

Kazan 2021

III школа-конференция для молодых ученых
**«Супрамолекулярные стратегии в химии,
биологии и медицине: фундаментальные
проблемы и перспективы»
(с международным участием)**

в рамках проекта РФФ 19-73-30012

Казань,
25-28 октября 2021 г.

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

УДК 544.77:544.022.5

ББК 24.6:24.58

Ш67

Ш67 III Школа-конференция для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием) (Казань, 2021): тезисы докладов. – Казань: ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, 2021. – 152 с.

ISBN 978-5-9500371-6-0

В сборнике представлены тезисы докладов III Школы-конференции для молодых ученых «Супрамолекулярные стратегии в химии, биологии и медицине: фундаментальные проблемы и перспективы» (с международным участием), проходившей в Казани с 25 по 28 октября 2021.

Конференция проводилась при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-73-30012.

Издательство «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».
420088, Казань, ул. Арбузова, 8.

ISBN 978-5-9500371-6-0

© ИОФХ им. А.Е. Арбузова – ОСП ФИЦ КазНЦ РАН, 2021

© Макет, оформление Бурилов О.А., 2021

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Российская академия наук
Российский научный фонд
Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
Республиканское химическое общество им. Д.И. Менделеева

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

Синяшин О.Г., академик РАН (Россия) - председатель
Захарова Л.Я., профессор (Россия) - ученый секретарь
Бойнович Л.Б., академик РАН (Россия)
Горбунова Ю.Г., член-корр. РАН (Россия)
Евтюгин Г.А., профессор (Россия)
Егоров М.П., академик РАН (Россия)
Карасик А.А., профессор (Россия)
Койфман О.И., член-корр. РАН (Россия)
Музафаров А.М., академик РАН (Россия)
Khazipov R.N., professor (France)
Khutoryanskiy V.V., professor (United Kingdom)
Носков Б.А., профессор (Россия)
Sukhorukov G.B., professor (United Kingdom)

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Захарова Л.Я., д.х.н. (Казань) - председатель
Кузнецова Д.А., к.х.н. (Казань) - ученый секретарь
Миргородская А.Б., к.х.н. (Казань) - ученый секретарь
Васильева Л.А. (Казань)
Васильева Э.А., к.х.н. (Казань)
Гаврилова Е.Л., д.х.н. (Казань)
Гайнанова Г.А., к.х.н. (Казань)
Ибрагимова А.Р., к.х.н. (Казань)
Иванова Н.И. (Казань)
Карасик А.И. (Казань)
Кашапов Р.Р., к.х.н. (Казань)
Кашапова Н.Е., к.х.н. (Казань)
Кузнецов Д.М., к.х.н. (Казань)
Кушназарова Р.А. (Казань)
Никонова В.Ю. (Казань)
Павлов Р.В. (Казань)
Петров К.А., к.б.н. (Казань)
Тырышкина А.А., к.т.н. (Казань)



ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

POLYELECTROLYTE COMPLEXES BASED ON SUPRAMOLECULAR STRUCTURES BEARING IONIC GROUPS IN ELECTROCHEMICAL SENSORS AND BIOSENSORS: STRATEGIES AND ACHIEVEMENTS

Evtugyn G.A., Padnya P.L., Stoikov I.I.

*A. M. Butlerov' Chemistry Institute of Kazan Federal University,
420008 Kazan, Kremlevskaya Street, 18, Russian Federation*

There is an urgent need in development of new recognition systems based on self-assembling of multifunctional building blocks as a platform for electrochemical sensors and biosensors. Macrocyclic platforms on the thiacalixarene and pillararene core offer unique opportunities for design of such materials due to easy functionalization of the substituents, pre-organized steric structure, rather simple introduction of functions involved in the recognition of various biomolecules and tuning many properties important for sensing, e.g., hydrophobicity, self-aggregation abilities, redox properties, charge separation, etc. In this report, the formation of polyelectrolyte complexes including derivatives of thiacalix[4]arene and pillar[5]arene bearing anionic (carboxylic) and cationic (primary amino and quaternary ammonia) groups has been considered from the point of view of electrochemistry and assembling of electrochemical sensors and DNA-sensors. It was shown that variation of the macrocycle structures allows making electrochemical sensors and biosensors for selective binding of DNA and detection of specific DNA interactions with predictable characteristics.

