительности, необходимое для функционирования мультисенсорных вольтамперометрических систем типа "электронный язык". До наших исследований [2] указанные системы для распознавания оптически активных лекарственных соединений и их рацематов не применялись и в литературе не описаны.

В представленном докладе рассмотрены особенности иммобилизации оптически активных селекторов на поверхности стеклоуглеродных и угольно-пастовых электродов, вопросы электрохимического поведения энантиомеров лекарственных соединений и их распознавания с использованием энантиоселективных вольтамперометрических сенсоров с различными селекторами (урацил, меламина, циануровая кислота и др., электропроводящие полимерные пленки, хитозаны), оценены возможности хемометрических методов обработки многомерных данных в мультисенсорных системах типа "электронный язык" и конкретных устройствах для распознавания оптически активных лекарственных соединений (атенолол, пропранолол, триптофан). Такие устройства представляют интерес не только для распознавания, но и при создании портативных приборов для экспрессного контроля лекарственных средств. Большое внимание в докладе уделено мультисенсорному подходу и особенностям хемометрической обработки экспериментальных данных при решении задач распознавания оптических изомеров.

[1] Будников Г.К., Евтюгин Г.А., Майстренко В.Н. Модифицированные электроды для вольтамперометрии в химии, биологии и медицине. М.: БИНОМ, 2010.

[2] Sidel'nikov A.V., Maistrenko V.N., Zil'berg R.A., Yu.A. Yarkaeva, Khamitov E.M. // J. Anal. Chem. 2017. Vol. 72, N 5. DOI: 10.7868/S0044450217050115.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 16-13-10257.

ОКСИДЫ ТИОМОЧЕВИН В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

***С. В. Макаров¹, Д. С. Сальников¹, А. А. Кузнецова¹, А. Г. Титова¹,
А. С. Макарова²***

¹*Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, 7,
e-mail: makarov@isuct.ru*

²*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН,
153045, Россия, Иваново, ул. Академическая, 1*

Диоксид тиомочевин ($(\text{NH}_2)_2\text{CSO}_2$ (ДОТМ)) широко используется в различных областях химии как восстановитель [1-3]. Сильные восстановительные свойства обусловлены образованием в его щелочных растворах анионов сульфокислотной кислоты SO_2H^- (SO_2^{2-}). ДОТМ применяется в синтезах серо-, селено- и теллуросодержащих соединений, при восстановлении альдегидов, кетонов, нитро-, азо-, азоксисоединений. В последние годы диоксид тиомочевин часто используется в качестве органокатализатора при получении кумаринов и ряда азотсодержащих гетероциклов [1,3]. Одним из наиболее важных направлений применения ДОТМ и продукта его окисления – триоксида тиомочевин ($(\text{NH}_2)_2\text{CSO}_3$), а также ди- и триоксидов замещенных тиомочевин является синтез гуанидинов и гуанидиновых кислот по реакции с аминами и аминокислотами в щелочных средах. Проведение реакций оксидов тиомочевин с аминокислотами в кислых средах дает возможность получить модифицированные аминокислоты, содержащие группы SO_2 или SO_3 и обладающие значительно более высокой растворимостью в воде, чем исходные оксиды тиомочевин [4]. Эти аминокислоты могут быть подвергнуты дальнейшей модификации. Весьма перспективным представляется также применение ДОТМ для усиления хемилюминесценции люминола [5] и люцигенина [6]. В докладе будут рассмотрены методы получения оксидов тиомочевин (в том числе алкил- и арилзамещенных), их стабильность в твердом виде и растворах, механизмы процессов разложения в водных и неводных средах, а также все указанные выше направления использования в синтезе биологически активных соединений и их анализе.

Литература

1. S. V. Makarov, A. K. Horvath, R. Silaghi-Dumitrescu, Q. Gao, Sodium Dithionite, Rongalite and Thiourea Oxides. Chemistry and Application, World Scientific, London-Singapore, 2016.
2. S. V. Makarov, Russ. Chem. Rev., 2001, 70, 885.
3. S. V. Makarov, A. K. Horvath, R. Silaghi-Dumitrescu, Q. Gao, Chem. Eur. J., 2014, 14164.
4. N. Hirohisa et al., Eur. Patent 0 488 749 A1, 28.11.91.
5. W. Gao, W. Qi, J. Lai, L. Qi, S. Majeed, G. Xu, Chem. Commun, 2015, 51, 1620.
6. W. Gao, L. Qi, Z. Liu, S. Majeed, S. A. Kitte, G. Xu, Sensors and Actuators B: Chem, 2017, 238, 468.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 16-03-00162).

ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ *IN SILICO* РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГИАЛУРОНИДАЗЫ ДОКИНГОМ С КОРОТКИМИ ФРАГМЕНТАМИ ХОНДРОИТИНСУЛЬФАТА И ГЕПАРИНА

А.В. Максименко, Р.Ш. Бибилашвили

*Институт экспериментальной кардиологии,
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва*

Изучение докинга 3D модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы (БТГ) с тримерами хондроитинсульфата и тетрамерами гепарина было выполнено методами расчетной химии для выяснения механизма регуляции активности этого фермента в организме. На молекулярной поверхности биокатализатора обнаружено несколько центров связывания гликозаминогликановых (ГАГ) лигандов. Продемонстрировано осуществление как обратимых, так и необратимых конформационных изменений 3D структуры БТГ в зависимости от расположения на её глобуле отрицательно заряженных лигандов.

Ответственные за каталитическую активность БТГ аминокислотные остатки Glu-149 и Asp-147 при необратимом характере конформационных изменений структуры белка перемещаются из области активного центра нативного биокатализатора на периферию его молекулы, вызывая инактивацию фермента. Электростатические силы определяют развитие взаимодействия ГАГ лигандов с активным центром БТГ.

Последовательное изучение взаимодействия активного центра фермента с гепариновым лигандом, инактивирующим биокатализатор, и защитного действия хондроитинсульфатных лигандов, присоединенных по поверхностным центрам белковой молекулы, выявило четыре-пять таких центров, оказавшихся критичными для стабилизации структуры БТГ. Занятость обнаруженных центров лигандами хондроитинсульфата оказалась достаточной для предотвращения необратимых деформаций молекулы БТГ при введении лиганда гепарина в полость её активного центра.

Определение указанных «точек чувствительности» на глобуле гиалуронидазы позволяет регулировать её функционирование докингом ГАГ лигандов посредством тонкого формирования эффективного вида поверхностного белкового электростатического потенциала.

Представленное изучение выполнено при поддержке РФФИ (грант 15-04-03584) и Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЕСТРУКТОРОВ N-АЦИЛГОМОСЕРИНАКТОНОВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ

О.В. Маслова, А.Г. Асланлы, О.В. Сенько, Н.А. Степанов, Е.Н. Ефременко

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

Особенную трудность при лечении бактериальных инфекций представляет значительное повышение устойчивости патогенов к воздействию ряда факторов (температуры, pH, концентрации антимикробных агентов, ферментов, токсинов и пр.) при их нахождении в состоянии высококонцентрированных клеточных популяций. Данное явление предопределяется наличием у бактерий механизма «кворумного ответа» (Quorum Sensing). У большинства видов грамотрицательных бактерий, которые являются распространёнными возбудителями болезней животных и растений, обнаружены кворум-зависимые системы, в которых сигнальными молекулами к образованию устойчивых биопленок служат различные N-ацилгомосеринактоны.

Оригинальным с точки зрения воздействия на рост патогенных клеточных популяций является подход, основанный на сочетании известных антибиотиков и ингибиторов синтеза или деструкторов сигнальных молекул кворумного ответа, таких как N-ацилгомосеринактоны. Разложение сигнальных молекул позволяет подавлять кворум-сенсинговые взаимодействия между клетками грамм-отрицательных микроорганизмов и тем самым приостанавливать возможности к образованию ими устойчивых популяций, в том числе к действию антибиотиков. Ферментативную деструкцию сигнальных молекул эффективно осуществляют лактоназы, некоторые оксидоредуктазы, ацилазы и параоксоназы.

Лактоназную гидролитическую активность по отношению к широкому спектру сигнальных N-ацилгомосеринактонов проявляет фермент гексагистидинсодержащая органофосфатгидролаза (His₆-OPH), продуцируемый рекомбинантными клетками *E.coli* в ранее оптимизированных условиях [1]. Стабилизация активности фермента наблюдается при его использовании в виде нековалентных полиэлектролитных комплексов на основе полимеров природных аминокислот.

С целью выявления особенностей и перспектив комбинирования ферментов с лактоназной активностью и антибиотиков в составе новых антимикробных препаратов исследовано влияние различных антибиотиков на важнейшие характеристики His₆-OPH (гидролитическая активность, термостабильность, pH-зависимость), как в свободном виде, так и в составе наноккомплексов, при их одновременном совместном присутствии в реакционной среде.

Установлено, что антимикробные агенты в концентрациях, рекомендованных при лечении бактериальных инфекций, не вызывают ярко выраженного ингибирующего действия на гидролитическую активность His₆-OPH.

На примере тест-культур грамотрицательных бактерий при одновременном присутствии в среде роста антибиотиков и His₆-OPH продемонстрированы возможности снижения доз антимикробных препаратов, которые вызывают подавление роста патогенов.

Таким образом, нанозимы на основе His₆-OPH, проявляющие лактоназную активность, в перспективе можно рассматривать в качестве добавки к антибиотикам при разработке новых препаратов комбинированного действия, применяемым в агропромышленном комплексе против грамположительных патогенов, с целью повышения эффективности действия этих препаратов, снижения разовых доз.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (Соглашение №16-14-00061).

1. Sirotkina M., Efremenko E. N. Rhodococcus lactonase with organophosphate hydrolase (OPH) activity and His₆-tagged OPH with lactonase activity: evolutionary proximity of the enzymes and new possibilities in their application // Applied microbiology and biotechnology. – 2014. – Т. 98. – №. 6. – С. 2647-2656.

РАЗРАБОТКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПИОИДНОЙ НАРКОЗАВИСИМОСТИ

В.С. Морозова^{1,2}, С.Н. Петроченко^{1,2}, Ю.Б. Вихарев¹, А.С. Кинзирский¹, М.А. Мяжкова^{1,2}

¹ФГБУ Институт физиологически активных веществ РАН, г.Черноголовка, Московская обл.,

e-mail: vmorozova@gmail.com

²ООО «Медикон», г. Москва

Проблема лечения наркозависимости не теряет своей актуальности во всем мире. Существующие известные подходы показали низкую эффективность. В настоящее время ряд международных научных школ ведет разработку препаратов нового поколения - вакцин для противорецидивного лечения наркомании. Принцип действия таких вакцин заключается в выработке специфических антител, которые связывают наркотические вещества при их попадании в организм. Антитела действуют на периферическом уровне, предотвращая прохождение наркотиков через гематоэнцефалический барьер в мозг, уменьшая их токсическое действие. Постепенно пациент теряет мотивацию к приему наркотиков, не получая подкрепляющего действия. Такая терапия безопаснее, чем существующее противорецидивное лечение наркомании, связанное с высокой аддиктивностью препаратов, либо имеющее серьезные побочные эффекты.

Разработанный нами синтетический иммуноген представляет собой конъюгат природного белка сыворотки крови человека (гамма-глобулина человека ГГЧ или человеческого сывороточный альбумин ЧСА) и гаптена (производного морфина или налтрексона), связанного с полимерной матрицей для усиления иммунного ответа. Были изучены поли-4(нитрофенил) акрилат (ПНФА), как высокотехнологичный полимер, и сополимер 2-метил-5-винилпиридина и N-винилпирролидона (МПВ-ВП).

Проведено экспериментальное доклиническое изучение острой токсичности ПНФА. Тестируемый полимер в виде масляной суспензии вводили шести аутбредным мышам самкам в возрасте до 12 недель внутримышечно. В эксперименте использована одна доза ПНФА, равная 2500 мг/кг, способ введения - внутримышечный, поскольку он рекомендован для клинического применения. Проведенные исследования показали, что испытанная доза не вызвала гибели ни одной мыши в опытной группе, следовательно, можно предположить, что LD₅₀ ПНФА >2500 мг/кг. ПНФА относится к 5 классу токсичности, т.е. к веществам практически нетоксичным. Полимер МПВ-ВП также является нетоксичным согласно проведенным ранее исследованиям.

При установлении оптимальной конструкции синтетического иммуногена были выбраны различные комбинации конъюгатов белкового носителя с гаптенем и полимерной матрицей. Соотношения для ГГЧ, ЧСА и гаптена (морфин, налтрексон) находилось в диапазоне от 9 до 43 (для ГГЧ) и от 5 до 15 (для ЧСА) молей гаптена на моль макромолекулярного носителя. При этом замещение полимерной матрицы конъюгатом составляло от 1:2 до 1:20. Исследование эпитопной доступности и специфичности антигенных детерминант в синтезированных иммунных комплексах проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА). Доступность антигенных детерминант не экранируется при связывании с синтетическим полимером в соотношении 1:10 для ГГЧ и ЧСА.

Исследована иммуногенность комплексов гаптен:белок:ПНФА и гаптен:белок:МПВ-ВП путем иммунизации крыс указанными конъюгатами. Показано, что использование иммуногенов с МПВ-ВП приводят к образованию антиопиантных антител с более высоким титром, чем в случае ПНФА. Это объясняется, вероятно, лучшими адъювантными свойствами сополимера.

Работа выполнена при финансовой поддержке Некоммерческой организации Фонд развития Центра разработки и коммерциализации новых технологий (фонд Сколково), Соглашение № МГ44/15 от 03.07.2015 г.

ГЛИНИСТЫЕ МАТЕРИАЛЫ – АНТИОКСИДАНТЫ РАСТИТЕЛЬНЫХ МАСЕЛ. МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ

Р.С. Назорнов, П.Б. Разговоров, Ю.И. Строганова, И.О. Суло, П.Т. Григорьева

Ивановский государственный химико-технологический университет, пр. Шереметевский, 7, Иваново, 153000 (Россия), e-mail: postalbox@mail.ru

Важной характеристикой маслосодержащих сред является перекисное число (п.ч.), выражаемое в миллимолях активного кислорода ($\frac{1}{2} O_2$) на единицу массы жидкой фазы (кг). Индикатором накопления в таких средах соединений, определяющих присутствие первичных и вторичных продуктов окисления, может служить также сумма удвоенного перекисного и анизидинового чисел (2 п.ч. + а.ч.) [1]. В работе фиксировали изменения перекисного (рисунок, а) и кислотного чисел (к.ч., рисунок, б) нерафинированного горчичного масла (кривая 1) при хранении в течение 90 сут., которые сравнивали с показателями, полученными при обработке той же среды порошковыми глинистыми материалами различного состава и цвета (кривые 2–5). Как известно [2], глинистые минералы, поступающие в организм, служат для обеспечения в нем кислотно-щелочного равновесия и регулирования минерального обмена. В данном случае было выявлено, что апробированные нами материалы замедляют течение окислительных процессов в нерафинированных маслах, однако степень их антиоксидантных свойств различна (рисунок).

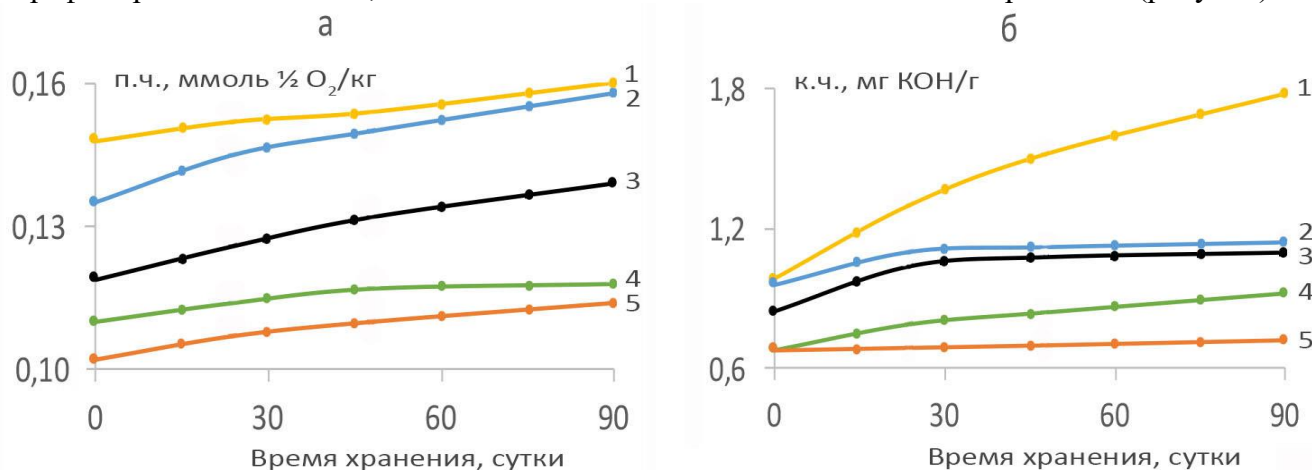


Рис. Изменение перекисного (а) и кислотного (б) чисел горчичного масла во времени хранения при комнатной температуре. 1 – нерафинированное масло; 2–5 – масло, обработанное порошками голубой (2), черной (3), зеленой (4) и розовой (5) глины при расходе 5 г/кг масла

По степени повышения антиоксидантных свойств нерафинированного горчичного масла отмученные порошки глины составляют ряд:

голубая < черная < зеленая < розовая.

↑
замедление окисления горчичного масла

Кроме того, порошки розовой и черной глины неплохо зарекомендовали себя по части извлечения из растительных масел комплекса жирных кислот, смеси каротиноидов и хлорофиллов. Важную роль играет присутствие в указанных материалах фракций монтмориллонита и каолинита, умеренно-щелочной характер их поверхности (рН 1%-й водной дисперсии $\approx 8,40$) и тот факт, что свыше 40% их частиц имеют размер $\leq 2,5$ мкм. Рассмотрены перспективы и схемы применения очищенного масла и отработанных сорбентов с включением выделенных биологически активных соединений в медицине/фармакологии и пищевой химии.

Литература

[1] П.Б. Разговоров. Технология получения биологически активных веществ: учеб. пособие. Иваново, Иван. гос. хим-технол. ун-т, 2010, 72 с.

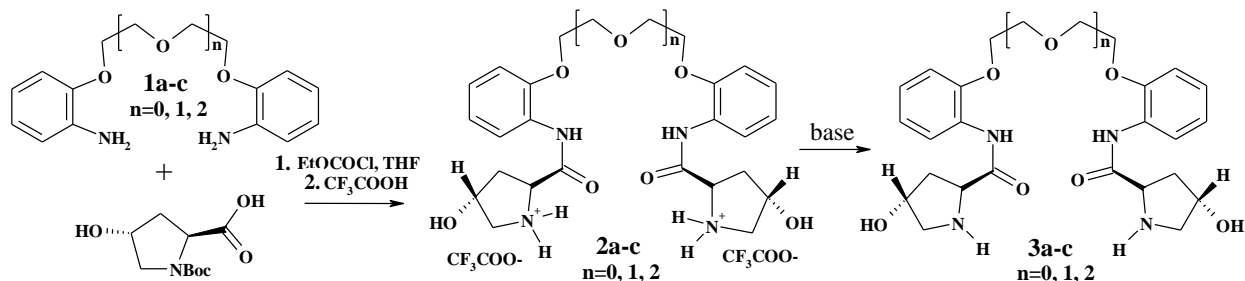
[2] О.Б. Филиппова, А.Н. Зазуля, А.И. Фролов, В.И. Вигдорович. *Наука в центральной России*, 2017, 1 (25), 63-68.

4-ГИДРОКСИПРОЛИН-СОДЕРЖАЩИЕ ПОДАНДЫ – НОВЫЕ ХИРАЛЬНЫЕ ИНДУКТОРЫ АСИММЕТРИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ

И. Г. Овчинникова, Ю. А. Титова, О. В. Федорова

*Институт Органического Синтеза им И. Я. Постовского УрО РАН
620990 Екатеринбург ул. С. Ковалевской 22/Академическая 20*

Оптически активные дигидропиримидины (ДНРМ) с разнообразными фармакологическими и биологическими свойствами относятся к постоянно растущей перспективной группе соединений в области современной медицинской химии [1]. Реакция Биджинелли как наиболее популярный и универсальный метод синтеза ДНРМs позволяет в один реакционный цикл вводить одновременно три реагента при построении различно функционализированных биологически активных структур. В связи с общим трендом современной фармтехнологии получения энантимерно чистых соединений особо важной задачей является синтез хиральных индукторов и исследование их влияния на повышение стереоселективности реакции Биджинелли. Ранее нами была показана перспективность использования производных пролина (доступного природного сырья) при разработке асимметрической реакции Биджинелли [2,3]. В данной работе демонстрируются результаты синтеза новых хиральных индукторов на основе ациклических аналогов краун эфиров – подандов **2** и **3** (схема) и их влияния на стереоселективное формирование дигидропиримидинового кольца. Отличительной особенностью олигоэфиров с жесткими концевыми группами является стереотопность оксиэтиленовых звеньев, стабилизированных в виде спиралеобразной конформации как в твердой фазе, так и в растворах. Это свойство стало основой выбора стратегии синтеза органокатализаторов **2** и **3**.



Исследовано влияние кислоты и основания на регио и стереоселективность процесса формирования ДНРМs. С использованием ЯМР экспериментов по определению конфигурации индукторов **2** и **3** в растворах и компьютерного моделирования предложен вероятный механизм их стереоселективного взаимодействия с реагентами реакции Биджинелли. Сочетание S-образной конформации полиэфирной цепи с оптически активными центрами пролинового остатка в органокатализаторах **2** и **3** позволило нам добиться заметного повышения стереоселективности реакции Биджинелли (~ 68 - 72 ee).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 16-29-10757_офи_м).

Литература

- Oleg P. Shkurko, Tatiana G. Tolstikova, Valentina F. Sedova. *Russ. Chem. Rev.*, 2016, 85, 1056-1096.
- Yulia Titova, Olga Fedorova, Gennady Rusinov, Aleksey Vigorov, Victor Krasnov, Anna Murashkevich, Valery Charushin. *Catalysis Today.*, 2015, 241, 270–274.
- Olga V. Fedorova, Yulia A. Titova, Alexey Yu. Vigorov, Maria S. Toporova, Olga A. Alisienok, Anna N. Murashkevich, Victor P. Krasnov, Gennady L. Rusinov, Valery N. Charushin. *Catal Lett.*, 2016, 146, 493–498.

ПОЛУЧЕНИЕ И ФИЗИКО - ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ С 2-ГИДРОКСИПРОПИЛ- β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ В ТВЕРДОМ СОСТОЯНИИ

*М.В. Ольхович, А.В. Шарапова, С.В. Блохина, В.А. Калашикова,
Г.Л. Перлович*

*Институт химии растворов Российской академии наук,
Иваново, ул. Академическая, 1
omv@isc-ras.ru*

Одним из методов улучшения биофармацевтических свойств биологически активных соединений (таких как растворимость, стабильность, мембранная проницаемость) является создание препаратов на основе циклодекстриновых комплексов включения. Интерес к циклодекстринам вызван их уникальной способностью - образовывать комплексы включения типа «гость – хозяин» с веществами различной природы. Модифицированный циклодекстрин-2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (2ГП- β -ЦД) широко используется для инкапсулирования лекарственных препаратов благодаря способности к включению, а также хорошей растворимости в воде.

В данной работе в качестве объекта исследования было выбрано оригинального вещества N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-нитробензамида, которое проявляет существенное прямое бронхорелаксирующее действие в отношении всех видов контрактур гладкомышечного препарата изолированной трахеи, индуцированных гистамином и овальбумином. Бронхолитический эффект, выявленный *in vitro*, нашел свое подтверждение в условиях моделирования бронхоспазма *in vivo*, что подтверждает его антиастматическую эффективность. Основной проблемой создания лекарственных форм, особенно парентеральных и ингаляционных, с использованием данного соединения является его низкая растворимость в воде.

Для получения циклодекстриновых комплексов с биоактивным соединением был выбран метод механоактивации смеси с помощью планетарной мельницы. Образование комплекса было подтверждено различными методами физико-химического анализа: дифференциально-сканирующей калориметрии, инфракрасной спектроскопии, порошковой рентгеновской дифракции и поляризационной микроскопии.

Получены кинетические характеристики процесса растворения индивидуального соединения и супрамолекулярного комплекса. Установлено, что образование комплекса включения изученного соединения с 2ГП- β -ЦД способствует увеличению растворимости индивидуального соединения в 3.5 раза. Повышенный уровень концентрации соединения при растворении комплекса сохраняется в течение длительного времени (6 – 8 часов), что свидетельствует о стабильности полученного комплекса в буферном растворе.

Получены профили растворения индивидуального соединения и комплекса включения с 2ГП- β -ЦД в буферном растворе, моделирующем среду плазмы крови. Установлено, что скорость растворения соединения в составе комплекса увеличилась в 5.1 раз, что связано с уменьшением степени кристалличности, а также с возрастанием смачиваемости и растворимости действующего вещества.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 15-43-03085р_центр_а).

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ НА ОСНОВЕ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА

В.П. Осипова,¹ Н.Т. Берберова,² Е.Р. Милаева³

¹*Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону, Россия. e-mail: vposipova@rambler.ru*

²*Астраханский государственный технический университет, Астрахань, Россия*

³*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

Экологическое состояние вод рыбохозяйственного значения Северного Каспия и Нижней Волги ставит популяцию реликтовых ценных пород осетровых рыб на грань исчезновения, поэтому необходимо принятие срочных мер, способствующих сохранению биоразнообразия и повышению резистентности гидробионтов. Наиболее перспективным методом на данный момент является процесс криоконсервации половых клеток гидробионтов и разведение рыб в искусственных условиях в прудовых хозяйствах. Успех криоконсервации во многом определяется составом криосреды, а выращивание жизнестойкой молоди рыб – качеством рыбных кормов. В настоящее время актуальными остаются многочисленные исследования по повышению стрессоустойчивости рыб путем применения в качестве питательных веществ и добавок безопасных высокоэффективных синтетических и природных антиоксидантов.

В последнее время стоит задача получения гибридных молекул на основе фенольных антиоксидантов, сочетающих в структуре различные функциональные группы. Подобные гибридные молекулы должны ингибировать окислительные процессы по различным механизмам, что позволит повысить их антиоксидантную эффективность и снизить вероятность проявления токсических эффектов.

В работе в качестве антиоксидантов гибридного типа были получены и охарактеризованы новые низкомолекулярные производные (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пирролидин-2-карбоновой кислоты, амиды 2-(2-гидроксифенилтио)уксусной кислоты, а также наработаны порфирин- и фосфорсодержащие производные 2,6-ди-трет-бутилфенола. Были изучены редокс-свойств данных соединений и установлено, что электрохимическое поведение (степень обратимости, потенциал окисления, стадийность процесса) гибридных молекул определяется взаимными электронными эффектами заместителей в их структуре. Подтверждено образование стабильного феноксильного радикала, ответственного за проявление антиоксидантной активности при окислении пирролидин- и фосфорсодержащих производных 2,6-ди-трет-бутилфенола.

Проведено комплексное исследование сочетанной ингибирующей активности производных 2,6-ди-трет-бутилфенола на различных модельных системах окислительной деструкции липидов во взаимосвязи со строением молекулы. Обнаружены закономерности изменения анти/прооксидантных свойств полифункциональных производных пространственно-затрудненного фенола в зависимости от структуры соединения, условий окисления, природы окисляемого субстрата. Исследование ингибирующей активности позволило выявить высокоэффективные соединения и рекомендовать их в качестве антиокислительных биодобавок в производстве по искусственному рыборазведению. Для повышения криоустойчивости спермы осетровых рыб предложены новые антиоксиданты комбинированного действия.

Выявлено соединение-лидер на различных модельных системах – (3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-метилendifосфоновая кислота. Показано, что добавка соединения-лидера приводит к повышению фертильности спермиев белуги на 30%. Данное полифункциональное антиоксидантное средство рекомендовано для применения в качестве биологически-активной добавки, повышающей стрессоустойчивость гидробионтов к действию неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе к загрязнению токсичными химическими загрязнителями (тяжелые металлы и нефтепродукты).

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 17-03-00434).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АКАДЕМИЧЕСКИХ ИНСТИТУТОВ И БИЗНЕСА В СФЕРЕ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ЗАРУБЕЖНЫЙ ОПЫТ И РОССИЙСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Е. М. Панина

*Бюро медицинской и фармацевтической информации «РИХТ»
Подольск, Московская обл. e-mail: ekaterina.panina@richt.ru*

Направленный поиск, разработка и выведение на рынок новых лекарственных средств — сложный, долгий и затратный процесс, в который вовлечено множество участников. Сложившаяся во второй половине XX века модель этого процесса предполагает, что он состоит из двух больших блоков: сначала формируется корпус химико-биологических знаний о живой материи и действующих на нее веществах и на основании этих знаний определяется пул кандидатов в медицинские препараты, обладающих биологической активностью по отношению к некоторым мишеням, а затем из этого пула выбираются наиболее перспективные вещества, которые проходят ряд этапов тестирования и отбора, и в случае удачи какой-то из них доходит до клинических исследований и регистрации в качестве лекарства. В данной модели указанные два блока четко разделены институционально: первый осуществляется в стенах университетов и научно-исследовательских институтов, второй — внутри фармацевтических компаний. Передача знаний осуществляется исключительно в одностороннем порядке — от академических структур к разработчикам лекарств, поскольку природа научного знания предполагает его открытость, а коммерческой деятельности — тщательное оберегание информации как ценного ресурса.

В настоящее время многие специалисты говорят о устаревании данной модели и ее неэффективности в современных условиях. Это подтверждается практикой: стоимость разработки новых препаратов неуклонно растет, относительное количество же действительно инновационных лекарственных средств, особенно обладающих высокой социальной значимостью, так же неуклонно снижается с каждым годом. В поисках путей выхода из кризиса предпринимаются попытки пересмотреть традиционную модель, в частности — место, занимаемое в ее структуре академическими институтами и фармацевтическими компаниями, а также способы взаимодействия и распределения ролей между ними. Однако трансформировать десятилетиями складывавшиеся механизмы и инфраструктуру очень непросто. Потребуются не только системные изменения в организации науки и бизнеса, но и законодательные инициативы, с одной стороны, и определенные мировоззренческие сдвиги — с другой.

В докладе рассматриваются примеры сотрудничества между академической наукой и фармацевтическим бизнесом, реализованные за рубежом (США, Швеция, Великобритания, Япония), с целью выявления тех принципов, методов, решений и механизмов, которые можно было бы адаптировать к российским условиям и применить в нашей стране, а также обсуждаются возможные инициативы и действия, которые могли бы быть предприняты научным и бизнес-сообществом для повышения эффективности взаимодействия в сфере поиска и разработки новых лекарственных средств.

Литературные источники:

L.Vertinsky. Making Knowledge and Making Drugs? Experimenting with University Innovation Capacity Issue. Emory Legal Studies Research Paper 13-256.

The UK drug discovery landscape. Academy of Medical Sciences FORUM workshop October 2016.

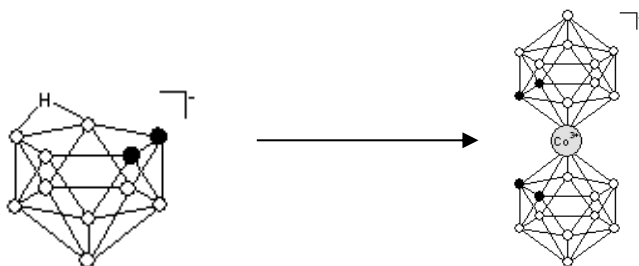
Arvidsson PI, Sandberg K, Forsberg-Nilsson K. Open for collaboration: an academic platform for drug discovery and development at SciLifeLab. Drug Discov Today. 2016 Oct;21(10):1690-1698.

НОВЫЙ НЕОБЫЧНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ДИКАРБОЛЛИДОВ КОБАЛЬТА В ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТАХ

***В.И. Пасько, С.Н. Дугин, П.П. Белов, О.В. Алексеенко, Э.Л. Гуркова, М.Г. Кузнецова,
А.В. Кисин, П.А. Стороженко***

*Государственный НИИ Химии и Технологии Элементоорганических Соединений, г. Москва,
Россия, carboran@mail.ru*

Впервые металлокарбораны были синтезированы в 1965 году [1,2]. В настоящее время карбораны и металлокарбораны выделяют в отдельную обширную группу новых перспективных фармакофоров [3]. Первыми из синтезированных металлокарборанов являлись бис(1,2- и 1,7-)дикарболлиды кобальта. Классическим подходом к синтезу дикарболлидов кобальта является депротонирование нидо-[7,8(7,9)-C₂B₉H₁₂]⁻ сильными основаниями до дианионов [7,8(7,9)-C₂B₉H₁₁]²⁻ с последующим взаимодействием с хлоридом кобальта (CoCl₂)[1,2]. В процессе поиска новых путей синтеза дикарболлидов переходных металлов был установлен факт нетипичного образования дикарболлидов кобальта при взаимодействии ацетата кобальта (Co(OAc)₂*4H₂O) с нидо-дикарбаундекаборатами калия и цезия в среде кипящих органических кислот (уксусной, пропионовой)[4]. Продукты реакции [comto-3,3'-Co(1,2-C₂B₉H₁₁)₂] и [comto-2,2'-Co(1,7-C₂B₉H₁₁)₂], в виде калиевой или цезиевой солей, образуются с высокими выходами (85-95%) при перемешивании исходных компонентов в кипящих уксусной или пропионовой кислотах в течении 4-12 часов с последующим выделением. Проведено изучение кинетики образования продуктов реакции методом спектроскопии ЯМР на ядрах ¹¹B.



Таким образом, в нашей лаборатории разработаны новые методы синтеза дикарболлидов кобальта и мониторинга протекания реакции методом спектроскопии ЯМР на ядрах ¹¹B.

Литература:

1. Hawthorne M.F., Young D.C., Wegner P.A. Carbametallic Boron Hydride Derivatives. I. Apparent Analogs of Ferrocene and Ferricinium Ion. J. Am. Chem. Soc. 1965., V. 87., P. 1818.
2. Hawthorne M.F., Andrews T.D. Carborane Analogues of Cobalticinium Ion. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1965., P. 443.
3. Fatiah Issa, Michael Kassiou and Louis M. Rendina. Boron in Drug Discovery: Carboranes as Unique Pharmacophores in Biologically Active Compounds. Chem. Rev. 2011, 111, 5701–5722
4. Dugin S.N., Alexeyenko O.V., Gurkova E.L., Kuznetsova M.G., Kisin A.V., Storozenko P.A., Pasko V.I. Unexpected synthesis of cobalt dicarbollides in organic acids. The 7th European Meeting on Boron Chemistry, Suzdal, Russia. 2016., P. 4.

ВЫЯВЛЕНИЕ СВЯЗИ СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ В РЯДУ ЛИПОФИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПОЛИАМИНОВ

К.А. Перевощикова¹, А.И. Ничуговский¹, А.К. Исагулиева¹, А. А. Маркова², Н.Г. Морозова¹,
М.А. Маслов¹, А.А. Штиль³

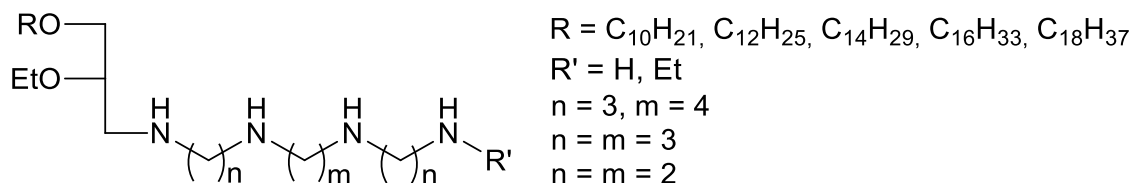
¹Институт тонких химических технологий, Московский технологический университет

²Институт элементоорганических соединений имени А.Н.Несмеянова РАН

³Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина

Глицеролипиды с простой эфирной связью – перспективные противоопухолевые агенты-кандидаты в препараты для терапии рака. Фосфорсодержащий глицеролипид эдельфозин вызывает апоптоз опухолевых клеток, однако побочный эффект - гемолиз - затрудняет использование эдельфозина в клинике [1]. Бесфосфорные аналоги эдельфозина вызывают гибель опухолевых клеток при минимальном повреждении неопухолевых, а также в отличие от эдельфозина проявляют пониженную гемолитическую активность. Проапоптотический эффект бесфосфорных глицеролипидов зависит от структуры катионного домена [2].

Алкильные производные полиаминов исследуются как противоопухолевые агенты [3]. Нами получен ряд новых липофильных производных полиаминов, гидрофобный домен которых представлен глицеролипидами с различными алкильными заместителями (C₁₀-C₁₈). Полиамины - природный спермин и его синтетические аналоги норспермин и триэтилететрамин. Липофильные полиамины получали алкилированием региоселективно защищенных полиаминов бромсодержащими диглицеридами с последующим удалением защитных групп. Для получения дизамещенных производных полиаминов дополнительно модифицировали их терминальную аминогруппу.



Исследование цитотоксичности показало, что все новые производные полиаминов вызывают гибель опухолевых клеток рака кишки (линия НСТ116) и лейкоза (линия К562) в микромолярном диапазоне концентраций (IC₅₀ 1.8 – 11.6 мкМ). Цитотоксичность соединений зависит от природы полиамина, длины углеводородного заместителя при С(1) положении глицерина и наличия этильной группы при терминальном атоме азота. Наиболее активные соединения имеют в структуре остаток синтетического полиамина, по первичной аминогруппе которого введен этильный заместитель. Соединения не вызывают гемолиз и не уступают по активности эдельфозину, что позволяет рассматривать новый хемотип как перспективный в аспекте разработки противоопухолевых препаратов.

Выполнено при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части государственного задания 4.8861.2017/БЧ.

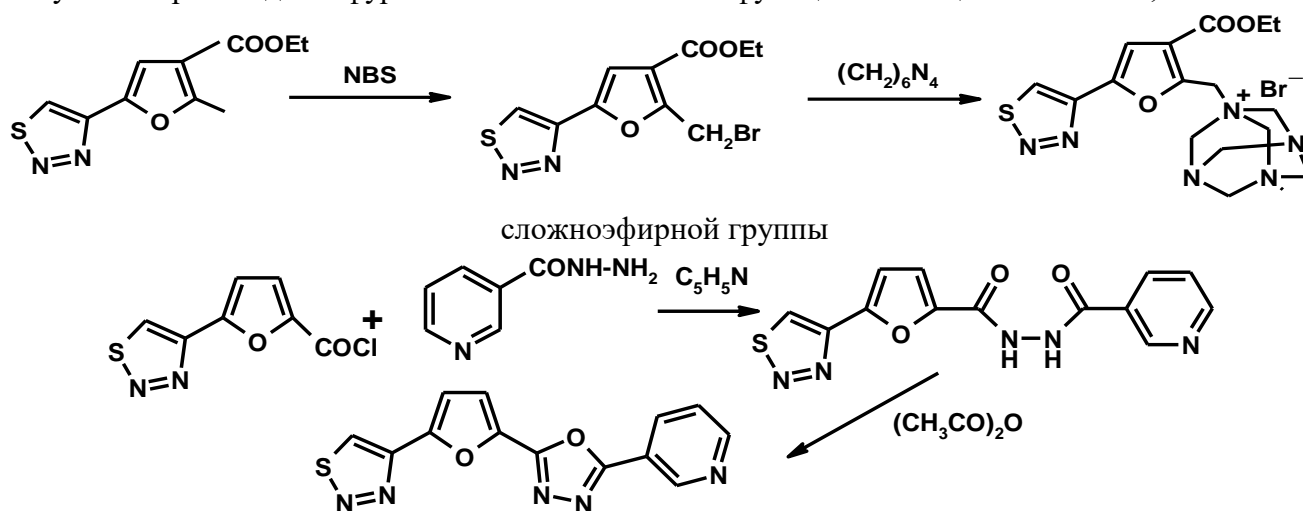
1. Mollinedo F. *Anticancer Agents Med Chem.*, 2014, 14(4), 495-498.
2. Markova A.A et al. *Russ. Chem. Bull.*, 2014, 5(63), 1081-1087.
3. Murray-Stewart T.R. et al. *Biochem. J.*, 2016, 473(19), 2937-2953.

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНОВ НА ОСНОВЕ ПРЕВРАЩЕНИЙ 4-ФУРИЛ-1,2,3-ТИАДИАЗОЛОВ

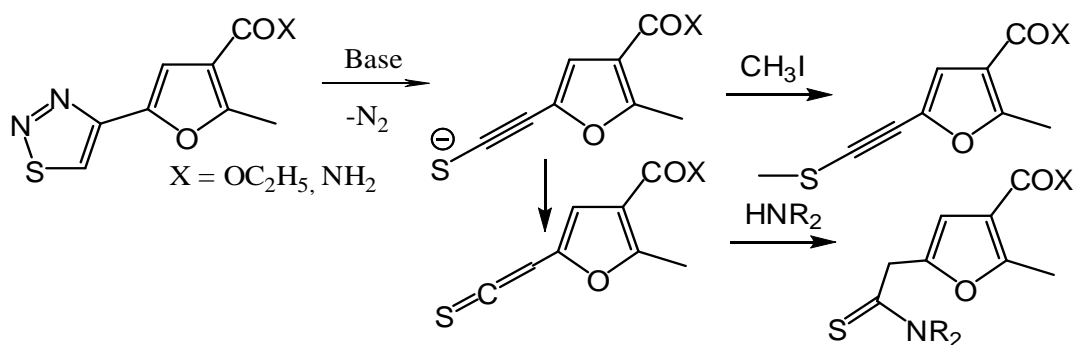
М.Л. Петров, Л.М. Певзнер, Р. Маадади, Ю.О. Ремизов, Е.П. Доронина

Санкт-Петербургский государственный технологический институт; e-mail mlpetrov@lti-gti.ru.

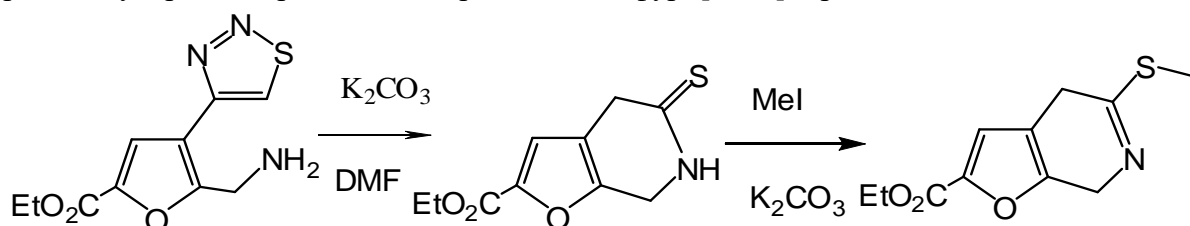
Исходя из производных 2- и 3-ацетилфурана, разработан метод синтеза новых гибридных гетероциклов 4-(2- и 3-фурил)-1,2,3-тиадиазолов. Показано, что термическая стабильность фурилтиадиазолов обеспечивается присутствием акцепторного заместителя в фурановом кольце, такого как сложноэфирная, амидная или трифторметильная группа. Показано, что получение производных фурана возможно на основе функционализации метильной,



и превращений тиадиазольного кольца. Под действием оснований тиадиазольное кольцо в этих соединениях раскрывается с выделением азота и образованием фурилалкиленовых тиолятов. Алкилирование тиолятов иодистым метилом приводит к алкиленовым сульфидам.