The formation of the polyelectrolyte complexes was performed by consecutive treatment of the electrode with oppositely charged molecules containing carboxylic and cationic groups followed by washing each layer with electrolyte solution for removal of unbound molecules. Consecutive increase in the surface thickness was monitored using surface plasmon resonance measurement, cyclic voltammetry and electrochemical impedance spectroscopy. Two types of the polyelectrolyte complexes have been considered to establish the role of steric and electrostatic factors in the complex formation and its properties in the assembly of electrochemical sensors and biosensors. In first case, carboxylic derivatives of pillar[5]arene were deposited onto the polyphenazine dye layer formed by electropolymerization and then covered with DNA, both nature and damaged by reactive oxygen species or thermal denatured. The reactions with DNA were recorded by the own redox activity of the underlying polymer layer and by the signals of low-molecular redox active species interacting with DNA. The DNA sensors developed showed high sensitivity toward DNA intercalators used as antitumor drugs. In the second type of systems considered, dendrimer like derivatives of thiacalix[4]arene have been introduced in the polyelectrolyte complexes with negatively charged layers of carbon nanomaterials (carboxylated carbon nanotubes, carbon black). The reaction with DNA resulted in regular changes of the charge transfer parameters monitored with the redox probes different in charge (ferricyanide ions, methylene green and hydroquinone). Besides, specific interactions with DNA were sensitive to the location of the redox probes adsorbed on the DNA helix and aggregation of the macrocyclic compounds. The influence of the configuration of thiacalixarenes differently substituted with amino and ammonia groups has been shown and applied for distinguishing DNA interactions within the polyelectrolyte complex.

Financial support of Russian Science Foundation (grant No 21-73-20067) is gratefully acknowledged.

MULTIFUNCTIONAL MICRO- AND NANOENCAPSULATION APPROACHES WITH REMOTE CONTROLLED DELIVERY AND RELEASE PROPERTIES

Gleb B. Sukhorukov

School of engineering and Materials Science, Queen Mary University of London, London, United Kingdom, Mile End Rd, Bethnal Green, London E1 4NS
Skolkovo Institute of Science and Technologies, 121205, Moscow, Russia
g.sukhorukov@qmul.ac.uk

One of the challenges in the (bio)-nanotechnology field is development of micro or nano-sized delivery systems comprising different functionalities. These systems should be able to ship and to carry bioactive substances to pre-defined site and unload it in designed time and place predominantly with remote physical signalling. Layer-by-layer assembled capsules have been intensively studied in recent years owing to their ability to encapsulate a wide range of chemicals from complex biomacromolecules to small water soluble compounds, for their permeability to be modified and their responsiveness to different factors and functionalities to be tailored in one capsule entity. Current research leads to the fabrication of carriers with remote guiding and activation by optical, magnetic and ultrasound addressing, what envisages unique applications as multifunctional biomaterials, including intracellular entering and in-vivo delivery with remote controlled release of micropackaged (bio)-chemicals. Release and encapsulation of materials by light and/or ultrasound and their navigation with magnetic field is a particularly interesting topic for chemical and biomedical applications. Microcapsules display a broad spectrum of qualities over other existing microdelivery systems such as high stability, longevity, versatile construction and geometry of micropackaging and a variety of methods to retain and release the substances.

The talk highlights recent advances in polyelectrolyte multilayers relevant to in vivo delivery of capsule to side of interest by magnetic field as well as make the cells magnetic upon their uptake by various cells lines. Another particular attention in areas of polyelectrolyte multilayers is given on formation of defined microstructures on patterned surfaces. Polyelectrolyte multilayers can be deposition onto widely used PDMS stamps forming, so called, microchamber arrays enabled to accommodate various biologically active molecules. These chambers can be sealed over with another thin made of polymeric layers and resulted structure is pulled off to form free standing microchambers. Entrapment of water soluble molecules into sealed chambers is performed by depositing hydrophobic layer polylactic acid on the top of multilayers and water soluble molecule make precipitate inside wells upon drying. Sealing results on formation of microsized air-bubble what can keep water soluble molecules inside the chamber until it released upon remote signalling via ultrasound or light. The perspectives of biomedical application of remote activation and microchambers and capsule delivery and microchamber activation are discussed.

АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В МИТОХОНДРИИ И БАКТЕРИИ С ПОМОЩЬЮ ТРИФЕНИЛ- И ТРИАЛКИЛ-ФОСФОНИЕВЫХ КАТИОНОВ

Антоненко Ю.Н.¹, Коршунова Г.А.¹, Кирсанов Р.С.¹, Котова Е.А.¹, Рокицкая Т.И.¹

¹Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
antonen@belozersky.msu.ru

Проницаемость биологически-активных веществ (БАВ) через мембраны клеток во многом определяет глубину их воздействия на метаболизм. Присоединение липофильных проникающих катионов, например, трифенилфосфония или родамина, позволяет накапливать БАВ в митохондриях клетки, тем самым осуществляя их адресную доставку. Поскольку многие патологии связаны с изменением метаболизма митохондрий, то появилось даже такое понятие как митохондриальная медицина. Полученные таким образом митохондриально-направленные производные таких соединений как пластохинон, убихинон, витамин Е, ресвератрол и ряда других получили широкое распространение не только в исследованиях роли митохондрий в различных физиологических процессах, но и как терапевтические средства [1,2]. Оказалось, что помимо антиоксидантных свойств, эти производные проявляют разобщающее действие на окислительное фосфорилирование, вызывая стимуляцию дыхания и падение мембранного потенциала митохондрий. Выяснилось, что частичное разобщение митохондрий не только может быть нетоксичным для организма, но при патологиях, связанных с окислительным стрессом, даже оказывает защитный эффект [3]. Наиболее вероятный механизм разобщающего действия SkQ1 (производного пластохинона и трифенилфосфония, соединенных через декановый линкер) сводится к его способности взаимодействовать с эндогенными жирными кислотами, что облегчает диффузию анионов жирных кислот через мембрану митохондрий [4]. Поскольку протонированные формы жирных кислот легко проникают через мембрану, такое взаимодействие позволяет осуществлять перенос протона, как и в случае обычных протонофоров, таких как 2,4-динитрофенол. В докладе будут рассмотрены изменения функциональных свойств БАВ, обусловленные присоединением катиона трифенилфосфония. В заключительной части доклада будет проанализировано влияние введения различных заместителей в фенильные группы [5], а также замены фенильных групп на циклогексильные [6] или алкильные [6-8] на способность четвертичных фосфониевых катионов проникать через липидные мембраны и накапливаться в митохондриях.

1. Skulachev, V.P. et al., BBA - Bioenergetics 1797 (2010) 878-889.
2. Murphy, M.P. and Smith, R.A., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 47 (2007) 629-656.
3. Cunha, F.M., et al., Curr. Drug Targets 12 (2011) 783-789.
4. Severin, F.F. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 107 (2010) 663-668.
5. Rokitskaya T.I. et al., Phys. Chem. Chem. Phys. 21 (2019) 23355-23363.
6. Rokitskaya T.I., et al., BBA – Biomembranes 1863 (2021) 183483.
7. Rokitskaya T.I. et al. Bioconjug. Chem. 30 (2019) 2435-2443
8. Terekhova N.V. et al., ACS Omega 6 (2021) 20676-20685.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 21-14-00062.

БИСПИДИНЫ КАК НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОСНОВНОЙ ВИРУСНОЙ ПРОТЕАЗЫ SARS-COV-2: ДИЗАЙН МОЛЕКУЛ НА ОСНОВАНИИ ДОКИНГА И РЕЗУЛЬТАТЫ *IN VITRO* ЭКСПЕРИМЕНТОВ

Яровая О.И.,¹ Баев Д.С.,¹ Щербаков Д.Н.,^{2,3} Калинин М.А.,⁴ Вацадзе С.З.⁴

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

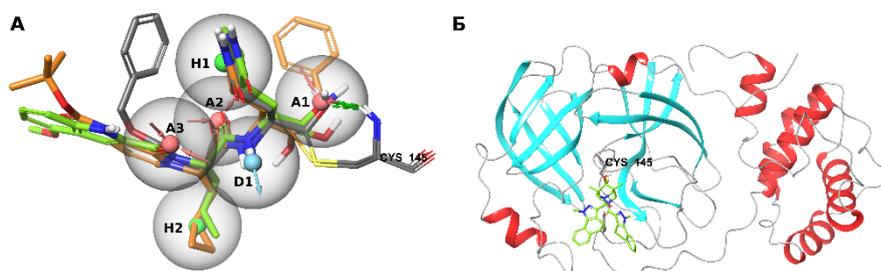
² ФБУН ГЦН ВБ «Вектор», Новосибирская обл., Кольцово

³ Алтайский государственный университет, Барнаул

⁴ Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, Ленинский пр., 47

Впервые производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана (биспидина) предложены как потенциальные ингибиторы основной вирусной протеазы SARS-CoV-2 (M_{pro} или 3CL). На основании созданной фармакофорной модели взаимодействия известных ингибиторов и активного сайта протеазы (Рисунок А) смоделирована группа соединений, которая была синтезирована и испытана на активность в отношении 3CL. Был выполнен молекулярный докинг полученных молекул с целью поиска структур, способных эффективно встраиваться в активный сайт основной протеазы с помощью нековалентных взаимодействий, а также образующих ковалентную связь с каталитическим аминокислотным остатком Cys145 посредством взаимодействия с карбонильной группой (Рисунок Б).

Активность 3CL измеряли с использованием флуорогенного субстрата Dabcyl-VNSTLQSGLRK(FAM)MA; действенность предложенного подхода подтверждена сравнением с литературными данными для эбселена и дисульфирама. Результаты проведенных экспериментов с участием биспидиновых соединений показали, что 14 соединений проявляют активность в диапазоне концентраций 1-10 мкМ, а 3 образца проявили субмикромольную активность. Проведенные САР исследования показали, что максимальную активность проявляют молекулы, содержащие карбонильную группу в 9-м положении бицикла.



1. Shcherbakov D., Baev D., Kalinin M., Dalinger A., Chirkova V., Belenkaya S., Khvostov A., Krut'ko D., Medved'ko A., Volosnikova E., Sharlaeva E., Shanshin D., Tolstikova T., Yarovaya O., Maksyutov R., Salakhutdinov N., Vatsadze S. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2021** per. номер ml-2021-002996.R2 – accepted.

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-04-6015 Вирусы

САМООРГАНИЗАЦИЯ ТЕТРАПИРОЛЬНЫХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ – ОСНОВНОЙ ПУТЬ К СОЗДАНИЮ НОВЫХ МАТЕРИАЛОВ

Горбунова Ю.Г.

Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, г. Москва, Россия
Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, г. Москва, Россия

По аналогии с природными супрамолекулярными системами, одними из наиболее перспективных соединений для создания материалов, безусловно, являются порфирины и их аналоги, которые уже давно нашли широкое применение в различных сферах науки, техники, молекулярной электроники и медицины [1].

Уникальная комбинация химических и фотофизических свойств синтетических тетрапиррольных макроциклических молекул позволяет разрабатывать новые типы молекулярных переключателей, управление которыми возможно, как химически, так и под воздействием света [2,3]. В докладе будет проведен обзор современных данных по основным подходам к дизайну и синтезу различных типов супрамолекулярных систем, новых материалов и фотосенсибилизаторов на основе тетрапиррольных соединений. В докладе будут использованы данные, полученные в научной группе автора доклада [4-14].