В присутствии доноров протонов тиоляты превращаются в тиокетены, которые присоединяют амины с образованием тиоамидов фурилуксусных кислот. Реакция может идти и внутримолекулярно с образованием производных фуро[2,3-с]пиридинов.



Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации № 4.5554.2017/БЧ.

ПОИСК НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ С МУЛЬТИТАРГЕТНЫМИ СВОЙСТВАМИ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДЕНОХИНОКСАЛИНА

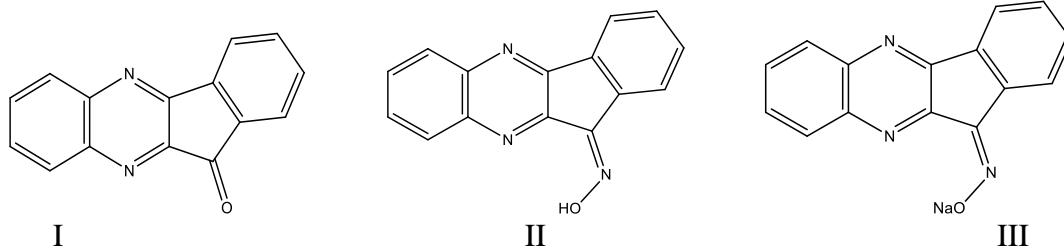
А.И. Хлебников¹, Д.Н. Аточин¹, И.А. Щепеткин¹, А.С. Потапов¹, В.И. Соболев¹,
Г.А. Чернышева², В.И. Смольякова², О.И. Алиев², А.М. Анищенко², А.В. Сидехменова²,
А.Ю. Шаманев², М.Б. Плотников²

¹ФГАОУ ВО НИ ТПУ, Томск, Россия

²НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия

Ишемическое и реперфузионное повреждение при инсульте головного мозга являются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения в странах с развитой и развивающейся экономикой. Для защиты головного мозга от ишемических и реперфузионных повреждений применяют нейропротекторные средства. Имеющиеся нейропротекторные препараты, испытанные в мультицентровых клинических исследованиях, оказываются недостаточно эффективными [O'Collins V.C. et al., 2006], поэтому необходим поиск новых мишеней и подходов для разработки активных нейропротекторов. Перспективные нейропротекторы должны хорошо проникать через гемато-энцефалический барьер и обладать мультитаргетной активностью [Fisher M. // Инсульт, Спецвыпуск, 2007].

Синтезированы и исследованы производные инденохиноксалина: 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он (I), 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он-оксим (II) и его натриевая соль (III).



Ранее II и III продемонстрировали способность проявлять свойства ингибитора *c-Jun* N-терминальной киназы [Schepetkin I.A. et al, 2012].

Исследована антирадикальная активность I–III *in vitro* (по взаимодействию с ДФПГ), нейропротекторная, NO-донорная и гемореологическая активность III на моделях *in vivo*. По антирадикальной активности соединения I–III распределялись следующим образом: в ацетонитриле – I<ионол<II=III; в ацетоне – I<ионол<III<II; в этилацетате – I=II<<ионол<III. Следовательно, по антирадикальной активности III превосходит референтный препарат ионол и родственные соединения. У мышей продемонстрирована выраженная нейропротекторная активность III на модели локальной ишемии головного мозга с реперфузией у мышей. У животных, леченых III, наблюдалось уменьшение зоны некроза и снижение выраженности неврологического дефицита. В экспериментах *in vitro* на микросомах печени показано, что соединение III обладает свойствами донатора NO. Эти данные подтверждены в опытах *in vivo* при внутрибрюшинном введении III. Исследование острой токсичности на белых мышах CD при внутривенном введении в дозах до 2 г/кг не выявило гибели животных, что позволяет отнести соединение III к IV классу опасности – «вещества малотоксичные».

Таким образом, натриевая соль 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он-оксима может быть перспективной субстанцией для разработки на её основе нового нейропротектора с мультитаргетной активностью.

Исследование выполнено частично за счет гранта Российского научного фонда (проект №14-25-00017).

МАТРИЧНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ИНКАПСУЛИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ С НИЗКОЙ БИОДОСТУПНОСТЬЮ

Е.В. Попова, С.Г. Петунов, В.А. Кузнецов

Федеральное государственное унитарное предприятие "Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека" Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Разработка лекарственных форм терапевтических препаратов, обладающих выраженной токсичностью и невысокой биодоступностью, является актуальной проблемой в фармакологии. Включение таких препаратов в микро- и нанокапсулы является одним из возможных решений данных проблем. Цель данной работы – создание новых лекарственных форм на основе многослойных полимерных нано- и микрокапсул для их дальнейшего включения в клетки пациента. Использование клеток в качестве системы доставки для переноса лекарств – новое и быстро развивающееся направление. Клетка в этом случае не является контейнером для защиты лекарства, а является «такси» для его доставки «по нужному адресу». Этот очень важный пункт необходимо помнить всегда. Поскольку клетка живая, любое лекарство будь то белок или низкомолекулярное соединение, нуждается в дополнительном контейнере. Это в первую очередь важно для правильного функционирования клетки – некоторые препараты способны вызвать ее гибель (например, большинство противораковых препаратов). В мире в настоящее время активно ведутся разработка и внедрение методик использования различных типов клеток для терапии различных заболеваний: гематологических, аутоиммунных, сердечно сосудистых, травм и заболеваний костно-суставной системы и т.д.

Методика формирования нанокапсул основана на многослойной последовательной абсорбции противоположно заряженных полиэлектролитов на поверхности карбонатного ядра. Такие слои (каждый толщиной 1-2 нм) могут быть созданы из синтетических или натуральных полиэлектролитов, полипептидов, ДНК или РНК, жиров или красителей. Включение целевого терапевтического вещества в такую капсулу осуществляется либо на стадии формирования ядра, либо на стадии формирования оболочки капсулы. За основу для формирования ядер (ватериты CaCO_3 , имеющие сферическую форму и гексагональную кристаллическую решетку) была принята методика, заключающаяся в соосаждении равных объемов 0,33М растворов CaCl_2 и Na_2CO_3 . Размеры и поверхностный заряд полученных субмикронных ядер исследовали при помощи аналитической системы Malvern Archimedes в воде.

Было показано, что на формирование ядер 800 нм, применяемых в качестве основы для формирования нанокапсул, оказывают существенное влияние скорость перемешивания растворов, соотношение концентраций используемых солей и введение в их состав этиленгликоля (ЭГ). Перемешивание растворов в присутствии ЭГ в течение 30 минут приводило к образованию ядер размером 1,8-2 мкм. При увеличении времени перемешивания до 2 часов размер частиц удалось снизить в среднем до 1 мкм, а в течение 4 часов – до 600-800 нм. Увеличение концентрации хлорида кальция до 1 М по отношению к карбонату натрия (0,33 М) вызывает формирование ядер эллиптической формы.

В ходе работы были сформированы капсулы из биосовместимых полимеров, содержащие бычий сывороточный альбумин. Было продемонстрировано, что клетки способны захватить полученные капсулы и при этом способны оставаться полностью жизнеспособными, т.е., не теряя способности к дифференцированию и митозу.

Исследование захвата полимерных микрокапсул проводилось совместно с НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачёвой СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова под руководством профессора Г.Б. Сухорукова.

ВЛИЯНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА И ФОСФАТИДИЛХОЛИНА НА ВЫХОД РАДИКАЛОВ В СИСТЕМЕ АЦЕТИЛХОЛИН - ГИДРОПЕРОКСИД

Н.В. Потапова¹, Д.А. Круговов¹, О.Т. Касаикина^{1,2}

¹*Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской Академии наук*

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

Гидропероксиды (LOOH), первичные продукты окисления большинства органических соединений, являются амфифильными соединениями и обладают поверхностной активностью на межфазных границах. С мицеллообразующими поверхностно-активными веществами (ПАВ) гидропероксиды образуют смешанные мицеллы. В случае катионных ПАВ, в частности, четвертичных аммониевых солей (QUATS), установлено, что они каталитически ускоряют распад гидропероксидов на радикалы [1,2]. В мицеллах с QUATS пероксидная связь –O-O-, очевидно, попадает в сильное электрическое поле двойного электрического слоя напряженностью $\sim 10^5$ - 10^7 В/м, ослабляющее эту связь и стимулирующее гомолитический распад. Образующиеся в мицелле радикалы реагируют с LOOH, и в объем поставляются пероксильные радикалы LO₂[•]. Известный нейромедиатор ацетилхолин (ACh) подобно QUATS содержит тетраалкиламмониевую группу и, как установлено в [3], катализирует распад гидропероксидов на радикалы в углеводородной и липидной среде:



В данной работе исследовано влияние липидных компонентов холестерина и фосфатидилхолина и сфингомиелина (0,001 - 0,1 мМ) на скорость образования радикалов в микроагрегатах ацетилхолин – гидропероксид трет-бутила (ГПТБ) в н-декане (37°C). Холестерин - природный полициклический липофильный спирт, который содержится в клеточных мембранах практически всех живых организмов. Фосфатидилхолины (PC) (1,2-диацил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин, яичный) - основные липидные компоненты клеточных мембран, природные ПАВ, их полярная головка имеет структуру цвиттер-ионов в широком диапазоне pH. Сфингомиелин входит в состав миелиновой оболочки аксонов нервных клеток. Скорости образования радикалов при распаде ГПТБ определяли методом ингибиторов с использованием β-каротина в качестве акцептора свободных радикалов. Скорость расходования гидрофобного β-каротина, который локализуется в органической фазе и активно реагирует с радикалами разных типов, определяли методом кинетической спектрофотометрии. Размеры микроагрегатов определяли методом динамического светорассеяния.

Полученные результаты показывают, что добавки липидов оказывают влияние на размер и структуру образующихся микроагрегатов {mACh ...nГПТБ}, что, в свою очередь, влияет на выход радикалов и скорость инициирования. Установлено, что добавки холестерина в несколько раз увеличивают скорость инициирования радикалов в системе ацетилхолин - гидропероксид, а фосфатидилхолин, образуя смешанные агрегаты с блокирует выход радикалов в объем.

Работа поддержана грантами РФФИ 17-03-00364 и РНФ 14-23-00018

Литература

1. Касаикина О.Т., Голявин А.А., Круговов Д.А. и др. // Вест. МГУ. Сер. хим. 2010.(3). 246.
2. Трунова Н.А., Круговов Д.А., Богданова Ю.Г и др. // Вест. МГУ Сер. хим. 2008. (4). 260.
3. Круговов Д.А., Менгеле Е.А Касаикина О.Т. // Изв. АН, Сер. хим.2014. (8). 1837.

ВЛИЯНИЕ СПЕЙСЕРНЫХ ГРУПП НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОСТАВКИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ПОЛИКАТИОННЫМИ АМФИФИЛАМИ

П.А. Пучков¹, И.А. Карташова¹, А.С. Лулева¹, Е.В. Шмендель¹, Н.Г. Морозова¹,
М.А. Зенкова², М.А. Маслов¹

¹ *Институт тонких химических технологий, Московский технологический университет*

² *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН*

Генной терапией называют совокупность методов лечения заболеваний, основанных на доставке терапевтических нуклеиновых кислот (ТНК) в клетки организма. В настоящее время основной проблемой является отсутствие эффективного и безопасного средства доставки генетического материала. Среди имеющихся разработок наиболее перспективными считаются катионные липосомы и катионные полимеры, способные упаковывать ТНК и защищать их от воздействия нуклеаз и других биологических факторов.

Основным компонентом катионных липосом являются катионные амфифилы. Структура катионных амфифилов состоит из трех основных частей: катионного домена, гидрофобного домена, а также линкерных и спейсерных групп. При этом каждая из составных частей оказывает значительное влияние на физико-химические и биологические свойства катионных липосом. Ранее в нашей лаборатории был синтезирован поликатионный гемини-амфифил **2X3**, который показал высокую эффективность доставки ТНК в клетки НЕК293 и дендритные клетки [1,2]. При этом его эффективность была гораздо выше, чем эффективность мономерных аналогов и коммерчески доступных препаратов. Для проведения структурно-функциональных исследований нами получен ряд аналогичных поликатионных гемини-амфифилов: в качестве катионного домена выступает полиамин спермин, два гидрофобных домена представляют собой остатки липофильного спирта холестерина. Соединения отличаются строением спейсерных групп. Были использованы простые углеводородные цепи, а также цепи модифицированные вставкой оксиэтиленовых звеньев или дисульфидных групп. Причем дисульфидные группы могут разрушаться под действием внутриклеточных восстановителей, что приводит к снижению токсичности, а также улучшению высвобождения ТНК из их комплекса с катионными липосомами.

План синтеза поликатионных гемини-амфифилов был сходным. В качестве катионного предшественника получали региоселективно защищенное производное спермина. Для получения гидрофобного предшественника к активированному производному холестерина присоединяли спейсерную группу. В зависимости от структуры спейсера использовали либо коммерческий реагент, либо предварительно осуществляли синтез спейсерной группы. На заключительной стадии катионный и гидрофобный предшественники вводили во взаимодействие друг с другом либо в условиях реакции Фукуямы, либо в присутствии конденсирующих агентов (например, EEDQ), после чего проводили удаление защитных групп.

Полученные соединения использовали для формирования катионных липосом с липидом-помощником DOPE. Проведенное физико-химическое изучение (определение размера и дзета-потенциала, электрофорез в агарозном геле, флуоресцентная микроскопия) показали, что все липосомы способны эффективно связывать ТНК в составе комплексов. Для оценки трансфицирующей активности катионных липосом проводили эксперименты по доставке плазмидной ДНК в клетки НЕК 293, а также по доставке малой интерферирующей РНК в трансгенные клетки ВНК IR780. Было показано, что полученные катионные липосомы превосходили по эффективности коммерческий препарат Липофектамин 2000. Наибольшей эффективностью обладали липосомы на основе амфифилов с дисульфидным и оксиэтилированным спейсером.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 13-04-40183-Н комфи.

1. O.O. Markov et al., *J. Control. Release*, 2012, 160, 200.

2. M.A. Maslov et al., *J. Control. Release*, 2012, 160, 182.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СПЕКТРА АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ ИЗ КРОВЯНЫХ ПЛАСТИНОК КУР (*GALLUS GALLUS*) И ЛОШАДЕЙ (*EQUUS CABALLUS*)

Е.А. Рогожин^{1,2}, Васильченко А.С.³, Пешкова Ю.И.⁴, Сычева М.В.⁴

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Россия;

²Федеральное государственное научное учреждение Научно-исследовательский Институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, Москва, Россия;

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения Российской академии наук, Оренбург, Россия;

⁴Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургский государственный аграрный университет», Оренбург, Россия

Антимикробные пептиды (АМП), которые синтезируются представителями различных царств живого, являются важнейшими молекулярными компонентами системы врождённого иммунитета, - обеспечивают так называемую «первую линию обороны» в ответ на проникновение патогенных микроорганизмов (инфекционный процесс). Разнообразные АМП, которые выделяются из мобильных компонентов крови и тканей эпителиального происхождения (дефензины, протегрины, кателицидины) обладают широким спектром действия: антимикробными (антибактериальными и антигрибными), антивирусными и антипротозойными свойствами. Кроме того, некоторые АМП могут стимулировать продукцию цитокинов, миграцию и пролиферацию клеток, модулируют гуморальный иммунный ответ и повышают титр антител после вакцинации. В рамках поиска и характеристики компонентного состава антимикробных соединений полипептидной природы была проведена кислотная экстракция белков и пептидов из кровяных пластинок кур (*G. gallus*) и лошадей (*E. caballus*) с последующим их двухстадийным фракционированием методом обращенно-фазовой хроматографии высокого давления (ОФ-ВЭЖХ). В результате профиль сравнения компонентных составов обоих исследуемых экстрактов наглядно демонстрирует некоторую общность полипептидов, за исключением того обстоятельства, что для кур количество пептидных фракций значительно выше (38 по сравнению с 10 у лошадей). Однако зона так называемых гидрофильных, или слабо гидрофобных, соединений для образцов, полученных от обоих животных, оказалась весьма схожей. Как и в случае с экстрактом кур, для лошадей максимум поглощения также бы зафиксирован в наиболее гидрофобном диапазоне, но качественный состав этих фракций, как было уже отмечено ранее, оказался наиболее обедненным. Некоторая общность компонентов обоих экстрактов, в частности, с высоким временем удерживания, позволяет предполагать довольно схожий их структурный состав. Что касается функциональной характеристики полученных индивидуальных компонентов из обоих экстрактов, то для целого ряда из них (в том числе несовпадающих по временам удерживания при разделении ОФ-ВЭЖХ) была показана устойчивая бактерицидная активность по отношению к спектру грамположительных и грамотрицательных бактериальных тест-культур (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*) в диапазоне действующих концентраций на уровне минимальных ингибирующих концентраций (МИК) менее 10 мкМ. Проведенная структурная характеристика наиболее активных полипептидов показала, что они являются фрагментами протеолиза субъединиц гемоглобина-альфа.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 14-04-97067 *p_поволжье_a*) и Стипендии Президента РФ для молодых ученых (регистрационный номер СП-2093.2015.4).

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ МОНО- И СЕСКВИТЕРПЕНОИДОВ

С.А. Рубцова¹, Д.В. Судариков¹, Е.С. Изместьев¹, С.В. Пестова¹, Ю.В. Гырдымова¹,
О.М. Лезина¹, О.Н. Гребёнкина,¹ О.Г. Шевченко², А.В. Кучин¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химии Коми научного центра Уральского отделения
Российской академии наук, Сыктывкар, Россия
167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48
rubtsova-sa@chemi.komisc.ru

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения
Российской академии наук, Сыктывкар, Россия
167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 28

Серосодержащие терпеноиды перспективны как биологически активные соединения, проявляющие высокую антифунгицидную, противовоспалительную, гемолитическую, анальгетическую и другие виды активностей [1].

В докладе обобщены результаты асимметрического синтеза S-, O- и N-содержащих моно- и сесквитерпеноидов и изучения физиологически активных свойств полученных соединений.

Проведена оценка мембранопротекторных и антиоксидантных свойств сульфидов, бис-сульфидов, сульфоксидов и дисульфидов, содержащих монотерпеновый и углеводный фрагменты, сульфидов с монотерпеновыми и гетероциклическими заместителями, монотерпеновых сульфанилиминов, сесквитерпеновых тиолов, сульфидов, бис-сульфидов, дисульфидов на основании их способности ингибировать H₂O₂-индуцированный гемолиз эритроцитов крови млекопитающих, а также тормозить накопление вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Выявлены закономерности структура – свойство.

Исследована серия серосодержащих монотерпеноидов на антимикробную активность. Активность определялась по ингибированию роста клеток 5 видов бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*) и 2 видов грибов (*Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans*). Согласно результатам испытаний выявлено, что тиолсульфонаты на основе 10-сульфанилизопинокамфеола и 3-сульфанилмиртанолола проявляют противогрибковую активность в отношении *Candida albicans*, а тиолсульфонат и сульфенимины на основе 3-сульфанилмиртанолола – антибактериальную в отношении *Staphylococcus aureus*, *Cryptococcus neoformans* и *Acinetobacter baumannii*

Литература

1. L.E. Nikitina, N.P. Artemova, V.A. Startseva, *Prirodnye i tiomodifitsirovannye monoterpenoidy (Natural and Sulfur-Modified Monoterpenoids)*, Saarbrücken: LAP LAMBERT (2012), 154 p.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-03-01064_a) и Уральского отделения Российской академии наук (проект № 15-21-3-16) с использованием оборудования ЦКП «Химия» Института химии Коми НЦ УрО РАН. Исследования мембранопротекторной и антиоксидантной свойств соединений проводились в ЦКП «Молекулярная биология» ИБ Коми НЦ УрО РАН.

НОВЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ХИМИОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: МИМЕТИКИ НИТРОЗИЛЬНЫХ ФЕРРЕДОКСИНОВ КАК ИНГИБИТОРЫ ФУНКЦИЙ БЕЛКА NF-κB

Н. А. Санина

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химической физики Российской академии наук,
Российская Федерация, 142432 Черноголовка, пр. акад. Семенова, 1.
Тел.: +7(496)5221168. E-mail: sanina@icp.ac.ru*

Нитрозильные комплексы тетраэдрического железа с функциональными серосодержащими лигандами состава $[\text{Fe}_2(\text{SR})_2(\text{NO})_4]$ являются миметиками активных центров нитрозильных негемовых $[2\text{Fe}-2\text{S}]$ белков и представляют практический интерес для создания лекарственных средств для химиотерапии оксидом азота (“NO-химиотерапии”) [1].

Экзогенные доноры NO этого семейства являются ингибиторами функций белка NF-κB – фактора транскрипции, функции которого связаны с регуляцией генов, участвующих в делении и гибели клеток в ответ на внешние стимулы разной природы: от инфекционных агентов и окислительного стресса до химиотерапевтических препаратов [2]. Экспрессия фактора NF-κB повышена во многих опухолевых клетках, и его подавление рассматривается как один из современных подходов к противоопухолевой химиотерапии.

В работе впервые синтезированы нитрозильные комплексы железа с лигандами ряда замещенных тиофенолов, исследованы их строение и физико-химические характеристики в твердой фазе и в растворах.

Показано, что вновь синтезированные комплексы снижают жизнеспособность опухолевых клеток человека M-Hela, вызывая их гибель, и приводят к деградации белка поли-АДФ-рибозаполимеразы, характерной для гибели клеток по механизму апоптоза. Цитотоксическое действие на опухолевые клетки опосредовано влиянием исследованных комплексов на белок NF-κB. При действии комплексов наблюдается накопление в клеточном ядре p50-содержащего транскрипционного фактора NF-κB, который, связываясь с ДНК подконтрольных генов, приводит к подавлению экспрессии генов *BIRC2*, *BIRC3* и *IL8*. Снижение экспрессии антиапоптотических генов *BIRC* связано со способностью комплексов к индукции клеточной гибели, в то время как подавление экспрессии гена *IL8* демонстрирует способность исследуемых комплексов подавлять воспалительные процессы, что также важно при терапии онкологических заболеваний.

Таким образом, новые комплексы как ингибиторы функций NF-κB, вызывающие гибель опухолевых клеток по механизму апоптоза, могут стать основой для разработки эффективных средств для NO-химиотерапии онкозаболеваний.

Литература:

1. Aldoshin S.M.; Sanina N.A. *Fundamental sciences for medicine: Biophysical medical technologies*, Moscow, MAKS Press, 2015, 72-102.
2. Pahl H.L. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene*. 18(49), 1999, 6853-6866

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по научным организациям (№ государственной регистрации 01201361839).

**ДОСТИЖЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ПРОМЫШЛЕННОСТИ.
ГЛАТИРАМЕРА АЦЕТАТ, СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ПЕПТИДНЫХ
ГОРМОНОВ И СЛОЖНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ – РЕДКАЯ
ВОЗМОЖНОСТЬ КОНКУРИРОВАТЬ С КИТАЙСКИМИ
ПРОИЗВОДИТЕЛЯМИ**

Ю. В. Скорняков

ООО «НордикКемикал», г. Москва, skorn506@mail.ru

Основная задача современной российской химической и фармацевтической промышленности – возрождение, «новая химизация». Разрушенные за 25 лет хозяйственные и коммерческие связи и практически полное отсутствие материально-технической базы и квалифицированных кадров привели к тому, что любая новая задача для промышленности становится практически неподъемной.

Бурное развитие химической и смежных индустрий в КНР свело на нет былые успехи крупнотоннажной отечественной промышленности. Себестоимость большинства простых продуктов химического производства оказывается заметно выше, чем цена готовых продуктов, производимых в Поднебесной. Более того, большинство простых с синтетической точки зрения фармацевтических субстанций также не выгодно производить в России.

На этом фоне единичные успехи коммерческой прикладной химии и фармацевтики особенно важны.

Синтетические полипептиды являются важным классом биополимеров, представляющих большой интерес для лечебной практики. Например, в терапии РС более 15 лет успешно используется глатирамера ацетат (ГА).

ГА – получаемый синтетическим путем, статистический сополимер четырех аминокислот – L-аланина, L-глутаминовой кислоты, L-лизина и L-тирозина, со средней молекулярной массой в интервале от 5 до 14 кДа.

Первый лекарственный препарат на основе ГА – «Сорахоне®» выпустила компания Teva Pharmaceuticals Inc. После окончания действия патентной защиты препарата в 2014 году представители компании пытались доказать практическую невозможность повторения синтеза ГА, кроме как на предприятиях и под контролем оригинатора. После 11-и лет химических и технологических исследований и сравнительных анализов нами весной 2016 года зарегистрирован первый российский дженерик ГА – «Аксоглатиран®ФС» компании «Натива».

Другое приложение сил в производстве субстанций – сложные мелкотоннажные аналоги гормонов человека, например, гонадорелина - рилизинг-фактора гипоталамуса (ГнРФ). Этот гормон влияет напрямую на выработку тестостерона и используется в терапии фиброза матки, рака предстательной железы и бесплодия. Производится и аналог гормона поджелудочной железы - циклического пептида соматостатина.

В докладе будут рассмотрены эти и другие примеры сложных технологических решений, а также некоторые уникальные лекарственные формы, позволяющие направленно или пролонгировано доставлять ЛС.

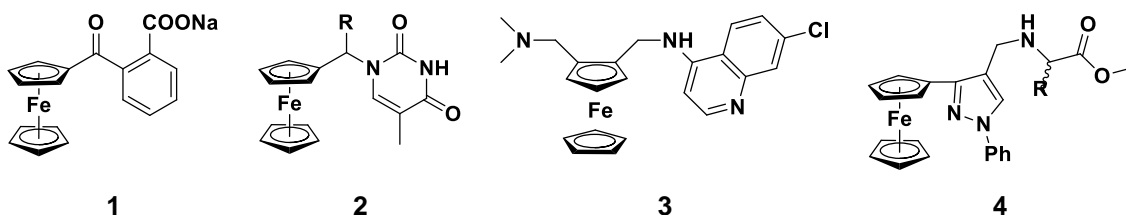
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В БИОМЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Л. В. Снегур

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук
snegur@ineos.ac.ru

Эра современной металлоорганической химии началась в 1951 году, когда был открыт ферроцен. Р.Б. Вудворд и А.Н. Несмеянов, ученые с мировыми именами, немедленно заинтересовались таким необычным железосодержащим соединением. В настоящее время металлоорганическая химия интенсивно и успешно развивается преимущественно в двух основных направлениях – каталитические процессы и синтез фармакологических препаратов.

В центре внимания биометаллоорганической химии находятся разнообразные металлосодержащие соединения, в особенности на основе железа, ферроценовые соединения [1,2]. Широкий круг ферроцен-модифицированных соединений исследуется с целью поиска потенциальных антианемических (1), антимикробных, противоопухолевых (2), антималярийных (3), противотуберкулезных лекарственных средств. Недавно опубликованы результаты изучения *in vivo* электрофизиологического воздействия ферроценсодержащих аминокислот с пиразольными линкерами (4) на гиппокамп, структуру головного мозга, ответственную за процессы памяти и обучения [3].



Ферроценовые соединения также широко исследуются как амперометрические биосенсоры для протеинов, проб ДНК, иммунных трейсеров.

Все эти биологические и биомедицинские исследования обусловлены уникальными свойствами ферроцен-модифицированных соединений, а именно, стабильностью в биологических средах, липофильностью, способствующей проникновению через клеточные и ядерные мембраны, идеальными электрохимическими свойствами, как-то, высокой скоростью электронных переходов, их обратимостью, низкими редокс-потенциалами и химической стабильностью как восстановленной (ферроцен), так и окисленной (феррициний) форм. Модификация ферроценом улучшает преодоление гематоэнцефалического барьера, снижает токсичность соединений, а коммерческая доступность и разнообразие химических превращений, а также различного рода взаимодействия с биологическими субстратами делает металлоорганические соединения весьма востребованными и потенциально полезными.

1. L.V. Snegur, V.N. Babin, A.A. Simenel, Yu.S. Nekrasov, L.A. Ostrovskaya, N.S. Sergeeva. Antitumor activities of ferrocene compounds (review). *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, 59, No 12, 2167-2178.
2. L.V. Snegur, A.A. Simenel, A.N. Rodionov, V.I. Boev. Ferrocene-modification of organic compounds for medicinal applications (review). *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, 63, No 1, 26-36.
3. A.N. Rodionov, L.V. Snegur, A.A. Simenel, Yu.V. Dobryakova, V.A. Markevich. Ferrocene-based amino acids: synthesis and *in vivo* biological effects on the hippocampus. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2017**, 66, 136-142.

Исследование выполнено при поддержке Российской академией наук (Программа Президиума РАН «Фундаментальные науки - медицине»), Отделением химии и наук о материалах (Программа «Медицинская химия») и Российским Фондом Фундаментальных Исследований (РФФИ №14-03-00980, 16-03-00881).

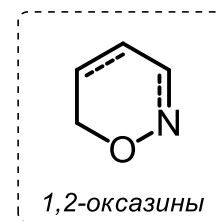
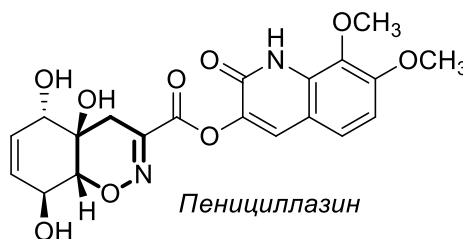
1,2-ОКСАЗИНЫ – НОВЫЕ СКАФФОЛДЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

А. Ю. Сухоруков,¹ В. С. Дорохов,¹ П. А. Жмуров,¹ С. Л. Иоффе,¹ Б. Басарпа,² К. С. Рангаппа²

¹ Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Ленинский просп., 47, Москва

² Университет Майсура, Майсур-570005, Индия

Несмотря на широкие синтетические возможности, которыми располагает современная органическая химия, в лекарственных препаратах задействовано лишь около 5% известных базовых структур (“скаффолдов”). При дизайне биоактивных субстанций, как правило, наибольшее внимание медицинских химиков привлекают так называемые “привилегированные скаффолды” - структурные фрагменты, представленные в природных соединениях или в известных лекарственных препаратах. В связи с этим многие классы органических соединений остаются малоизученными с точки зрения своей фармакологической активности. Одним из таких классов являются 1,2-оксазины, которые до недавнего времени считались экзотическими и малодоступными гетероциклами, не встречающимися в природе. Ситуация изменилась в начале 2000-ых годов, когда из морских грибов *Penicillium sp.* был выделен метаболит Пенициллазин, содержащий 1,2-оксазиновый цикл в качестве базового структурного элемента.¹ За последующие несколько лет была открыта обширная группа природных 1,2-оксазинов, обладающих выраженной противораковой активностью, что стимулировало изучение химии этих гетероциклических производных.² Однако биологическая активность не природных 1,2-оксазинов остается пока весьма мало изученной, во многом ввиду того, что их синтез, особенно в стереоселективном виде, пока еще представляет достаточно сложную задачу.



В докладе обсуждается разработанный авторами общий подход к синтезу стереохимически сложных полизамещенных 1,2-оксазинов, а также исследования различных аспектов биологической активности этих соединений (*in vitro* и *in vivo*). Среди полученных 1,2-оксазинов обнаружены соединения с высокой противораковой (НСТ116) и противовоспалительной (ингибиторы фосфодиэстеразы 4В, ацетилхолинэстеразы, 5-липогеназы, циклооксигеназы-2, NF-κB) активностью.^{3,4}

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 17-33-80172, 17-03-01079, 16-33-01063).

Литература

1. Y. Lin, Z. Shao, G. Jiang, S. Zhou, J. Cai, L.L.P. Vrijmoed, E.B G. Jones, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9607.
2. A. Yu. Sukhorukov, S. L. Ioffe, *Chemical Reviews*, **2011**, 111, 5004.
3. A. C. Nirvanappa, A. Yu. Sukhorukov, Basarpa, K. S. Rangappa et al., *PLoS ONE*, **2016**, 11, e0163209.
4. Ya. A. Naumovich, V. E. Buckland, D. A. Sen'ko, Yu. V. Nelyubina, Yu. A. Khoroshutina, A. Yu. Sukhorukov, S. L. Ioffe, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 3963.

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ АНТИБИОТИКОВ, НАПРАВЛЕННАЯ НА СОЗДАНИЕ ПРЕПАРАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

А. Н. Тевяшова

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»
119021, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 11, Россия*

Несмотря на значительные успехи в области разработки методов профилактики, диагностики и лечения, инфекционные болезни и злокачественные опухоли по данным ВОЗ остаются в числе основных причин смертности населения. Сложность химиотерапии этих заболеваний связана с недостаточной эффективностью лекарственных средств, побочными реакциями, возникающими на фоне применения препаратов, и с явлением природной или приобретенной устойчивости микроорганизмов и опухолевых клеток к используемым агентам.

Природные антибиотики, т.е. антибиотики, образуемые различными организмами, в первую очередь микроорганизмами, были и остаются одним из важнейших источников новых высокоактивных антимикробных и противоопухолевых агентов. В настоящее время наиболее продуктивными подходами к созданию новых лекарственных средств оказываются методы, связанные с химической трансформацией природных антибиотиков или генной инженерией штаммов-продуцентов. Модификация структуры направлена на расширение спектра действия, изменение фармакологических характеристик молекулы (снижение токсичности и устранение нежелательных побочных эффектов, изменение способа введения препарата) и на создание аналогов, активных в отношении устойчивых микроорганизмов или опухолевых клеток.

В ФГБНУ «НИИНА» впервые проведены систематические исследования по синтезу и изучению больших кластеров модифицированных антибиотиков разных классов (ауреоловой кислоты, полиенов, макролидов, гликопептидов), в том числе разработаны подходы к получению антибиотиков двойного действия на основе антимикробных агентов разных классов. Среди полученных серий полусинтетических антибиотиков выявлены производные, обладающие преимуществами перед исходными антибиотиками в опытах *in vitro* и *in vivo*. Новое производное оливомицина А, N-(2-диметиламиноэтил)амид оливомицина SA, в настоящее время проходит углубленные доклинические исследования. Показано, что новое полусинтетическое производное N-(2-диметиламино)этиламид S44HP обладает преимуществами перед амфотерицином В в экспериментах *in vivo* и является перспективным для дальнейшего предклинического изучения. Среди синтезированной серии конъюгатов бензоксаборолов с амфотерицином В найдены соединения, проявляющие равную амфотерицину В противогрибковую активность *in vitro*. Установлено, что все гибридные антибиотики на основе азитромицина и гликопептидов не уступают или превосходят азитромицин и ванкомицин в отношении изученных штаммов грамположительных бактерий, а некоторые из полученных соединений проявляют активность в отношении штаммов, устойчивых к азитромицину и ванкомицину.

Полученные в ходе исследования данные о связи структура – биологическая активность позволяют сформировать основу для рационального дизайна новых лекарственных средств на основе антибиотиков изученных классов.

Благодарности. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке гранта РФФИ № 16-34-60110.

ГИБРИДНЫЕ МИКРОКОНТЕЙНЕРЫ КАК МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ БИОСОВМЕТИМЫЕ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ЦЕЛЕВОЙ ДОСТАВКИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МОЛЕКУЛ

Тимин А.С.,^{а,б} Муслимов А.Р.,^б Шакирова А.И.,^б Сухоруков Г.Б.^а

^аRASA центр в Томске, Томский политехнический университет, пр. Ленина, 30, Томск

^бПервый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова,
ул. Рентгена, 6-8, Санкт-Петербург

Цель работы состояла в разработке эффективных методик получения мультифункциональных платформ на основе гибридных микроконтейнеров для *in vitro* доставки генетического материала, включая мРНК, миРНК. В результате получены новые микрокапсулы, покрытые биodeградируемой силикатной оболочкой, способных к инкапсулированию мРНК, миРНК без их преждевременной деградации. Данные гибридные капсулы позволяют эффективно транспортировать терапевтический агент и контролировать время и место его высвобождения в ответ на внешние и внутренние воздействия. Более того, их функциональность также может быть модифицирована путём присоединения дополнительных биологически активных структур.

Одним из направлений исследований нашей группы является применение химии «золь-гель» процессов для создания капсул с новыми функциональными особенностями. «Золь-гель» синтез происходит путём реакции гидролиза кремний-органического прекурсора в водно-спиртовом растворе с последующим формированием активных Si-OH-содержащих частиц, которые, конденсируясь путём реакции оксоляции, образуют трёхмерные кремниевые структуры с помощью Si-O-Si мостиков. Добавление неорганической кремниевой структуры позволяет существенно повысить прочность и стабильность образующихся капсул, одновременно препятствуя их агрегации. Кроме того, использование оксида кремния способно усилить биологическую активность полученного материала

Наша группа продемонстрировала эффективность *in vitro* доставки мРНК с помощью полученных капсул. Оценка эффективности *in vitro* трансфекции проводилась по экспрессии зеленого флуоресцентного белка на примере клеточной линии НЕК 293 Т. Установлено, что эффективность трансфекции с помощью капсул значительно выше (70 – 80 %), чем в случае с метафектеном (40 – 50 %). Кроме того, капсулы показали низкую токсичность по сравнению с метафектеном.

Также показано, что данные гибридные капсулы являются эффективными носителями для целевой доставки миРНК против вируса гриппа. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют об эффективном ингибировании вируса гриппа. Важными преимуществами таких новых средств доставки являются преходящий характер экспрессии трансфецируемого материала, возможность комбинации и количественной модификации различных генетических компонентов в одной капсуле, возможность визуализации соответствующих клеток-мишеней, биodeградируемость, высокая эффективность внутриклеточной доставки, минимальная токсичность, защита от преждевременного разложения (до попадания в цитоплазму интересующей клетки), высокая эффективность внутриклеточного высвобождения транспортируемого материала, относительная простота их масштабного производства и структурной модификации.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных исследований (грант № 16-33-00966 мол_а).

НОВЫЕ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЕ АКТИВАТОРЫ ИНДУЦИРУЕМОГО ГИПОКСИЕЙ ФАКТОРА ЧЕЛОВЕКА (HIF). МИШЕНИ, ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ В ГЕПАТОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА

Тишков В.И.^{1,3,4}, Полозников А.А.^{2,5}, Осипьянц А.И.², Христиченко А.Ю.², Хушпульян Д.М.², Никулин С.В.², Захарянц А.А.⁵, Савин С.С.^{1,5}, Смирнова Н.А.², Газарян И.Г.^{1,2,4,5}

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

²Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела 1

³Институт биохимии им. А.Н.Баха ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071 Москва, Ленинский пр. д.33, стр.2

⁴ООО "Инновации и высокие технологии МГУ", Москва, Россия, 109559 Москва, Цимлянская ул., д.16, оф.96

⁵ООО Научно-технический центр «БиоКлиникум», Москва, Россия, 115088 Москва, Угрешская ул., д.2, стр.85

В условиях гипоксии (инсульт, инфаркт и т.д.) клетки вырабатывают специальный фактор HIF, который запускает синтез более 100 генов для ликвидации последствий гипоксии. Утилизация HIF в клетке происходит в результате сложного многостадийного процесса, запускаемого за счет гидроксирования остатка Pro564 субъединицы альфа-HIF с помощью специального фермента HIF пролилгидроксилазы (HIFPH, 3 изофермента). Введение ингибиторов HIFPH позволяет снизить скорость деградации фактора и, таким образом, повысить его общую активность. В настоящее время ведущие мировые фармацевтические и биотехнологические корпорации (FibroGen, Procter&Gamble, Johnson&Johnson, Amgen, Merck, Glaxo Smith Kline и др.) проводят поиск ингибиторов HIFPH. Некоторые из найденных ингибиторов из них находятся на различных стадиях клинических испытаний. Нами с использованием репортерной линии клеток (HIF1ODD (HIF1 Oxygen Degradable Domain)-luciferase reporter assay)) был проведен скрининг библиотеки разветвленных оксихинолинов и были найдены два соединения (Соединения 7 и 8), в присутствии которых активность HIF возрастала, причем эффективные концентрации этих соединений были в 15 и 40 раз ниже, чем у подобных ингибиторов, созданных фирмами FibroGen FG-4592 и Amgen IOX2 [1]. Для подтверждения того, что мишенью Соединений 7 и 8 является именно HIFPH последовательности каталитических доменов 3-х изоферментов HIFPH были клонированы и экспрессированы в клетках *E.coli* [2]. Все три формы каталитических доменов HIFPH экспрессировались в основном в виде телец включения. Для изофермента 2 (HIFPH2) была разработана высокоэффективная методика реактивации и по своей удельной активности реактивированная из телец включения HIFPH2 (rHIFPH2) превосходила растворимую форму (sHIFPH2) в 4,8 раза. На гомогенных препаратах rHIFPH2 было показано, что оба соединения являются ингибиторами фермента. В результате последующего анализа аналогов Соединения 7 был найден вариант с активностью в 3 раза выше, чем у Соединения 7 (соединение 7х) [3].

Для анализа цитотоксичности и путей метаболизма Соединений 7, 7х и 8 в клетках печени был использован специальный проточный реактор с кассетами из сфероидов клеток *HepaRG*, получивший название "печень-на-чипе" ("liver-on-a-chip") [4]. Соединения 7 и 7х не проявляли цитотоксичности вплоть до концентраций 200 μ M (на два порядка выше области концентраций биологической активности, предел растворимости). В случае Соединения 8 цитотоксичность не наблюдалась вплоть до концентрации 100 μ M. Для исследования путей метаболизма Соединений 7 и 8 была разработана специальная панель субстрат-ингибитор для четырех основных цитохромов С человека. Разработанная панель была проверена на двух модельных соединениях - варфарине и дазатинибе. После валидации панели было показано, что оба Соединения 7 и 8 гидроксилируются цитохромами CYP3A4 and CYP2B6. Наиболее интересным результатом является факт активации этими Соединениями цитохрома CYP2B6. В настоящее время ведется разработка расширенной панели из 6 цитохромов.

Работа поддержана Российским научным фондом, грант 16-14-10226.

1. Smirnova *et al.* Chemistry&Biology, 2011, v.18, N6, p.752

2. Хушпульян Д.М. и соавт. Известия Академии наук. Серия химическая, 2015, т.64, № 7, с.1671

3. Poloznikov A.A. *et al.* Biochimie, 2017, v.133, p.74.

4. Захарянц А.А. Диссертация кандидата химических наук. Москва, МГУ имени М.В. Ломоносова, 2016, 131 с.

НОВЫЕ И УЛУЧШЕННЫЕ БИОКАТАЛИЗАТОРЫ ДЛЯ СИНТЕЗА ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Тишков В.И.^{1,2,3}, Пометун А.А.^{1,3}, Степашкина А.В.^{1,3}, Каргов И.С.^{2,3}, Зарубина С.А.^{2,3}, Атрошенко Д.Л.^{2,3}, Паршин П.Д.^{2,3}, Ковалевский Р.П.^{2,3}, Виротайнен Т.С.^{2,3}, Авданина Д.А.^{1,3}, Лобанова Е.А.^{1,3}, Жгун А.А.^{1,3}, Эльдаров М.А.^{1,3}, Чубарь Т.А.^{2,3}, Бойко К.¹, Федорчук Е.А.², Федорчук В.В.², E. D'Oronzo⁴, S. Facheris⁴, F. Secundo⁴, Савин С.С.^{2,3}

¹Федеральный исследовательский центр "Фундаментальные основы биотехнологии" Российской академии наук, Москва, Россия.

²Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

³ООО "Инновации и высокие технологии МГУ", Москва, Россия.