1. Koifman, O. I.; Ageeva, T. A.; Beletskaya et al. *Macroheterocycles* **2020**, *13* (4), 311..
2. Martynov, A. G.; Safonova, E. A.; Tsivadze, A. Y. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *387*, 325.
3. Abdulaeva, I. A.; Birin, K. P.; Bessmertnykh-Lemeune, A. et al. *Coord. Chem. Rev.* **2020**, *407*, 213108.
4. Lapkina, L. A.; Larchenko, V. E.; Kirakosyan, G. A. et al. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 82.
5. Enakieva Y.Y., Sinelshchikova A.A., Grigoriev M.S. et al. *Chem. A Eur. J.* **2019**, *25*, 10552.
6. Enakieva Y.Y., Sinelshchikova A.A., Grigoriev M.S. et al. *Chem. A Eur. J.* **2021**, *27*, 1598.
7. Volostnykh M.V.; Mikhaylov M.A.; Sinelshchikov A.A. et al. *Dalt. Trans.* **2019**, *48*, 1835.
8. Martynov A.G.; Polovkova M.A.; Berezhnoy G.S. et al. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 9424.
9. Rozhkov A.V.; Krykova M.A.; Ivanov D. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4164.
10. Enakieva Y.Y.; Zhigileva E. A.; Fitch, A.N. et al. *Dalt. Trans.* **2021**, *50*, 6549.
11. Lapkina L.A.; Sinelshchikova A.A.; Birin KP. et al. *Inorg. Chem.* **2021**, *60*, 1948.
12. Kolesnikov I. E.; Kurochkin, M.A.; Meshkov I.N.; et al. *Mater. Des.* **2021**, *203*, 109613.
13. Антипин И. С., Алфимов М. В., Арсланов В. В. и др. *Успехи химии.* **2021**, *90*, 895.
14. Kolomeychuk F.M., Safonova E.A., Polovkova M.A. *JACS*, **2021**, *143*, 14053.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 19-13-00410).

РАСТИТЕЛЬНАЯ КЛЕТОЧНАЯ СТЕНКА КАК СУПРАМОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА СО СВОЙСТВАМИ SMART-МАТЕРИАЛА

Горшкова Т.А.

Казанский институт биохимии и биофизики – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

Клеточная стенка растительной клетки – супрамолекулярная структура, являющаяся наиболее распространенной в биосфере, если иметь в виду масштабы её ежегодного формирования. Основу этой структуры составляют полисахариды – особый класс соединений, принципы строения и формирования которых существенно отличаются от других биополимеров. Растения – безусловные чемпионы по сложности и разнообразию полисахаридных структур, умеющие создавать и использовать всё это богатство. Клеточные стенки во многом определяют особенности биологии растений, а также служат основным компонентом возобновляемого сырья.

Базовым компонентом всей супрамолекулярной конструкции служит целлюлоза, входящая в состав клеточной стенки любой растительной клетки на любой стадии её развития. Молекулы целлюлозы, собранные в микрофибриллы, служат своеобразной арматурой. Цельность и динамичность всей надмолекулярной структуры обеспечивается наличием полисахаридов двух других типов, резко различающихся по свойствам. Их можно обозначить как «веревки», связывающие микрофибриллы целлюлозы, и гелеобразный наполнитель, заполняющий пустоты. Важным компонентом в надмолекулярном образовании служит вода. К такой «простейшей» схеме следует добавить некоторые неуглеводные компоненты, например лигнин или разнообразные белки, характер и содержание которых различается в клеточных стенках различных типов. Набор «веревки» и «гелей», а также нюансов их строения, сказывающихся на взаимодействии полимеров, исключительно многообразен и зависит от вида растения, тканевой принадлежности клетки и стадии её развития. Формирование любой ткани, любая стадия развития клетки, реакции на различные воздействия сопряжены с появлением особых полимеров клеточной стенки и/или особых процессов их пост-синтетической модификации.