⁴Институт химии молекулярного распознавания, CNR, Италия

Ферменты в силу их высокой каталитической активности и субстратной специфичности все шире используются на практике. Однако природные ферменты не удовлетворяют требованиям практики в силу высокой стоимости получения, низкой стабильности и адаптации к природным соединениям. В нашей лаборатории проводятся систематические исследования взаимосвязи структура-функция физиологически и практически важных ферментов. За последние 3 года нами были получены новые и улучшенные формы различных биокатализаторов.

1. Формиатдегидрогеназа (ФДГ). Клонированы новые гены ФДГ из бактерий *Moraxella* sp.C1 (MorFDH), *Stathylococcus aureus* (StaFDH), дрожжей *Ogataea parapolyomorpha* (OraFDH), *Saccharomyces cerevisiae* (SacFDH), осуществлена суперэкспрессия генов этих ФДГ в клетках *E.coli*. Рекомбинантные ферменты были выделены и охарактеризованы, для некоторых получены кристаллы и решены структуры. Показано, что StaFDH обладает самой высокой активностью из описанных ФДГ (минимум в 2,5 раза), а OraFDH имеет низкие значения K_M по субстратам. Оба фермента по стабильности уступают только ферменту из бактерий *Pseudomonas* sp.101 (PseFDH). Получены мутантные формы этих ферментов, а также ФДГ из других источников с улучшенными каталитическими свойствами и стабильностью. Получена химерная форма MorFDH и PseFDH. Разработана методика определения стабильности ФДГ в мочевины, позволяющая сравнивать стабильность в обратимых условиях. Предложен метод бесхроматографической очистки ФДГ в двухфазных системах вода-полиэтиленгликоль-соль. Проведено сравнительное изучение активности и стабильности природных ФДГ и их мутантов в ионных жидкостях - альтернативной среде для проведения биокаталитических процессов.

2. Оксидоза D-аминокислот (ДААО). Продолжены эксперименты по белковой инженерии ДААО из дрожжей *Trigonopsis variabilis*. Получены мутанты с повышенной стабильностью и активностью с цефалоспорином С, а также мутанты с узкой субстратной специфичностью для медицинской диагностики D-аминокислот, участвующих в регуляции нервной деятельности. Клонированы новые гены ДААО из дрожжей *Hansenula polymorpha* (*Ogataea parapolyomorpha*). Получены нокаутные по данному ферменту штаммы *H.polymorpha*.

3. Ферменты синтеза пенициллиновых антибиотиков. Клонирован ген одной из самых термостабильных пенициллинацилаз (РА) из *Alcaligenes faecalis* DSMZ 30030. Получена одноцепочечная форма такого фермента, которая не отличается по каталитическим свойствам от природного гетеродимера. Клонирован ген альтернативного фермента синтеза альфа-аминопенициллинов и цефалоспоринов - гидролазы эфиров альфа-аминокислот. Показано, что при оптимальных условиях данный фермент исключительно эффективен в синтезе ряда пенициллинов и цефалоспоринов.

Работа поддержана Российским научным фондом (грант 16-14-00043) и Российским фондом фундаментальных исследований (гранты 15-54-78035-Итал_а, 16-34-01320-мол_а, 17-04-01469а, 17-04-01487а, 17-04-01662а).

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПОИСКА НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И СОЗДАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ю.В. Туманов,¹ А.Н. Болдырев,¹ П.П. Гладышев²

¹Федеральное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирск, Кольцово, Россия

²Государственный университет "Дубна", г. Дубна, Россия

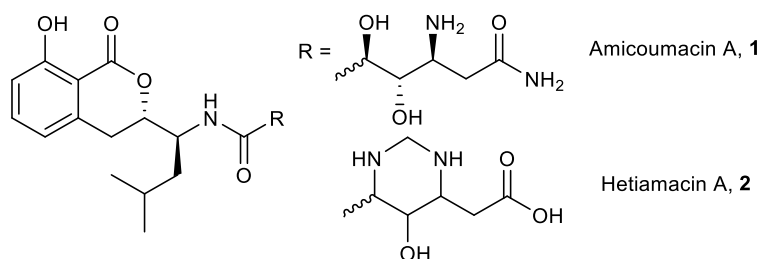
Новые технологии в создании лекарственных препаратов с клинической точки зрения в будущем будут служить основой для персонализированной медицины. Белки, содержащиеся в крови здорового и больного, являются непосредственным показателем фенотипа каждого человека и характеризуют состояние его здоровья. Секретируемые белки, выделенные из зараженных клеток и окружающих тканей больных пациентов, содержат важную биологическую информацию, необходимую для ранней диагностики, прогноза заболевания, проведения лечебной терапии, профилактики болезни. Протеомные измерения проявляют высокую чувствительность, специфичность, динамический диапазон и позволяют проводить точную количественную оценку биологических маркеров заболеваний человека. На основе протеомных исследований предложены новые биомаркеры для различных форм рака, сердечно-сосудистых заболеваний, дегенеративных заболеваний и др. Скрининг и отбор являются основными методами анализа конструирования библиотек. Скрининг позволяет провести оценку каждого белка, в то время как процесс отбора или селекции автоматически устраняет нефункциональные варианты. Мембранные белки, составляющие ~ 30% белков, кодируемых целыми геномами (Krogh et al., 2001), в значительной степени участвуют во всех основных клеточных процессах и, следовательно, представляют до 60% мишеней для всех продаваемых в настоящее время лекарств (Overington et al., 2006). Тем не менее, несмотря на их значимость, до сих пор было получено лишь несколько десятков пространственных структур мембранных белков для медицины, а разработка новых типов препаратов, нацеленных на мембранные белки, требует точной структурной информации об этом классе объектов. Одним из подходов для поиска новых специфических белковых маркеров инфекционных заболеваний могут быть селективные аптамеры, синтетические одноцепочечные молекулы РНК или ДНК, имеющие высокое сродство к заданной мишени и обладающие высокой специфичностью. Функциональная активность аптамеров сопоставима с антителами. Специфичность аптамеров при создании лекарственных препаратов определяется направленным действием на конкретные опухолевые поражения и достигается за счет использования их в качестве молекулярных зондов для распознавания и связывания соответствующих рецепторов. Одной из новых мишеней для развития противотуберкулезных лекарств является биосинтез железохелатирующих соединений сидерофоров. Белки, расположенные на поверхности внешней мембраны бактериальной клетки, распознают растворимый комплекс Fe(III)-сидерофора с высокой специфичностью и таким образом обеспечивают перенос железа внутрь микробной клетки. Из более чем 500 зарегистрированных различных типов сидерофоров лишь некоторые были полностью охарактеризованы. Сидерофоры нашли применение в медицине для терапии и для улучшения целевой доставки антибиотиков. Потенциально мощным применением является использование транспортных способностей Fe-сидерофоров для переноса лекарств в клетки путем приготовления конъюгатов между сидерофорами и противомикробными агентами. Поскольку микробы распознают и используют только определенные сидерофоры, считается, что такие конъюгаты обладают избирательной антимикробной активностью. В различных клинических ситуациях, которые сопровождаются избыточной концентрацией железа в организме, может возрастать вероятность возникновения инфекции. В последние годы вектор исследований расширился от простого изучения координационной химии этих малых молекул до их роли *in vivo* в качестве агентов для доставки железа в бактерии и агентов в системе патогенеза хозяин – патоген для связывания железа. Сидерокалины (siderocalins) являются ключевой частью этой конкуренции и основным механизмом защиты организма-хозяина.

ПОИСК И ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ АНТИБИОТИКОВ – НЕРИБОСОМНЫХ ПЕПТИДОВ ИЗ МИКРОБНЫХ ИСТОЧНИКОВ

Тюрин А.П.^{1,2}, Алферова В.А.¹, Маланичева И.А.¹, Рогожин Е.А.^{1,2}, Ефременкова О.В.¹, Лю Ш.³, Сун Ч.³, Коршун В.А.^{1,2}

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе; ²ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН; ³Институт медицинской биотехнологии Китайской академии медицинских наук & Пекинский объединенный медицинский колледж

Природные соединения, несмотря на серьезное развитие методов синтетической химии и высокопроизводительного скрининга в последние десятилетия, все еще продолжают играть ключевую роль в разработке антибактериальных и противоопухолевых средств [1]. Один из наиболее интересных и интенсивно изучаемых классов подобных соединений – нерибосомно-синтезируемые пептиды.



В результате скрининга штаммов почвенных микроорганизмов, выполненного в рамках совместного проекта были обнаружены несколько перспективных для изучения объектов. Прежде всего, это амикумацины – нерибосомные дипептиды с различными терминальными гидроксикаминокислотами (**1,2**) [2,3]. Данные соединения проявляют противоязвенную, антибактериальную, гербицидную и другие виды биологической активности.

Также обнаружен продуцент антимикробного соединения пептидной природы близкий по свойствам ранее описанному антибиотику амфомицину. В настоящий момент продолжаются интенсивные исследования по выделению, установлению строения и медико-биологических свойств перечисленных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №17-53-53130).

Литература:

1. Newman D.J., Cragg G.M. // *J. Nat. Prod.* 2016, 79, 629–661.
2. Sun Ch. et al. // *J. Antibiotics.* 2016, 69, 769–772.
3. Sergiev P.V. et al. // *Mol. Cell.* 2014, 56, 531–540.

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МЕТАЛЛОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ: РЕДОКС-СВОЙСТВА И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

В.Ю. Тюрин¹, Д.Б. Шпаковский¹, Ю.А. Грачева¹, Т.А. Антоненко¹, Милаева Е.Р.^{1,2}

¹ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия, 119991

² Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Московская обл., Россия
mail: tyurin@org.chem.msu.ru

Окислительный стресс является причиной ряда патологий, и вызывает старение организма в целом. Поиск новых антиоксидантов и разработка новых методов экспресс-тестирования по-прежнему остается актуальной и важной задачей [1,2]. Специфические химические свойства препаратов на основе металлов придают инновационный фармакологический профиль этому типу терапевтических агентов благодаря возникновению новых биомолекулярных механизмов их действия. Был предложен новый подход к разработке полифункциональных физиологически активных соединений на основе металлов с противоположными механизмами действия - прооксидантным металлическим центром и антиоксидантной 2,6-диалкилфенольной группой [3]. Изучены анти- или прооксидантная активность и цитотоксичность новых металлоорганических / координационных соединений (ферроцены, комплексы с ди (2-пиколиламин) лигандом, порфиринами, пиридинами, тиолами, карбоксилатами) на основе биогенных (Fe, Mn, Co, Cu, Zn, Ni) или экзогенных металлов (Sn, Au, Rh). Предложен новый электрохимический метод оценки антиоксидантной активности по скорости переноса атома водорода в реакции со стабильным радикалом 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (ДФПГ), основанный на мониторинге этой реакции с использованием методов циклической вольтамперометрии (ЦВА) и вращающегося дискового электрода (ВДЭ) [4]. Данный подход обладает преимуществами перед распространенным спектрофотометрическим ДФПГ-тестом, так как позволяет оценивать активность окрашенных соединений с полосой поглощения, близкой к 517 нм, и проводить измерения в широком интервале концентраций. Показано, что наблюдается корреляция редокс-свойств и антиоксидантной эффективности: введение легко окисляемого фрагмента в молекулу соединения приводит к усилению активности. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что объединение в одной молекуле окислительно-восстановительного активного центра металла и цитопротекторного функционального органического фрагмента с антиокислительной функцией является перспективным способом рационального дизайна металлсодержащих терапевтических агентов в современной медицинской химии.

Литература:

1. Zai-Qun Liu, *Chem.Rev.*, 2010, **110**, 5675 – 5691
2. Е.Р. Милаева, С.И. Орлова, В.Ю. Тюрин, Е.Ф. Шевцова, *Химия растворов биологически активных веществ (под ред.акад.Цивадзе)*, 2016 г., Иваново, с.261-325.
3. Е.Р. Milaeva, V.Yu. Tyurin, *Pure@Appl. Chemistry*, 2017, *in press*.
4. V.Yu. Tyurin, A. A. Moiseeva, D.B. Shpakovsky, E.R. Milaeva. *J. Electroanal. Chem.*, 2015, **756**, 212-221.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 17-03-00892, № 15-03-03057).

МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ РЕАКЦИИ В СИНТЕЗЕ ДИГИДРОПИРИМИДИН-СОДЕРЖАЩИХ ПОДАНДОВ, ОБЛАДАЮЩИХ ТУБЕРКУЛОСТАТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

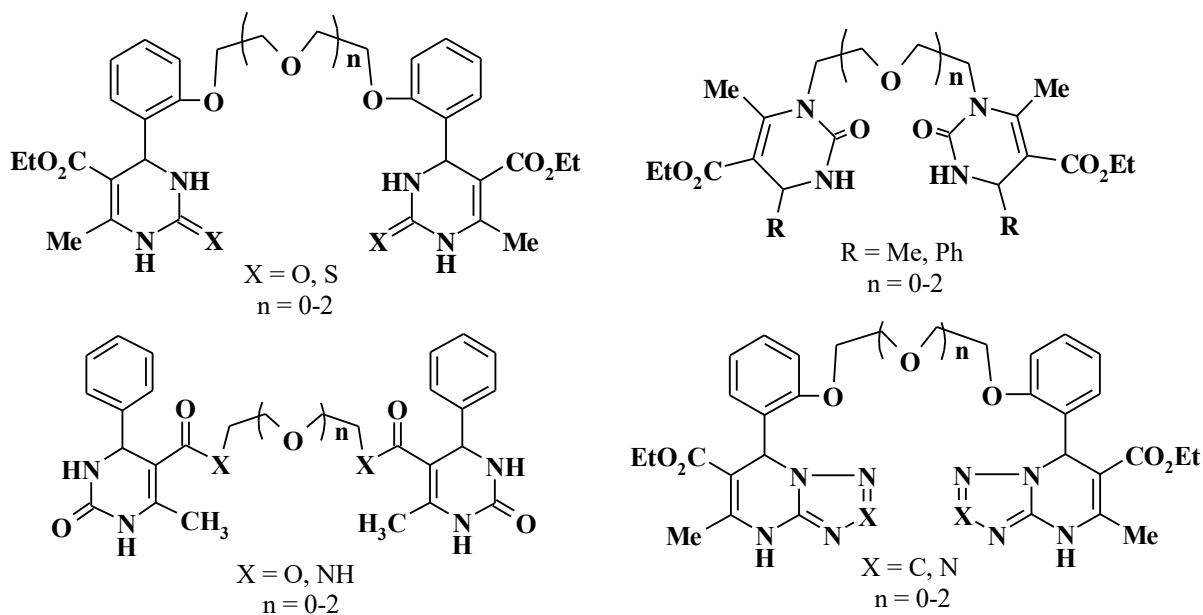
О.В. Федорова, Е.С. Филатова, Ю.А. Титова, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Разработаны новые подходы к синтезу гетероцикл-содержащих подандов путем формирования гетероцикла непосредственно на полиэфирной матрице. Впервые для этих целей использована методология мультикомпонентных реакций, а также новая модификация реакции Биджинелли, заключающаяся в использовании в качестве NH-активного компонента некоторых аминоазолов. Предложен новый подход к синтезу несимметрично замещенных подандов, использующий несинхронное вступление в реакцию терминальных групп исходных подандов.

С использованием комплекса современных приемов: ультразвуковое или микроволновое излучение, катализ нетрадиционными кислотами Льюиса – наноразмерными оксидами металлов, получено около 100 новых подандов, отличающихся размером молекулярной полости, а также характером и взаимным расположением функциональных групп, образующих ее. Найдены корреляции в ряду структура - мембранотропные свойства - туберкулостатическая активность.

Показано, что сочетание в одной молекуле транспортного (полиэфирного) и фармакофорного (гетероциклического) фрагментов приводит к повышению активности и специфичности в отношении микобактерий туберкулеза. Заметная туберкулостатическая активность отмечена у подандов, не имеющих ярко выраженных фармакофорных групп. Показано, что замещенные дигидро(азоло)пиримидины являются ингибиторами DHFR МБТ, а дигидропиримидин-содержащие поданды можно рассматривать как про-лекарства, способные осуществлять транспортную функцию, а затем высвобождать ингибитор DHFR. Найдены туберкулостатики, представляющие интерес для практической медицины. Развиваются подходы к стереоселективному синтезу замещенных дигидропиримидинов и соответствующих подандов.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 15-13-00077).

НОВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С ВЫРАЖЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ, ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ, ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

В. Р. Хайруллина¹, А. Р. Гимадиева², Ю. З. Хазимуллина², А. Г. Мустафин¹⁻²

¹Бакирский государственный университет,

²Уфимский Институт химии Российской академии наук

Современные тенденции разработки новых лекарственных средств сводятся к рациональному поиску и синтезу входящих в их состав активных компонентов, который основан на сочетании методов виртуального скрининга и экспериментальных синтетических подходов. Такой подход позволяет предсказывать ферментативную специфичность потенциальных активных компонентов новых лекарств и, следовательно, отобрать соединения для дальнейших доклинических и клинических испытаний. Настоящая работа посвящена виртуальному скринингу ингибиторов изоформ циклооксигеназ (ЦОГ-1/ЦОГ-2), тимидилатсинтазы (ТС) мышей, цитозольной тимидинкиназы вируса простого герпеса типов I и II (ТКВПГ-I, ТКВПГ-II), тимидилаткиназы (ТК) и уридинфосфорилазы (УФ) человека в ряду некоторых производных урацила, содержащими циклические и ациклические заместители в положениях N₁, N₃, C₅, C₆ пиримидинового кольца, и поиску среди них потенциальных противоопухолевых, противовоспалительных, противовирусных лекарственных средств.

Виртуальный скрининг проводился на базе QSAR-методологии с использованием программы GUSAR 2013 и метода молекулярного докинга в программах AutoDock 4.2 и AutoDock Vina. На первом этапе поиска потенциальных лекарств с выраженными противовоспалительными, противоопухолевыми, противовирусными свойствами было построено порядка 30 статистически значимых моделей QSAR, ориентированных на прогноз численных значений параметров IC₅₀ и K_i для производных урацила в отношении изоформ ЦОГ, ТС, ТКВПГ-I, ТКВПГ-II, ТК, УФ. На основе построенных моделей QSAR был осуществлен отбор более 60 потенциальных ингибиторов данных ферментов среди новых структурных аналогов урацила, перспективных для синтеза и доклинических исследований на подопытных животных. Кроме того, в ходе этих исследований выявлен ряд структурных признаков, содержащихся в структуре биологически активных веществ, позволяющих регулировать (повышать и понижать) активность ингибиторов изоформ ЦОГ, ТС, ТКВПГ-I, ТКВПГ-II, ТК, УФ. В дальнейшем методом молекулярного докинга была изучена стерическая комплементарность соединений-хитов, отобранных с использованием QSAR-методологии, с активными центрами вышеназванных ферментов. В ходе этой части теоретических исследований определены вероятные биоактивные конформации производных урацила в активных центрах изоформ ЦОГ, ТС, ТКВПГ-I, ТКВПГ-II, ТК, УФ, а также функциональные аминокислоты, стабилизирующие положение моделируемых соединений в активных центрах данных белков.

При моделировании противовоспалительной активности из набора протестированных соединений, выявлено два соединения-хита, представляющих собой конъюгаты 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с N-фталил-L-аминокислотами, которые могут быть эффективными ингибиторами изоформ ЦОГ с повышенной селективностью действия в отношении ЦОГ-2. Осуществлен синтез этих соединений хлорангидридным методом и проведены их биологические испытания в условиях *in vivo* на моделях воспаления, вызванных каррагенином, лидокаином, яичным белком и формалином. Установлено, что конъюгаты 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила с N-фталилаланином и N-фталилметионином обладают выраженной противовоспалительной активностью и по эффективности противовоспалительного действия сопоставимы с Ортофеном.

БЕРЕЗА - ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ПОЛУЧЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ

М.А. Ханина¹, Ю.В. Лигостаева², О.Р. Грек², А.П. Родин¹

¹Государственное образовательное учреждение Московской области, государственный гуманитарно-технологический университет (ГОУ ВО МО ГГТУ)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России (ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ)

Актуальность. Заболевания печени являются одним из ведущих видов патологии не только в России, но и в мире. Гепатопротекторы, используемые в отечественной практической медицине, имеют большей частью зарубежное происхождение. Однако ни один из них не обладает комплексом свойств, характерных для «идеального гепатопротектора» - уменьшение воспалительных и дистрофических изменений в печени, усиление репаративных процессов в гепатоцитах, ослабление фиброгенеза, уменьшение гистологических изменений ткани печени и как следствие - снижение риска формирования осложнения печеночных заболеваний. В связи с этим разработка отечественного идеального гепатопротектора является актуальным.

Цель исследования - комплексное исследование бересты *Betula pendula* и *Betula pubescens* для обоснования возможности использования ее для разработки новых эффективных лекарственных средств для лечения и профилактики токсических поражений печени. Для достижения поставленной цели решались задачи: выявить диагностические макро- и микроскопические признаки бересты; установить основные группы биологически активных веществ бересты *Betula pendula* и *Betula pubescens*, проанализировать динамику накопления действующих веществ в бересте в зависимости от места произрастания и возраста; исследовать влияние методов измельчения бересты на компонентный состав основных групп биологически активных веществ и их содержание; получить экстракт из бересты и исследовать его биологическую активность.

Объекты и методы исследования: объекты исследования – образцы бересты *B.pendula* и *B.pubescens.*, сухие экстракты бересты. Методы исследования биологически активных соединений (БАС) - БХ, ТСХ, ВЭЖХ, ЯМР-, ИК-спектроскопия, спектрофотометрия (СФ-56), масс-спектроскопия с индуктивно связанной плазмой. Сухой экстракт бересты получен методом дробной мацерации при нагревании, с последующей лиофилизацией. Острую токсичность, противовоспалительные свойства, гепатопротекторную активность (модели токсического повреждения печени парацетамолом и четыреххлористым углеродом) исследовали в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ».

Результаты: В бересте доминирующими БАС являются тритерпеновые сапонины (до 36%), дубильные вещества (до 1 %), гидроксикоричные кислоты (до 2%), аминокислоты (до 4%). В сухом экстракте бересты доминирующими БАС являются дубильные вещества (до 27%), гидроксикоричные кислоты (до 4%), кумарины (до 8%), аминокислоты (4 %). Сухой экстракт бересты относится к 4 классу опасности: «вещества малоопасные». Сухой экстракт бересты проявил противовоспалительную активность с преимущественным влиянием на стадию пролиферации. Профилактическое введение сухого экстракта бересты приводит к нормализации продукции матричных металлопротеиназ, стимулированию репаративных процессов в паренхиме печени при ее токсическом поражении парацетамолом и тетрахлорметаном, что подтверждается морфометрическими исследованиями.

Выводы: береста представляет интерес для внедрения в практическую медицину как сырьевой источник получения гепатопротекторов.

РЕДОКС-ПРЕВРАЩЕНИЯ ПОЛИГЕТЕРОАТОМНЫХ О-СОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В ПРИСУТСТВИИ СЕРОВОДОРОДА

Е.В. Шинкарь¹, Т.Г. Уталиев¹, А. Шкель², О.В. Федотова², Н.Т. Берберова¹

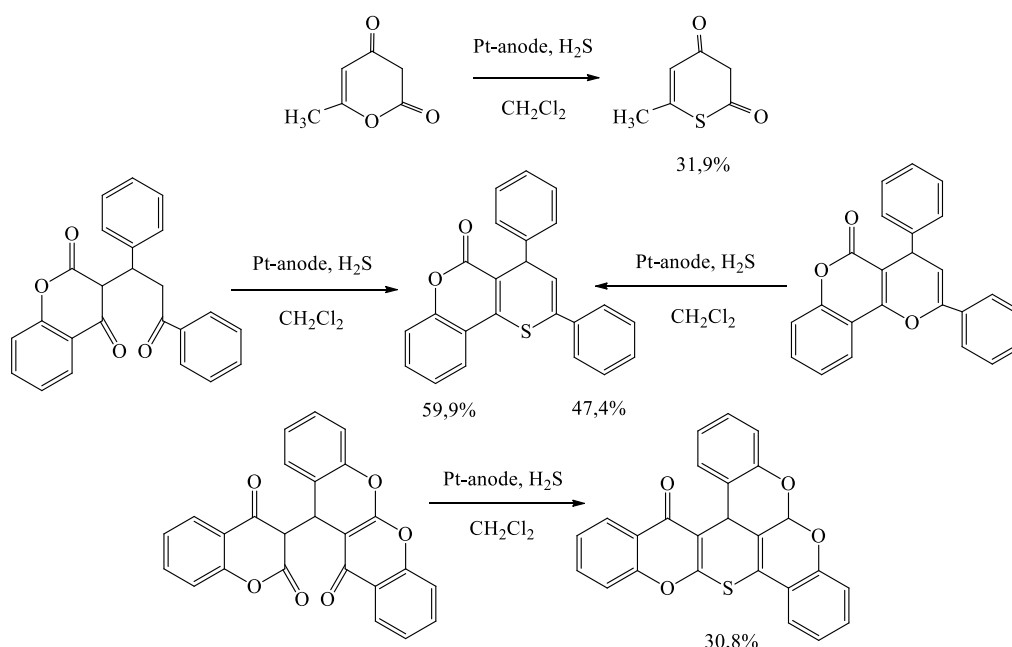
¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет», Астрахань

² ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Саратов

elenshin@rambler.ru

Серосодержащие гетероциклические соединения с тиопирановым циклом и кумариновым фрагментом занимают видное место в органической и медицинской химии ввиду их широкого применения в органическом синтезе, сельском хозяйстве, различных областях промышленности, особенно фармацевтической. Биологическая активность данных соединений достаточно разноплановая: на их основе создают лекарственные препараты антибактериального, антикоагулирующего, сосудорасширяющего, антимуtagenного и противоопухолевого действия.

Как правило, для формирования тиопиранового цикла на основе 1,5-диоксосоединений и пирановых структур с участием H_2S традиционно используют условия кислотного катализа. В работе предложен новый способ конструирования тиопиранового цикла в полигетероатомных кислородсодержащих соединениях, реализуемый в неводной среде при отсутствии сильных кислот. Реакции 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-она, 3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)хроман-2,4-диона, 2,4-дифенилпирано[3,2-с]хромен-5(4*H*)-она и 3-(12-оксо-11,12-дигидрохромено[2,3-*b*]хромен-11-ил)хроман-2,4-диона с H_2S проводили в условиях электролиза (90 мин) при потенциале окисления реагента. Редокс-активация H_2S при 25°C до нестабильного катион-радикала позволяет генерировать тиильный радикал и протон, участвующий в первой стадии рассмотренных взаимодействий. Изученные реакции *S*-циклизации и *S*-рециклизации исходных субстратов описываются схемой:



В качестве растворителей использовали CH_2Cl_2 , CH_3CN и $CH_2Cl_2:CH_3CN$ (1:1), что влияет на конверсию субстратов, скорость последующей гетероароматизации тиопиранового цикла в электрохимических условиях, выход и соотношение продуктов реакции. Разработанный синтетический способ отличают мягкие условия, он является препаративно простым и удобным в исполнении, достаточно эффективным и экологически приемлемым.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант №16-03-00730).

ОПТИМАЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ФОЛАТ-СОДЕРЖАЩИМИ КАТИОННЫМИ ЛИПОСОМАМИ В ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

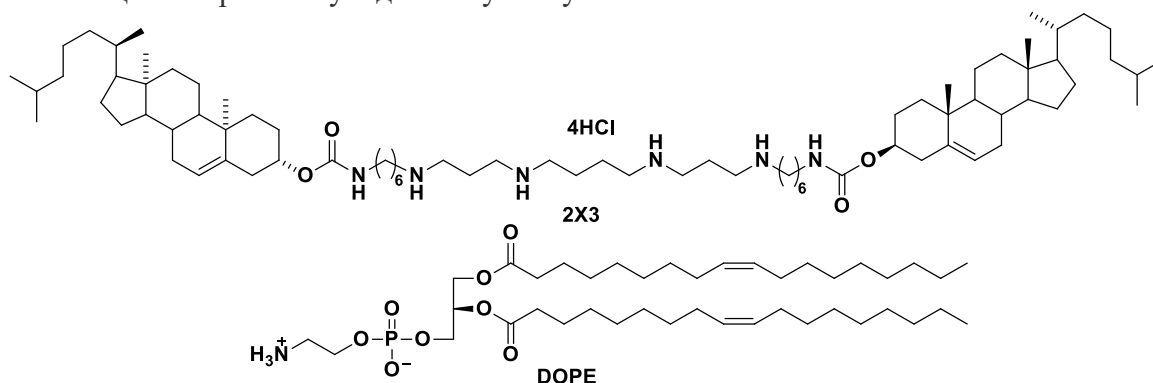
Е.В. Шмендель¹, Т.О. Кабилова², Н.Г. Морозова¹, М.А. Зенкова², М.А. Маслов¹

¹Институт тонких химических технологий, Московский технологический университет
119571 Москва, проспект Вернадского, 86 e-mail: elena_shmendel@mail.ru

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090 Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8

Одним из перспективных подходов для лечения опухолевых заболеваний является генная терапия, основанная на введении терапевтических нуклеиновых кислот (НК) в злокачественные клетки. Самостоятельно НК не способны преодолевать внеклеточные и внутриклеточные барьеры, поэтому значительное количество биомедицинских исследований посвящено разработке транспортных систем доставки НК, среди которых одно из ведущих положений занимают катионные липосомы. Для решения вопроса направленного переноса НК к клеткам-мишеням в состав катионных липосом включаются адресные липоконъюгаты. Целью данной работы является сравнение трансфицирующей активности обычных липосом и адресных липосом и выбор условий для осуществления направленной доставки НК в клетки-мишени.

В состав обычных липосом¹ входит липид 2X3², отвечающий за компактизацию НК, и липид-помощник DOPE, способствующий высвобождению НК из эндосом. Для придания липосомам адресности в их состав включали фолат-содержащий липоконъюгат F, обеспечивающий направленную доставку в опухолевые клетки.



Катионные липосомы формировали комплексы (липоплексы) с НК при различных соотношениях N/P (соотношение количества положительно заряженных атомов азота поликатионного амфифила 2X3 к количеству отрицательно заряженных фосфатных групп НК). Было обнаружено, что условия адресной доставки наблюдаются при низких соотношениях N/P, как в случае экспериментов *in vitro* (доставке FITC-ODN и pEGFP-C2 с помощью липосом в клетки KB-3-1 и НЕК 293), так и *in vivo* (доставке комплексов Cy7-меченной siRNA/катионных липосом при внутривенном введении в хвостовую вену мышей линии SCID с трансплантированными им опухолями).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 13-04-40183-н комфи) и гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ Российской Федерации НШ-7946.2016.11

1. Maslov MA, Kabilova TO, Petukhov IA, et al. Novel cholesterol spermine conjugates provide efficient cellular delivery of plasmid DNA and small interfering RNA. *Journal of Controlled Release*. 2012;160(2):182-193.
2. Petukhov IA, Maslov MA, Morozova NG, Serebrennikova GA. Synthesis of polycationic lipids based on cholesterol and spermine. *Russian Chemical Bulletin*. 2010;59(1):260-268.

ПОСТЕРНЫЕ ДОКЛАДЫ

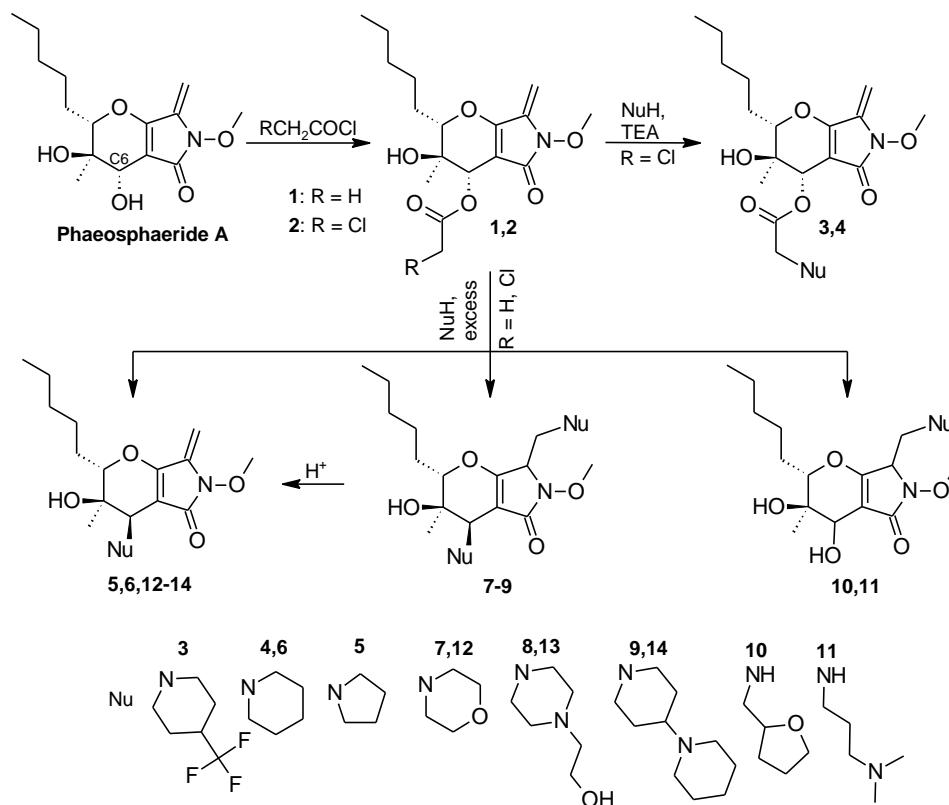
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 6-АЦИЛОКСИПРОИЗВОДНЫХ ФЕОСФЕРИДА А С N-НУКЛЕОФИЛАМИ

К.П. Ефимова,¹ В.В. Абзианидзе,² В.А. Кузнецов,² Ю.Г. Тришин¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна, Высшая школа технологии и энергетики, Россия 198095, Санкт-Петербург

²ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Россия 188663, гп. Кузьмолровский, Санкт-Петербург; e-mail: vvaavv@mail.ru

Феосферид А, природное вещество бициклического строения, рассматривается как платформа для создания новых противоопухолевых препаратов [1, 2]. Недавно [2] нами были синтезированы 6-ацилоксипроизводные этого соединения **1,2** взаимодействием хлорангидридов соответствующих кислот с феосферидом А, выделенным из эндофитного гриба cf *Paraphoma* sp №19 научной группой А.О. Берестецкого (ВИЗР, Санкт-Петербург). При этом соединение **2** проявило более высокую активность ($EC_{50} = 33 \pm 7$ мкМ) против раковых клеток А549 по сравнению с исходным феосферидом А ($EC_{50} = 46 \pm 5$ мкМ). В данной работе с целью получения производных феосферид А с фармакофорными азотсодержащими группировками осуществлено взаимодействие соединений **1,2** с различными аминами.



В зависимости от условий проведения реакций и природы амина получены продукты замещения атома хлора в ацильном радикале **3,4**; замещения ацилокси групп **5,6,12-14**; одновременного замещения ацилокси групп и присоединения N-нуклеофила к экзо-связи C=C **7-9**; одновременного гидролиза сложноэфирной группы и присоединения амина к экзо-связи C=C **10,11**.

Строение синтезированных соединений **3-14** подтверждено данными HRMS и ЯМР (1H , ^{13}C , HMQC, HMBC, ROESY) спектроскопии. Проводится оценка их цитотоксичности.

1. M. K. Maloney, W. Hao, J. Xu, J. Gibbons, J. Hucul, D. Roll, S. F. Brady, F. C. Schroeder, J. Clardy, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4067.
2. V. V. Abzianidze, D. S. Prokofieva, L. A. Chisty, K. P. Bolshakova, A. O. Berestetskiy, T. L. Panikorovskii, A. S. Bogachenkov and A. A. Holder, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, 25, 5566.

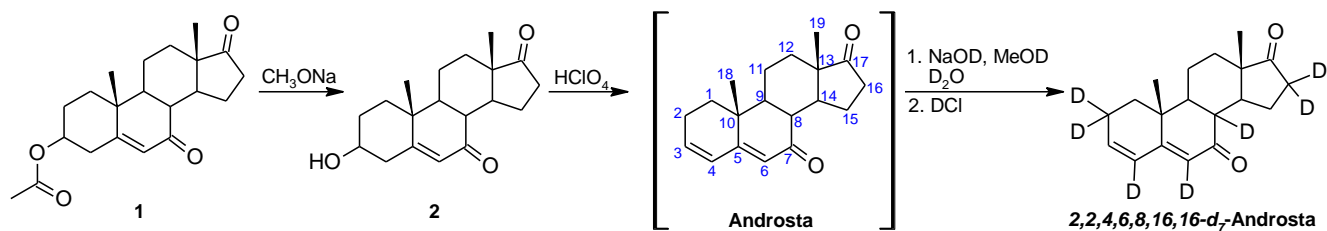
СИНТЕЗ ДЕЙТЕРОПРОИЗВОДНОГО АНДРОСТА-3,5-ДИЕН-7,17-ДИОНА ДЛЯ ФАРМАКО-КИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В.В. Абзианидзе, Д.В. Криворотов, В.А. Кузнецов, А.С. Радилов

ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Россия 188663,
гп. Кузьмолровский, Санкт-Петербург; e-mail: vvaavv@mail.ru

ДНЕА, важный эндогенный стероидный гормон, обладающий широким спектром биологических эффектов, преимущественно надпочечникового происхождения, является одним из наиболее распространенных циркулирующих стероидов у взрослых людей [1]. Андроста-3,5-диен-7,17-дион (Андроста), метаболит 7-кето-ДНЕА, является мощным «ингибитором самоубийства» ароматазы. Это природное соединение образуется в результате естественного метаболизма прогормонов ДНЕА, и поэтому количественное определение биогенного андроста-3,5-диен-7,17-диона представляет интерес в биомедицинских исследованиях. Для надежного определения уровня содержания биогенных гормонов необходимы изотопно-меченые стандарты, обладающие сдвигом массы, требуемой в GC/MS и LC/MS техниках.

Промежуточный полупродукт, андроста-3,5-диен-7,17-дион, был синтезирован по известным методикам [1,2], в качестве исходного соединения был выбран диметил-диоксотетрадекагидро-1Н-циклопента(а)фенантрен-3-ил ацетат **1**. Углеродные атомы в Андроста пронумерованы в соответствии с нумерацией, принятой для ароматазных стероидов [3].



Дейтерированный 2,2,4,6,8,16,16-*d*₇-Андроста был получен с целью его применения в качестве метки в исследованиях механизмов биологических процессов (метаболизма и других) в живых организмах, в исследованиях методом ЯМР-спектроскопии, а также в других областях.

Кипячение Андроста в смеси метанол-*d*₄, содержащей избыток дейтерооксида натрия, в течение 24 ч [4] привело к получению продукта, содержащего, в основном, семь атомов дейтерия. Расположение меток в структуре было определено с помощью метода ЯМР (¹H, ¹³C, COSY, HMBC, NOESY) спектроскопии. Масс-спектр показал следующее изотопное распределение: 78.50% *d*₇, 17.87% *d*₆, 3.22% *d*₅ и 0.41% *d*₄.

Литература

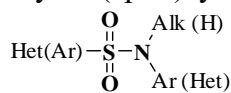
1. Kolatorova Sosvorova L., Sarek J., Vitku J., Kvasnica M. *Steroids*. **2016**, 112, 88.
2. Li C., Qiu W., Yang Z., Luo J., Yang F., Liu M., Xie J., Tang J. *Steroids*. **2010**, 75, 859.
3. Beger R. D., Harris S., Xie Q. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, 44, 1489.
4. Krauser J. A. and Guengerich F. P. *J Biol. Chem.* **2005**, 280 (20), 19496.

СИНТЕЗ СУЛЬФАМИДОВ В НЕПРЕРЫВНОМ ПОТОКЕ

Бабкин И. Ю.

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научный центр «Сигнал», г. Москва,
igorbfx@list.ru

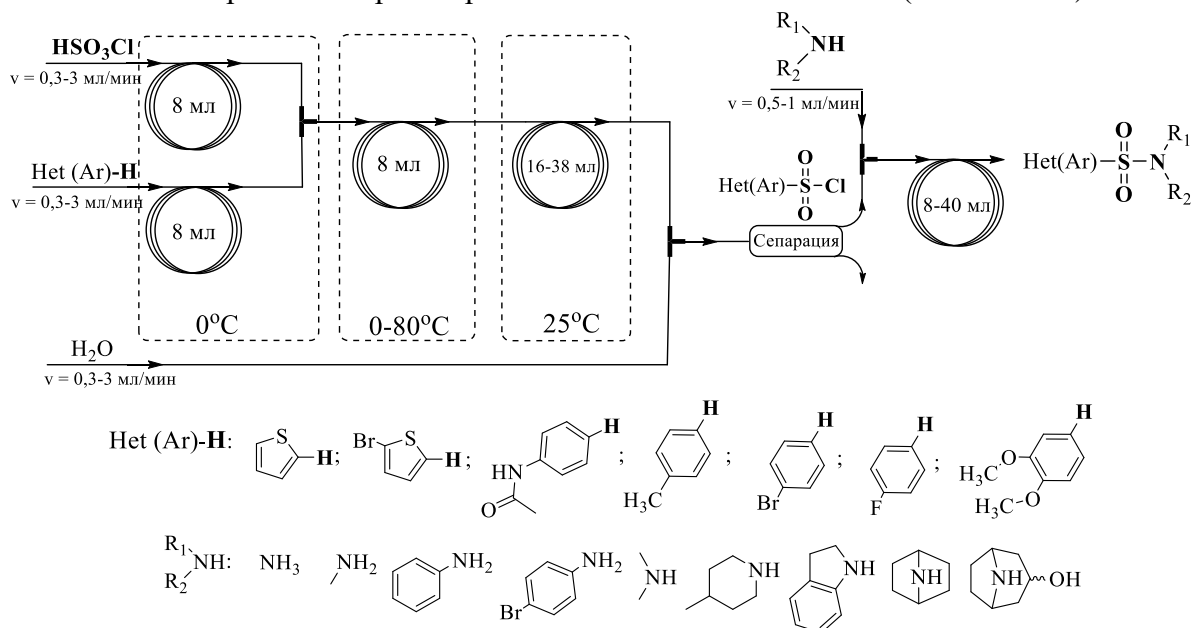
Одним из актуальных направлений поиска биологически активных веществ является синтез и оценка свойств соединений в ряду гет(арил)сульфамидов.



В настоящее время сульфамиды нашли широкое применение в медицинской практике. На основе этих соединений разработаны бактериостатики (сульфаниламид, сульфацетамид, сульфаметоксазол, сульфапиридин и др.), антигипертензивные сульфамиды (торасемид, трипамид, амосулалол и др.), анальгетики (теноксикам), нейролептики (тиотиксен), диуретики (ксипамид) и т.д. Одной из ключевых стадий получения субстанций в перечисленных препаратах является синтез сульфохлоридов с последующим их превращением в сульфамиды.

Учитывая недостатки «классической» техники выполнения синтеза («синтез в колбе»): сложность в масштабировании, сложность температурного контроля внутри гомогенной реакционной массы, особенно в больших реакторах, продолжительное время для полного перемешивания реагентов и трудности при соблюдении безопасности процесса [1], был разработан способ получения сульфамидов в непрерывном потоке. Синтез сульфамидов в непрерывном потоке позволяет существенно уменьшить размер реактора, как в лабораторной практике, так и на производстве. Проточный метод легко масштабируется при наиболее простом и эффективном контроле процесса (температурный контроль и массоперенос) [2]. Причем, непрерывность процесса дает возможность быстрой оптимизации для каждой отдельной реакции, а также позволяет автоматизировать (роботизировать) осуществление всех стадий.

Была оценена возможность сульфирования (гет)аренов хлорсульфоновой кислотой в непрерывном потоке с последующим взаимодействием образующегося сульфохлорида с рядом аминов. В качестве проточного реактора был использован «Ice-Cube» (Thales Nano).



Реализация метода по приведённой схеме позволила в течение суток подобрать необходимые условия (температуру, длину реакторов, скорость потока) и получить сульфамиды с суммарными выходами не менее 70%.

1. Denčić I. et al. *OPRD*, **18**, 1326-1338 (2014).

2. Jun-ichi Yoshida. *Basics of Flow Microreactor Synthesis*. Springer: 2015. –108с.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ 2-ПЕНТЕН-1,5-ДИОНОВ

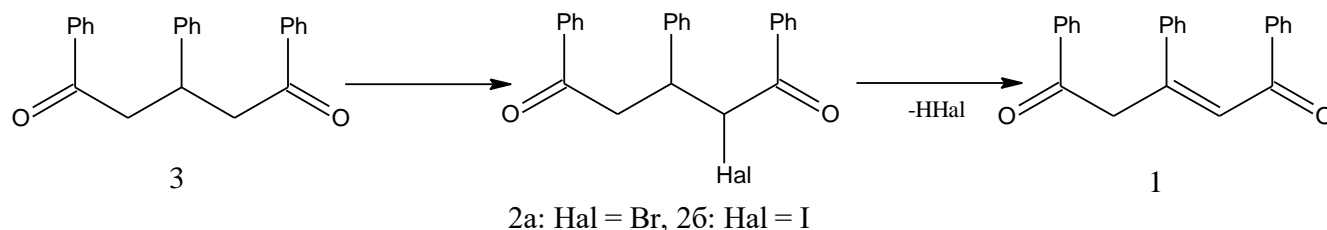
С.Д. Баталин, А.В. Липовенко, Н.В. Пчелинцева

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»

Непредельные 1,5-дикетоны привлекают внимание исследователей разнообразием имеющихся активных центров: $-C=C-$ связи, $-C=C-C=O$ сопряжённой системы, двух карбонильных групп, отличающихся по нуклеофильности, вследствие сопряжения, подвижных атомов водорода в альфа-положении к карбонильным группам, что определяет возможность протекания реакций присоединения, замещения, гетероциклизации, поэтому успешно применяющихся в качестве синтонов практически важных гетероциклических соединений, обладающих, в том числе, потенциальной биологической активностью.

Общепринятым способом получения 2-пентен-1,5-дионов является основной гидролиз солей пирилия [1]. Известны другие методы: кетовинилирование карбонильных соединений, метиленирование насыщенных 1,5-дикетонов, ацилирование α,β -непредельных кетонов [2-4]. Однако среди них нет препаративно простой, безопасной, экономически оправданной методики синтеза из доступных реагентов.

Нами предложен способ введения кратной связи в структуру пентан-1,5-дионов, используя галогенирование последних и дегидрогалогенирование моногалогензамещенных дикетонов. При этом бромирование 1,3,5-трифенилпентан-1,5-диона **3** проведено в рамках «зеленой химии», не прибегая к молекулярному бром, с использованием бромида меди (II) [5], йодирование проводилось в среде уксусная кислота-ацетат меди (II) [6]. Так, 1,3,5-трифенил-2-пентен-1,5-дион **1** получен при дегидрогалогенировании 2-бром- или 2-иод-1,3,5-трифенилпентан-1,5-дионов **2а,б** с использованием основного катализа.



Строение моногалогенкетон **2а,б** установлено на основании данных ЯМР 1H спектроскопии.

Список литературы

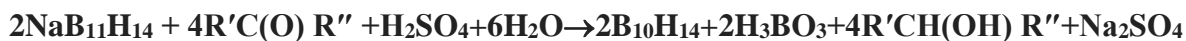
1. Diltay W. // J.Prakt.Chem. 1916. Vol. 94. P. 53.
2. Кочетков Н.К., Готтих Б.П., Кудряшев Л.И.// Журн.общей химии.1958.Т.28, вып.6.С.1508-1511.
3. Тиличенко М.Н., Павель Г.В., Чумак А.Д. //Журн.органич.химии. 1971. Т.VII, вып.4.С.704-710.
4. Balaji Rao R., Singh U.P., Bhide G.V. //Tetrahedron Lett. 1967. Vol. 8. P. 719-722.
5. King L. C., Ostrum G. K. //J. Org. Chem., 1964. Vol.29. P.3459–3461.
6. Horiuchi, C. A., Satoh, J. Y.// Synthesis, 1981. Vol. 4. P. 312-314.

НЕОБЫЧНОЕ ОКИСЛЕНИЕ УНДЕКАБОРАТ ИОНА КАК НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ДЕКАБОРАНА(14)

П.П. Белов, Н.С. Волошина, П.А. Стороженко, С.Н. Дугин

*Государственный НИИ Химии и Технологии Элементоорганических Соединений, г. Москва,
Россия, ppbeloff@mail.ru*

Химия соединений бора – одно из ведущих направлений современной химической науки и промышленности. Наибольший интерес представляют производные карборанов и металлокарборанов, применяемые для нейтронозахватной терапии рака [1]. Известны производные карборанов с антимикробной, противовирусной и нейротропной активностью, а также ингибиторы некоторых ферментов [2]. Все это выделяет карбораны и металлокарбораны в отдельную обширную группу новых перспективных фармакофоров [2]. Однако основным и единственным исходным сырьём для получения карборанов был и остаётся декаборан(14) – $B_{10}H_{14}$, потребность в котором с каждым годом только растёт. Этот неоспоримый факт поставил перед нами задачу разработки нового эффективного метода синтеза декаборана. Используя отечественные и зарубежные наработки [3,4], мы пришли к выводу, что наиболее оптимальным и безопасным способом получения декаборана является его двухстадийный синтез, первая стадия которого направлена на получение соли ундекабората [5] из боргидридов щелочных металлов и галлоидных алкилов, вторая – на окисление этой соли различными окислителями. Описанные в литературе способы либо трудоёмки в своём исполнении, что повышает себестоимость продукта, либо малоэффективны и экологически небезопасны [6]. Это явилось причиной поиска нового способа окисления соли ундекабората. Решением данной проблемы стало применение в качестве окислителей органических карбонильных соединений-альдегидов и кетонов. Следует отметить, что до этого момента данная необычная реакция была неизвестна и в отличие от общепринятых методов окисления $NaB_{11}H_{14}$ [4,6] позволяет получать декаборан(14) с высоким выходом.



где $R' = H, CH_3, C_2H_5, C_6H_5$

$R'' = H, CH_3, C_2H_5, C_6H_5, CH_2COCH_3$

Развивая выбранное направление, была разработана оптимальная методика проведения реакции окисления ундекабората натрия кетонами до декаборана. Данное изобретение запатентовано и внедрено в производство на базе АО «ГНИИХТЭОС» [7].

1. Wolfgang A.G. Sauerwein, Andrea Wittig, Raymond Moss, Yoshinobu Nakagawa. Neutron Capture Therapy: Principles and Applications. Springer-Verlag (2012)
2. John F. Valliant, Katharina J. Guenther, Arienne S. King, Pierre Morel, Paul Schaffer, Oyebola O. Sogbein, Karin A. Stephenson. The medicinal chemistry of carboranes / Coord. Chem. Rev. 232 (2002) 173-230
3. Братцев В.А., Шебашова Н.М., Волошина Н.С., Печерский М.В., Гуркова Э.Л., Стороженко П.А. Способ получения декаборана. Патент РФ. RU2346890, 2009
4. Dunks et al. Process for the Synthesis of Decaborane(14). Патент США. US4115521, 1978
5. Oleg Volkov, Peter Paetzold. The chemistry of the undecaborates. J. Organomet. Chem. 680 (2003) 301_311
6. Gary B. Dunks, Kathryn Barker, Eddie Hedaya, Catherine Hefner, Kathy Palmer-Ordonez, Peter Remes. Simplified Synthesis of $B_{10}H_{14}$ from $NaBH_4$ via $B_{11}H_{14}^-$ Ion. *Inorg. Chem.* 1981, 20, 1692-1697
7. Стороженко П.А., Волошина Н.С., Белов П.П., Шебашова Н.М., Гуркова Э.Л. Способ получения декаборана. Патент РФ. RU2610773, 2017

ПРЕПАРАТЫ ХЛОРИНОВОГО РЯДА С КАТИОННЫМИ И БАКТЕРИЦИДНЫМИ ГРУППАМИ ДЛЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Д.Б. Березин¹, В.В. Макаров¹, Т.В. Кудаярова¹, А.В. Кустов¹⁻³, Е.В. Гарасько², Д.В. Белых⁴, И.С. Худяева⁴, О.М. Старцева⁴

¹ФГБОУ ВО Ивановский государственный химико-технологический университет, НИИ Макрогетероциклов, Иваново; ²ФГБОУ ВО Ивановская государственная медицинская академия, Иваново; ³ФГБУ науки Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Иваново; ⁴ФГБУ науки Институт химии Коми научного центра УрО Российской академии наук, Сыктывкар; e-mail: berezin@isuct.ru

Антибактериальная фотодинамическая терапия (ФДТ) основана на селективном накоплении и удерживании в клетках микроорганизмов окрашенных веществ – фотосенсибилизаторов (ФС), которые при воздействии видимого света определенной длины волны и мощности генерируют активные формы кислорода, что позволяет эффективно инактивировать микроорганизмы. В отличие от антибиотиков, противомикробное действие ФДТ не снижается со временем, у патогенов не развивается резистентности к ней, что позволяет при необходимости многократно повторять лечение [1]. С целью создания новых эффективных препаратов для антибактериальной ФДТ нами был синтезирован ряд соединений на основе хлорина е₆, содержащих одну, две и три катионные группы или бактерицидные фрагменты на основе широко известных антибактериальных средств - диоксидина и мирамистина. В настоящей работе представлены результаты лабораторного исследования антимикробной активности полученных препаратов в отношении дрожжеподобных микроскопических грибов (*Candida albicans*), грам-положительных (*Staphylococcus aureus*) и грам-отрицательных (*Escherichia coli*) бактериальных штаммов.

При проведении микробиологических исследований показано, что катионные ФС в зависимости от количества заряженных групп в молекуле обладают собственным цитотоксическим действием в отношении *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* при незначительных концентрациях порядка $5 \cdot 10^{-5}$ моль/кг, за исключением однозарядного производного хлорина е₆. При увеличении концентрации катионных ФС до 10^{-3} моль/кг возрастает вероятность проявления темновой токсичности. Бактерия *E. coli* защищена плотной клеточной стенкой, поэтому для повышения её проницаемости при проведении ФДТ используются добавки хелатирующих агентов [1]. Нами было обнаружено, что водный раствор трилона Б при концентрации 0,5% без ФС обладает собственным цитотоксическим действием по отношению ко всем тест-культурам, при понижении концентрации в 5 раз такой эффект сохраняется только по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. При комбинировании трилона Б и ФС показано, что препарат обладает собственным антибактериальным действием. Добавки к препаратам поверхностно активных веществ (ПАВ) и полимеров позволяют увеличить концентрацию ФС, не обладающих достаточной гидрофильностью. [1]. На примере Твин 80 и поливинилпирролидона (ПВП) установлено, что такие добавки при концентрации 0,5% не обладают собственным цитотоксическим действием.

Диоксидиновое производное хлорина е₆ при концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ моль/кг проявляет выраженный фотодинамический эффект по отношению к *Staphylococcus aureus* и *E. coli*, при этом наблюдается темновая токсичность по отношению к грибкам *Candida albicans*. В случае использования миристинового производного хлорина е₆ при концентрации 10^{-4} моль/кг наблюдается аналогичный эффект, при увеличении концентрации ФС в 5 раз собственное антибактериальное и противогрибковое действие ФС значительно усиливается.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда – проект №15-13-00096.

[1]. Huang L., Dai T., Hamblin M.L. Antimicrobial Photodynamic Inactivation and Photodynamic Therapy for Infections.// Gomer Ch. G. 2010. pp. 155-174.

СПОНТАННОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ И ХИРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВА: СОЮЗ, ОБРЕЧЕННЫЙ НА УСПЕХ

А. А. Бредихин

ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, г. Казань; e-mail: baa@iopc.ru

Феномен хиральности, впервые описанный И.Кантом в 1783 году, стал предметом пристального внимания естественных наук после открытия Л.Пастером в 1848 году явления спонтанного расщепления рацемата на индивидуальные энантиомеры в процессе кристаллизации. Немного позднее, в 1886 году, А.Пьютти обнаружил, что энантиомеры аминокислоты аспарагина имеют различный вкус. Уже в 1926 году вышла в свет монография А.Кушни, целиком посвященная различному биологическому действию энантиомеров. Но только после талидомидовой трагедии и многолетней осады Е.Арьенса и других неравнодушных ученых медики, промышленники и, наконец, в 1988 году законодатели осознали потенциальную опасность использования рацематов в терапевтической практике. В XXI веке поступление новых рацемических субстанций на мировой рынок стало практически невозможным, а бескорыстный научный интерес к чистым энантиомерам сменился экономически контролируемой социальной потребностью в них.

Чистые энантиомеры могут быть получены тремя путями: с использованием доступного энантиоочистого сырья, с помощью энантиоселективного синтеза или через расщепление рацематов. Каждый из путей не лишен достоинств и недостатков, и выбор между ними определяется конкретными обстоятельствами. Предметом настоящего сообщения являются *прямые методы* расщепления рацематов, которые для своей реализации не нуждаются в каких-либо вспомогательных энантиоочистых субстратах, таких как расщепляющие агенты, хроматографические фазы и т.п. В настоящее время все такие методы основаны на спонтанном расщеплении рацематов при кристаллизации. В принципе, прямое расщепление является теоретическим пределом эффективности получения индивидуальных энантиомеров. И только слабое знакомство с этим подходом и связанная с этим недостаточная инженерная проработка препятствуют широкому проникновению метода в практику.

В нашем сообщении кратко затронута история вопроса, перечислены возможности диагностики спонтанного расщепления конкретного хирального вещества, описаны имеющиеся варианты реализации прямых методов получения чистых энантиомеров. В докладе приводятся многочисленные примеры применения пропагандируемого подхода для получения энантиоочистых лекарственных субстанций.

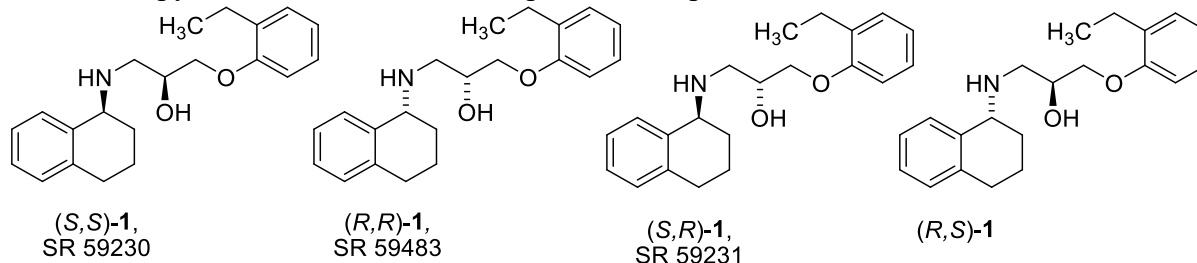
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Республики Татарстан в рамках научного проекта № 15-43-02238.

СИНТЕЗ ВСЕХ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ АНТАГОНИСТА β₃-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ *SR 59230*, ОСНОВАННЫЙ НА СПОНТАННОМ РАСЩЕПЛЕНИИ ЕГО СИНТЕТИЧЕСКОГО ПРЕКУРСОРА

А.В. Куренков, З.А. Бредихина, Д.Б. Криволапов, А.А. Бредихин

ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, г. Казань; e-mail: zemfira@iopc.ru

Арилоксипропаноламинотетралины (АПАТ) являются первыми селективными антагонистами для атипичных β₃-адренорецепторов. При этом предъявляются строгие стереохимические требования к изомерам АПАТ с различными конфигурациями хиральных атомов углерода для β₃-селективности, в том числе высокой антагонистической активности в зависимости от соотношения активного и неактивного энантиомера. Одним из представителей семейства АПАТ является 3-(2-этилфенокси)-1(1,2,3,4-тетрагидронафтил-1-амино)-2-пропанол **1**, в молекуле которого присутствуют два хиральных центра, и, следовательно, это соединение может существовать в виде 4-х стереоизомеров. Один из этих стереоизомеров, а именно 1*S*,2*S*-изомер, в виде кислой соли со щавелевой кислотой [(*S,S*)-**1**·C₂H₂O₄], известный как *SR 59230A*, выступает в роли популярного антагониста β₃-адренорецепторов. Это соединение используется в качестве инструмента для исследования различного рода биологической активности.



Имеются сведения, что стереоизомеры *SR 59230A*, а именно (*R,R*)-**1**·C₂H₂O₄ (*SR 59483A*) и (*S,R*)-**1**·C₂H₂O₄ (*SR 59231A*) также обладают биологическим действием, различным для всех трех форм. В связи с этим разработка эффективных синтетических подходов к отдельным стереоизомерам *SR 59230* и его солям представляется важной задачей.

Разработанный нами подход к индивидуальным стереоизомерам **1** включает в себя стадию прямого расщепления диола **2** разделением вовлечением в кристаллизацию (схема 1). Для разделения мы использовали воду в качестве «зеленого» растворителя. Нерацемические диолы **2** реакцией внутримолекулярной этерификации по Мицунобу превращены в нерацемические (*S*)- и (*R*)-оксираны **5**, а затем в нерацемические АПАТ **1**.

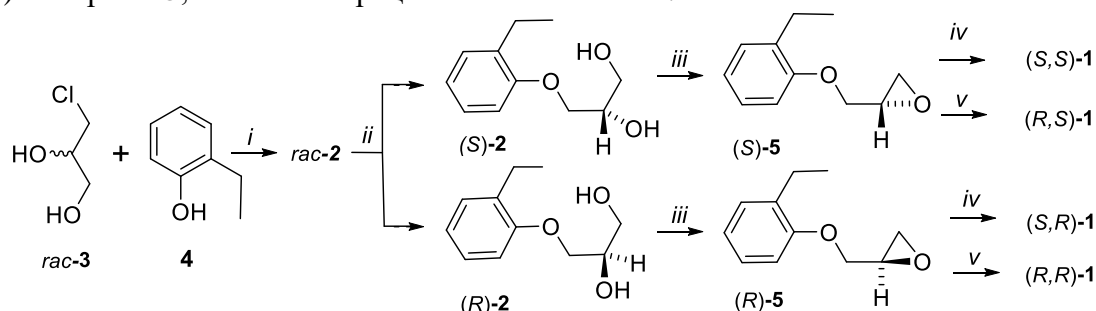


Схема 1. Реагенты и условия: (i) NaOH, EtOH, кипячение; (ii) разделение вовлечением; (iii) PPh₃, DIAD, THF, кипячение; (iv) (*S*)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламин, EtOH, кипячение; (v) (*R*)-1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтиламин, EtOH, кипячение.

Кристаллические оксалаты (*S,S*)-**1**·C₂H₂O₄ (*SR 59230A*) и (*R,S*)-**1**·½C₂H₂O₄ исследованы методом монокристалльного РСА. Показана принципиальная возможность изменения состава солей **1** с щавелевой кислотой (даже при перекристаллизации!), что следует принимать во внимание при изучении биологической активности стереоизомеров.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Республики Татарстан в рамках научного проекта № 15-43-02238.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-2,4-ДИОНА АЦИКЛИЧЕСКОГО И МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ

А.Д. Волошина¹, Н.В. Кулик¹, А.С. Стробыкина¹, Е.С. Крылова¹, В.Э. Семенов¹,
О.А. Ленина¹, В.В. Зобов^{1,2}

¹ФГБУНИ «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук», Казань, Россия

²ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия.

Трудности лечения и профилактики инфекционных заболеваний, обусловленные разнообразием биологических форм возбудителей, постоянным возникновением мультирезистентных форм, появлением новых видов опасных патогенов, определяют актуальность проблемы создания новых противомикробных средств.

Ранее было показано, что производные 1,3-бис(алкил)-6(5)-замещенного урацила, содержащие ониевые группы и триазольные фрагменты в полиметиленовых цепочках, проявляют широкий спектр антимикробной активности, низкую цитотоксичность и умеренную токсичность на млекопитающих [1, 2]. Производные пиримидина обладают разнообразными биологическими свойствами и успешно применяются в медицине в качестве антимикробных, противоопухолевых, противовоспалительных лекарственных средств.

Нами изучена антимикробная активность, механизм действия, цитотоксичность и острая токсичность на млекопитающих новых производных конденсированных урацилов, а именно несущих ониевые группировки в составе алкильных цепочек 1,3-бис(алкил)-хиназолин-2,4-дионов ациклического и макроциклического строения. Исследованные соединения протестированы на антимикробную активность по отношению к ряду грамположительных и грамотрицательных бактерий и некоторых культур грибов. Установлено, что основным структурным фактором, влияющим на антимикробную активность соединений, является природа алкильных радикалов в составе ониевой группы.

Минимальные ингибирующие концентрации наиболее активных соединений по отношению к грамположительным бактериям (*Staphylococcus aureus* 209P, *Bacillus cereus* 8035, *Enterococcus faecalis* 8043) составляют 0.2-8.0 мг/л, в отношении грамотрицательных бактерий наблюдается в диапазоне концентраций 4.0-31.3 мг/л. Противогрибковая активность соединений лидеров проявляется в концентрациях 2.0-31.3 мг/л.

Исследованные соединения проявляют умеренную токсичность на лабораторных мышах, низкую цитотоксичность на клетках млекопитающих, и вызывают угнетение активности дегидрогеназ глюкозы *Staphylococcus aureus* 209P и гриба *Candida albicans* 855-653.

Таким образом, исследован новый класс биологически активных соединений, которые могут представлять значительный интерес для создания новых перспективных антимикробных агентов.

Литература:

1. 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. Известия академии наук, 2015, 2885 – 2896.
2. А.Д. Волошина, В.Э. Семенов, А.С. Стробыкина, Н.В. Кулик, Е.С. Крылова, В.В. Зобов, В.С. Резник. Биоорганическая химия, 2017, 197-204.

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

МОДИФИКАЦИЯ ХРОМОФОРНЫХ ГРУПП РЕТИНАЛЬ-СОДЕРЖАЩИХ БЕЛКОВ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ ИХ СПЕКТРАЛЬНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ

Демина О.В.¹, Беликов Н.Е.¹, Петровская Л.Е.², Чупин В.В.³, Лукин А.Ю.⁴, Левин П.П.¹,
Шумский А.Н.¹, Варфоломеев С.Д.¹, Ходонов А.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, Москва, РФ

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, РФ

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Долгопрудный, РФ

⁴ Московский технологический университет, Москва, РФ

Известен целый ряд ретиналь-содержащих белков – бактериородопсин, галородопсин, ксантородопсин, зрительные пигменты, недавно открытый тундрародопсин, а также ядерные рецепторы ретиноевой кислоты, для которых изомеры ретиноидов, как хромофорные группы, необходимы в процессе их функционирования [1-3]. Изомеризация определенной двойной связи в хромофорной группе вследствие адсорбции кванта света вызывает каскад событий, приводящих к генерации химического или физиологического ответов. В процессе эволюции это свойство ретиноидов стало основой для трансформации энергии кванта света в физиологические ответы у микроорганизмов и высших животных. Наиболее хорошо изученные родопсин человека и бактериородопсин, принадлежащие к семейству А, являются темплатами для компьютерного моделирования структур ряда мембранных рецепторов человека, относящихся к этому же классу. Хромофорные группы связаны с белками через протонированную альдиминную связь с ϵ -аминогруппой остатка Lys. Для исследования взаимосвязи структура – функции в ретиналь-содержащих белках используют очень перспективный подход – модификацию молекулы хромофора - *all-E*-ретиная или 11Z-ретиная.

Для изучения структуры активного центра и свойств нового уникального протеородопсина – тундрародопсина (ESR), выделенного из психотропной бактерии *Exiguobacterium sibiricum* и экспрессированного в *E.coli*, а также сравнения с бактериородопсином из галофильной бактерии *Halobacterium salinarum*, нами были получены несколько производных исходного *all-E*-ретиная с разработкой методов их синтеза: 4-оксоретиналь, 3,4-дидегидроретиналь и 5,6-дигидро-5,6-эпоксиретиналь, модифицированные по кольцу, 13-дезметилретиналь, модифицированный по полиеновой цепи, а также ациклическое производное ретиная (без иононового кольца).

Для установления различий в фотоцикле и механизме протонного транспорта нами было проведено сравнительное исследование влияния этих модифицированных хромофорных групп, различающихся по электронным и конформационным свойствам, а также по времени встраивания в апобелок, на спектральные свойства этих белков. Было показано, что рекомбинантный ERS легко образует фотоактивные искусственные пигменты со всеми производными ретиная в додецилмальтозидных мицеллах.

Данная работа была частично поддержана РФФИ (грант РФФИ № 16-04-01264а).

Литература

1. V.A. Barachevsky, A.A. Khodonov, N.E. Belikov, A.V. Laptev, A.Yu. Lukin, O.V. Demina, S.I. Luyksaar, M.M. Krayushkin, *Dyes and Pigments*, **2012**, 92(2), 831-837.
2. N. Belikov, M. Yakovleva, T. Feldman, O. Demina, A. Khodonov, M. Lindström, K. Donner, M. Ostrovsky, *PLoS ONE*, **2014**, 9, e88107.

ПОЛИИМИДНЫЕ КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ С НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМ КАРБИДОМ БОРА

А.С. Егоров, А.И. Возняк, О.А. Жданович, В.С. Иванов, В.А. Чайка

ФГУП «ИРЕА», г. Москва, Богородский вал, д.3

E-mail: egorov@irea.org.ru

Известно, что полимеры при эксплуатации в режиме повышенного радиационного излучения подвержены значительной деструкции. Эти структурные изменения могут быть предотвращены путем армирования полимера радиационно-поглощающими наполнителями. Многообразие полимерных и упрочняющих материалов позволяет направленно регулировать прочность, жесткость, уровень рабочих температур, радиационно-защитные и другие свойства путем подбора состава, изменения соотношения компонентов и микро- и наноструктуры композита. Применение наноразмерных материалов в композитах обусловлено низкой адгезией полимерной матрицы и керамических радиационно-поглощающих частиц. Среди полимерных матриц полиимиды обладают наибольшей термостойкостью и устойчивостью к ионизирующему излучению, поэтому использование этих полимеров наиболее перспективно при создании радиационно-защитных композитов.

В ходе исследования нами был получен ряд композитов на основе полиимидных матриц, содержащих в качестве армирующих частиц наноструктурированный карбид бора. Для увеличения адгезии между керамическими частицами и материалом матрицы карбид бора был предварительно модифицирован 3-аминопропил-триэтоксисиланом. Полиимиды были получены методом высокотемпературной полимеризации в растворе. При получении композитов был использован метод *in situ* полимеризации.

В качестве мономеров использовались: 4,4'-изопропилиден дифталевый ангидрид, 4,4'-(*p*-фенилендиокси)бис[фталевый ангидрид], 4,4'-оксидианилин, 4-[4-(4-аминофенокси)фенокси]анилин, структуры полученных полиимидов изображены на рисунке 1; содержание наполнителя составляло от 20% до 60% мас. Были изучены механические свойства и термостойкость полученных композитов.

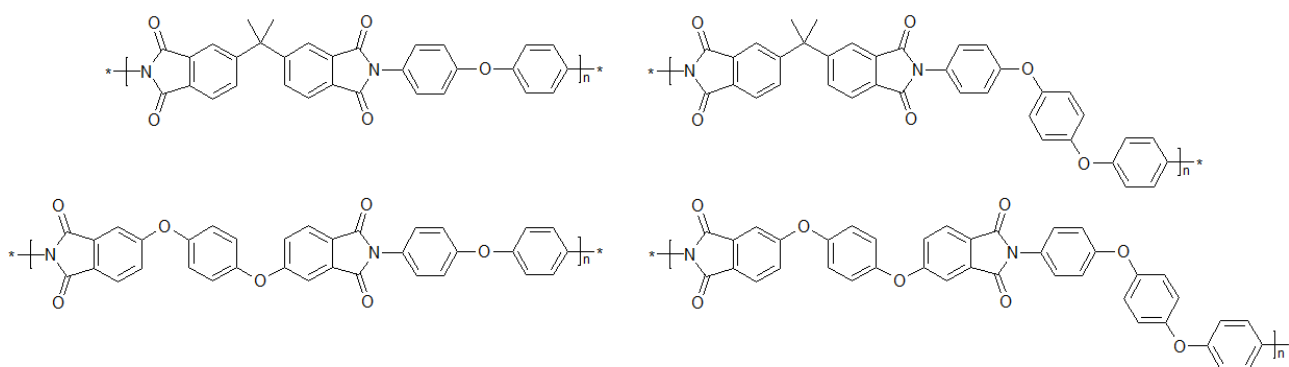


Рисунок 1 – Структуры полиимидных матриц, использованных при создании композитов

Прикладные научные исследования выполнены при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России в рамках Соглашения о предоставлении субсидии №14.625.21.0035 от 27 октября 2015 года. (Уникальный идентификатор прикладных научных исследований (проекта) RFMEFI62515X0035).

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО РАСКРЫТИЯ ЭПОКСИДНОГО МОСТИКА В 7-ОКСАБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНАХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ С γ -БУТИРОЛАКТАМНЫМ ФРАГМЕНТОМ

В. П. Зайцев^{1,2}, Л. В. Червякова¹, Д. Ф. Мерцалов¹, О. И. Яровая³

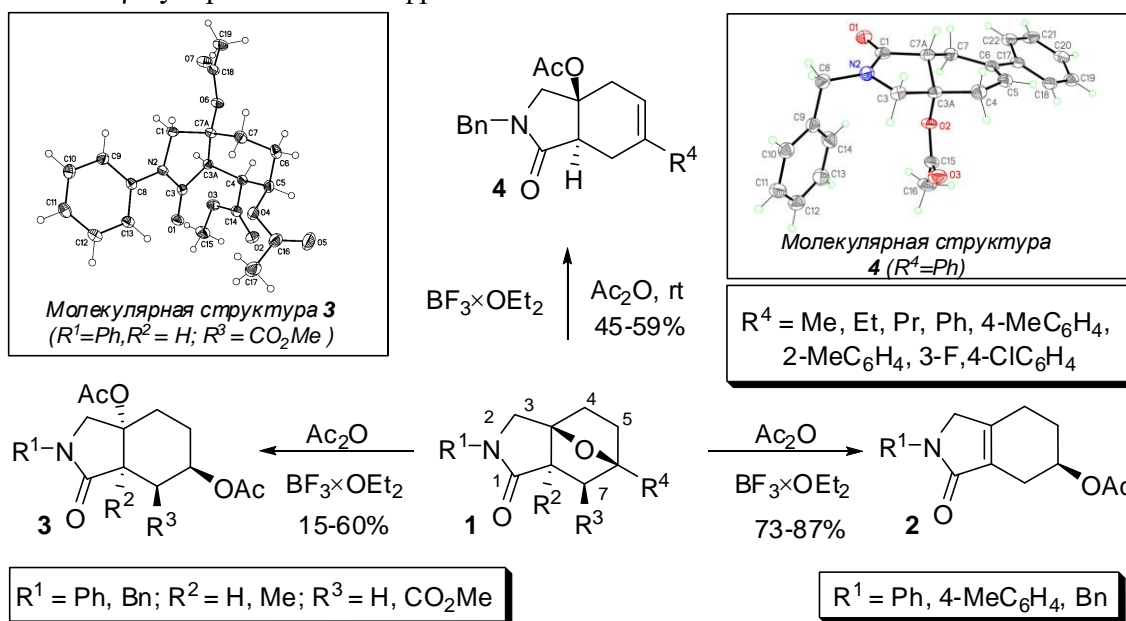
¹Российский университет дружбы народов,

Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6, e-mail: vzaitsev@sci.pfu.edu.ru

²Центр коллективного пользования «Физико-химические исследования новых материалов и каталитических систем» (ЦКП ФХИ), Россия, Москва, ул. Орджоникидзе, дом 3

³Новосибирский институт органической химии СО РАН, Россия, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, дом 9

7-Оксабицикло[2.2.1]гептаны, конденсированные с пирролидоном (эпоксиизоиндолы), являются удобными синтонами для органического синтеза и обладают обширным биологическим действием. Например, *Norcantharimide*, содержащийся в шпанской мушке (семейство жуков-нарывников) обладает антиканцерогенной активностью и способен ингибировать ксантеноксидазу [1]. В ряду различных химических превращений этих структур особняком стоит селективное электрофильное раскрытие кислородного мостика [2,3], которое открывает широкие синтетические возможности для получения сахароподобных структур, сочленённых с γ -бутиролактамым фрагментом.



В настоящей работе исследована стереонаправленность раскрытия эпоксидного фрагмента в структурных аналогах *Norcantharimide* – 3а,6-эпоксиизоиндолонах **1** [4]. Непродолжительное выдерживание **1** в уксусном ангидриде с 2–3 эквивалентами $BF_3 \cdot OEt_2$ при комнатной температуре приводит к селективному раскрытию эпоксидного мостика с образованием соединений с различным расположением ацетокси-групп **2-4**. Для некоторых соединений исследована биологическая активность на осповакцине и цитотоксичность на разных раковых линиях.

Работа выполнена с использованием научного оборудования ЦКП ФХИ РУДН.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 02.а03.21.0008) и Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) проекты № 16-03-00125 и 16-33-00389.

1. W. Tsauer, J. G. Lin et al. *Anticancer Res.* **1997**, 17, 2095.
2. L. Sader-Bakaouni, O. Charton et al. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 1773-1782.
3. I. N. N. Namboothiri, M. Ganesh et al. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 2235-2243.
4. В. П. Зайцев и др. *Изв. АН. Сер. хим.*, **2015**, 1, 112-125.

СОЗДАНИЕ ПРОТОТИПОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С-ПЕПТИДА ДЛЯ ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

***Зашихина Н.Н.^{1,2}, Тарасенко И.И.¹, Шаройко В.В.², Тенникова Т.Б.², Скорик Ю.А.^{1,2},
Коржикова-Влах Е.Г.^{1,2}***

¹*Институт Высокмолекулярных соединений, Российская академия наук, Большой пр., 31, В.О.,
г. Санкт-Петербург, 199004, Россия*

²*Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет
Университетский пр., 26, Петергоф, г. Санкт-Петербург, 198504
nzashihina@bk.ru*

Сахарный диабет является одним из самых распространенных и социально значимых заболеваний в мире. Наибольшую опасность представляют осложнения, которые являются причиной инвалидизации пациентов и их преждевременной смерти. В связи с этим разработка новых подходов к профилактике и лечению именно осложнений является одной из актуальных проблем современной фармакологии и медицины. Появившиеся в последние годы данные о возможности использования С-пептида (connecting peptide) для лечения осложнений сахарного диабета 1 типа привлекли всеобщее внимание к данному биологически активному соединению. С-пептид является продуктом направленного протеолиза проинсулина, в котором он соединяет А- и В-цепи инсулина. Однако клиническое применение полноразмерной немодифицированной молекулы С-пептида ограничено его низкой устойчивостью при хранении и быстрой инактивацией в организме.

Целью данного исследования является создание прототипов лекарственных форм С-пептида с повышенной устойчивостью к протеолизу и пролонгированным действием. В данной работе были использованы биodeградируемые наночастицы на основе амфифильных сополимеров полиаминокислот. С этой целью методом полимеризации с раскрытием цикла соответствующих N-карбоксихидридов α -аминокислот были синтезированы сополимеры поли(L-глутаминовая кислота)₁₁₇-блок-поли(L-фенилаланин)₁₆₅ (pGlu₁₁₇-b-pPhe₁₆₅) и поли(L-лизин₄₃₇-co-(α -аминоизомасляная кислота)₁₀₄) (статистический сополимер p(Lys₄₃₇-Aib₁₀₄)). Размер частиц определяли методом динамического рассеяния света.

Для увеличения времени жизни С-пептида было изучено два разных подхода. Первый подход заключался в модификации поверхности наночастиц на основе pGlu₁₁₇-b-pPhe₁₆₅ С-пептидом. Ковалентное присоединение к поверхности включало 2 стадии: (1) активацию карбоксильных групп частиц и (2) последующую реакцию активированных эфиров с α -аминогруппой пептида. Количество иммобилизованного пептида составило 150 ± 20 мкг/мг частиц pGlu₁₁₇-b-pPhe₁₆₅. Цитотоксичность С-пептида, его С-концевого фрагмента (H-Glu-Gly-Ser-Leu-Gln-OH), частиц pGlu₁₁₇-b-pPhe₁₆₅ и p(Lys₄₃₇-co-Aib₁₀₄) и модифицированных С-пептидом частиц оценивали с помощью МТТ-анализа на клеточной линии HepG2. Второй подход основан на ионном взаимодействии карбоксильных групп С-пептида и аминогрупп частиц на основе p(Lys₄₃₇-co-Aib₁₀₄). Методика инкапсулирования включала в себя совместное диспергирование препарата и сополимера p(Lys₄₃₇-co-Aib₁₀₄) с последующим лиофильным высушиванием и удалением несвязавшегося С-пептида диализом. Загрузка инкапсулированного С-пептида составляла 47 ± 3 мкг/мг частиц p(Lys₄₃₇-co-Aib₁₀₄).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта СПбГУ (проект № 12.38.220.2015) и с использованием оборудования ресурсного центра СПбГУ "Развитие молекулярных и клеточных технологий".

УДЕЛЬНАЯ КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СХЕМ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

Р.А. Зильберг, И.В. Вакулин, Р.Ф. Талипов, М.М. Канчурина

Башкирский государственный университет, г.Уфа, Россия

Ранее нами был предложен метод количественной оценки эффективности многостадийных химических превращений. При таком подходе количественная оценка эффективности представляется мультипликативной функцией, учитывающей основные параметры химических процессов (давление P , температура T , время t), а также число стадий (N), выход (w), оптическую чистоту продукта (OP) и изменение структурной сложности (STR) при переходе от исходных реагентов к целевому продукту. Последняя величина рассчитывается на основе индекса молекулярной сложности, предложенного С. Бертцем, с применением теории графов [1].

$$E = f(STR, T, t, P, w, OP)$$

Развитием предложенного метода стало использование нормировки для всех параметров. При таком подходе параметры, задействованные в формуле, представляются безразмерными нормированными величинами, которые могут принимать значения в диапазоне от 0 до 1. Преобразование осуществляется с помощью передаточных функций.

$$E = f(STR) \cdot f(T) \cdot f(t) \cdot f(P) \cdot f(w) \cdot f(OP)$$

В качестве передаточной функции нами использована экспоненциальная функция следующего вида, как одна из наиболее распространенных функций описывающих химические процессы:

$$f(x) = e^{-n(x)}, \text{ где } X \text{ соответствующий параметр (Str, w, P и пр.)}$$

Кроме того, использование экспоненциальных передаточных функций придает нелинейный характер вкладу каждого из параметров и позволяет корректировать вклад при помощи множителя n . В целом новая формула неплохо воспроизводит экспертную оценку, полученную для модельного набора синтетических схем.

Недостатком формулы, использующей «тотальную» нормировку является драматическая компрессия диапазона величин, что особенно заметно на примере параметра t - изначальный диапазон $0..∞$ конвертируется в ограниченный диапазон $0..1$. Другое ограничение, допускающее сравнение только тех схем синтеза, которые приводят к образованию одного и того же целевого продукта, проистекает из учета изменения структурной сложности:

$$f(STR) = e^{-(STR_r / STR_p)}$$

STR_r, STR_p – структурная сложность исходных реагентов и целевого продукта

Мы полагаем, что нормирование по числу стадий (N) может устранить указанные недостатки. В этом случае расчетный коэффициент эффективности E представляется удельной величиной, которая отражает среднюю эффективность схемы синтеза в расчете на одну стадию. Такой подход допускает сравнение эффективности любых схем между собой и избавлен от компрессии величин, которая неизбежно возникает при нормировке на 1. Также точность оценки эффективности схемы синтеза может быть повышена при совместном учете T , P и времени t в течение которого они принимают заданное значение.

$$E = \frac{(STR_r - STR_p) \cdot w^{1/N} \cdot OP \cdot t_0 \cdot P_0 \cdot T_0}{N \sum_i t_i \cdot |P_i - P_0| \cdot |T_i - T_0|} \quad \text{где } t_i, P_i, T_i \text{ значения времени, давления и температуры } i \text{ стадии; } t_0, P_0, T_0 \text{ базовые константы (1ч, 1 атм, 298K).}$$

Литература:

1. Bertz SH. The first general index of molecular complexity Journal of the American Chemical Society. 103: 3599-3601.

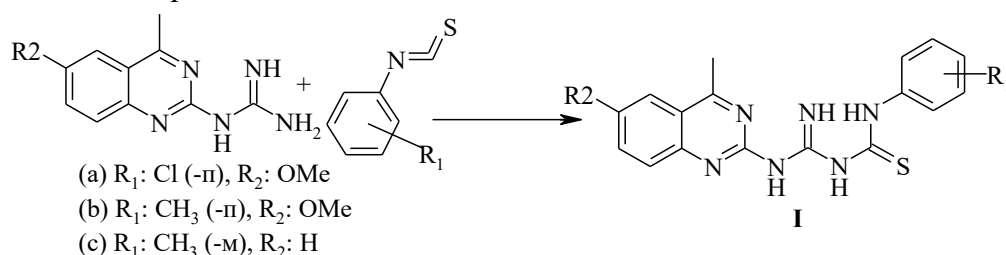
ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ N-АРИЛ-N'-ХИНАЗОЛИН-2-ИЛАМИДИНОТИОМОЧЕВИН С 1,3-ДИКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

А.В. Зорина, А.А Кружилин, Н.В. Столповская, Х.С. Шихалиев

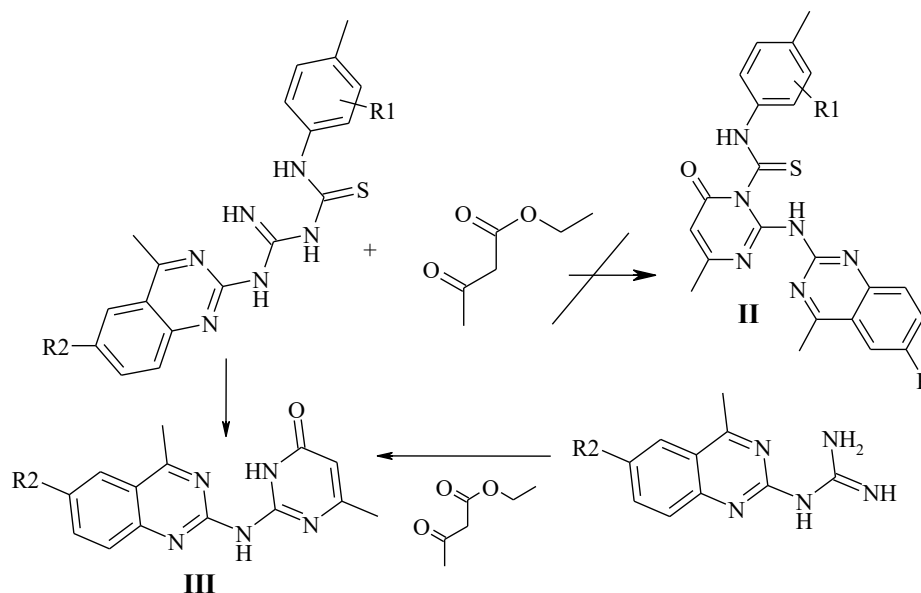
Воронежский государственный университет, 394018, г. Воронеж, Университетская пл., д.1

Широко изучена биологическая активность гетероциклических систем, содержащих хиначинолин-2-иламидиноотиомочевин, а также производных пиридина. В связи с этим синтез полигетероциклических соединений, содержащих пиридинозный и хиначинолиновый циклы, является актуальной задачей для поиска новых биологически активных веществ [1-2]. В данной работе получен ряд хиначинолин-2-иламидиноотиомочевин, и исследованы их реакции с 1,3-дикарбонильными соединениями.

Было исследовано взаимодействие хиначинолин-2-илгуанидинов с рядом арилизоотиоцианатов, приводящее к образованию хиначинолин-2-иламидиноотиомочевин **I**.



Установлено, что при взаимодействии N,N'-дизамещенных амидиноотиомочевин **I** с ацетоуксусным эфиром вместо ожидаемых 4-метил-2-[(4-метил-6-R-хиначинолин-2-ил)амино]-6-оксо-N-арилпиридин-1(6H)-карботиоамидов **II** образуются 6-метил-2-[(4-метил-6-R-хиначинолин-2-ил)амино]-пиридин-4(3H)-оны **III**, вероятно, в условиях реакции происходит элиминирование молекулы арилизоотиоцианата.



Структура соединений **III** доказана встречным синтезом – взаимодействием соответствующих хиначинолин-2-илгуанидинов с ацетоуксусным эфиром. Аналогично протекают реакции хиначинолин-2-иламидиноотиомочевин с β-дикетонами.

[1] Y. Katsura et. al. J. Med. Chem. 1994 37(1) 57.

[2] R.C. Schnur et. al. J. Med. Chem. 1991 34(1) 914.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ АЗОЛОАЗИНОВОГО РЯДА, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ОСТАТКАМИ ФЕНОЛОВ

Е.Р. Газизуллина¹, Е.Л. Герасимова¹, Р.А. Дрокин¹, Е.К. Воинков¹, Е.Б. Горбунов², А.Г. Давлетчурина¹, А.Н. Козицина¹, А.В. Иванова¹, Е.Н. Уломский¹, В.Л. Русинов¹.

¹ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России

Б.Н.Ельцина», ул. Мира, 19, г. Екатеринбург, 620002; эл. почта: a.v.ivanova@urfu.ru

²ИОС УрО РАН им. И.Я. Постовского, ул. Софьи Ковалевской, 22, г. Екатеринбург, 620002

В настоящее время установлено, что протекание вирусных заболеваний сопровождается избыточной генерацией активных форм кислорода радикальной и нерадикальной природы. В организме человека наступает состояние окислительного стресса, которое замедляет процессы регенерации организма. В связи с этим при лечении различных инфекционных заболеваний является важным создание лекарственных средств, обладающих одновременно противовирусным и антиоксидантным действием, а также исследование антиоксидантных свойств новых препаратов.

Разработаны оригинальные методики синтеза новых соединений ряда азолоазинов с противовирусной активностью, модифицированных остатками полифенолов с антиоксидантной активностью: пирокатехин, флороглюцин, резорцин, пирогаллол, 2,6-ди-tert-бутилфенол, индол. Для исследования антиоксидантных свойств синтезированных соединений был предложен потенциометрический метод, основанный на использовании в качестве модели окислителя комплексов металлов переменной валентности: $[\text{Fe}(\text{SCN})_3]$, $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, $\text{Fe}(\text{III})\text{-EDTA}^1$. Методом циклической вольтамперометрии изучены электрохимические свойства данных комплексов, определены критерии выбора модели окислителя и рабочие концентрационные интервалы. В проводимых исследованиях в качестве окислителя использовали $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$. Источником информации об антиоксидантной активности (АОА) служит изменение потенциала электрода в системе $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]/\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, наблюдающееся при введении исследуемого образца в раствор. Этот сдвиг является следствием протекания химической реакции между антиоксидантами образца и $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, т.е. изменении соотношения окисленной и восстановленной форм компонентов системы. Среди синтезированных соединений наибольшую АОА проявили азолоазины, модифицированные пирогаллолом и пирокатехином, наименьшую активность проявили соединения, модифицированные 2,6-ди-tert-бутилфенолом.

Также синтезированные соединения были исследованы методом циклической вольтамперометрии. Для каждого соединения определены наличие и положения пиков окисления – восстановления на вольтамперной кривой, установлена корреляция с антиоксидантными свойствами.

Показано, что полифенольные остатки в составе новых синтезированных соединений в большинстве случаев сохраняют свои окислительно-восстановительные характеристики и антиоксидантные свойства.

Таким образом, с использованием предложенных подходов были исследованы электрохимическая активность и антиоксидантные свойства модифицированных азолоазинов. Дальнейшая работа направлена на исследование антирадикальной активности синтезированных соединений с использованием модели генерирования пероксильных радикалов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 16-13-00008.

1. Ivanova A. V., Gerasimova E. L., Kravets I. A., Matern A. I. Potentiometric Determination of Water Soluble Antioxidants Using Metal Complexes // Journal of Analytical Chemistry, 2015, V. 70, No. 2, pp. 173–177.

СИНТЕЗ РЕГИОИЗОМЕРНО ЧИСТЫХ КРАСИТЕЛЕЙ ФЛУОРЕСЦЕИНОВОГО РЯДА

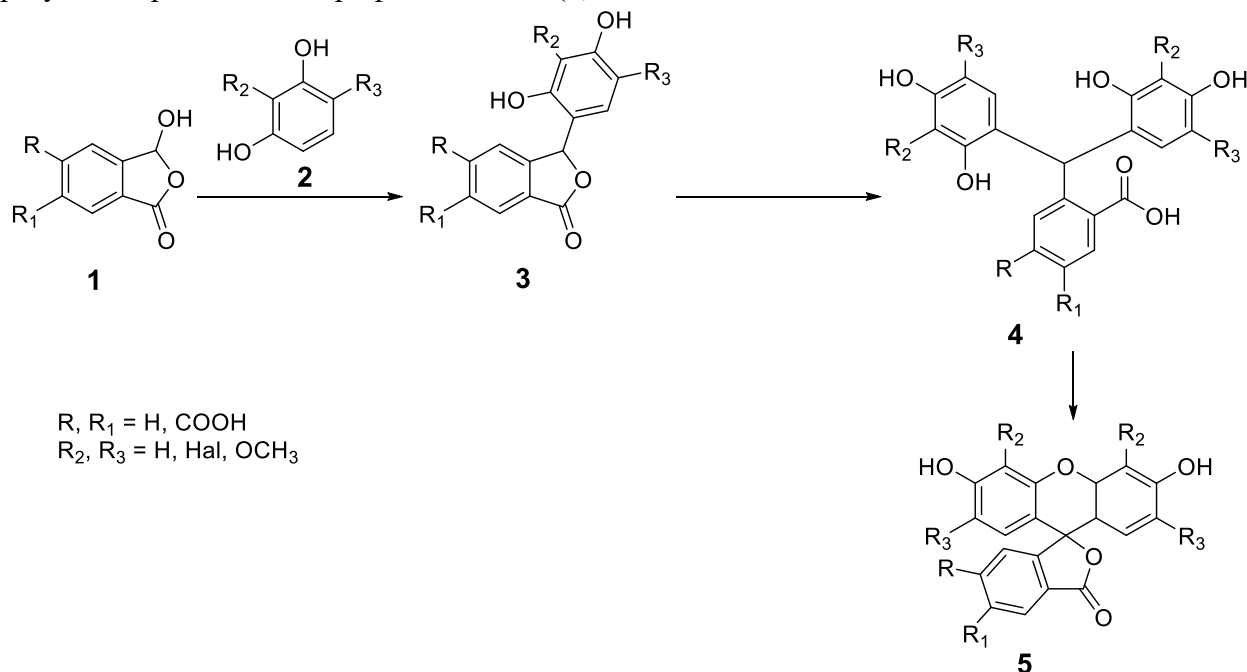
А. П. Кадуцкий, В. В. Шманай

*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси
shmanai@ifoch.bas-net.by*

В настоящее время флуоресцеин (FAM) и его производные (такие как дихлорофлуоресцеин (DCF), дифторфлуоресцеин (Oregon Green), JOE, HEX, TET) являются флуорофорами, активно используемыми в различных областях химии, биологии и медицины [1, 2].

Наиболее востребованы флуоресцеиновые красители, содержащие в бензофурановом фрагменте молекулы функциональные группы, призванные обеспечить возможность конъюгации флуорофора с другими объектами. Стандартный метод получения таких соединений состоит в конденсации замещенных ангидридов *o*-фталевой кислоты с резорцинами. Как правило, реакция протекает в жестких условиях и приводит к образованию трудноразделимых смесей региоизомерных продуктов [3, 4].

Нами разработан метод синтеза региоизомерно чистых производных флуоресцеина. Показано, что при взаимодействии бензофуранонов (**1**) с замещенными резорцинами (**2**) образуются производные трифенилметана (**4**).



Окислительная циклизация последних приводит к флуоресцеинам (**5**) с заданным положением заместителей в ксантеновом и бензофурановом циклах.

Промежуточные бензофураноны (**3**) также выделены и могут быть использованы далее для синтеза индивидуальных региоизомеров несимметричных родоловых либо ксантеновых красителей.

Строение синтезированных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР и ИК и масс-спектрометрии.

Литература:

1. M. P. Cook et al. / *Tetrahedron Lett.* 2012 (53), 5284.
2. Wei-Chuan Sun et al. / *J. Org. Chem.* 1997 (62), 6469.
3. Yuichiro Ueno et al. / *Synthesis* 2004 (15), 2591.
4. J. P. Vacciet al. / *J. Org. Chem.* 2005 (70), 9051.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА «ТРИАЗИД» С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

*А. В. Баушева, А. Н. Цмокалюк, К.С. Саватеев, Е. К. Воинков, Е.Н. Уломский,
А. В. Иванова, А. Н. Козицина, В. Л. Русинов*

*ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19*

В настоящее время появляются новые эффективные противовирусные препараты этиотропного действия из ряда 6-нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, которые проявляют активность против вируса гриппа на любой стадии протекания заболевания. Однако расхождение данных о противовирусном действии, полученных *in vitro* и *in vivo*, доказывает, что механизм действия препаратов этой группы до конца не ясен. Ранее на кафедре органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ были синтезированы вещества из ряда 6-нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, в частности, 5-метил-6-нитро -7-оксо-1,2,4-триазоло[1,5a]пиридиинид аргинина моногидрат («Триазид»). Авторами показано, что высокая противовирусная активность препаратов может быть связана с окислительно-восстановительными превращениями нитрогруппы. В соответствии со структурой синтезированных веществ, в которой присутствует нитрогруппа, связанная с сопряженной ароматической системой, для этих соединений характерны окислительно-восстановительные превращения, что позволяет проводить исследования с использованием электрохимических методов (ЭХ). Таким образом, целью данной работы являлось изучение процесса восстановления нитрогруппы препарата «Триазид» с использованием ЭХ методов.

Методом циклической вольтамперометрии на стеклоуглеродном электроде изучали характер ЭХ восстановления нитрогруппы препарата «Триазид» в буферном растворе Бриттона-Робинсона при рН=2-12. Во всем диапазоне рН был зарегистрирован необратимый одноволновой процесс восстановления нитрогруппы молекулы «Триазид». По мере роста рН буферного раствора потенциал восстановления сдвигается в катодную область. Смещение потенциала восстановления препарата может быть связано с затруднением процесса восстановления нитрогруппы за счет уменьшения протонирования среды.

Расчет числа электронов, участвующих в процессе восстановления нитрогруппы проводили параллельно двумя методами: путем сравнения количества электричества, затраченного на ЭХ превращение препарата, с количеством электричества, затраченного на ЭХ превращение модельной системы гексацианоферрата(III) калия и с применением уравнение Коттрелла. Расчет обоими методами показал шестиэлектронный процесс восстановления во всем исследуемом диапазоне рН.

При исследовании в смешанных растворах (60% буферной смеси Бриттона-Робинсона и 40% ДМФА) в щелочной области при рН=9-12 наблюдалось разделение одноволнового сигнала восстановления нитрогруппы на 2 ступени, которые соответствуют четырех- и двухэлектронному процессу.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 17-13-01096.

РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ФЕРРОЦЕНСОДЕРЖАЩИХ ПОРФИРИНОВ

Е.Ю. Осипова¹, Е.Ф. Кудряшова^{1,2}, А.Н. Родионов^{1,3}, Н.В. Коновалова², А.А. Сименел^{1,4}

¹ФГБУН Институт элементоорганических соединений им А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Российская Федерация, e-mail: jdyotvet@yandex.ru

²ФГБОУ ВО «Московский технологический университет», Институт тонких химических технологий, Москва, Российская Федерация

³ФГБУН Институт молекулярной биологии имени В.А.Энгельгардта РАН, Москва, Россия

⁴Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», Москва, Россия

Производные ферроцена, содержащие в своем составе гетероциклический фрагмент, обладают широким спектром биологической активности, в частности, они эффективны по отношению к грибковым и бактериальным инфекциям, а также проявляют противоопухолевую активность, обладая при этом низкой токсичностью [1]. Производные порфиринов, в свою очередь, активно используются в настоящее время как фотосенсибилизаторы в фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических, инфекционных и грибковых заболеваний [2]. Эти данные мотивировали нас к разработке методик получения ферроценилпорфиринов, в которых ферроцен и порфирин связаны через гетероциклический фрагмент.

Ранее нами были синтезированы соединения, в которых ферроценовый фрагмент связан с порфирином через различные положения пиразольного гетероцикла [3, 4], и выявлена сонодинамическая активность некоторых из полученных производных в опытах *in vitro* на клетках золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) [5].

Данная работа является продолжением наших исследований и посвящена синтезу триазол-связанных ферроценсодержащих порфиринов. Для их получения мы использовали подход, основанный на реакции [3+2]-циклоприсоединения азидозамещенного тетрафенилпорфирина к ферроценилдикетонам. Возможность использования α,γ -дикетонов в качестве диполярофилов в реакции [3+2]-циклоприсоединения обусловлена преимущественным существованием их в растворах в енольной форме. При этом региоселективность диполярного циклоприсоединения зависит главным образом от относительной стабильности двух возможных кето-енольных форм.

Для достижения высокой региоселективности реакции [3+2]-циклоприсоединения нами были использованы ферроценилдикетоны, содержащие сильные электронакцепторные заместители (CO_2Et , CF_3) в положении, соседнем с γ -карбонильной группой. Реакции азидозамещенного тетрафенилпорфирина с ферроценилсодержащими дикарбонильными соединениями проводились в отсутствие солей меди, что исключает нежелательное металлизирование порфиринового макроцикла. Исследовано влияние природы и силы используемого в реакции основания на региоселективность и выход целевых ферроценилпорфиринов. Структура полученных соединений подтверждена на основании двумерных гетероядерных спектров ЯМР.

1. Снегур Л.В., Сименел А.А., Родионов А.Н., Боев В.И. *Изв АН. Сер. Хим.*, **2014**, 1, 26-36.
2. Ethirajan M., Chen T., Joshi P. and Pandey R.K. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 340-362.
3. Osipova E.Yu., Rodionov A.N., Simenel A.A., Konovalova N.V., Kachala V.V. *Macroheterocycles*, **2011**, 4(2), 124 – 126.
4. Osipova E.Yu., Rodionov A.N., Simenel A.A., Belousov Yu.A., Nikitin O.M., Kachala V.V. *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2012**, 16, 1225 – 1232.
5. Осипова Е.Ю., Родионов А.Н., Белоусов Ю.А., Ильин М.М., Николаев А.Л., Гопин А.В., Мазина С.Е., Сименел А.А. *Журн. Орг. Химии*, **2016**, 52, 133-136.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-33-60163).

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММОБИЛИЗАЦИИ ФОСФОКРЕАТИНА НА ПОВЕРХНОСТИ НАНОЧАСТИЦ КРЕМНЕЗЕМА ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ДОСТАВКИ

*Д. В. Королев^{1,5}, Н. В. Евреинова^{1,2}, Е. В. Захарова³, К. Г. Гареев³, Е. Б. Наумышева^{1,4},
В. Н. Постнов^{1,4}, М. М. Галагудза^{1,5}*

¹СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, ²СПбГТИ(ТУ), ³СПбГЭТУ «ЛЭТИ»,
⁴СПбГУ, ⁵ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Развитие нанохимии и наномедицины позволило взглянуть на использование наночастиц в качестве транспортера для лекарственных средств. Ранее для этих целей авторами было предложено использовать наночастицы кремнезема (НЧК) [1].

В работе использовались наночастицы кремнезема торговой марки Полисорб-300, предварительно модифицированные методом [2].

НЧК, аминированные определенным образом (рис. а) при помощи 3-аминопропилтриэтоксисилана, способны хемосорбировать органические вещества, имеющие карбоксильную группу [3]. В качестве такого действующего вещества, имеющего кардиопротективные свойства, в работе использовался фосфокреатин (креатинфосфат).

Схема иммобилизации фосфокреатина на поверхности НЧК показана на рисунке б.

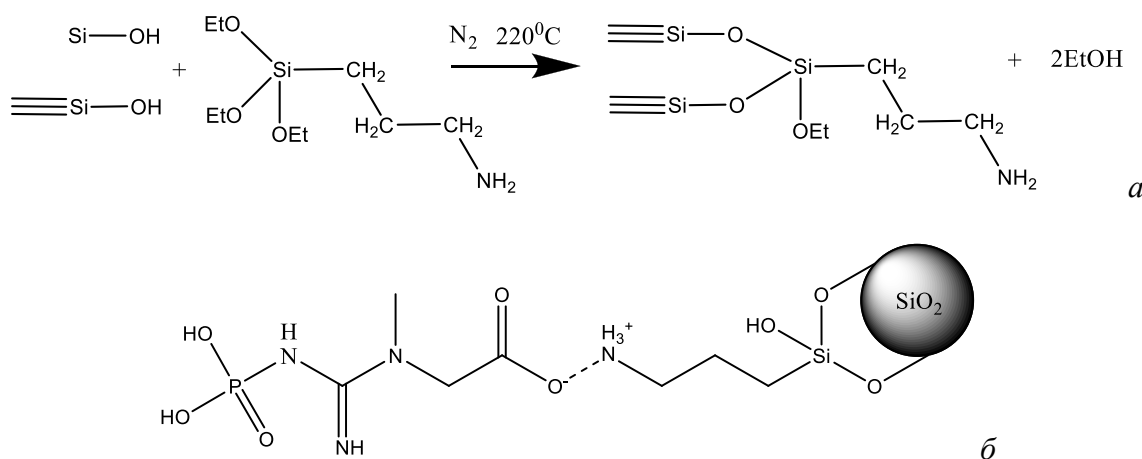


Рисунок — Аминирование кремнезема и иммобилизация фосфокреатина

Поскольку метод определения фосфокреатина анализом пробы на креатинин по реакции Яффе не дал положительного результата, определение содержания свободного фосфокреатина проводили с диацетилом в присутствии α -нафтола.

Для определения концентрации фосфокреатина, хемосорбированного на поверхности НЧК, к препарату, полученному при хемосорбции, добавляли 5 мл 0,1 н гидроксида натрия и проводили десорбцию в течение 15 минут при ручном встряхивании. Полученный раствор центрифугировали, брали по 1 мл раствора над осадком и анализировали на содержание свободного фосфокреатина при длине волны $\lambda=540$ нм.

Определенное при помощи предварительно построенной калибровочной кривой содержание фосфокреатина составило 4 мкмоль/г аэросила.

Литература

1. М.М. Galagudza, D.V. Korolev, D.L. Sonin. et al. Targeted drug delivery into reversibly injured myocardium with silica nanoparticles: surface functionalization, natural biodistribution, and acute toxicity // International Journal of Nanomedicine, 2010, 5. – P. 231–237.
2. Д.В. Королев, К.Ю. Бабикина, В.Н. Постнов и др. Газофазное аминирование наночастиц аэросила для медицинского применения // Биотехносфера, 2016, 5 (47). – С. 42–47.
3. М. Galagudza, D. Korolev, D. Sonin et al. Targeted drug delivery to ischemic heart with use of nanoparticulate carriers: Concepts, pitfalls and perspectives // Journal of Manufacturing Technology Management, 2010, 8. – P. 930–949.

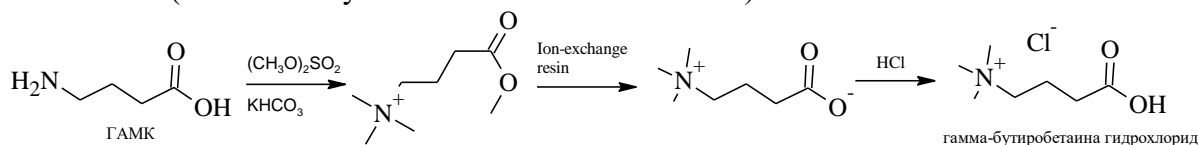
СИНТЕЗ γ -БУТИРОБЕТАИНА И ОЦЕНКА ЕГО БЕЗОПАСНОСТИ

Д.В. Криворотов, В.В. Абзианидзе, А.А. Кокая, Н.Н. Мартинович, В.А. Кузнецов

ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Россия 188663,
г.п. Кузьмоловский, Санкт-Петербург; e-mail: denhome@bk.ru

L-Карнитин, впервые найденный в мышечной ткани в 1905 году, отвечает за перенос длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, что обуславливает его роль в энергопродукции при физической деятельности. Метаболизм L-карнитина в организме человека связан с биогенным уровнем γ -бутиробетаина, фармакология которого до сих пор недостаточно полно изучена. Первоначально он был характеризован как физиологически-активное вещество, но позже было показано, что высокоочищенный γ -бутиробетаин является малотоксичным и фармакологически инертным веществом. Структурно являясь миметиком ряда физиологически-активных веществ, таких как ацетилхолин, L-карнитин или мельдоний, он представляет интерес для разработки биологически-активных добавок и косметических средств. Возможность появления таких препаратов в Российской Федерации обуславливает необходимость экспериментального токсикологического описания γ -бутиробетаина. Для этого нами был выполнен синтез гидрохлорида γ -бутиробетаина и проведено токсикологическое описание полученного продукта в эксперименте и *in silico*, с использованием программного обеспечения ACD/Percepta.

Получение субстанции гидрохлорида γ -бутиробетаина состояло из последовательных химических и технологических этапов, адаптированных к требованиям ХАССП в пищевых технологиях (Hazard Analysis and Critical Control Points).



Для экспериментальной токсикологической оценки полученного продукта при внутрижелудочном пути введения в качестве тест-системы были использованы 80 половозрелых беспородных самок мышей и 80 самцов рандомизированных по массе. Рабочие растворы готовили *extempore* в концентрациях – от 50 до 600 мг/мл и выполняли однократное внутрижелудочное введение тестируемого вещества с помощью атравматического зонда опытным мышам в объеме из расчета 0,1 мл на 10 г массы тела мыши, что соответствовало дозам от 0,5 до 6,0 г/кг. Оценку острой токсичности проводили в течение 14 суток.

Биологическая модель	Показатели общетоксического действия и безопасности		
	Экспериментальные значения	Расчетные значения	Класс опасности
Мыши-самцы, в/ж	DL ₁₆ – 2550,49±329,70 мг/кг	DL ₅₀ – 2700 мг/кг	3 класс
	DL ₅₀ – 4130,51±240,23 мг/кг		
	DL ₈₆ – 6957,47±121,26 мг/кг		
Мыши-самки, в/ж	DL ₁₆ – 3183,47±492,43 мг/кг		3 класс
	DL ₅₀ – 4465,53 ± 395,15 мг/кг		
	DL ₈₆ – 6494,69 ± 103,96 мг/кг		

Полученные данные позволяют отнести полученный продукт - гидрохлорид γ -бутиробетаина по показателям общей токсичности к 3 классу опасности (DL₅₀ 500-5000 мг/кг), что определяет возможность декларировать его соответствие требованиям технических регламентов таможенного союза: ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» и ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» по показателям общетоксического действия и безопасности.

СИНТЕЗ ИММУНОГЕННОГО КОНЬЮГАТА 25-ГИДРОКСИХОЛЕКАЛЬЦЕФЕРОЛА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ АНТИТЕЛ К МЕТАБОЛИТАМ ВИТАМИНА D₃

А.С. Круглик, О.Л. Шарко, В.В. Шманай

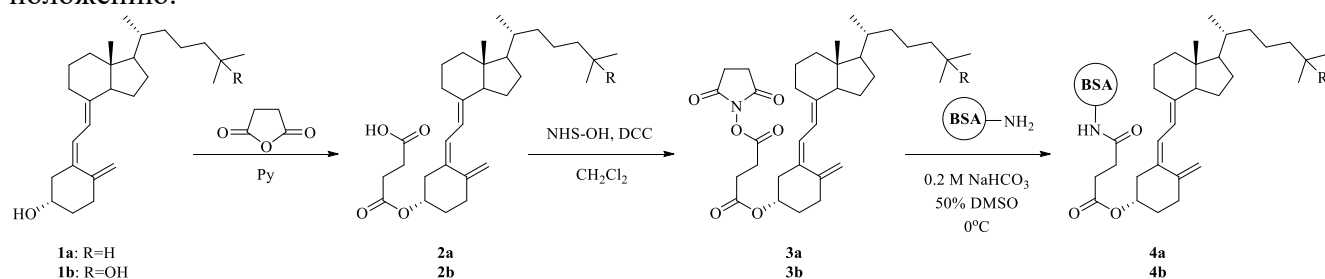
Институт физико-органической химии НАН Беларуси

a.kruhlik@gmail.com

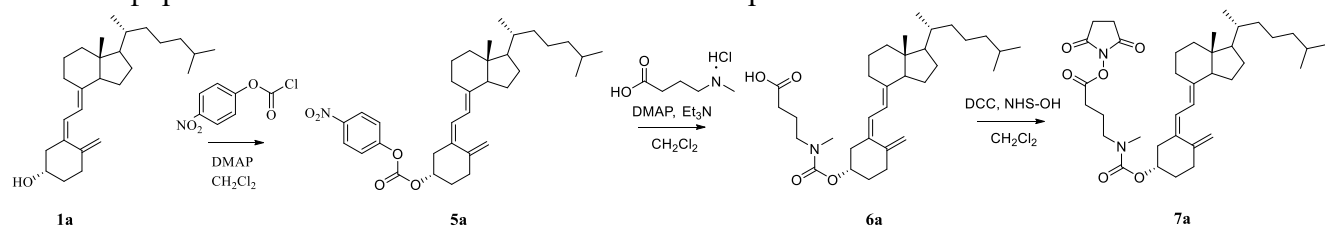
Витамин D₃ (холекальциферол) – один из пяти витаминов группы D, отвечающий в организме за кальций-фосфорный обмен. Активными формами витамина D₃ являются его метаболиты — 25-гидроксихолекальцеферол и 1,25-дигидроксихолекальцеферол. С дефицитом витамина D₃ связан целый ряд заболеваний, например, сердечно-сосудистые заболевания, некоторые типы рака, диабета и иммунных заболеваний. [1]

Контролировать уровень метаболитов витамина D₃ удобно с помощью иммуноферментного анализа, главной составляющей которого являются специфические антитела. Сама молекула 25-гидроксихолекальцеферола мала, чтобы самостоятельно провоцировать иммунный ответ, поэтому для получения антител в таких случаях используют иммуногенный конъюгат гаптена с белком-носителем, в роли которого обычно выступает бычий сывороточный альбумин (БСА).

Нами предложен улучшенный вариант синтеза гаптена на основе 25-гидроксихолекальцеферола с последующим получением высокомолекулярного конъюгата с бычьим сывороточным альбумином. За основу был принят подход, описанный ранее [2]. Оптимизацию условий конъюгации с белком носителем проводили на более доступном витамине D₃, после чего осуществили аналогичные превращения с 25-гидроксихолекальцеферолом и показали, что модификация идёт селективно по 3-гидрокси положению.



Также нами была разработана альтернативная методика получения гаптенных для последующей конденсации с носителями либо ферментами, в котором неустойчивая сложноэфирная связь заменяется более стабильной карбаматной связью.



Результаты будут использованы для дальнейшего получения антител к метаболитам витамина D₃ и разработки аналитических тест-систем на их основе.

Литература:

1. Visweswaran, R.K. Extraskeletal effects and manifestations of Vitamin D deficiency. / R.K. Visweswaran [et al.] // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 17. – P. 602–610.
2. Kobayashi, N. Production and specificity of antisera raised against 25-hydroxyvitamin D₃-[C-3]-bovine serum albumin conjugates. / N. Kobayashi [et al.] // *Steroids.* – 1992. – Vol. 57, № 10, – P. 488-493.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПИОИДНОЙ НАРКОЗАВИСИМОСТИ НА ОСНОВЕ СИНТЕТИЧЕСКОГО ИММУНОГЕНА

М.А. Мягкова^{1,2}, А.И. Леваишова^{1,2}, В.С. Морозова^{1,2}, В.В. Суслов³, С.А. Кедик³

¹ФГБУ Институт физиологически активных веществ РАН, г.Черноголовка, Московская обл.,

e-mail: vmorozova@gmail.com

²ООО «Медикон», г. Москва

³ЗАО «Институт фармацевтических технологий», г. Москва

В настоящее время в мире активно идут исследования по созданию препаратов нового поколения для лечения наркомании – вакцин, обеспечивающих выработку антител против наркотических веществ. Наиболее успешные результаты достигнуты при использовании иммуногенов, содержащих в своей структуре гаптен (наркотическое вещество или его аналог), белок-носитель и адъювант (чаще присутствует как дополнительный компонент вакцины).

Нами синтезирован иммуноген (Рис. 1), содержащий в качестве гаптена налтрексон, который имеет структурное сходство с опиатами, способен взаимодействовать с морфинэргическими мю-рецепторами и при этом не требует специальных разрешений для работы с ним. В качестве белковой составляющей иммуногена выбран доступный человеческий сывороточный альбумин (ЧСА). Его использование позволяет избежать балластных, чужеродных примесей, которые могут присутствовать в белках животного происхождения. Для усиления иммунного ответа в структуру иммуногена введен полученный ранее сополимер N-винилпирролидона и 2-метил-5-винилпиридина (ВПМВП), в соответствии с патентом РФ 2430933. Ковалентное связывание гаптена и сополимера с белком осуществляли карбодиимидным методом с предварительным введением карбоксилсодержащих «спейсеров».

Были проведены токсикологические исследования сополимера ВПМВП. Сополимер вводили белым мышам внутрижелудочно и внутрибрюшинно, в возрастающих дозах по Литчфилду-Уилкоксоу. ЛД₅₀ при в/ж введении составила от 18 до 20 г/кг, ЛД₅₀ при в/б введении: от 2000 до 4000 мг/кг. Установлено, что ВПМВП относится к IV-V классу малотоксичных – практически нетоксичных лекарственных веществ. Эти исследования позволяют предположить, что синтетический иммуноген на его основе будет относиться к IV-V классу токсичности.

Синтезированы комплексы налтрексон-ЧСА-ВПМВП отличающиеся соотношением компонентов. Исследование эпитопной доступности и специфичности антигенных детерминант в синтезированных иммунных комплексах проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Установили диапазон соотношений гаптена белка и полимера для Нал:ЧСА:ВПМВП. Оптимальное соотношение в конъюгате Нал:ЧСА составило (10-15) молей налтрексона на моль белка. Для комплекса ВПМВП: конъюгат оно было равно - 1:10. Исследована способность иммуногена индуцировать антитела, специфичные к опиатам. Для этого методом ИФА изучали связывание комплексов с кроличьими анти-морфиновыми антителами. Титр антител к Нал-ЧСА-ВПМВП составил 1:2000, что близко к титру, полученному для конъюгата морфин-овальбумин (1:1700). Эти данные подтверждают возможность вызывать выработку антител, специфичных к морфину и другим опиатам, при вакцинации разработанным иммуногеном.

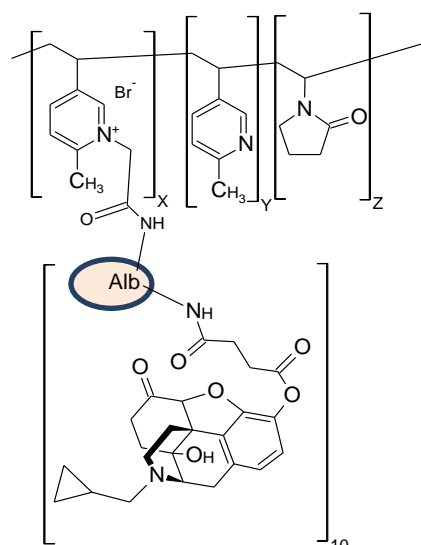


Рис. 1. Структура иммуногена. X= 9-11, Y=20-170, Z=60-280.

СОЗДАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ КОНСТРУКЦИЙ НА ОСНОВЕ КАТИОННЫХ ЛИПОСОМ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

А.С. Лулева, П.А. Пучков, Н.Г. Морозова, М.А. Маслов

Институт тонких химических технологий, Московский технологический университет

Генная терапия основана на введении терапевтических нуклеиновых кислот в клетки-мишени для лечения наследственных и приобретенных заболеваний. Одной из сложнейших проблем в генной терапии является доставка гена в нужные ткани при минимизации его контакта с биологическими средами организма до достижения клетки-мишени, а также обеспечение доставки гена в нужную клетку с целью эффективной и безопасной работы.

Существуют различные подходы для доставки нуклеиновых кислот в клетки-мишени. Одной из таких систем являются катионные липосомы, которые имеют ряд преимуществ: они защищают молекулы нуклеиновых кислот от инактивации под действием клеточных ферментов, не обладают инфекционностью и иммуногенностью, способны переносить нуклеиновые кислоты любого размера, просты в получении и стабильны. Совокупность вышеперечисленных свойств делает липосомы перспективными транспортными системами для доставки нуклеиновых кислот в эукариотические клетки.

Целью данного исследования было определение оптимального состава комплексов катионных липосом с нуклеиновыми кислотами и изучение процесса комплексообразования между нуклеиновыми кислотами и катионными липосомами.

Основными компонентами катионных липосом служили поликатионный липид 1,26-бис(холест-5-ен-3 β -илоксикарбониламино)-7,11,16-2-тетразагексакозан тетрагидрохлорид (2X3) и нейтральный липид 1,2-диолеил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтаноламин (DOPE). Липосомы готовили методом гидратации липидной пленки с последующей обработкой ультразвуком. Размер полученных катионных липосом составил ≈ 60 нм. Эти катионные липосомы оставались стабильными и не агрегировали в течение 46 недель.

Комплексы были приготовлены путем обычного смешивания растворов нуклеиновых кислот и катионных липосом при различном соотношении компонентов (N/P). Количественное соотношение положительно заряженных атомов азота липосом к отрицательно заряженным фосфатным группам нуклеиновых кислот определяет поверхностный заряд комплексов, который влияет на эффективность доставки нуклеиновых кислот.

С помощью метода динамического лазерного светорассеяния было показано, что увеличение содержания катионных липосом приводило к уменьшению размеров комплексов и к изменению поверхностного заряда от отрицательных к положительным значениям. С помощью гель-электрофореза и УФ-спектроскопии обнаружено, что катионные липосомы по-разному взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами. Также было исследовано влияние поверхностно-активного вещества Твин 80 и показано, что его использование уменьшало размер комплексов до 160 нм и способствовало увеличению их стабильности (стабильность сохранялась в течение 7 дней).

Таким образом, нами изучено влияние компонентов и их соотношения на физико-химические характеристики комплексов, определены технологические параметры получения и подобран оптимальный состав комплексов катионных липосом с нуклеиновыми кислотами.

СИНТЕЗ ЭТИЛОВОГО ЭФИРА D8-ЭЙКОЗАПЕНТАЕНОВОЙ КИСЛОТЫ

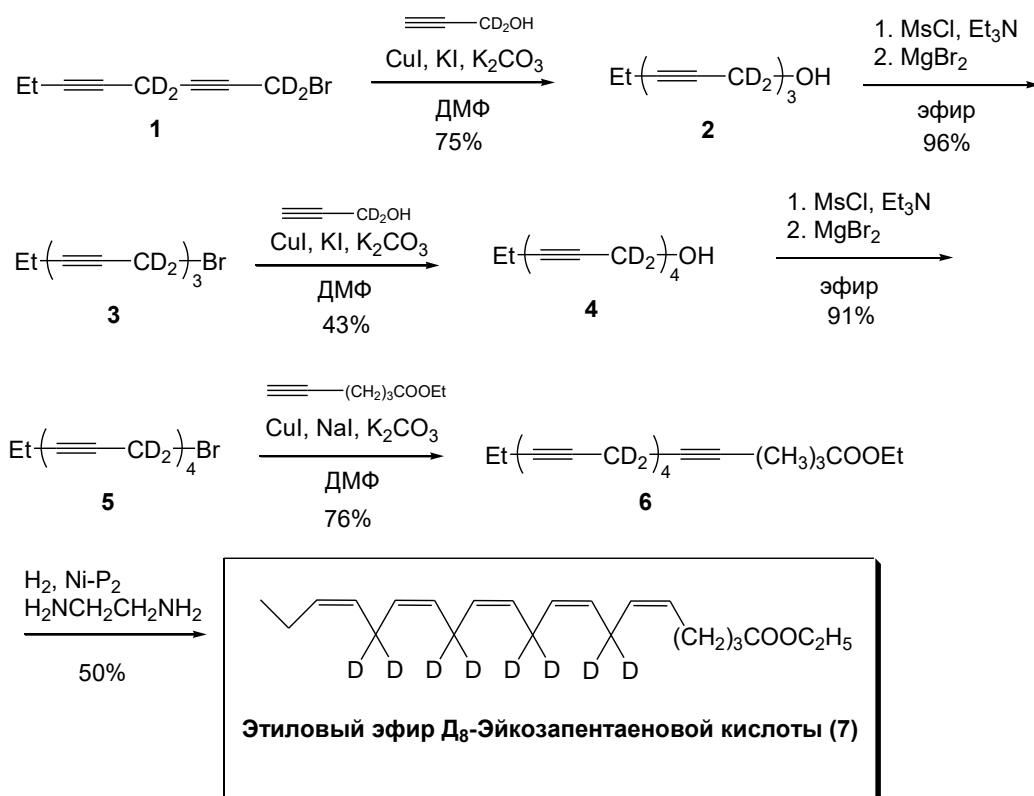
И. Л. Лысенко¹, А. В. Бекиш², М.А. Фомич¹, О. Л. Шарко¹, В. В. Шманай¹

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси

²Белорусский государственный университет

Эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) — представитель омега-3 жирных кислот, которые являются важнейшими структурными компонентами клеточных мембран головного мозга, а их недостаток наблюдается при различных психических и неврологических расстройствах [1]. Основными источниками ЭПК являются морепродукты, зелень, грецкие орехи, дефицит которых в рационе приводит к пониженному содержанию ЭПК [1]. В условиях окислительного стресса активные формы кислорода «атакуют» ЭПК по уязвимым *бис*-аллильным положениям, в результате чего образуются токсичные продукты перекисного окисления. Ранее было показано, что замена атомов водорода на атомы дейтерия в *бис*-аллильных положениях полиненасыщенных жирных кислот усиливает их защитные функции в условиях окислительного стресса [2,3].

Нами синтезирован эфир D8-ЭПК (7), содержащий атомы дейтерия во всех *бис*-аллильных положениях. Схема синтеза целевого соединения (7) из бромидина (1) [3] приведена ниже:



Целевой продукт (7) очищали колоночной хроматографией на силикагеле, импрегнированном нитратом серебра.

[1] Joanne J. Liua, Pnina Greenc, J. John Manna, Stanley I. Rapoport, M. Elizabeth Sublette. Brain Research, 1597, 2015, P. 220–246.

[2] Hill S., Lamberson C. R., Xu L., To R., Tsui H. S., Shmanai V. V., Bekish A. V., Awad A. M., Marbois B. N., Cantor C. R., Porter N. A., Clarke C. F., Shchepinov M. S. Free Radical Biology and Medicine 2012, 53 (4), 893–906.

[3] Shauna Hill, Kathleen Hirano, Vadim V. Shmanai, Beth N. Marbois, Dragoslav Vidovic, Andrei V. Bekish, Bradley Kay, Vincent Tse, Jonathan Fine, Catherine F. Clarke, Mikhail S. Shchepinov, Free Radical Biology & Medicine 50 (2011) 130–138.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «ПИРФОТЕХ,^{99m}Tc» В МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

А.О. Малышева, Г.Е. Кодина, Н.Н. Вороницкая, Т.А. Графскова, Н.П. Семоненко

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России,
Россия, 123182, Москва, ул.Животисная, 46,
e-mail: an-malyшева@yandex.ru*

Радиофармацевтический препарат (РФП) является одним из основных средств ядерной медицины и представляет собой композицию, состоящую из радиоактивного изотопа в определенной химической форме, лиганда и вспомогательных соединений. РФП диагностического назначения на основе технеция-99м получают непосредственно в медицинских учреждениях путем введения во флакон со стерильным лиофилизатом раствора пертехнетата натрия, элюируемого из генератора ⁹⁹Mo/^{99m}Tc. Основным показателем качества любого РФП, в том числе и изготовленного с использованием элюата генератора, является радиохимическая чистота (РХЧ). Процедура контроля качества РФП, изготовленного в медицинской организации, перед введением пациенту является обязательной во всех развитых странах мира еще с середины 1980-х годов. В нашей стране фактически аналогичная процедура стала обязательной с 01 января 2016 г. после вступления в силу Приказа Министерства Здравоохранения РФ № 211н от 27.04.2015 г. «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях», который был зарегистрирован в Минюсте России 29.05.2015 г.

РФП «Пирфотех,^{99m}Tc» представляет собой комплекс восстановленного технеция-99м с пирофосфатом. В настоящее время данный РФП широко используется в медицинских учреждениях России для сцинтиграфии скелета, для мечения эритроцитов *in vivo* при радионуклидной вентрикулографии, для определения объема циркулирующей и депонированной крови, для сцинтиграфического выявления острого инфаркта миокарда, для дифференциальной диагностики опухолей яичников, при эмиссионной компьютерной томографии печени с мечеными эритроцитами.

В связи с вступлением в силу Приказа № 211н от 27.04.2015 г. возникла необходимость в актуализации существующей методики контроля качества РФП «Пирфотех,^{99m}Tc», которая была разработана в Институте Биофизики (с 2008 г. ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России) и лежит в основе фармакопейной статьи. В настоящее время именно по этой методике проводится контроль качества в аккредитованной радиохимической лаборатории при оценке качества лиофилизата, который поставляется в медицинские учреждения. В основе анализа лежит бумажная хроматография на Ватмане 1 в смеси метанола и ДТПА. Время хроматографирования составляет 1,5 ч. Однако используемые и разработанные ранее методики контроля качества не всегда могут быть применены в медицинских организациях. В первую очередь при разработке методик для медицинских учреждений необходимо руководствоваться доступностью для них химических реактивов, наличием необходимого оборудования и быстротой выполнения анализа. Оказалось, что определить качество РФП «Пирфотех,^{99m}Tc» в медицинских учреждениях возможно путем сочетания двух хроматографических систем. Из большого количества опробованных хроматографических систем были отобраны две пары: первая пара – МЭК – ITLC-SG и ацетата натрия – ITLC-SG, вторая пара – этанол – ITLC SG и ацетата натрия – ITLC SG. Время хроматографирования не превышает 10 мин.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА СИНТЕЗА ПОЛИКАТИОННОГО ГЕМИНИ-АМФИФИЛА С ДИСУЛЬФИДНОЙ ГРУППОЙ ДЛЯ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

К.Е. Маркачева, П.А. Пучков, Н.Г. Морозова, М.А. Маслов

Институт тонких химических технологий, Московский технологический университет

В основе генной терапии лежит доставка нуклеиновых кислот (НК) в клетки-мишени. В качестве наиболее безопасной транспортной системы рассматривают невирусные носители, такие как катионные липосомы. Они проявляют низкую токсичность и иммуногенность, относительно дешевы, легки в производстве, но обладают недостаточной эффективностью трансфекции.

Для увеличения эффективности катионных липосом в их состав могут быть включены поликатионные амфифилы, содержащие в своей структуре функциональные группы, чувствительные к действию внутриклеточных факторов. Одной из таких функциональных групп является дисульфидная, которая способна разрушаться внутриклеточными восстановителями, например глутатионом, что будет приводить к более полному высвобождению НК из нуклеолипидного комплекса в клетке. Ранее в нашей лаборатории был получен поликатионный гемини-амфирил с дисульфидными группами в спейсере, расположенном между гидрофобными и гидрофильными частями молекулы. Изучение биологической активности показало перспективы создания подобных соединений для увеличения эффективности доставки НК [1].

В данной работе представлен метод синтеза нового поликатионного гемини-амфирила, состоящего из двух остатков холестерина и двух гидрофильных остатков диамина, связанных дисульфидным линкером.

В основе синтеза лежит метод постепенного формирования катионной цепи с последующим присоединением гидрофобного домена. Полученный поликатионный гемини-амфирил с дисульфидной группой охарактеризован с помощью ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии и будет использован для формирования катионных липосом и исследования процесса доставки НК *in vitro*.

СЕЛЕКТИВНЫЙ ПОЛИМЕРНЫЙ ГЕМОСОРБЕНТ ДЛЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА

А.С. Морозов^{1,2}, М.Н. Копицына¹, И.В. Бессонов^{1,2}

¹АО «Перспективные медицинские технологии», 107045, г. Москва, Луков пер., д.4, оф. 8

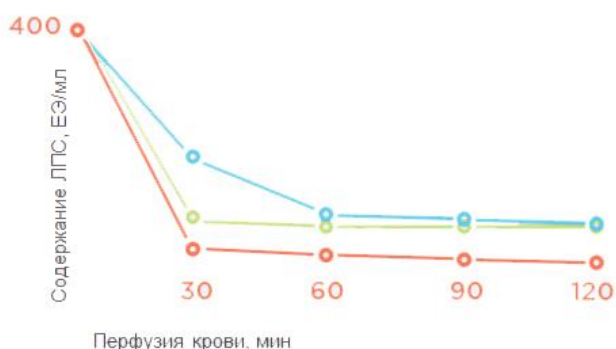
²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

e-mail: morozovas84@gmail.com

Сепсис – это жизнеугрожающее осложнение тяжелых бактериальных инфекций. Несмотря на все достижения в лечении инфекционных заболеваний и критических состояний, смертность по разным источникам составляет 25-40 %. Развитие сепсиса начинается с распространения бактериальной (реже грибковой) инфекции в кровяное русло. При этом развивается сильный иммунный ответ на компоненты клеточных стенок бактерий и грибов, присутствующих в организме, в частности, на бактериальные эндотоксины (липополисахариды, ЛПС).

Целым рядом клинических исследований была показана эффективность экстракорпоральной терапии сепсиса, в частности, колонка Toxamuxin™, селективно извлекающая бактериальные эндотоксины из крови больных, широко используется в клинической практике. Однако она не лишена недостатков, в частности, её применение ограничивается чрезвычайно высокой стоимостью и недостаточной эффективностью по удалению избыточного количества медиаторов воспаления - цитокинов.

В рамках данной работы был разработан бимодальный сорбент на основе макропористого сверхсшитого полистирола (СПС), на поверхность которого был иммобилизован синтетический лиганд (сорбент СПС-0516), аффинный к бактериальным эндотоксинам (БЭ). Для оценки эффективности удаления БЭ проводилась процедура, имитирующая гемоперфузию. В рецикле при 37 °С проводили перфузию через колонку, заполненную 5 мл сорбента, цитратную кровь объемом 75 мл со скоростью 100-150 мл/мин. В кровь предварительно вводили ЛПС в концентрации 400 ЕЭ/мл. Содержание ЛПС в пробах определяли хромогенным ЛАЛ-тестом по конечной точке в трех повторностях (Pyrochrome, USA) через 30, 60, 90 и 120 мин. В качестве образца сравнения использовали чистый СПС без лиганда. Данные представлены на графике. Также было показано снижение содержания билирубина на 40% (исходная концентрация - 10 мг/мл), клинически значимых цитокинов и отсутствие гемолиза.



— селективный сорбент СПС-0516 — неселективный сорбент СПС
— селективный полимиксиновый сорбент Toxamuxin™

Работа выполнена по гранту Минобрнауки РФ № 14.577.21.0165 от 28.10.2015 г.

СИНТЕЗ 2-(АРИЛСУЛЬФОНИЛ)-3а,6-ЭПОКСИИЗОИНДОЛОВ

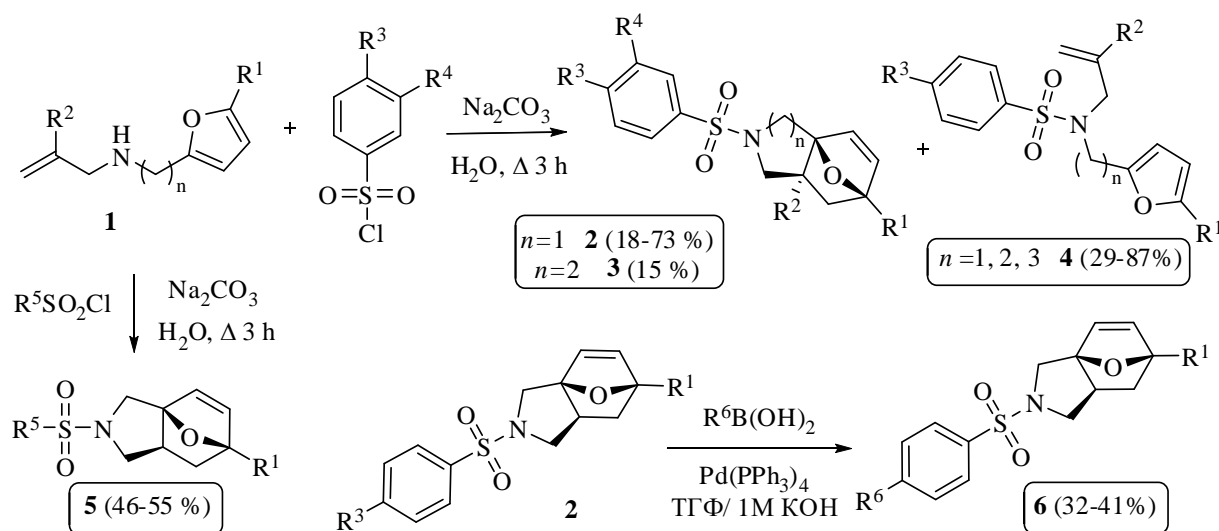
М. А. Надирова¹, А. Фирдавси¹, В. П. Зайцев¹, О. И. Яровая²

¹Российский университет дружбы народов, РФ, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

e-mail: vzaitsev@sci.pfu.edu.ru, mariannanadirova17@yandex.ru

²Новосибирский институт органической химии СО РАН, Россия, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, дом 9

Постоянный интерес к сульфидам можно объяснить широким спектром их биологической активности. В настоящей работе предлагается метод синтеза *N*-арилсульфонилэпоксиизоиндолов **2** и *N*-арилсульфонилэпоксиизохинолина **3** на основе реакции внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения (IMDA). При взаимодействии *N*-аллилфурфурил-, *N*-аллилфурилэтил- и *N*-аллилфурилпропиламинов типа **1** с арилсульфохлоридами в присутствии соды в кипящей воде образуются целевые 2-(арилсульфонил)-3а,6-эпоксиизоиндолы(изохинолины) **2,3,5** или их нециклические предшественники **4**. Показано, что реакция протекает стереоселективно, через первоначальное образование промежуточных сульфамидов с последующим спонтанным экзо-[4+2]циклоприсоединением аллильного остатка к фурановому фрагменту [1-4]. Биарилсульфонилэпоксиизоиндолы **6** синтезированы реакцией Сузуки-Мияуры со средними выходами.



$R^1 = \text{H, Me, Et, Br, I, TMS}$; $R^2 = \text{H, Me, Cl}$; $R^3 = \text{H, Me, F, Cl, Br, I, NHCOCH}_3$; $R^4 = \text{H, NO}_2$; $R^5 = \beta\text{-нафтил, } \alpha\text{-тиенил}$; $R^6 = \text{Ph, } n\text{-толил}$

Были осуществлены исследования ряда полученных соединений на проявление биологической активности на осповакцине, а также изучена цитотоксичность на различных раковых линиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 02.а03.21.0008) и Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ), проекты № 16-03-00125 и 16-33-00389.

1. Kuhnert N. et al. *J. Chem. Res.*, **2004**, 9, 608-610.
2. Choony N. et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 13, 2017-2021.
3. McNelis B.J. et al. *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 6, 1509-1513.
4. Demircan A. et al. *J. Synthesis*, **2016**, 48, 17, 2873-2880.

МОДЕЛИРОВАНИЕ КОЖНО-РЕЗОРБТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

А. Л. Осипов, В. П. Трушина

Новосибирский государственный университет экономики и управления

В литературе приведено много примеров использования количественных соотношений структура-лекарственная активность, и практически отсутствуют работы, посвященные установлению количественных соотношений между кожно-резорбтивной токсичностью и физико-химическими параметрами или структурными дескрипторами лекарственных препаратов. Биологическая активность, включая и токсичность, определяется, во-первых, топологией молекулы, ее топографией, во-вторых, электронной структурой молекулы и, в третьих, ее физико-химическими свойствами.

При этом особое значение имеют гидрофобные (липофильные) характеристики молекул, в первом приближении в качестве наиболее информативного дескриптора выберем растворимость лекарственных препаратов в воде. В качестве второго параметра избран дескриптор, характеризующий среднее число электронов на внешней оболочке атомов в молекуле $Z = \sum_{i=1}^N n_i Z_i / N$, где n_i - число атомов i -го сорта с числом валентных электронов Z_i (то есть число электронов на внешней оболочке i -го атома).

Суммирование выполняется по всем атомам в молекуле, а N - общее число атомов. Параметр Z связан с реально существующим электростатическим потенциалом, который создается совокупностью заряженных частиц, величина которого меняется от молекулы к молекуле.

Взаимосвязь кожно-резорбтивной токсичности с их физико-химическими параметрами изучалась с помощью нейронных сетей с использованием пакета NeuroPro и экспериментальных данных из [1]. Нейронная сеть позволяет оценить значимость параметров модели: коэффициент распределения ($\log P$) имеет большую значимость (равную 1), чем среднее число электронов на внешней оболочке атомов в молекуле (Z) (равную 0,832). Среднеквадратическая ошибка расчетов равна 0,0752. Данные параметры показали высокую корреляционную зависимость с кожно-резорбтивной токсичностью и другими физико-химическими и биологическими свойствами [2-4].

Список литературы

1. Осипов А. Л., Башелханов А.А., Борисов М.Б. Система моделирования параметров, представляющих эффекты биологической среды //Автометрия. 1998. № 3. С. 54.
2. Осипов А.Л., Трушина В.П., Пятницев Д.В., Шляпкин Г.В., Павлик И.О. Интеллектуальные технологии анализа химико-биологических данных // В мире научных открытий. 2014. № 12.2 (60). С. 749-757.
3. Осипов А.Л. Методы обнаружения закономерностей и извлечения знаний в химических исследованиях. В сборнике: Знания – Онтологии – Теории (ЗОНТ-2015). Материалы Всероссийской конференции с международным участием. Российская академия наук, Сибирское отделение; Институт математики им. С.Л. Соболева. 2015. С. 82-86.
4. Осипов А.Л., Трушина В.П. Интеллектуальная система предсказания свойств химических веществ. В книге: Мы продолжаем традиции российской статистики. Материалы I Открытого российского статистического конгресса. 2015. С. 347-348.

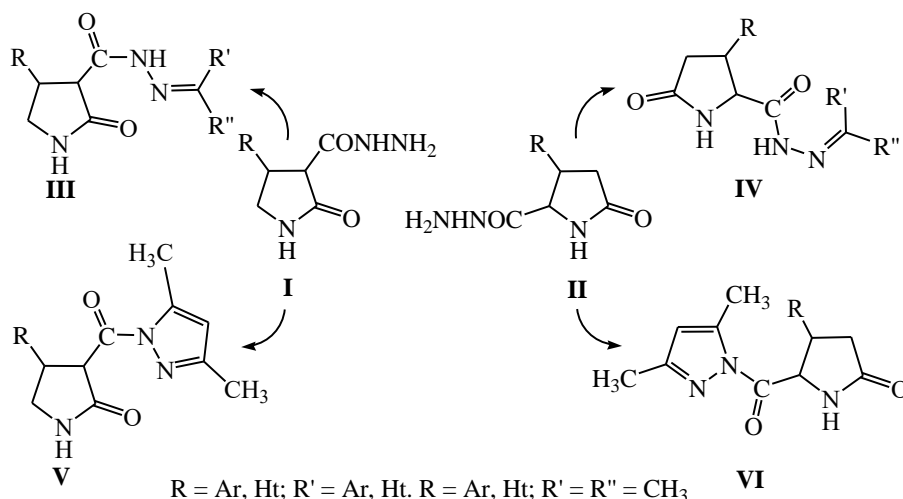
ГИДРАЗИДЫ 2-ПИРРОЛИДОНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ КАК КЛЮЧЕВЫЕ СТРУКТУРЫ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ АНАЛОГОВ РАЦЕТАМОВ

***Е.С. Остроглазов¹, Н.В. Городничева¹, В.М. Берестовицкая¹, О.С. Васильева¹,
И.Н. Тюренков², Д.В. Куркин²***

¹*Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена,
Санкт-Петербург. E-mail: kohrgpu@yandex.ru*

²*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград*

Разработка методов получения новых биологически активных веществ, молекулы которых в своей структуре содержат несколько фармакофорных групп, является перспективным направлением в области синтеза поливалентных фармакологически активных субстанций. В этом отношении особый интерес представляют исследования, направленные на поиск методов получения новых представителей производных 2-пирролидона - структурных аналогов рацетамов, обладающих эффективными фармакологическими свойствами. Наиболее перспективными прекурсорами в целенаправленном синтезе подобных веществ являются производные 2-пирролидона, содержащие в лактамном цикле наряду с арильным или гетерильным заместителями карбогидразидные функции. Химические превращения этих веществ открывают путь к синтезу мало изученных оригинальных структурных аналогов рацетамов, в молекулах которых одновременно присутствуют пирролидоновый и пиразольный циклы или иминогруппа - распространённые фрагменты синтетических и природных биологически активных соединений. В этой связи нами разработаны способы получения гидразидов 2-пирролидонкарбонových кислот. К ним относится большой ряд карбогидразидов 4-(гет)арил-2-пирролидон-3- (I) и 5-карбонových кислот (II). На основе реакций конфигурационно однородных гидразидов (I, II) с арил(гетарил)альдегидами и ацетоном нами получены потенциально биологически активные N'-арил(гетарил)- и N'-изопропилиденкарбогидразиды (III, IV). Особую ценность представляют разработанные на основе взаимодействий гидразидов (I, II) с ацетилацетоном препаративно удобные методы получения мало изученных оригинальных 4-арил(гетарил)-3- и -5-[(3,5-диметилпиразол-1-ил)карбонил]-2-пирролидонов (V - VI) содержащих два фармакофорных гетероцикла одновременно - лактамный и пиразольный.



Строение синтезированных соединений (I-VI) охарактеризовано методами ИК, ЯМР¹H, ¹³C спектроскопии с использованием методик НМQC, НМBC и NOESY экспериментов.

Изучение биологической активности синтезированных соединений позволило выявить в рядах пиразолсодержащих 2-пирролидонов (V - VI) вещество, обладающее анксиолитическим действием.

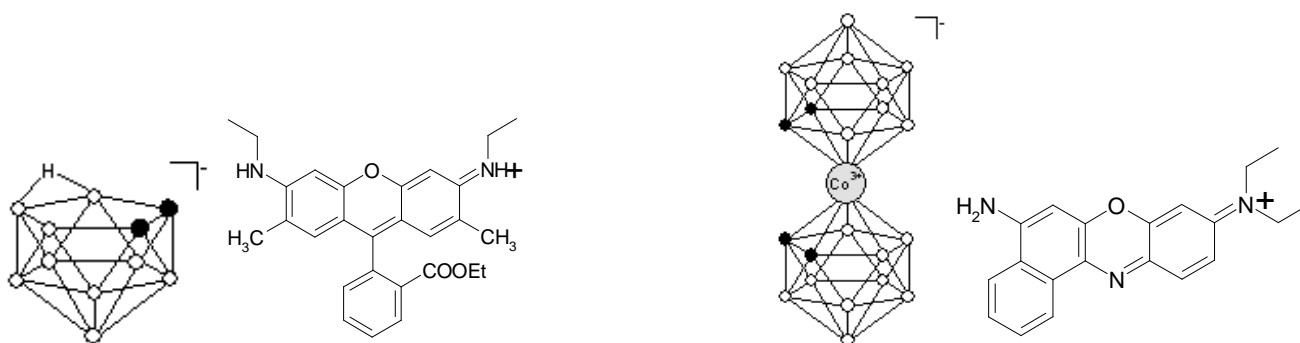
Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках государственного задания.

ДЕЛОКАЛИЗОВАННЫЕ ЛИПОФИЛЬНЫЕ КАТИОНЫ НА ОСНОВЕ КАРБОРАНОВ И МЕТАЛЛОКАРБОРАНОВ

С.Н. Дугин, П.П. Белов, Э.Л. Гуркова, В.И. Пасько, П.А. Стороженко

Государственный НИИ Химии и Технологии Элементоорганических Соединений, г. Москва, Россия, carboran@mail.ru

Карбораны и металлокарбораны представляют собой обширный класс полиэдрических соединений бора, отличающийся низкой токсичностью, высоким содержанием бора и катаболической устойчивостью [1]. Интерес представляют производные карборанов и металлокарборанов, применяемые для нейтронозахватной терапии рака [2]. Кроме того, известны производные карборанов с антимикробной, противовирусной, противовоспалительной и нейротропной активностью, а также ингибиторы некоторых ферментов [3]. Все это выделяет карбораны и металлокарбораны в отдельную обширную группу новых перспективных фармакофоров [4]. Большой интерес представляют карборан-содержащие Делокализованные Липофильные Катионы (DLCs) [5]. DLCs являются перспективными веществами для диагностики и лечения онкологических заболеваний [6,7]. В нашей лаборатории были синтезированы и охарактеризованы четыре продукта на базе флуоресцентных красителей: Родамина 6G и Нильского голубого.



Развивая выбранное направление, были разработаны оптимальные методики синтеза DLCs на основе нидо-7,8-дикарбондекаборатов и дикарболлидов кобальта.

Литература.

1. Russell N. Grimes. Carboranes. Third Ed. Academic Press (2016)
2. Wolfgang A.G. Sauerwein, Andrea Wittig, Raymond Moss, Yoshinobu Nakagawa. Neutron Capture Therapy: Principles and Applications. Springer-Verlag (2012)
3. John F. Valliant, Katharina J. Guenther, Arienne S. King, Pierre Morel, Paul Schaffer, Oyebola O. Sogbein, Karin A. Stephenson. The medicinal chemistry of carboranes / Coord. Chem. Rev. 232 (2002) 173-230
4. Fatiah Issa, Michael Kassiou and Louis M. Rendina. Boron in Drug Discovery: Carboranes as Unique Pharmacophores in Biologically Active Compounds. Chem. Rev. 2011, 111, 5701–5722
5. Divya Pathania, Melissa Millard, Nouri Neamati. Opportunities in discovery and delivery of anticancer drugs targeting mitochondria and cancer cell metabolism. Adv. Drug Deliv. Rev. 61 (2009) 1250–1275
6. Calabrese Gianpiero, Daou Anis, Rova Aikaterini, Tseligka Eirini, Vizirianakis S. Ioannis, Fatouros G. Dimitrios, Tsibouklis John. Boron-containing delocalised lipophilic cations for the selective targeting of cancer cells. Med. Chem. Commun., 2017, 8, 67
7. Eirini D. Tseligka, Aikaterini Rova, Elsa P. Amanatiadou, Gianpiero Calabrese, John Tsibouklis, Dimitrios G. Fatouros, Ioannis S. Vizirianakis. Pharmacological Development of Target-Specific Delocalized Lipophilic Cation-Functionalized Carboranes for Cancer Therapy. Pharm. Res. (2016) 33: 1945

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *n*-ТИРОЗОЛА

**Т.М. Плотникова¹, С.В. Сысолятин², Ю.А. Крюков², М.Б. Плотников³, Г.А. Чернышева³,
В.И. Смольякова³**

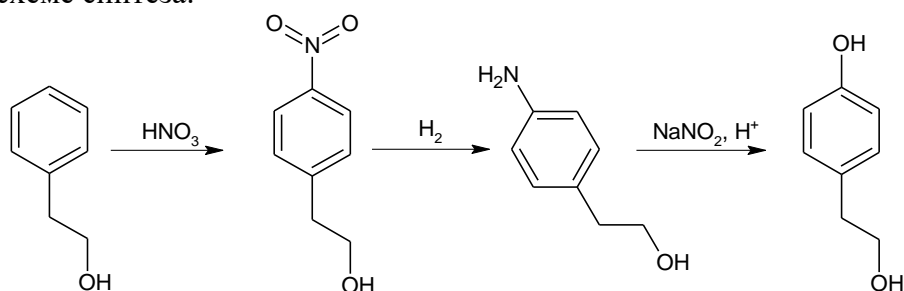
¹ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава РФ, Томск, Россия

²ФГБНУ Институт проблем химико-энергетических технологий, Бийск, Россия

³НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, Томск, Россия

n-Тирозол является 4-(2-гидроксиэтил) фенолом), содержится во многих растительных источниках и обладает широким спектром биологической активности. Фенолы с одной или двумя гидроксильными группами в ароматическом кольце демонстрируют более выраженные антиоксидантные свойства, чем фенолы с тремя гидроксильными группами. В культуре нейронов *n*-тирозол вдвое уменьшал H₂O₂-индуцированную гибель клеток, препятствовал некротической, ранней и поздней апоптотической гибели клеток и эффективно снижал содержание свободных радикалов. *n*-Тирозол хорошо проникает в органы с высокой степенью васкуляризации. Эти данные делают *n*-тирозол перспективной молекулой для разработки нового нейропротективного средства. Одним из путей получения *n*-тирозола является извлечение продукта из природных субстратов. Однако малая концентрация вещества в биологическом сырье и низкая степень извлечения из него целевого продукта делают перспективным разработку синтетических способов его получения. Авторами предложен новый способ синтеза *n*-тирозола на основе коммерчески доступного 2-фенилэтанола [патент РФ № 2385858 «Способ получения 4-(2-гидроксиэтил)фенола высокой степени чистоты»]

В качестве исходного сырья использовали 2-фенилэтанол с содержанием основного вещества 99 % (CAS 60-12-8). Нарботку фармацевтической субстанции *n*-тирозола проводили по следующей схеме синтеза:



Предложенный способ позволяет существенно сократить процесс по сравнению с известными аналогами, не использовать труднодоступное сырье и снизить стоимость субстанции. В результате проведенных исследований получен приемлемый для промышленного внедрения метод синтеза *n*-тирозола, который позволяет получать фармацевтическую субстанцию высокого качества (степень чистоты – 99,5%), пригодную для изготовления лекарственной формы для внутривенного введения. Контроль качества полученных продуктов осуществляли методом ВЭЖХ на приборе «Agilent 1200» (США).

Используя полученную фармацевтическую субстанцию, были проведены исследования по изучению нейропротективной активности *n*-тирозола при модели острой ишемии/реперфузии головного мозга у крыс. В этих условиях курсовое внутривенное введение *n*-тирозола существенно уменьшило неврологический дефицит и увеличивало выживаемость животных. Механизмы нейропротективного действия препарата обусловлены его антиоксидантным, антиагрегантным эффектами, а также способностью уменьшать эндотелиальную дисфункцию, повышенную вязкость крови и увеличивать доступность кислорода для тканей.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИЭКСТРАКТА ТРАВЫ ЗВЕРБОЯ ПРОДЫРЯВЛЕННОГО, ПРЕДНАЗНАЧЕННОГО ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ В СОСТАВЫ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ (ПЭЗМ)

М.И. Поддубная¹, В.А. Вайнштейн², В.А. Кузнецов¹

¹Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России), г. Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России), г. Санкт-Петербург, Россия

Перспективной представляется разработка лекарственных препаратов и косметических средств для лечения и профилактики инфекционных, вирусных и воспалительных поражений кожи, содержащих нативные комплексы биологически активных веществ (БАВ) лекарственных растений.

Трава звербоя продырявленного (ЗП) содержит широкий спектр гидрофильных и липофильных БАВ: антраценпроизводные, флавоноиды, эфирные масла, каротиноиды, хлорофиллы, дубильные вещества, витамины и др. Извлечения из травы ЗП обладают антимикробным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Экстракты ЗП, содержащие антраценпроизводные, в нетоксичных дозах ингибируют репликацию ряда патогенных вирусов: ВИЧ, грипп А, цитомегаловирус (ЦМВ), Herpes Simplex 1 & 2 и др.

Известные методы экстрагирования не позволяют получить обогащенные концентрированные извлечения из травы ЗП, пригодные для введения в составы лекарственных и косметических средств: экстракты содержат либо липофильные, либо гидрофильные БАВ ЗП, не обладают требуемой дисперсностью, растворимостью, подходящей температурой плавления, их сложно равномерно распределить в основе.

Целью настоящей работы являлась разработка способа получения экстракта звербоя, содержащего широкий спектр БАВ и пригодного для введения в составы лекарственных препаратов и косметических средств: мазей, суппозитория, кремов.

Проводили экстракцию травы ЗП методом бисмацерации при температуре от 60 до 80 °С последовательно рядом органических растворителей с возрастающей полярностью (ацетон – спирт этиловый 95 % – спирт этиловый 70 %). Затем жидкий экстракт упаривали в роторно-вакуумном испарителе до прекращения отгона летучих растворителей в присутствии рассчитанных количеств компонентов основы. По указанной методике изготовили 3 образца ПЭЗМ: в гидрофильной (полиэтиленоксидной) основе, липофильной (масляной) основе, дифильной (комбинированной) основе. Для получения безводных продуктов образцы досушивали до постоянной массы в сушильном шкафу при температуре (70±2)°С и вакуум-эксикаторе. ПЭЗМ представлял собой густую, легко намазывающуюся однородную массу бурого-оливкового цвета с характерным запахом эфирных масел.

Количественное содержание антраценпроизводных и флавоноидов в ПЭЗМ в дифильной мазевой основе было в 1,4-2 раза больше, чем в масляной и полиэтиленоксидной основах.

При изучении стабильности ПЭЗМ в масляной, полиэтиленоксидной и комбинированной основах методом «ускоренного старения» было установлено, что стабильность антраценпроизводных и флавоноидов в комбинированной основе выше в 1,9-5,1 раза, чем в масляной и в 1,4-1,6 раза, чем в полиэтиленоксидной основе.

Полиэкстракт удобно было вводить в состав мазей, кремов и суппозитория путем смешения с компонентами основ в расплавленном состоянии с последующей гомогенизацией и охлаждением продукта. ПЭЗМ легко распределялся в основе без выпадения осадка.

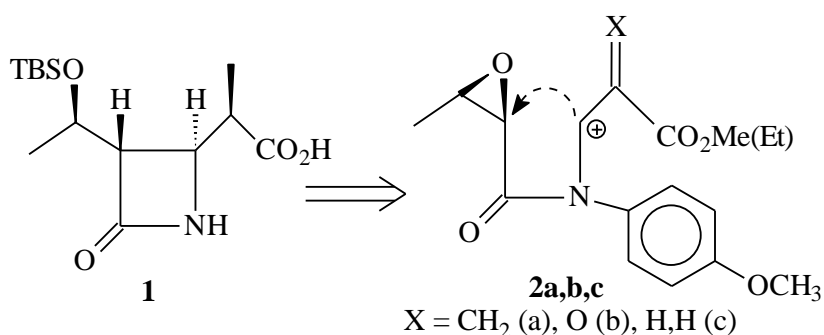
Таким образом, получили продукт, удобный для введения в составы мазей, суппозитория и кремов, содержащий гидрофильные и липофильные БАВ звербоя в растворенном или высокодисперсном состоянии.

ПОДХОДЫ К АЗЕТИДИНОНАМ В ВАРИАНТЕ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ "ЕНОЛЯТ-ЭПОКСИД"-ЦИКЛИЗАЦИИ

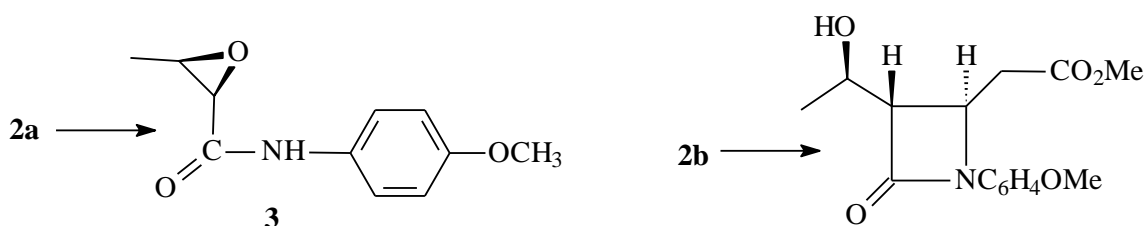
Н.К. Селезнева[®], Л.С. Хасанова, З.Р. Валиуллина

*Уфимский институт химии Российской академии наук
450054, Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: bioreg@anrb.ru*

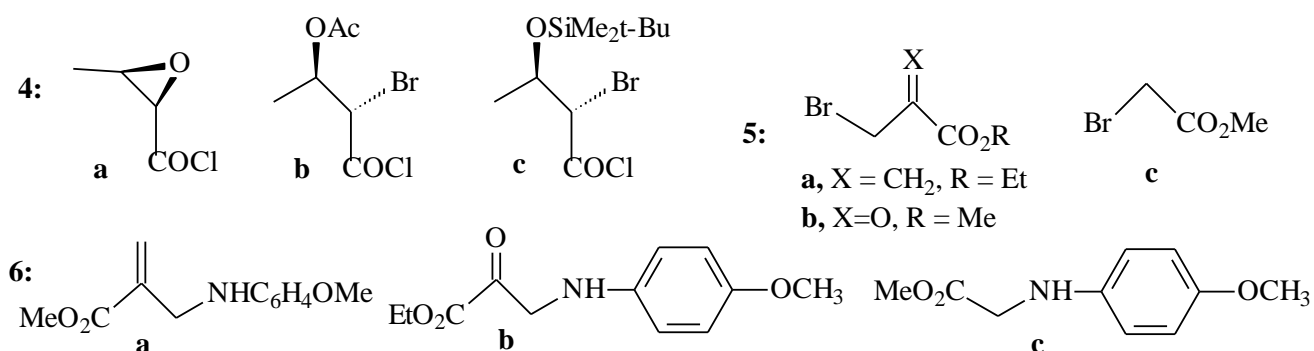
Антибиотики карбапенемого ряда относятся к числу наиболее затребованных в клинике антимикробных средств. В разрабатываемом подходе к ключевому в их синтезе производному азетидинона **1** [1] мы синтезировали ациклические эпоксиды **2** и испытали их в реакциях енолят-инициируемой внутримолекулярной циклизации.



Реакции проводили в ТГФ при -30°C действием 1.5 экв. LDA. При этом амид **2a** дал продукт фрагментации **3**, **2b** привел к лактаму, а в случае **2c** наблюдалось образование сложной смеси продуктов.



Использованные в синтезе соединений **2a-c** блоки **4** получены из L-треонина, блоки **6** - контролируемым алкилированием п-аниидина бромиды **5a-c**. В финале ацилированием **6a-c** хлорангидридом **2a** были приготовлены **2 a-c**.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №15-13-00039).

Литература:

1. A.H. Berks. *Tetrahedron*, 1996, 52, 33.

ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ КРИОГЕЛЕЙ ДЛЯ РАСПОЗНАВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ

Е.С. Синицына^{1,2}, Е.А. Федотова¹, В.А. Коржиков-Влах¹, Т.Б. Тенникова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Институт Химии

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук

В настоящее время огромный интерес привлекают системы, которые созданы на основе принципа молекулярного импринтинга в полимерных матрицах (МИП). Образование предполимеризационного комплекса между молекулами-шаблона и функциональными мономерами, а затем последующие стадии сшивания и удаления шаблона позволяют получать матрицы, содержащие в структуре отпечатки шаблонов. Данные материалы могут многократно использоваться для выделения из сложных биологических смесей молекул, которые первоначально применялись в качестве шаблонов. Достоинствами данного подхода являются простота получения материалов и воспроизводимость получаемых результатов. На данном этапе преобладающее количество проводимых исследований посвящены созданию молекулярно-импринтированных систем для экстракции низкомолекулярных веществ, таких как лекарственные средства, гормоны, ионы металлов. Перспективным является направление получения отпечатков клеток и вирусов с возможностью последующего выделения. В качестве модели вируса могут быть использованы наночастицы соответствующего размера и на поверхности которых иммобилизованы белки.

Таким образом, целью представляемой работы является получение молекулярно-импринтированного криогеля на основе сополимера 2-гидроксиэтилметакрилата с этиленгликольдитакрилатом, где в качестве шаблона использованы наночастицы. Получаемые матрицы должны обладать большим размером пор и иметь развитую систему проточных каналов, которая обеспечит отсутствие диффузионных ограничений для проникновения надмолекулярных объектов внутри поровой структуры материала. Для создания макропористых и супермакропористых матриц необходимым условием является присутствие порообразующих растворителей в реакционной среде, в качестве порогенов была использована вода. Реакцию проводили по свободно-радикальному механизму, в качестве инициатор применяли персульфат аммония и тетраметилэтилендиамин. Процесс сополимеризации 2-гидроксиэтилметакрилата с этиленгликольдитакрилатом осуществляли в криоусловиях: при температуре $-13\text{ }^{\circ}\text{C}$ и в течение 24 часов в стальных картриджах. Для получения МИПов в полимеризационную смесь вводили модифицированные наночастицы на основе сополимера поли(молочной кислоты) с поли(этиленгликолем)-5000. В рассматриваемых системах протекал нековалентный импринтинг. После завершения синтеза шаблон удаляли. В качестве шаблона применяли частицы, которые получали методом наноосаждения, затем на поверхности частиц проводили реакцию ковалентной иммобилизации химотрипсина, емкость составила 40 микрограмм белка на грамм частиц. Размеры частиц и дзета-потенциал определяли методом динамического рассеивания света. Поровую структуру криогелей изучали методом сканирующей электронной микроскопии и рентгеновской компьютерной нанотомографии. Метод одноосного сжатия применяли для анализа механических свойств полученных образцов.

Благодарности:

Работа была поддержана грантом РНФ № 14-50-00069.

АНТИ/ПРООКСИДАННЫЙ ЭФФЕКТ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫХ *o*-БЕНЗОХИНОНОВ В ПРОЦЕССЕ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ *IN VITRO*

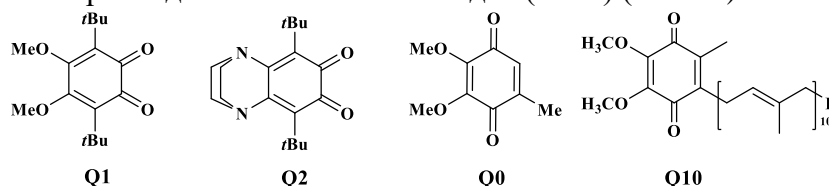
***И.В. Смолянинов*^{1,2}, *В.В. Кузьмин*¹, *С.А. Смолянинова*¹, *А.И. Поддельский*³, *Н.Т. Берберова*¹**

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет»

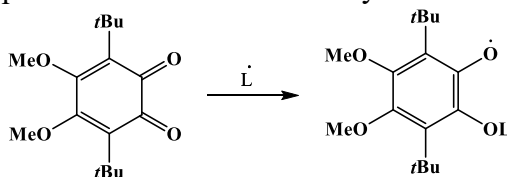
²ФГБУН Южный научный центр Российской академии наук

³ФГБУН Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук

В работе проведено сравнительное исследование анти/прооксидантной активности пространственно-затрудненных *o*- и *p*-бензохинонов (**Q1**, **Q2**, **Q0**, **Q10**) на различных модельных системах пероксидного окисления липидов (ПОЛ) (*in vitro*).



Изучено влияние добавок хинонов на аутоокисление олеиновой и линолевой кислот, на пероксидное окисление липидов тканей мозга, сердца крыс Wistar и спермы Русского осетра (*Acipenser gueldenstaedti* B.). Наибольшую активность при аутоокислении жирных кислот проявляет *o*-хинон **Q1** (ЭИ = 76.3±0.5%), а **Q10** менее эффективен (66.7±0.4%). Ингибирование скорости накопления гидропероксидов жирных кислот связано с взаимодействием хинонов с алкильными радикалами и образованием относительно устойчивого семихинонового радикала.



Исследуемые хиноны проявляют слабый антиоксидантный эффект, снижая концентрацию ТБК-активных продуктов на примере липидов мозговой ткани по сравнению с контрольным экспериментом. Для гомогената тканей сердечной мышцы крыс Wistar выявлено повышение содержания ТБК-активных продуктов в присутствии **Q1**, **Q2** и **Q10**, что при используемой концентрации веществ (50 мкмоль) является ожидаемым результатом. Отмечается изменение уровня ТБК-АП во времени относительно контрольного эксперимента. Для **Q1** и **Q10** относительное содержание ТБК-АП возрастает до 152%, а в случае **Q2** до 131 % (1 ч); фиксируется значительное повышение концентрации ТБК-АП (172 %) для **Q10** (3 ч), а в присутствии **Q1** или **Q2**, наоборот, происходит снижение данного показателя (128 и 114%). Рассмотрено влияние хинонов **Q1** и **Q0** на пероксидное окисления липидов спермы Русского осетра в условиях длительно протекающего процесса (1-48 ч). В присутствии **Q1** фиксируется значительное снижение уровня пероксидации липидов, который снижается на 75% (24 ч). Менее эффективен хинон **Q0**, для которого первоначально наблюдается незначительное уменьшение содержания ТБК-АП (9%). На конечном этапе ПОЛ для соединения **Q0** регистрируется слабое прооксидантное влияние. Необходимым условием проявления выраженного антиоксидантного эффекта для хинонов является их восстановление до пирокатехинов (гидрохинонов) в ходе ферментативного или неферментативного процессов. Частичное восстановление бензохинонов и установление равновесия окисленной/восстановленной форм способствует реализации циклических редокс-превращений, которые позволяют многократно участвовать в ингибировании процесса ПОЛ в отличие от фенольных антиоксидантов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ (МК-5285.2016.3), грантов РФФИ (№ 16-33-00027_мол а, 15-03-02967).

РЕДОКС-ПРЕВРАЩЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ФЕРРОЦЕН СОДЕРЖАЩИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА С (ТИО)ФЕНОЛЬНЫМИ И ПИРОКАТЕХИНОВЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

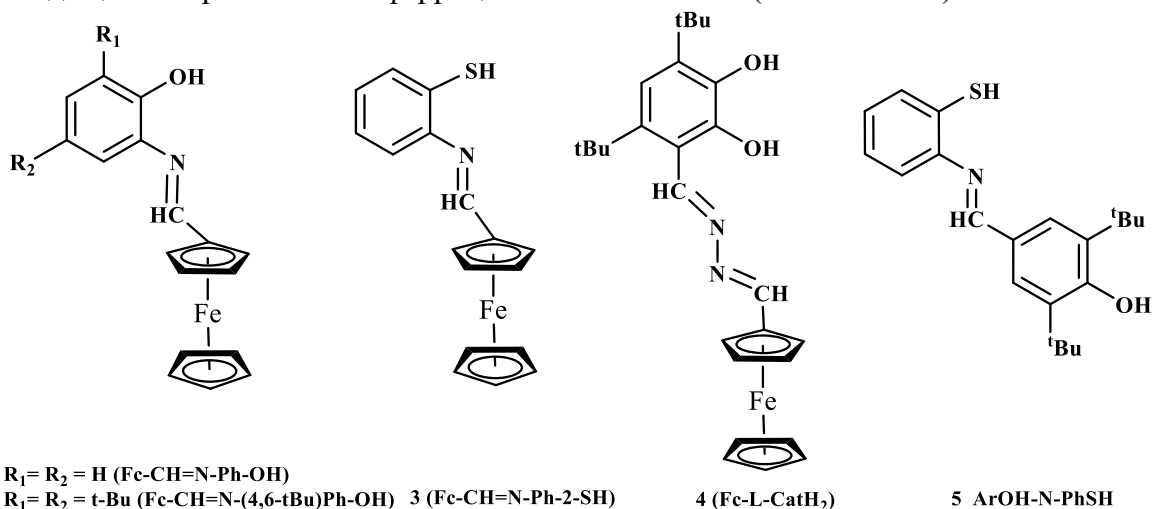
И.В. Смолянинов^{1,2}, В.В. Кузьмин¹, Е.О. Корчагина¹, С.А. Смолянинова¹, А.И. Поддельский³,
Н.Т. Берберова¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет»

²ФГБУН Южный научный центр Российской академии наук

³ФГБУН Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук

В работе детально изучены электрохимические превращения оснований Шиффа (1-5), содержащих два различных по природе редокс-активных фрагмента: ферроценильный и (тио)фенольный, пирокатехиновый. В результате электрохимической активации ферроценильной группы инициируется процесс внутримолекулярной циклизации соединений 1-3, приводящий к образованию 2-ферроценилбензоксазолов (бензотиазола).



Анодная активация соединения 4 при потенциале окисления ферроценильной группы приводит к образованию соответствующего *o*-хинона. Результаты, полученные в работе, подтверждают возможность внутримолекулярного переноса электрона от гидрокси-(тиокси) группы к электрогенерированному феррициниевому катиону через сопряженную π -систему. Окисление и последующая внутримолекулярная циклизация (тио-) фенольного фрагментов, может достигаться путем не прямой (косвенной) активации ферроценила при низком анодном потенциале. Данные соединения окисляются при потенциалах, смещенных в катодную область, и проявляют выраженные антиоксидантные свойства. На примере реакции с ДФПГ радикалом показано, что соединения 1-5 проявляют активность, сопоставимую с витамином Е и пирокатехином, а по некоторым параметрам превосходят их. При индуцированном окислении глутатиона соединения 2-5 имеют более выраженную протекторную активность по сравнению с тролоксом. Соединения 1-5 не оказывают токсического воздействия на ДНК и ингибируют индуцированное окисление ДНК. Комбинация ферроценильного фрагмента с пирокатехиновым при окислении глутатиона и ДНК позволяет добиться инверсии прооксидантных свойств свободного пирокатехина на антиоксидантные в случае соединения 4. Более эффективным ингибитором процесса пероксидного окисления липидов гомогената мозга крыс Wistar выступают молекулы, содержащие объемные *tert*-бутильные группы – 2 и 4 и тиопроизводное 3.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ (МК-5285.2016.3), грантов РФФИ (№ 16-33-00027_мол а, 15-03-02967).

РАЦИОНАЛЬНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ МИМЕТИКОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4

К.С. Станкевич, А.И. Хлебников, В.Д. Филимонов

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050*

Интерлейкин-4 (IL-4) - плейотропный цитокин, секретируемый различными типами клеток [1]. IL-4 способен влиять на фенотипическую поляризацию макрофагов, приводя к генерации M2 фенотипа. M2 макрофаги секретируют противовоспалительные цитокины и принимают участие в процессе заживления [2]. Контролируемое выделение IL-4 с поверхности биоматериалов способно предотвратить воспаление и фиброз в месте имплантации [3]. Однако использование рекомбинантного IL-4 для этих целей имеет ряд ограничений [1]. В связи с этим малые синтетические миметики IL-4 могли бы стать доступной альтернативой рекомбинантному IL-4. Соединения с подобной активностью неизвестны, поэтому их разработка является крайне актуальной задачей. Целью данной работы является рациональное конструирование малых синтетических миметиков IL-4, способных взаимодействовать с его рецептором IL-4R α .

Рациональный дизайн синтетических аналогов IL-4 был проведен на основании знания о кристаллической структуре комплекса IL4-IL4R (структура 3BPL из Protein Data Bank) [4]. В результате анализа взаимодействия между IL4 и IL-4R α были выявлены боковые цепи, отвечающие за связывание с ключевыми аминокислотными остатками рецептора. С использованием “scaffold hopping” подхода (LeadIT, BioSolveIT), были сконструированы 250 соединений, которые потенциально могут взаимодействовать с IL-4R α цепью рецептора IL4R. В программе Glide (Glide, version 6.7, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2015) нами был выполнен молекулярный докинг этих соединений в место связывания рецептора IL-4R α с IL4. Для наиболее перспективных соединений выполняли повторный докинг в режиме Induced Fit Docking, учитывающем подвижность боковых цепей. Позы лиганда в активном сайте рецептора, имевшие потенциальную энергию, близкую к теоретическому минимуму, были охарактеризованы общей энергией связывания с IL-4R α и парциальными энергиями взаимодействия с ключевыми аминокислотными остатками (Asp72, Tyr183) [4].

В результате работы, был сконструирован ряд соединений, которые могут быть синтезированы из доступных и недорогих “строительных блоков”. Данные соединения имеют в своей структуре в качестве скаффолда дифениламин, дифениловый эфир, дипиридил- или дипиразол- алканы. Среди предложенных молекул с помощью докинга были выявлены 2 соединения-кандидата - производные пиразола, имеющие наименьшие энергии связывания и потенциально способные выступать в качестве миметиков IL-4. Структура данных соединений была модифицирована с учетом синтетической доступности и увеличения стабильности. Разработана схема синтеза соединений-кандидатов. В перспективе планируется получение разработанных соединений и оценка их биологической активности с последующей оптимизацией их структуры.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 16-33-00528 мол_а.

Список литературы

1. May R.D., Fung M. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease // Cytokine. 2015. V. 75. P. 89–116.
2. Sridharan R., Cameron A.R., Kelly D.J., Kearney C.J., O'Brien F.J. Biomaterial based modulation of macrophage polarization: a review and suggested design principles // Mater. Today. 2015. V. 18. P. 313–325.
3. Spiller K.L., Nassiri S., Witherel C.E., Anfang R.R., Ng J., Nakazawa K.R., Yu T., Vunjak-Novakovic G. Sequential delivery of immunomodulatory cytokines to facilitate the M1-to-M2 transition of macrophages and enhance vascularization of bone scaffolds // Biomaterials. 2015. V. 37. P. 194–207.
4. Mueller T.D., Zhang J.-L., Sebald W., Duschl A. Structure, binding, and antagonists in the IL-4/IL-13 receptor system // Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res. 2002. V. 1592. P. 237–250.

ОДНОЦЕПОЧЕЧНАЯ ПЕНИЦИЛЛИНАЦИЛАЗА ИЗ *ALCALIGENES FAECALIS*: ЭКСПРЕССИЯ В *E. COLI* И ХАРАКТЕРИСТИКА

А.В. Степашина¹, И.В. Упоров², С.С. Савин^{2,3}, В.И. Тишков^{1,2,3}

¹ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва, Россия

²Химический факультет МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

³ООО "Инновации и высокие технологии МГУ", Москва, Россия

Пенициллинацилаза (ПА; КФ 3.5.1.11) относится к суперсемейству Ntn-гидролаз (с N-концевым нуклеофилом) и применяется в фармацевтической промышленности при получении полусинтетических β-лактамных антибиотиков и для синтеза оптически активных β-аминокислот, что имеет важное значение для медицины. Промышленное применение ферментов требует, чтобы биокатализатор характеризовался высокой температурной, pH- и операционной стабильностью, а также высокой стабильностью к органическим растворителям и улучшенными каталитическими параметрами для конкретного процесса. Стоимость биокатализатора также играет немаловажную роль и зависит от генетической конструкции и условий культивирования штамма – продуцента рекомбинантного фермента.

Объектом исследования данной работы является пенициллинацилаза G (ПА) из бактерии *Alcaligenes faecalis* (AfПА), которая обладает рядом преимуществ по сравнению с общепринятым ферментом ПА из *Escherichia coli*, в том числе у AfПА более широкий pH-оптимум активности, высокая активность при щелочных значениях pH 10-11 и более высокая температурная стабильность. Ген, кодирующий гетеродимерную AfПА, исходно состоит из одной полипептидной цепи (предшественника) и включает помимо α- и β-субъединицы сигнальный пептид и спейсер, соединяющий в предшественнике субъединицы. Одна из основных трудностей при получении ПА заключается в сложной посттрансляционной модификации (процессинге) белка-предшественника из одной полипептидной цепи с образованием активного гетеродимера, что оказывает влияние на выход активного фермента и зависит от наличия нуклеотидных замен при получении мутантных форм. Разработка другой генетической конструкции, исключаяющей процессинг фермента, позволило бы упростить процедуру его получения на стадии культивирования, а именно сократить продолжительность и сделать одинаковыми условия культивирования для мутантных форм.

В нашей лаборатории был клонирован новый ген ПА из *Alcaligenes faecalis*, содержащий уникальные аминокислотные замены по сравнению с другими тремя известными AfПА. Создана система экспрессии в *E. coli* и разработана методика очистки для ПА дикого типа. В данной работе методом ПЦР была получена новая генно-инженерная конструкция, которая кодирует одноцепочечную (пермутированную) ПА без сигнального пептида и спейсера, причем β-субъединица предшествует α-субъединице. Инженерия четвертичной структуры включала компьютерное моделирование одноцепочечной ПА на основе модельной структуры фермента дикого типа, в том числе моделирование аминокислотного состава и размера линкера, связывающего C-конец β-субъединицы и N-конец α-субъединицы. Проведена оптимизация экспрессии рекомбинантного штамма *E. coli* и очистка пермутированной ПА из *A. faecalis*. Изучены каталитические параметры полученного фермента и температурная стабильность в широком диапазоне температур и концентрации буфера при разных pH. Проведена сравнительная характеристика свойств ПА дикого типа и одноцепочечной ПА.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант 16-14-00043).

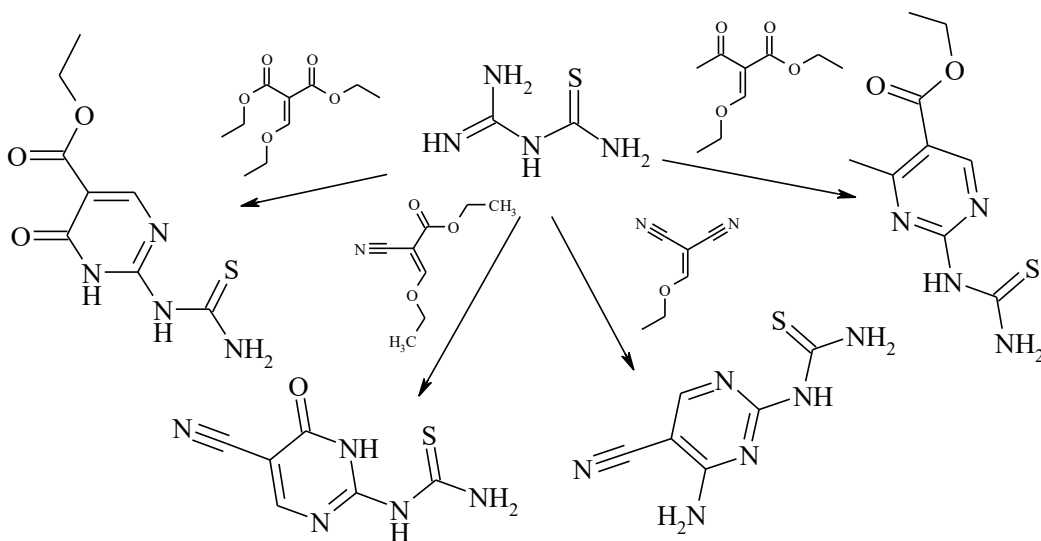
НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ EGFR В РЯДУ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИМИДИНОВ

Н.В. Столповская, А.А Кружилин, А.В. Зорина, Х.С. Шихалиев

Воронежский государственный университет, 394018, г. Воронеж, Университетская пл., д.1.

Геном человека содержит более 500 компонентов протеинкиназ, которые переносят γ -фосфатные остатки АТФ на гидроксильные группы субстратных фрагментов аминокислот серина, треонина или тирозина. Протеинкиназы регулируют клеточный цикл, рост и дифференцировку клеток, апоптоз. Нарушения нормального протекания процессов фосфорилирования обуславливают многие патологии, например, онкологические, воспалительные, сердечно-сосудистые заболевания, различные формы диабета и др. В основе новых направлений идентификации лекарственных мишеней лежат знания о передаче сигнала ключевых компонентов и их связи с болезнями. Так как нарушения в сигналах являются главной причиной патологий, и поскольку большинство недавно проведенных исследований препаратов имеют отношение к молекулам-мишеням, являющимся передатчиками сигнала, связанными с макромолекулами (прежде всего киназами), терапия передачи сигнала становится одной из важнейших областей исследования лекарств [1-2].

В структуру применяемых на настоящий момент ингибиторов тирозинкиназы EGFR – эрлотиниба и gefитиниба – входит фрагмент аминопиримидина, в связи с этим представляет интерес поиск новых ингибиторов данной киназы среди производных пиримидина. В данной работе представлены синтез и результаты биологического скрининга в отношении тирозинкиназы EGFR в ряду пиримидин-2-тиомочевин.



Для полученных 5-карбэтокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-илтиомочевины, 5-циано-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-илтиомочевины, 4-амино-5-цианопиримидин-2-илтиомочевины, 5-карбэтокси-4-метилпиримидин-2-илтиомочевины осуществлен первичный скрининг ингибирующего действия в отношении протеинкиназ с целью определения относительной ингибирующей активности методом иммуно-ферментного анализа ELISA. Максимальным ингибирующим действием (90%) обладает 5-карбэтокси-4-метилпиримидин-2-илтиомочевина.

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 гг.» (Соглашение № 14.577.21.0182, уникальный идентификатор прикладных научных исследований RFMEFI57715X0182).

[1] G. Keri et. al. *Curr. Signal Transduction Ther.* 2006(1) 67.

[2] Y. Hu, J. Bajorath, *J. Med. Chem.* 2015 58(1) 315.

[3] Ya. Tong et. al. *Med. Chem. Let.* 2015 (6) 58.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ТЕТРОДОТОКСИНА В ХОДЕ ПРОВЕДЕНИЯ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

В.В. Шалабай¹, В.Ф. Таранченко¹, А.В. Аксенов¹, А.В. Удинцев¹, Ф.М. Семченко², М.С. Крымчак²

1. ФГУП «Научный центр «Сигнал» ФСТЭК России, 107014, г Москва, ул. Большая Оленья, 8
2. ФГУП «Государственный завод медицинских препаратов», 111024, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 23

Тетродотоксин – высокоактивный небелковый яд природного происхождения, продуцируемый животными разных видов (от осьминогов и крабов до рыб и лягушек). Соединение, обладающее свойствами нейротоксиканта, тем не менее представляет интерес для современной фармакологии как сильнейшее обезболивающее средство.

Механизм биологического действия тетродотоксина (ТТХ) связан со способностью блокирования потенциал-зависимых натриевых каналов в высокопороговых сенсорных афферентных нервных волокнах (Аδ и С типов), обеспечивающих передачу боли. При этом эффективность ТТХ как анальгетика столь велика, что позволяет купировать болевой синдром даже при самых трудно курабельных нейропатических формах болевого синдрома. Трудности фармакологического применения ТТХ определяются сложностью дозирования препарата. Терапевтические дозы крайне низки (у человека при внутривенном введении – порядка сотен нг препарата на кг веса), а даже небольшая передозировка сопровождается рисками серьезных нежелательных последствий. Вследствие этого для обеспечения разработки лекарственных препаратов для анальгезии на основе ТТХ критически важным аспектом является разработка современных, высокочувствительных химико-аналитических методик определения соединения в биологических жидкостях (крови и моче) человека и животных.

Настоящее исследование посвящено изучению фармакокинетики ТТХ в ходе проведения доклинических испытаний. Пробы крови лабораторных животных получали с использованием системы прижизненного отбора проб DiLab после перорального введения субстанции в виде водного раствора белым беспородным крысам самцам. Кровь отбирали через 5, 10, 15, 30 мин, 1, 2, 3, 5 часов после внутривенного введения ТТХ в дозе 2 мкг/кг. Подготовку проб проводили методом офф-лайн твердофазной экстракции на картриджах Oasis MCX. Анализ проводили на жидкостном хроматографе Ultimate 3000 RSLC («Thermo Scientific»), оснащенном хроматографической колонкой Hypersil Gold HILIC (150×2.1 мм, 3 мкм «Thermo Scientific») и масс-спектрометром высокого разрешения Orbitrap Fusion («Thermo Scientific») с ионизацией электрораспылением при атмосферном давлении. Масс-спектры второго порядка получали высокоэнергетической диссоциацией активированной соударением.

В результате проведенных экспериментальных исследований установлено, что ТТХ легко всасывается в кровь и поступает в системный кровоток, быстро проникая через

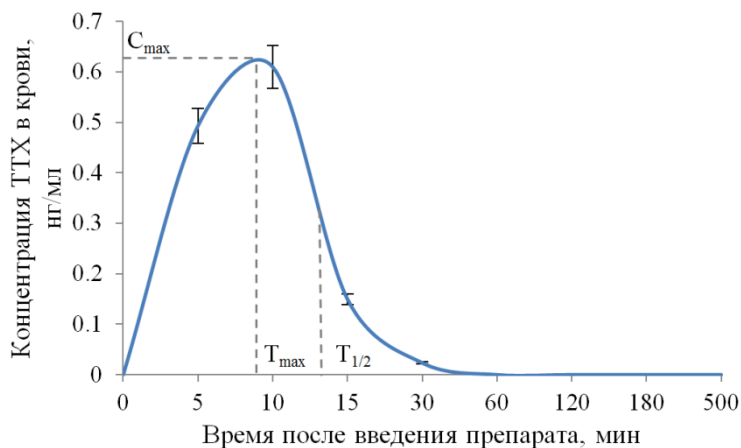


Рис. 1 Усредненная фармакокинетическая кривая зависимости концентрации ТТХ после введения препарата лабораторным животным (n=8)

различные гистогематические барьеры организма. После приема наблюдается достаточно быстрый рост концентрации вещества. Максимум концентрации (C_{max}) 0,64 нг/мл наблюдается через 8,57 минут после введения субстанции (T_{max}). Анализ параметров фармакокинетики позволяет заключить, что ТТХ быстро выводится из организма - среднее время удержания препарата составляет 56,34 мин, период полувыведения ($T_{1/2}$) 13,38 мин, площадь под кривой концентрации основного вещества в течении 1-часового наблюдения (AUC_{0-1}) составляет 0,12 (нг·ч)/мл.

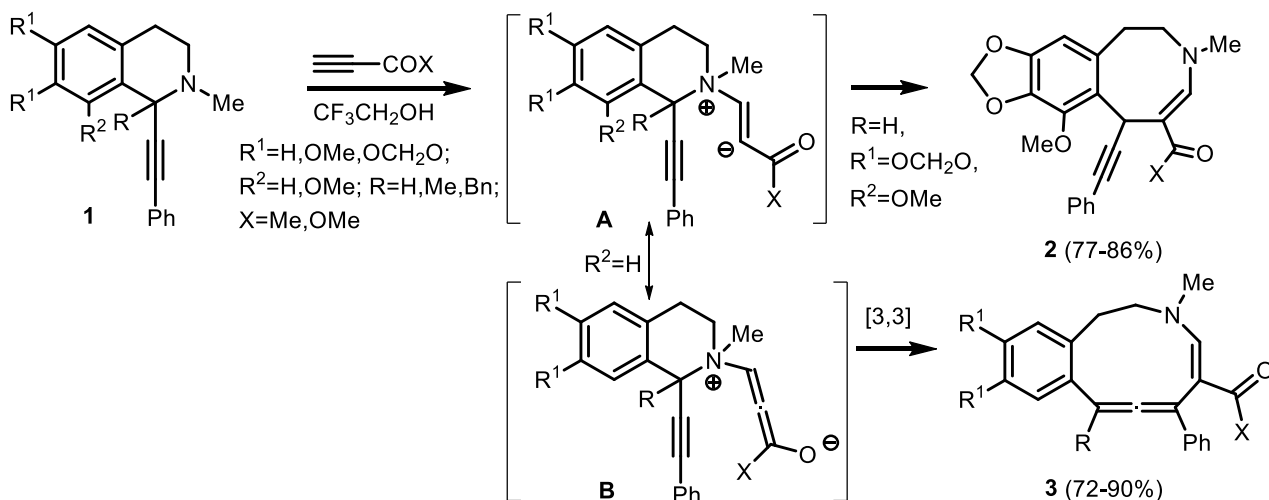
ТРАНСФОРМАЦИИ 1-ФЕНИЛЭТИНИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВ С УЧАСТИЕМ АЛКИНОВ С ЭЛЕКТРОНОАКЦЕПТОРНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

А.А. Титов, М.С. Кобзев, Р. Самавати, Т.Н. Борисова, А.В. Варламов

Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Природные алкалоиды с изохинолиновой системой образуют большой класс соединений. Котарнин хлорид содержит в своём составе 3,4-дигидроизохинолиновый фрагмент и является полусинтетическим алкалоидом, обладающим рядом полезных свойств. В литературе можно встретить множество примеров синтеза производных на его основе с различной биологической активностью, например, введение R-этинильного заместителя в молекулу котарнина придаёт ей антимитотические свойства [1], это может вдохновить медицинскую химию на открытие противораковых препаратов.

Конденсированные азоцины, полученные из котарнина или функционализированных изохинолинов, содержащие в своём составе фенилэтинильный фрагмент, могли бы представлять интерес для изучения ингибиторных свойств против ацетил-, бутерилхолинэстеразы и цитотоксической активности. С этой целью мы изучили реакции фенилэтинилзамещённых изохинолинов с терминальными алкинами, содержащими электроноакцепторные группы, в трифторэтанол. Оказалось, что производное котарнина **1** (R = H) даёт в этих условиях конденсированные азоцины **2**, а 1-R-1-фенилэтинилизохинолины **1** (R = Me, Bn) – азацины **3** с алленовой системой. Во втором случае в трансформации тетрагидропиридинового цикла под действием терминальных алкинов участвует этинильный заместитель молекулы через [3,3]-сигматропную перегруппировку образовавшегося на первой стадии интермедиата **B**. Реакции являются селективными в обоих случаях, а выходы продуктов высокими, что позволит в дальнейшем исследовать полученные новые соединения на наличие широкого спектра биоактивности.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-03-00605; 17-53-540001).

Список литературы

[1] T.J. Zimmermann, S. Roy, N.E. Martinez, S. Ziegler, C. Hedberg, H. Waldmann. *ChemBioChem*, **2013**, *14*, 295–300.

МЕТОДЫ ПРЕДСКАЗАНИЯ РАДИОПРОТЕКТОРНЫХ И КАНЦЕРОГЕННЫХ СВОЙСТВ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

В.П. Трушина, А.Л. Осипов

Новосибирский государственный университет экономики и управления

Проблема химической защиты организма от воздействия ионизирующей радиации с каждым годом приобретает все большую актуальность в связи с развитием атомной энергетики, а также расширением сфер использования источников ионизирующих излучений в народном хозяйстве, биологии и медицине. По этой причине становится весьма важной проблема поиска препаратов, обладающих радиозащитными и канцерогенными свойствами, используя методы молекулярного моделирования. В связи с этим разработана компьютерная система моделирования радиопротекторных и канцерогенных свойств органических веществ [1]. Предсказание радиопротекторных и канцерогенных свойств осуществлялось на основе моделей и алгоритмов распознавания образов и теории статистических решений [2]. Рассматривалась задача распознавания образов применительно к случаю двух классов [3]. Проверка работоспособности и эффективности решающего правила исследовалась на обучающих выборках по определению класса «радиопротекторы», указание которых вместе с выбором информативных подструктурных фрагментов осуществлялась автоматически при помощи оригинальной СУБД и системы запросов к базе данных [3]. В данных исследованиях объемы обучающих выборок по радиопротекторным свойствам химических веществ составляли по 1500 органических соединений в каждом из двух классов («радиопротекторы» - «нерадиопротекторы»), а объем экзаменационной выборки составил 500 химических веществ. Точность предсказания (процент правильных решений) по выбранным классам колебалась от 92% до 96%. В качестве признакового пространства использовались подструктурные дескрипторы, порождаемые автоматически и описанные на весьма простом языке. Объемы обучающих выборок по канцерогенным свойствам химических веществ составляли по 600 органических соединений в каждом из двух классов («канцерогены» - «неканцерогены»), а объем экзаменационной выборки составил 200 химических веществ. Точность предсказания по выбранным классам колебалась от 91% до 95%. В работе [4] представлены химические соединения, обладающие канцерогенной активностью (40 веществ) и не обладающие канцерогенной активностью (20 веществ). Из них была сформирована экзаменационная выборка. Точность предсказания для данной экзаменационной выборки оказалась равной 100%. Все 40 соединений, обладающие канцерогенной активностью, полностью были отделены от соединений, не обладающих канцерогенным действием. Созданная компьютерная информационно-аналитическая система представляет собой мощный инструментарий, который дает возможность в режиме диалога вести оперативный прогноз радиопротекторных и канцерогенных свойств химических соединений, проверять на больших выборках гипотезы о связи структуры веществ с их биологическим действием, а также анализировать сравнительную информативную ценность различных групп факторов при изучении механизмов взаимодействия веществ с живым организмом.

Литература

1. Осипов А.Л. Методы обнаружения закономерностей и извлечения знаний в химических исследованиях. В сб.: Знания–Онтологии–Теории (ЗОНТ-2015). Мат. Всеросс. конф. с международ. участием. РАН, Сибирское отделение; Институт математики им. С.Л. Соболева. 2015. С. 82-86.
2. Осипов А.Л. Статистический метод предсказания биологической активности многоатомных молекул на основе дескрипторов графов структурных формул / А.Л. Осипов, Р.С. Нигматуллин, А.П. Пузаткин, В.А. Коптюг // Хим.-фарм. журнал. -1985. -№2.
3. Осипов А.Л. Об использовании моделей статистического распознавания в системе виртуального скрининга химических веществ / А.Л. Осипов, Л.К. Бобров // Научно-техническая информация. Серия 2. Информационные процессы и системы. – 2012. - № 7.
4. Мухоморов В.К. Моделирование биологической активности химических соединений. Соотношения структура – активность. Монография, Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2012. 167 с.

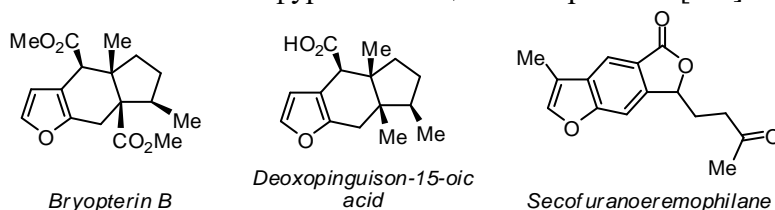
СИНТЕЗ ФУРО[2,3-*f*]ИЗОИНДОЛОВ РЕАКЦИЕЙ IMDA

Л. Р. Фомина¹, Д. Ф. Мерцалов¹, В. П. Зайцев¹, Ф. И. Зубков¹, А. В. Сизых¹, О. И. Яровая²

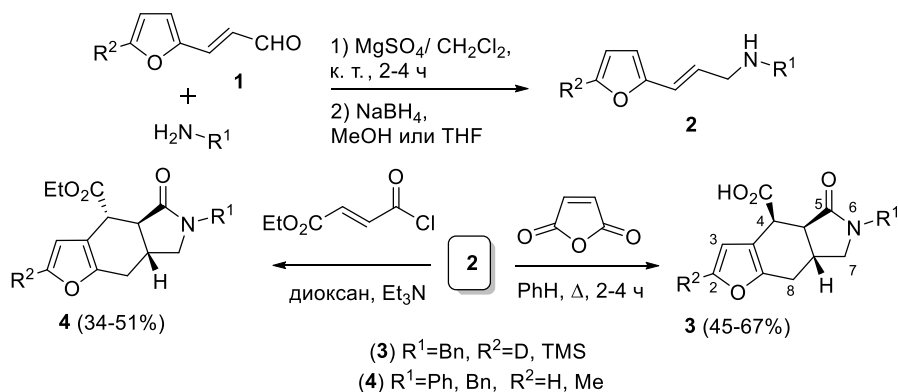
¹Российский университет дружбы народов, РФ, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
e-mail: keithred@mail.ru, vzaitsev@sci.pfu.edu.ru

²Новосибирский институт органической химии СО РАН, Россия, Новосибирск, пр. Академика
Лаверентьева, дом 9

Гетероциклические системы, имеющие в своей основе фууро[2,3-*f*]изоиндолный каркас, являются малоизученным и перспективным классом органических соединений, благодаря наличию природных аналогов – сесквитерпенов, таких как *Bryopterin B*, *Deoxopinguison-15-oic acid*, и *Secofuranoeremophilane*. Многие из этих соединений обладают значительной и весьма разнообразной биологической активностью, такой как противодерматическая, противоопухолевая и противомикробная [1]. Ранее нашей группой был получен большой набор подобных структур, имеющих в положении 4 арильную или экзо-карбонильную группу, и различные заместители в положении 2 фуранового цикла и при С-4а [2-3].



В настоящей работе были синтезированы 4-экзо-карбоновые кислоты **3**, имеющие в положении 2 триметилсилильную группу и дейтерий, и этиловые эфиры 4-эндо-карбоновых кислот **4**, реакцией тандемного ацилирования/внутримолекулярного [4+2] циклоприсоединения 2-фурилаллиламинов **2** с малеиновым ангидридом, либо с хлорангидридом моноэтилового эфира фумаровой кислоты.



Часть ранее полученных соединений, а так же фууро[2,3-*f*]изоиндолы **3** ($\text{R}^2=\text{D}$) и **4** ($\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{Me}$) в настоящее время проходят биологические испытания на наличие противораковой, противомикробной и противовирусной активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 02.а03.21.0008) и Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) проекты № 16-03-00125 и 16-33-00389.

[1] Nagashima, F.; Izumo, H. *and al. Phytochemistry* **1994**, 37, 433; Bohlmann, F.; Fritz, G. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 95-96; Hayakawa, K.; Nagatsugi, F.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 860-863; Van-Klink, J. W.; Zapp, J. *and al. Naturforsch. C Bio. Sci.* **2002**, 57, 413

[2] Horak, U. I.; Lytvyn, R. Z.; Homza, Y. V.; Zaytsev V. P., *et al. Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4499

[3] Zubkov, F. I.; Zaytsev, V. P.; Mertsalov, *et al. Tetrahedron* **2016**, 72, 2239.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛА – АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА FPR1

***А.И. Хлебников*¹, *И.А. Щепеткин*^{2,3}, *Л.Н. Кирпотина*³, *М.Т. Квинн*³**

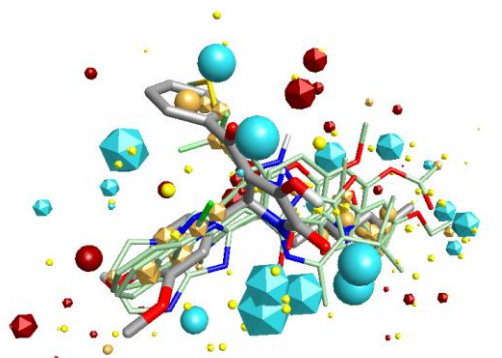
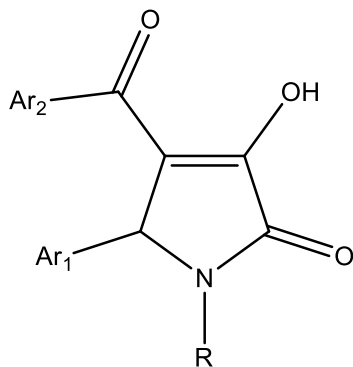
¹ *Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050*

² *Центр RASA в Томске, Томский политехнический университет, Россия*

³ *Университет штата Монтана, Боземан, США*

E-mail: aikhl@chem.org.ru

Формилпептидные рецепторы (FPR) играют важную роль в регуляции воспалительных реакций, участвующих в патогенезе различных заболеваний, поэтому антагонисты FPR могут представлять интерес как новые терапевтические средства для модулирования врожденного иммунитета и лечения воспалительных заболеваний. Ранее сообщалось, что 1*H*-пиррол-2(5*H*)-оны и 4*H*-хромоны являются сильными и конкурентными антагонистами рецептора FPR1, и была построена фармакофорная модель (шаблон) на основе активных FPR1 антагонистов [1]. В настоящей работе проведена дальнейшая валидация этой модели с использованием ряда дополнительных аналогов 1*H*-пиррол-2(5*H*)-она.



Анализ наложений исследуемых молекул (Ar_1 = замещенный фенил, Ar_2 = замещенный фенил или пиридил, R = алкил, гидроксилалкил, алкиламино) на шаблон FPR1, найденных с использованием программы FieldAlign, показал, что антагонисты на основе пиррола занимают три гидрофобных кармана своими группировками R⁴, а также фенильным и ароильным радикалами в различных комбинациях. На рисунке в качестве примера показан один из активных антагонистов FPR1, наложенный на шаблон.

Согласно методологии Field Point [2], шаблон отражает основные геометрические и электронные особенности сайта связывания рецептора, поэтому активные и неактивные соединения должны различаться по уровню сходства с фармакофорной моделью. Это подтверждается результатами статистического анализа величин сходства с использованием процедуры ANOVA: наблюдается статистически значимое различие ($P < 0,05$) между группами активных и неактивных соединений.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проект номер 4.8192.2017/БЧ).

Литература

1. I.A. Schepetkin, L.N. Kirpotina, A.I. Khlebnikov, N. Cheng, R.D. Ye, M.T. Quinn // *Biochem. Pharmacol.* – 2014. – **92**, 627-641.
2. T. Cheeseright, M. Mackey, S. Rose, A. Vinter // *Expert. Opin. Drug Discov.* – 2007. – **2**, 131-144.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ БИОАКТИВНОГО N-(5-ЭТИЛ-1,3,4-ТИАДИАЗОЛ-2-ИЛ)-4-НИТРОБЕНЗАМИДА: РАСТВОРИМОСТЬ, ЛИПОФИЛЬНОСТЬ И СУБЛИМАЦИЯ

А.В. Шаранова, М.В. Ольхович, С.В. Блохина, К.В. Дрозд

Институт химии растворов Российской академии наук

Объектом исследования являлся N-(5-этил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-нитробензамид, по результатам фармакологического изучения обладающий противовоспалительной, бронхолитической и противотуберкулезной активностью, не уступающей референтным препаратам будосенид и изониазид [1]. Как известно, исследование физико-химических свойств биологически активных соединений как потенциальных кандидатов в лекарственные соединения на стадии *in vitro* позволяет не только экономить средства на проведение дорогостоящих *in vivo* экспериментов, но и существенно ускоряет процедура отбора «соединения-лидера». Поэтому цель данной работы заключалась в комплексном исследовании фармацевтически значимых физико-химических свойств биоактивного производного 1,3,4-тиадиазола в твердом состоянии и модельных растворах.

Основные результаты:

- методом изотермического насыщения измерена растворимость биоактивного соединения в буферном растворе рН 7.4, гексане, этаноле и октаноле в интервале температур 293 – 418 К. Установлено, что изученное соединение практически нерастворимо в выбранных растворителях ($x \leq 10^{-5}$ мол. доли);
- получена температурная зависимость коэффициента распределения производного 1,3,4-тиадиазола в системе октанол/буфер, моделирующей фосфолипидные мембраны. Сделан вывод, что в буферно-липофильном растворе тестируемое соединение будет предпочитать липофильные пути доставки, что является благоприятным фактором, влияющим на биодоступность. Значение коэффициента распределения в системе октанол/буфер равно 2.71 попадает в наиболее благоприятный интервал, характерный для соединений с высокой абсорбцией, благодаря хорошему балансу между растворимостью и проницаемостью.
- методом переноса вещества инертным газом-носителем определена температурная зависимость давления насыщенного пара исследованного соединения и рассчитаны термодинамические функции процесса сублимации. Энтальпия сублимации, характеризующая энергию кристаллической решетки производного 1,3,4-тиадиазола, имеет высокое значение равное 129.6 кДж/моль, что обусловлено способностью соединения к образованию водородных связей. Экспериментальные значения энтальпии и энергии Гиббса сублимации хорошо согласуются с рассчитанными с использованием дескрипторов НУВОТ для биологически активных соединений величинами;
- изучены термодинамические функции процессов растворения, сольватации и переноса. Положительные значения энергии Гиббса растворения свидетельствуют о том, что данный процесс термодинамически затруднен, тогда как перенос биоактивного производного 1,3,4-тиадиазола из водной фазы в органическую является самопроизвольным. Рассмотренные процессы являются энтальпийно-определяемыми.

[1] Сернов Л. Н., Скачилова С. Я., Желтухин Н.К. Фармацевтическая композиция, обладающая противовоспалительной, бронхолитической, противотуберкулезной активностями. Патент RU 2448961, 2011.

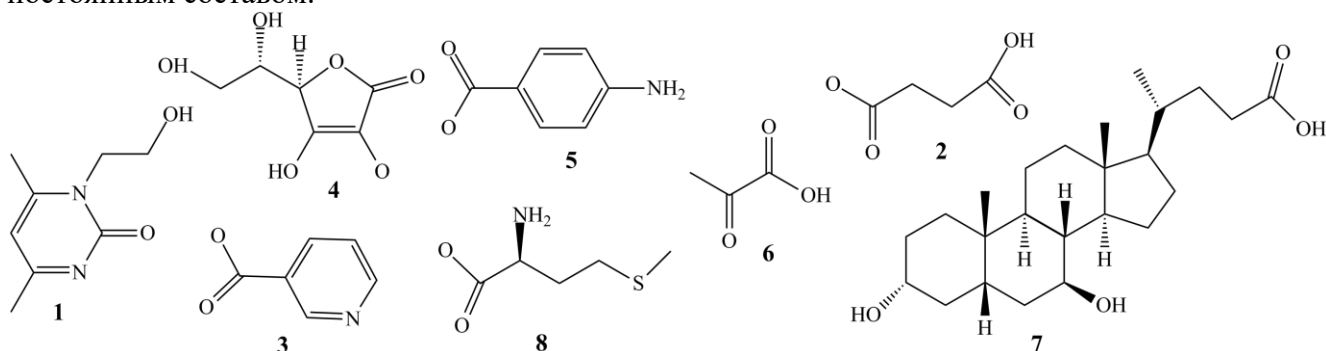
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 15-43-03085р_центр_а).

СИНТЕЗ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ КОНЬЮГАТОВ КСИМЕДОНА С НЕКОТОРЫМИ БИОГЕННЫМИ КИСЛОТАМИ

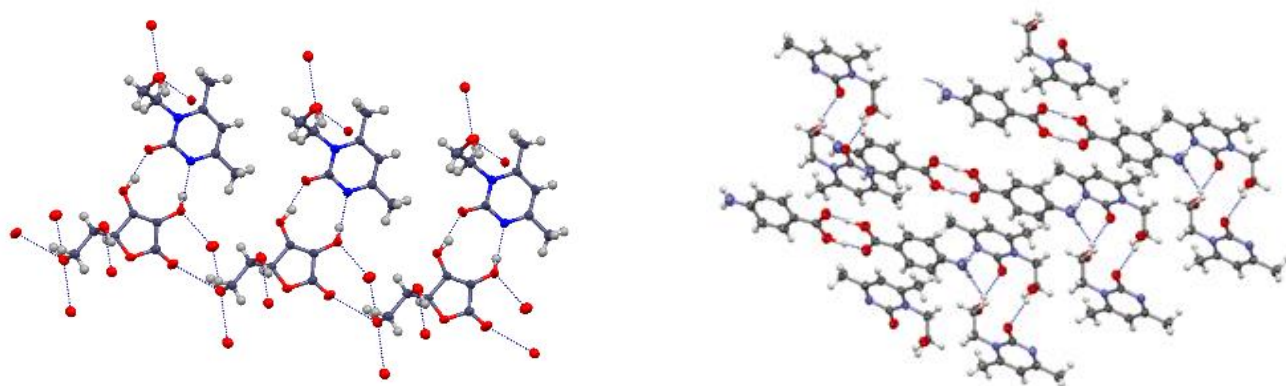
М.С. Шагин, И.В. Галяметдинова, В.Э. Семенов, В.В. Зобов, А.Б. Выштакалюк, А.Т. Губайдуллин, Ш.К. Латыпов

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Российской Академии Наук, 420088, Казань, ул. академика Арбузова 8, e-mail: michail.sha@iopc.ru

Взаимодействием 1,2-дигидро-4,6-диметил-1-(β-оксиэтил)-2-оксопиримидина (**1**, действующее начало лекарственного препарата Ксимедон) с янтарной (**2**), никотиновой (**3**), L-аскорбиновой (**4**), *para*-аминобензойной (**5**), пировиноградной (**6**), урсодезоксихолевой (**7**) кислотами и L-метионином (**8**) в среде воды или спиртов при температуре 20-45 °С в течение от 4 часов до 7 суток получены кристаллические солеподобные конъюгаты, характеризующиеся постоянным составом.



Строение конъюгатов изучено с помощью ЯМР-спектроскопии в растворах и рентгенодифракционными методами в твердом состоянии. В растворах конъюгатов пиримидиновый цикл находится в виде протонированного по кольцевому атому N пиримидиний-иона, тогда как в кристаллах конъюгат представляет собой сокристалл, в котором производное пиримидина **1** связано с кислотой водородными связями, как это показано на следующем рисунке для конъюгатов пиримидина **1** с кислотами **4** и **5** соответственно:



Обсуждается биологическая активность конъюгатов производного пиримидина **1** с кислотами **2-8**, в частности, их токсичность и гепатопротекторные свойства. Установлено, что конъюгаты производного пиримидина **1** с кислотами **2, 4** и **5** относятся к практически нетоксичным веществам, и обладают в условиях отравления животных CCl_4 более высокими гепатопротекторными свойствами, чем индивидуальное соединение **1** (Ксимедон) и антиоксидантный препарат сравнения Тиотриазолин.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РНФ № 14-50-00014.

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПРОПРАНОЛОЛА РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИАРИЛЕНФАЛИДНЫХ КОМПОЗИТОВ

*Р.А. Зильберг, Ю.А. Яркаева, Л.Р. Кабирова, Ю.Р. Проворова, А.В. Сидельников,
В.Н. Майстренко*

Башкирский государственный университет, г. Уфа

Пропранолол является кардиоселективным блокирующим агентом β -адренорецепторов и применяется для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтическое и фармакологическое значение пропранолола оправдывает интерес к разработке аналитических методов контроля качества фармацевтических препаратов на его основе. В последние годы в практику фармацевтического анализа активно внедряются экспресс-методы идентификации и контроля качества лекарственных средств, позволяющие достаточно просто и экономически обоснованно оценивать их соответствие нормативным требованиям, в том числе устанавливать присутствие контрафактной продукции. Среди них широко применяются вольтамперометрические методы, поскольку многие лекарственные соединения электрохимически активны в доступной области потенциалов [1, 2].

В работе предложен вольтамперометрический метод с использованием модифицированных полиарилефталидными композитами, содержащих меламина и циануровую кислоту, стеклоуглеродных электродов для идентификации лекарственных средств на основе пропранолола. В качестве аналитов были выбраны антиаритмические препараты пропранолола разных производителей: Анаприлин-Татхимфармпрепараты, Анаприлин-Обновление ПФК, Анаприлин-Фармстандарт-Лексредства. Для действующего вещества – пропранолола (производства Astra Zeneca (Великобритания)) было оценено влияние скорости развертки потенциала, рН фонового электролита, времени накопления на электроде, концентрации на токи электроокисления. Обработка вольтамперометрических данных проводилась хемометрическими методами: МГК и ПЛС-ДА. Графики счетов свидетельствуют о том, что препараты пропранолола в зависимости от производителей делятся на отдельные кластеры на плоскости главных компонент. Для исследуемых образцов анаприлина оптимальное число главных компонент равно 5, доля объясненной дисперсии более 95%. Метод ПЛС-ДА показал, что каждый препарат соответствующего производителя правильно отнесен к тестовому образцу той же природы и значения дискриминантных откликов близки к единице. Это свидетельствует о положительном результате распознавания лекарственных средств на основе пропранолола по производителю, кроме того тестовые образцы правильно идентифицированы, отсутствуют ошибки первого и второго рода. Установлено, что предложенный метод позволяет различать лекарственные формы одного препарата, выпущенные различными производителями.

Литература:

1. Sidel'nikov A.V., Zil'berg R.A., Yarkaeva Yu.A., Maistrenko V.N., and Kraikin V.A. Voltammetric identification of antiarrhythmic medicines using principal component analysis // J. Anal. Chem., Vol. 70, №. 10, 2017. P. 1261–1266.
2. Zil'berg R.A., Yarkaeva Yu.A., Maksyutova E.I., Sideln'ikov A.V., and Maistrenko V.N. Voltammetric identification of insulin and its analogues using glassy carbon electrodes modified with polyarylenephthalides. // J. Anal. Chem., Vol. 72, №. 4, 2017. P. 402–409.

Работа выполнена при поддержке РФФИ: грант № 15-03-01388 А.

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЙ ЭНАНТИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СЕНСОР ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТРИПТОФАНА

*Р.А. Зильберг, Ю.А. Яркаева, К.А. Мурзина, А.И. Хаблетдинова, А.В. Сидельников,
В.Н. Майстренко*

Башкирский государственный университет, г. Уфа

Энантиомерные формы лекарственных средств обычно ведут себя по-разному в биологических системах, поэтому спрос на энантиомерно чистые лекарственные средства постоянно возрастает. Энантиоселективное распознавание хиральных молекул привлекает большое внимание как аналитиков, так и фармацевтов. Для разделения энантиомеров лекарственных соединений используют различные аналитические методы: высокоэффективную жидкостную хроматографию, капиллярный электрофорез, флуоресцентную спектроскопию и др. Однако эти методы требуют дорогостоящих хроматографических колонок, относительно длительное время анализа, во многих случаях сложную пробоподготовку. В последнее время электрохимические методы, основанные на применении химически модифицированных электродов, широко применяются для распознавания оптически активных лекарственных соединений, например пропранолола [1]. Их преимущество в экспрессности, простоте, меньшей стоимости аппаратуры, высокой чувствительности измерений.

Триптофан – аминокислота, которая является компонентом белков и предшественником ряда биологически активных соединений, широко используется в качестве антидепрессанта. В работе предложен вольтамперометрический сенсор для распознавания энантиомеров триптофана на основе стеклоуглеродного электрода, модифицированного полиариленфталидным [2] композитом, содержащим β -циклодекстрин. Оценены аналитические характеристики предложенного сенсора, установлены оптимальные условия регистрации аналитических сигналов. Для надежного распознавания энантиомеров применены методы хемометрики, в частности МКГ, ПЛС-ДА, и т.д. На графике счетов МГК-моделирования вольтамперограмм наблюдается четкое различие между кластерами энантиомеров триптофана и рацемической смеси. Это позволяет однозначно распознать природу энантиомеров. Объясненная дисперсия по первым двум главным компонентам составляет 91%, что свидетельствует о хорошей специфичности сенсора при распознавании энантиомеров триптофана.

Предложенный сенсор применен для распознавания лекарственных средств, содержащих как энантиомеры триптофана, так и их рацемические смеси.

Литература:

1. Sidel'nikov A.V., Maistrenko V.N., Zil'berg R.A., Yarkaeva Yu.A., and Khamitov E.M. An enantioselective voltammetric sensor for the recognition of propranolol stereoisomers// J. Anal. Chem., Vol. 72, №. 5, 2017. P. 574–580.
2. Zil'berg R.A., Yarkaeva Yu.A., Maksyutova E.I., Sideln'ikov A.V., and Maistrenko V.N. Voltammetric identification of insulin and its analogues using glassy carbon electrodes modified with polyarylenephthalides. // J. Anal. Chem., Vol. 72, №. 4, 2017. P. 402–409.

Работа выполнена при поддержке РФФ: грант № 16-13-10257.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДОКИНГА В АКТИВНЫЙ САЙТ КАППА ОПИАТНОГО РЕЦЕПТОРА

Галан С.Е., Бабкин И.Ю., Хромов Р.Н.

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научный центр «Сигнал», г. Москва, igorbfx@list.ru

В настоящее время известна структура каппа опиатного рецептора, полученная методом рентгеноструктурного анализа [1], в которой рецептор образует комплекс с антагонистом JDTic (PDB идентификатор 4DJH). С целью выявления структур с высокой биологической активностью было проведено молекулярное моделирование методом молекулярной механики с учётом вращения вокруг гибких связей совмещаемых молекул. Для докинга нами была выбрана наиболее активная молекула агониста каппа рецептора метил-4-[(3,4-дихлорфенил)-ацетил]-3-[(1-1,2,3,6-тетрагидропиридин)-метил]-1-пипера-зинкарбоксилат [2]. Докинг лиганда в сайт связывания выполнен с помощью разработанной нами программы с использованием статистической функции для оценки взаимодействия белок/лиганд.

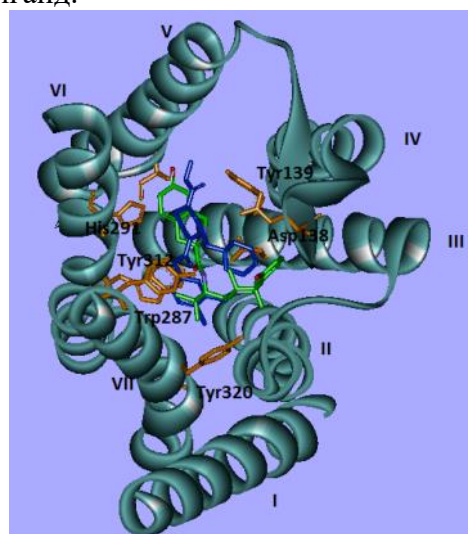
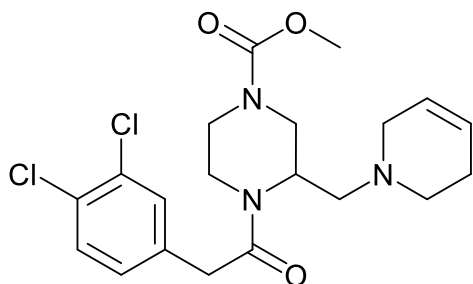


Рисунок 1 – Структурная формула агониста и его положение в активном сайте рецептора.

В результате докинга (см. рисунок 1) в активный сайт рецептора было найдено наиболее вероятное положение исследуемого вещества. Было выявлено, что:

- четвертичный азот образует водородную связь с остатком Asp138 рецептора;
- дихлорфенильная группа располагается в глубине канала рецептора и образует гидрофобные контакты с остатком Trp287;
- в шестом положении дихлорфенильной группы допускается наличие небольшого гидрофобного заместителя;
- метоксикарбонильная группа располагается в белковом окружении таким образом, что замена её на более объёмную приводит к образованию существенных наложений на структуру белка;
- карбонильный кислород метоксикарбонильной группы образует водородную связь с кислородом бокового радикала Tyr139 рецептора;
- возможно введение небольших гидрофобных радикалов в 2,4,5,6 положения тетрагидропиридинового цикла.

Исследования демонстрируют возможность выявления соединений с различным сродством к рецептору и позволяют прогнозировать структуры с выраженной агонистической и антагонистической активностью.

Литература

- 1 Wu, H. et al., Nature 2012, 485, 327–332.
- 2 Naylor, A. et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 2075-2083.

ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ КРЕМНЕЗЕМЫ ДЛЯ РЯДА БИМЕДИЦИНСКИХ НАПРАВЛЕНИЙ

А.А. Гончаренко¹, А.С. Тимин², А.В. Соломонов^{1,3}, Е.В. Румянцев¹

¹*Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo, Russian Federation*

²*RASA center in Tomsk, Tomsk Polytechnic University, Lenin Avenue, 30, Tomsk, Russian Federation*

³*Weizmann Institute of Science, 234 Herzl st., Rehovot, Israel*

Современные исследования содержат множество примеров использования химически модифицированных кремнезёмов в медицине. В частности, гибридные наночастицы оксида кремния широко применяются в области наномедицины, на их основе создано большое разнообразие систем доставки лекарственных препаратов (СДЛП). Это обусловлено высокими значениями удельной площади поверхности мезопористых материалов, низкой токсичностью и возможностью модификации структуры частиц в соответствии с их назначением. Помимо СДЛП, высокие значения адсорбционных емкостей материалов представляют интерес для другой области, а именно разработки эффективных сорбентов для гемодиализа.

В особенности определённую опасность для организма представляет повышенное содержание в крови и тканях живых организмов продукта распада гемоглобина – желчного пигмента билирубина, который частично связывается с альбумином и глюкуроновой кислотой (прямой билирубин), а частично остается в нативной форме (непрямой билирубин). Последний наиболее опасен, так как оказывает общее токсикологическое действие на организм ввиду его преимущественного растворения в липидных структурах клеточных мембран, это обуславливает высокую нейротоксичность данного соединения. Ранее нами была исследована адсорбция билирубина на модифицированных поливинилпирролидоном и альбумином кремнезёмах [1] и доказана эффективность полученных материалов по сравнению с немодифицированными аналогами. В настоящей работе, помимо адсорбции на мезопористых материалах, была осуществлена химическая модификация непрямого билирубина на поверхности частиц. Для реализации этой задачи частицы кремнезёма были допированы молекулами I_2 и ионами Cu^{2+} , что наряду с адсорбцией позволило трансформировать билирубин в его другие более безопасные водорастворимые формы и связать желчный пигмент в комплексы.

В следующей части работы были получены модифицированные материалы в направлении разработки систем доставки лекарственных препаратов. В структуру кремнеземной матрицы были внедрены красители различной природы непосредственно на стадии образования матрицы. В качестве красителей были выбраны неполярные соединения класса BODIPY и полярный индоцианин. Это позволило упростить уже существующие методики, использовать частицы для клеточных исследований, установить их возможность выступать в качестве СДЛП, а также оценить их цитотоксичность.

Получение материалов основано на процессах гидролиза и поликонденсации алкоксисиланов с использованием метода темплатного синтеза. В качестве темплата использована наноэмульсия типа oil-in-water с использованием мицеллообразователя – додецилдиметиламин N-оксида. Процесс синтеза одностадийный, включая модифицирование материала органическими группами и введения в структуру неорганических и органических фрагментов. Удаление темплата из материала проведено промыванием этиловым спиртом, это позволило получить модифицированный материал без разрушения структуры частиц и закрепленных веществ.

1) Timin, A.S., Solomonov, A.V., Musabirov, I.I. et al. J Sol-Gel Sci Technol (2015) 74: 187. doi:10.1007/s10971-014-3595-y

Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации № МК-2124.2017.3 (2017–2018).

ИЗУЧЕНИЕ ФТОРИРОВАНИЯ ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИДИНОВ РЕАГЕНТОМ F-TEDA

А. Ю. Воробьев^{1,2}, С. В. Алиева^{1,2}, М. С. Мамнев^{1,3}, Ю. В. Гатилов¹

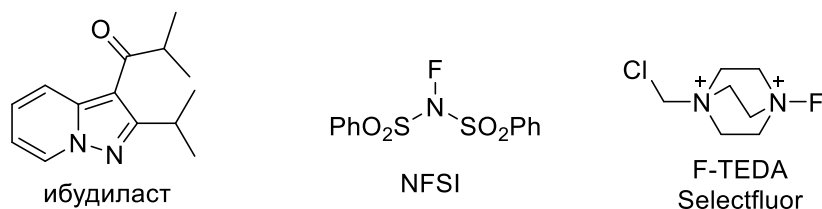
¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

²Новосибирский государственный университет

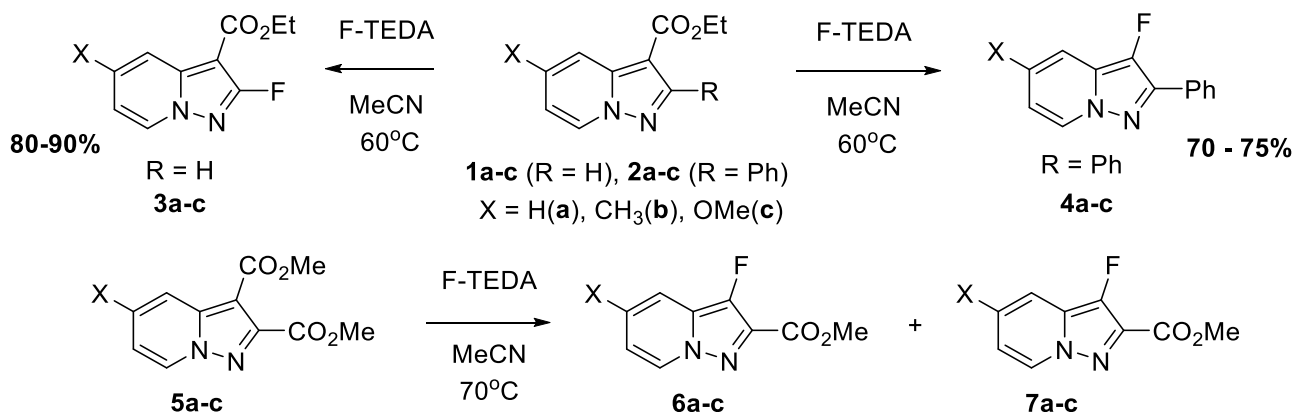
³Новосибирский государственный педагогический университет

E-mail: vor@nioch.nsc.ru

Пиразоло[1,5-а]пиридины в последнее десятилетие привлекли существенное внимание со стороны медикохимического сообщества. Данный гетероциклический остов использовался в дизайне противовирусных, противомаларийных и противотуберкулезных препаратов, а также в разработке ингибиторов F1Xa, P13K, EGFR, PDE и лигандов дофаминовых рецепторов. Ибудиласт (Ibudilast), являющийся неселективным ингибитором фосфодиэстераз PDE 3,4, уже более 25 лет присутствует на рынке Японии и используется как противоастматическое и противовоспалительно средство. Фторорганические соединения имеют огромное значение для медицинской химии. Примерно 25% веществ, фигурирующих в дизайне лекарств, содержат в своем составе атомы фтора. Проведенное нами моделирование методом молекулярного докинга показало, что введение атомов фтора в пиридиновое кольцо препарата ибудиласт может привести к увеличению сродства различных подтипов фосфодиэстераз PDE 3,4 к препарату. Одним из перспективных методов введения атомов фтора в ароматические и гетероароматические соединения является реакция электрофильного фторирования N-F реагентами. Целью нашей работы являлось изучение фторирования пиразоло[1,5-а]пиридинов N-F реагентами.



В качестве модельных соединений были выбраны пиразолопиридины **1a-c**, **2a-c** и **5a-c**. N-фторбензолсульфонимид (NFSI) оказался неактивен с данными субстратами. Использование же F-TEDA в случае с субстратами **1a-c** приводит к 2-фторпиразолопиридинам **3a-c** с хорошими выходами. В случае 2-замещенных пиразолопиридинов **2a-c** происходило замещение группы CO₂Et на атомы фтора с образованием продуктов **4a-c** также с хорошими выходами.



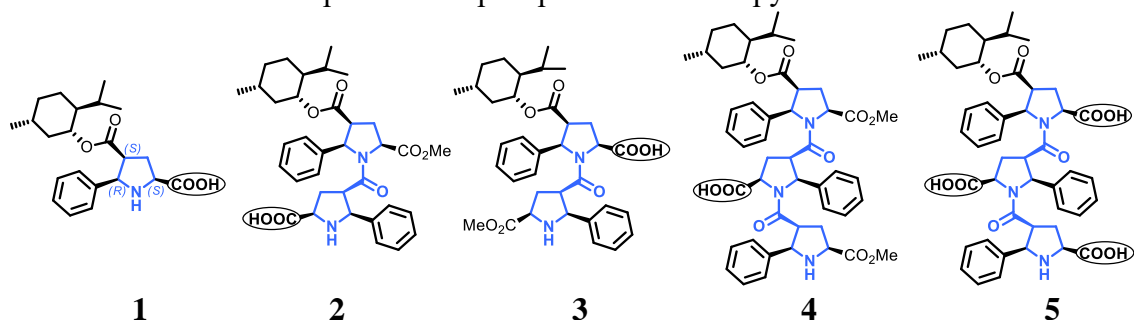
В случае наличия двух карбоксильных групп в пиразольном фрагменте, соединения **5a-c**, фторирование происходит не селективно с образованием продуктов **6a-c** и **7a-c** с примерно одинаковым содержанием. Интересно, что введение донорных групп в пиридиновый фрагмент, не приводит к его фторированию. Строение продуктов реакций доказано с помощью ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F, а также РСА.

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ КАТАЛИЗ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ КИСЛОТАМИ БРЁНСТЕДА НА ОСНОВЕ БЕТА-ПЕПТИДНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО КАРКАСА

П.М. Иванцова, К.В. Кудрявцев

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет,
119991, Москва, Ленинские горы, 1, строение 3
e-mail: polina_ivanz@mail.ru

Новые энантимерно чистые кислоты Брёнстеда **1-5** на основе бета-пептидного молекулярного каркаса получены с использованием похода циклоприсоединительной олигомеризации и *L*-ментола в качестве хирального вспомогательного элемента [1]. В структуре соединений **1-5** каталитически активные карбоксильные группы находятся в различном объёмном асимметрическом пространственном окружении.



Синтезированные кислоты **1-5** были протестированы в качестве органокатализаторов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения *N*-замещенных малеимидов **6** и азометиновых илидов, генерируемых из иминового эфира **7** под действием указанных катализаторов (Табл. 1).

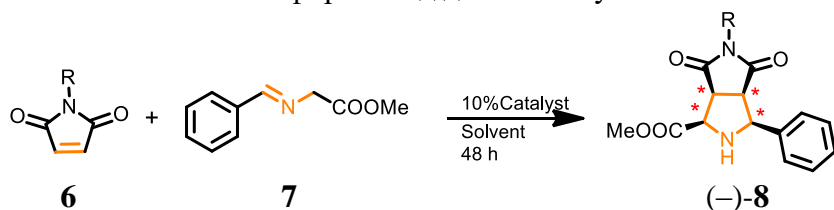


Таблица 1.

Кислота	pK _a , Персепта [®]	Продукт (-)- 8	Выход, %	ee, %
1	1.96	R=Me	42 (DCM); 54 (THF)	–
2	2.04	R=Me R=Ph	54 (DCM, –20 °C) 47 (PhCH ₃ , –20 °C)	7 10
3	3.02	R=Me R=Ph	51 (THF) 56 (PhCH ₃) 44 (THF, –20 °C)	9 16 15
4	3.10	R=Me	61 (DCM) 43 (THF)	1 ((+)- 8) –
5	2.04, 3.11, 3.16	R=Ph	44 (DCM); 44 (THF)	–

Все кислоты **1-5** катализируют образование циклоаддукта **8**, однако соединения **1, 4** и **5** не вызывают асимметрической индукции. Димерные кислоты **2** и **3** позволяют получить циклоаддукт (-)-**8** с 7-10% и 9-16% энантиомерным избытком соответственно.

Литература

1. K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova et al. *Organic Letters* **2015**, *17*, 6178.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-33-00574_мол_а).

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ КД-СПЕКТРОСКОПИИ ГАЛОГЕН-ЗАМЕЩЕННЫХ БЕТА-ПРОЛИНОВЫХ ОЛИГОПЕПТИДОВ

П.М. Иванцова, А.А. Курсанова, Ю.А. Андреева, К.В. Кудрявцев

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, химический факультет,
119991, Москва, Ленинские горы, 1, строение 3

e-mail: polina_ivanz@mail.ru

Пара-, мета-, орто-ряды галоген-замещенных нерацемических стереорегулярных олигомеров **a-c** на основе 5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновой кислоты были синтезированы с использованием метода *циклоприсоединительной олигомеризации* [1]. Конформационное поведение молекул **1a-c** – **4a-c** в растворе MeOH при концентрациях 40-100 μM было изучено методом КД-спектроскопии (Рисунки 1–3).

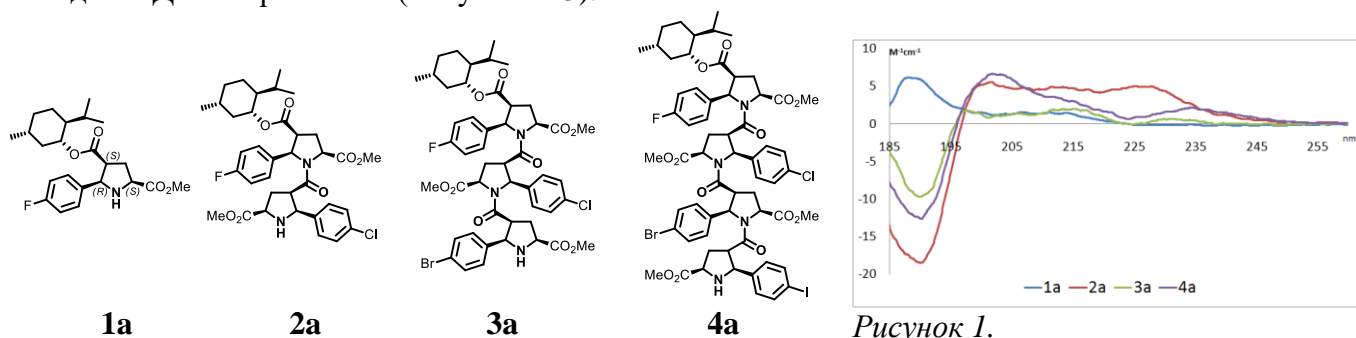


Рисунок 1.

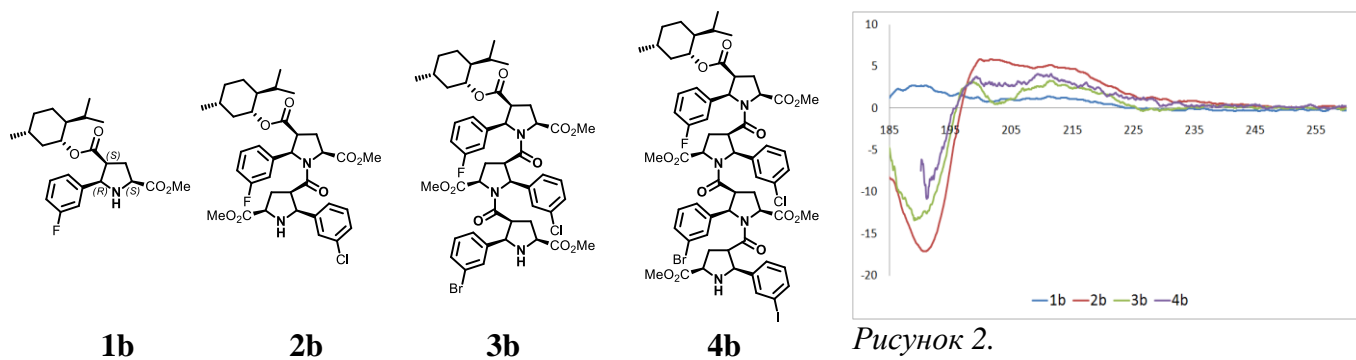


Рисунок 2.

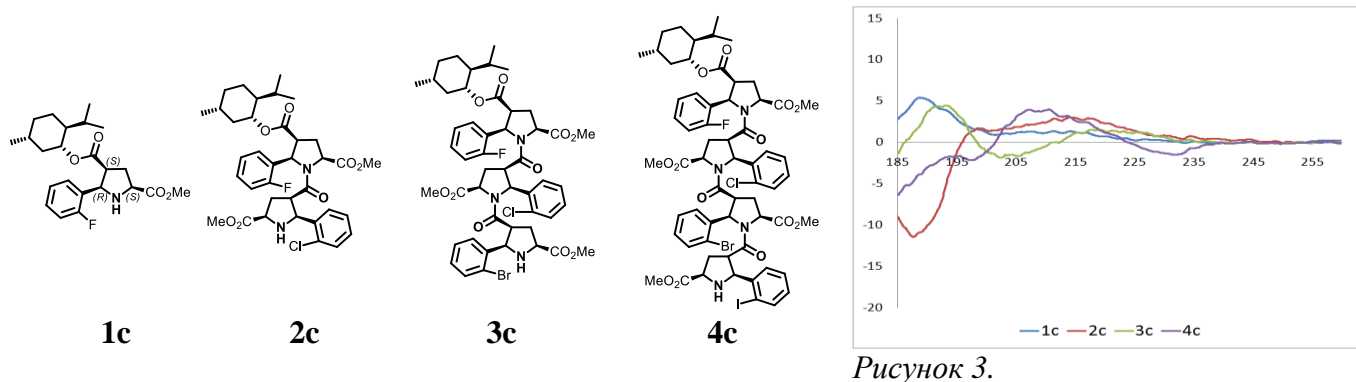


Рисунок 3.

Интенсивность КД-сигнала и форма линии спектров для соответствующих рядов мономеров **1a-c**, димеров **2a-c**, тримеров **3a,b** и тетрамеров **4a,b** отличаются незначительно, а так же подобны данным КД, опубликованным ранее [1]. Спектры КД для *орто*-тримера **3c** и *орто*-тетрамера **4c** не обладают характерным для *мета*- и *пара*-аналогов отрицательным максимумом при ~ 190 нм, что, возможно, связано с влиянием объемных (Br, I) *орто*-заместителей на *E/Z*-конфигурацию бета-пептидных связей в соответствующих молекулах.

Литература

1. K. V. Kudryavtsev, P. M. Ivantcova et al. *Organic Letters* **2015**, *17*, 6178.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 16-33-00574_мол_а).

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ТИОМОЧЕВИН АДАМАНТАНОВОГО РЯДА – ИНГИБИТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ sEH

Г. М. Бутов, В. В. Бурмистров, Д. А. Питушкин

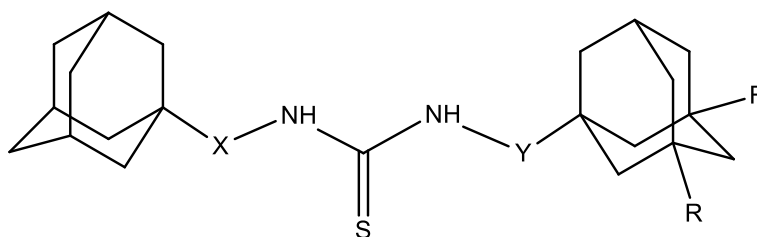
Волжский политехнический институт (филиал)

Волгоградского государственного технического университета,

404121, г. Волжский Волгоградской обл., ул. Энгельса, 42а. butov@volpi.ru

Производные тиомочевин являются универсальными строительными блоками для синтеза разнообразных гетероциклических соединений и обладают широким спектром биологически активных свойств: противомикробным, противотуберкулезным, противомаларийным, анальгетическим, анти-ВИЧ активностью. Известные тиомочевин, получаемые на основе 1-адамантилизотиоцианата, проявляют не высокую активность при ингибировании растворимой эпоксидгидролазы (sEH), которая является перспективной мишенью в терапии гипертонии, воспалений, болевых состояний, астмы, почечной недостаточности, болезни Паркинсона, Альцгеймера и онкологических заболеваний.

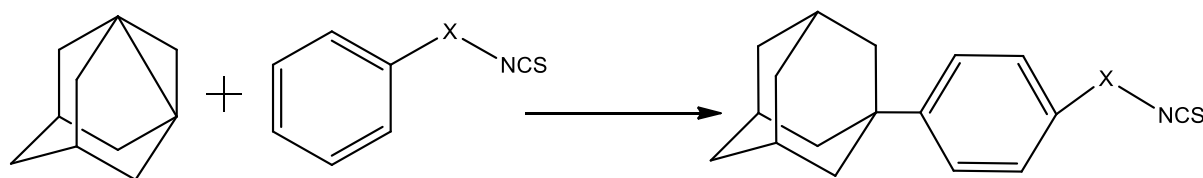
Нами предложен новый дизайн ингибиторов sEH из класса тиомочевин. В частности, предложено ввести заместители *R* в адамантильную группу, а также спейсеры *X* и *Y* между тиомочевинной группой и адамантильными радикалами.



где *X* = “-”, *Y* = “-”, *R* = H (**1**); *X* = “-”, *Y* = -CH₂-, *R* = H (**2**); *X* = “-”, *Y* = C₆H₄, *R* = H (**3**); *X* = “-”, *Y* = “-”, *R* = CH₃ (**4**); *X* = C₆H₄, *Y* = -CH₂-CH₂-, *R* = H (**5**); *X* = C₆H₄, *Y* = -CH(CH₃)-, *R* = H (**6**); *X* = C₆H₄, *Y* = “-”, *R* = H (**7**).

Активность синтезированных соединений в отношении sEH (концентрация 50% ингибирования - IC₅₀) была исследована с помощью кинетического метода на флуоресцентном субстрате. Полученные тиомочевин имели значения IC₅₀ менее 10 нмоль/л, что значительно превосходит IC₅₀ существующих аналогов.

Для синтеза тиомочевин **5-7** с ароматическим спейсером разработан метод синтеза прекурсоров – [4-(адамант-1-ил)арил]тиоизоцианатов по реакции ароматических изотиоцианатов с 1,3-дегидроадамантаном:



где *X* = “-” (**8**); *X* = CH₂ (**9**); *X* = CH₂-CH₂ (**10**).

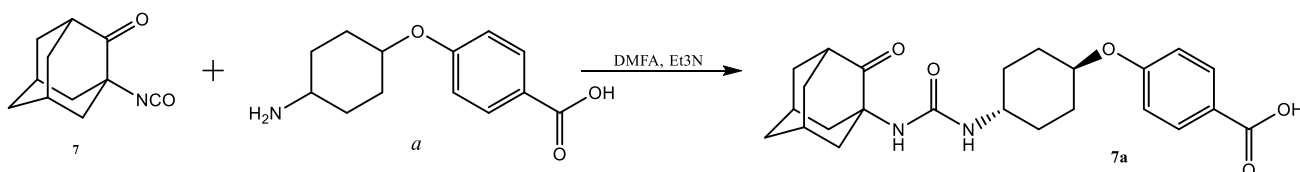
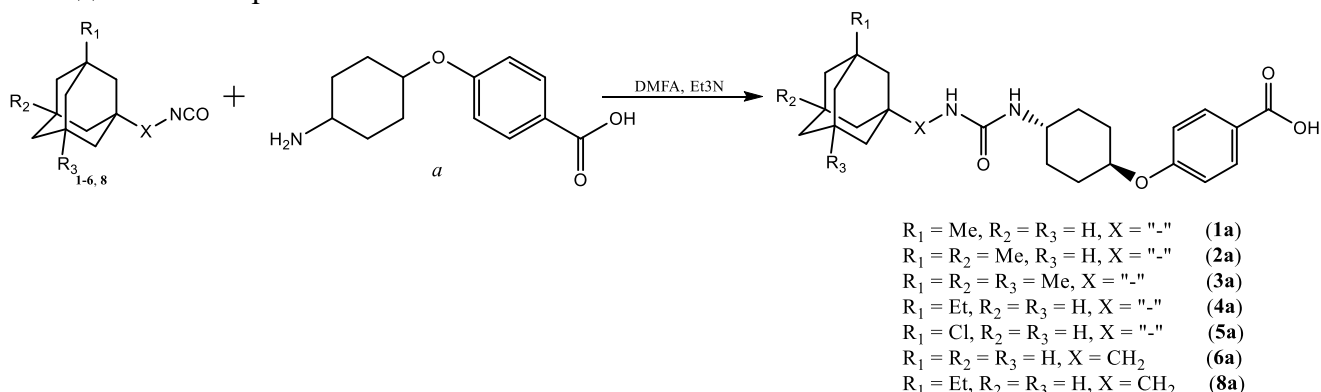
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (Грант №16-33-00172 (мол_а)).

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 4-[[4-[3-(R-АДАМАНТ-1-ИЛ)УРЕИДО]-ЦИКЛОГЕКСИЛ]ОКСИ]БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ – МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННЫХ ИНГИБИТОРОВ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ ЧЕЛОВЕКА sEH

Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Данилов Д.В.

Волжский политехнический институт (филиал)
Волгоградского государственного технического университета,
404121, г. Волжский Волгоградской обл., ул. Энгельса, 42а. butov@volpi.ru

Синтез 1,3-дизамещенных мочевинок **1a–8a** осуществляли из соответствующих изоцианатов и 4-[(4-аминоциклогексил)окси]бензойной кислоты в ДМФА в течение 8-12 часов. Выходы ингибиторов **1a–8a** составляли 90-95%.



Исследование ингибирующей активности **1a–8a** отношении растворимой эпоксидгидролазы sEH показало их высокую активность ($IC_{50}=0,5-4,5$ нмоль/л).

Анализ температур плавления ингибиторов **1a–6a** показал, что введение одной и двух метильных групп (**1a, 2a**) приводит к снижению температуры плавления ингибитора на ~ 12 и ~20 °С соответственно, по сравнению с незамещенным аналогом. Введение этильной группы (**4a**) приводит к еще большему эффекту, температура снижается на 32°С. Однако наличие трех метильных групп, приводит к обратному эффекту. Наибольшее снижение температуры плавления (~70 °С) происходит при введении атома хлора (**5a**), что, ранее наблюдалось для симметричных мочевинок.

Исследование растворимости ингибиторов **1a–8a** в воде показало, что наличие алкильных групп незначительно влияет на их растворимость по сравнению с аналогом. Существенное увеличение растворимости ингибитора (~ в 3 раза) происходит при введении в структуру метиленового спейсера X (**6a**), а также 2-оксоадамантильной группы (в 6 раз, **7a**), что в сочетании с высокой активностью, делает ингибитор **7a** перспективным в дальнейших исследованиях.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ – Регионы (Грант № 16-43-340116, р_а) и Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания на 2017-2019 гг. (проект 4.7491.2017/БЧ) на оборудовании, приобретенном по Программе стратегического развития ВолГТУ на 2012-2016 гг.

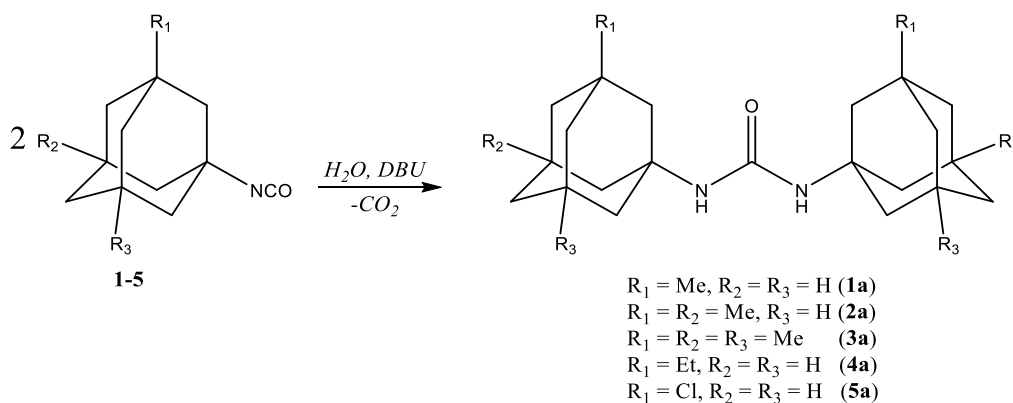
СИНТЕЗ И ИНГИБИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ СИММЕТРИЧНЫХ 1,3-ДИ(*R*-АДАМАНТ-1-ИЛ)МОЧЕВИН

Бутов Г.М., Бурмистров В.В., Дьяченко В.С.

Волжский политехнический институт (филиал)
Волгоградского государственного технического университета,
404121, г. Волжский Волгоградской обл., ул. Энгельса, 42а. butov@volpi.ru

Несмотря на то, что к настоящему времени сформировались некоторые представления о механизме ингибирования С-терминального эпексидгидролазного домена, однако эти механизмы до сих пор являются полностью не доказанными. Исследуемые ранее ингибиторы содержали первичные фармакофорные группы, предельные размеры которых определялись размером адамантильной группы (рис. А). Молекулы с первичным фармакофором больших размеров не исследовались, и сведения о комплементарности таких ингибиторов и его центра связывания на молекуле фермента не установлены. Таким образом, исследование ингибирования растворимой эпексидгидролазы новыми структурными типами ингибиторов, способных достоверно описать работу фермента при ингибировании, является важной исследовательской задачей. В этой связи, синтезированы симметричные мишень-ориентированные ингибиторы sEH, содержащие алкильные заместители в адамантильной группе, а также атом хлора.

Широко используемым методом получения адамантилсодержащих 1,3-дизамещенных мочеви́н является двухкомпонентная реакция изоцианатов с аминами. Для синтеза симметричных мочеви́н следует использовать изоцианаты и амины, содержащие идентичные по строению адамантильные группы. Это условие осложняет синтез, так для этого требуются дорогостоящие реагенты. Нами для синтеза мочеви́н **1a-5a** осуществлена реакция *R*-адамант-1-илизоцианатов в среде водного ТГФ и диазабициклоундецена (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, DBU) в течение 8 ч. В качестве реагента использовали 3-метил- (**1**), 3,5-диметил- (**2**), 3,5,7-триметил- (**3**), 3-этил- (**4**) и 3-хлор- (**5**) 1-изоцианатоадамантаны. Данная реакция является удобной, т.к. исключается использование второго реагента – соответствующего амина.



Выходы симметричных мочеви́н **1a-5a** составляли 91-96%. Состав и строение мочеви́н **1a-5a** подтверждены методами масс-спектрометрии, ¹H ЯМР спектроскопии, элементарным анализом. Исследование ингибирующей активности **1a-5a** в отношении растворимой эпексидгидролазы sEH показало их высокую активность (IC₅₀=0,5-4,0 нмоль/л). Установлено влияние строения ингибитора на их температуру плавления и растворимость в воде.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ – Регионы (Грант № 16-43-340116, р_а) и Минобрнауки РФ в рамках базовой части государственного задания на 2017-2019 гг. (проект 4.7491.2017/БЧ) на оборудовании, приобретенном по Программе стратегического развития ВолгГТУ на 2012-2016 гг.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2017	Страница
Абзианидзе Виктория Вадимовна	34, 78, 79 , 98
Андреева Юлия Александровна	133
Атрошенко Денис Леонидович	4 , 38, 68
Бабкин Игорь Юрьевич	80, 129
Баталин Сергей Дмитриевич	81
Белов Павел Павлович	52, 82 , 110
Берберова Надежда Титовна	5 , 50, 75, 115, 116
Березин Дмитрий Борисович	6, 83
Бредихин Александр Александрович	84, 85
Бредихина Земфира Азальевна	85
Бутов Геннадий Михайлович	7, 134, 135, 136
Валиуллина Зулейха Рахимьяновна	8 , 113
Возняк Алена Игоревна	88
Волкова Татьяна Валентиновна	9
Волкова Юлия Алексеевна	10
Волошина Александра Дмитриевна	11, 86
Воробьев Алексей Юрьевич	131
Выштакалюк Александра Борисовна	12 , 23, 126
Гладышев Павел Павлович	13 , 69
Гончаренко Александр Александрович	130
Грачева Юлия Александровна	14 , 71
Громько Александр Викторович	15 , 108
Демина Ольга Викторовна	16, 87
Денисов Михаил Сергеевич	17
Дугин Сергей Николаевич	52, 82, 110
Дьяконов Владимир Анатольевич	18
Егоров Антон Сергеевич	88
Зайцев Владимир Петрович	89 , 106, 123
Зарубина София Александровна	19 , 68
Зашихина Наталья Николаевна	20 , 29, 40, 90
Зильберг Руфина Алексеевна	21 , 42, 91 , 127, 128
Зинатуллина Карина Марсовна	22
Зобов Владимир Васильевич	11, 23 , 86
Золотцев Владимир Александрович	24 , 32
Зорина Анна Вячеславовна	92 , 119
Ибрагимова Лилия Фанилевна	25
Иванова Алла Владимировна	93 , 95
Иванцова Полина Михайловна	132, 133
Кадуцкий Алексей Петрович	94
Касаикина Ольга Тарасовна	22, 26 , 57
Кирсанова Анна Анатольевна	133

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2017	Страница
Климочкин Юрий Николаевич	27
Ковалева Ксения Сергеевна	28
Козицина Алиса Николаевна	93, 95
Коновалова Надежда Валерьевна	96
Коржикова-Влах Евгения Георгиевна	20, 29, 40, 90
Коржиков-Влах Виктор Александрович	30, 114
Королев Дмитрий Владимирович	97
Коршун Владимир Аркадьевич	31, 70
Костин Владимир Анатольевич	24, 32
Красавин Михаил Юрьевич	33
Криворотов Денис Викторович	34, 79, 98
Круглик Александр Сергеевич	99
Кудрявцев Константин Викторович	35, 132, 133
Кутасевич Антон Викторович	36
Кучин Александр Васильевич	37, 60
Левашов Павел Андреевич	38
Левашова Анна Игоревна	39, 100
Левит Мария Леонидовна	29, 40
Логинова Евгения Сергеевна	41
Лунева Анастасия Сергеевна	58, 101
Лысенко Иван Леонидович	102
Майстренко Валерий Николаевич	21, 42, 127, 128
Макаров Сергей Васильевич	43
Максименко Александр Васильевич	44
Малышева Анна Олеговна	103
Маркачева Кристина Евгеньевна	104
Маслова Ольга Васильевна	45
Морозов Алексей Сергеевич	105
Морозова Виталия Сергеевна	46, 100
Нагорнов Роман Сергеевич	47
Надилова Марьяна Албертовна	106
Овчинникова Ирина Георгиевна	48
Ольхович Марина Васильевна	49, 125
Осипов Александр Леонидович	107, 122
Осипов Василий Николаевич	108
Осипова Виктория Павловна	50
Остроглядов Евгений Сергеевич	109
Панина Екатерина Михайловна	51
Пасько Владимир Игоревич	52, 110
Первощикова Ксения Андреевна	53
Петров Михаил Львович	54
Плотников Марк Борисович	55, 111
Плотникова Татьяна Макаровна	111

Фамилия, имя, отчество участника МОБИ-ХимФарма2017	Страница
Поддубная Мария Игоревна	112
Попова Елена Викторовна	56
Потапова Наталья Владимировна	57
Пучков Павел Анатольевич	58, 101, 104
Рогожин Евгений Александрович	59, 70
Рубцова Светлана Альбертовна	60
Санина Наталия Алексеевна	61
Селезнева Наталья Казимировна	8, 113
Синицына Екатерина Сергеевна	114
Скорняков Юрий Владимирович	62
Смолянинов Иван Владимирович	5, 115, 116
Смолянинова Сюзанна Азеровна	115, 116
Снегур Любовь Владимировна	63
Станкевич Ксения Сергеевна	117
Степашкина Анастасия Владимировна	68, 118
Столповская Надежда Владимировна	92, 119
Сухоруков Алексей Юрьевич	64
Таранченко Виктор Фёдорович	120
Тевяшова Анна Николаевна	65
Тимин Александр Сергеевич	66, 130
Титов Александр Анатольевич	121
Тишков Владимир Иванович	4, 19, 38, 67, 68, 118
Трушина Вероника Павловна	107, 122
Туманов Юрий Васильевич	13, 69
Тюрин Антон Павлович	70
Тюрин Владимир Юрьевич	71
Федоров Владимир Егорович	15, 108
Федорова Ольга Васильевна	48, 72
Фирдавси Ануша	106
Фомина Лика Ревазовна	123
Хайруллина Вероника Радиевна	73
Ханина Миниса Абдуллаевна	74
Хлебников Андрей Иванович	55, 117, 124
Шарапова Анжелика Валерьевна	49, 125
Шашин Михаил Сергеевич	126
Шинкарь Елена Владимировна	5, 75
Шмендель Елена Васильевна	58, 76
Яркаева Юлия Анатольевна	21, 127, 128

Третий Междисциплинарный Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике – МОБИ-ХимФарма2017 проводится в период 28.05.2017–31.05.2017 кафедрой медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова. Соорганизатором МОБИ-ХимФарма2017 выступает Бюро медицинской и фармацевтической информации "РИХТ".

Основные задачи Симпозиума: обсуждение актуальных проблем современной медицинской химии и разработки лекарств; привлечение профессионалов из областей органической и биологической химии для участия в реализации drug discovery проектов; формирование молодого поколения исследователей в области медицинской химии в Российской Федерации; установление устойчивых кооперационных связей между представителями научного сообщества и фармацевтического бизнеса. Организация и проведение МОБИ-ХимФарма2017 поддержаны Российским Фондом Фундаментальных Исследований (РФФИ), проект № 17-03-20185_Г.

Официальными спонсорами проведения МОБИ-ХимФарма2017 являются Группа компаний ПРОБИОТЕК (www.probiotech.ru) и компания Реаторг (www.reatorg.ru).

Президент МОБИ-ХимФарма2017 – академик РАН, профессор, д.х.н.

Зефилов Николай Серафимович

 (химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова).

Председатель Организационного комитета МОБИ-ХимФарма2017 – доцент, к.х.н. Кудрявцев Константин Викторович (kudr@med.chem.msu.ru, химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова).

Адрес сайта Симпозиума в сети Интернет www.mobi-chem.org .