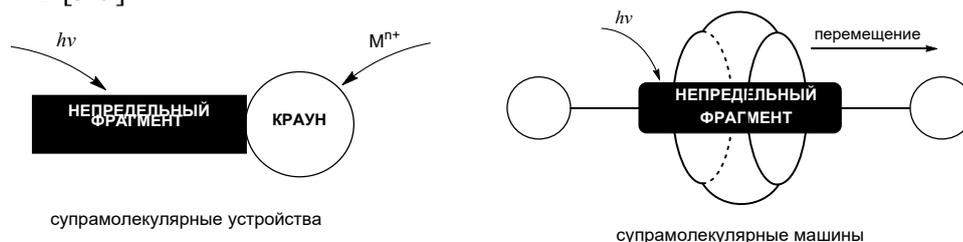
Принципы формирования и функционирования клеточной стенки основаны на создании условий, позволяющих обеспечить, предотвратить или модифицировать взаимодействия между полисахаридами и их партнёрами, а также «почувствовать» изменения в состоянии клеточной стенки и откорректировать на их основе жизнедеятельность конкретной клетки и их совокупностей в организме растения. Для этого существует обширный ферментативный аппарат, а также система встроенных в клеточную стенку сенсоров различной природы. Таким образом, клеточная стенка рассматривается и как smart-материал, чутко реагирующий на изменяющиеся условия. В докладе будут представлены как общие принципы взаимодействий полимеров в клеточной стенке, так и примеры конкретных конструкций для реализации определенных функций.

РАЗРАБОТКА МУЛЬТИХРОМОФОРНЫХ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ УСТРОЙСТВ И МАШИН НА ОСНОВЕ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ И МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Громов С.П.

Центр фотохимии РАН, ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН, Москва, Россия
119421, Россия, г. Москва, ул. Новаторов, д. 7А, корп. 1
Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
spgromov@mail.ru

Нами предложен уникальный класс полифункциональных фотоактивных непредельных соединений. Выполнен большой цикл исследований по их синтезу, изучению закономерностей самосборки в супрамолекулярные системы, флуоресцентным и фотохимическим свойствам [1]. На основе полученных результатов впервые разработан универсальный супрамолекулярный конструктор, позволяющий осуществлять сборку из ограниченного количества комплементарных непредельных (полиметиновых) и макроциклических соединений (краун-соединений, кукурбитурилов, циклодекстринов) с участием ионов металлов, водородных связей и стэкинг-взаимодействий мультихромофорных супрамолекулярных систем заданной архитектуры с разнообразными свойствами [2]. В рамках фактически одного класса соединений удастся построить в растворах, твердой фазе и на границе раздела фаз новые типы фотопереключаемых супрамолекулярных устройств и фотоуправляемых супрамолекулярных машин, в которых можно реализовать все основные типы фотопроцессов [3-5].



Следует обратить внимание на большой прикладной потенциал проведенных исследований, поскольку они дают новую методологию построения материалов для супрамолекулярной и органической нанофотоники, что продемонстрировано прежде всего на примере создания практически значимых сенсорных и фотохромных материалов.

1. Громов С.П., Алфимов М.В. *Изв. РАН. Сер. хим.*, **1997**, 641-665.
2. Громов С.П. *Изв. РАН. Сер. хим.*, **2008**, 1299-1323.
3. Ушаков Е.Н., Громов С.П. *Усп. хим.*, **2015**, 84, 787-802.
4. Кузьмина Л.Г., Ведерников А.И., Громов С.П., Алфимов М.В. *Кристаллография*, **2019**, 64, 677-700.
5. Громов С.П., Чибисов А.К., Алфимов М.В. *Химическая физика*, **2021**, 40, 9-17.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 19-13-00020.

СОЗДАНИЕ ЛИПИДНЫХ И ГИБРИДНЫХ НАНОКОНТЕЙНЕРОВ С ФУНКЦИЯМИ ТАРГЕТНОСТИ И СПОСОБНОСТЬЮ ПРЕОДОЛЕВАТЬ БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ

Захарова Л. Я.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский
научный центр РАН, Казань, Россия
420088, Российская федерация, Казань, ул. Академика Арбузова, 8
luciaz@mail.ru*

Одним из ключевых направлений современной биомедицины и фармации является создание новых форм лекарственных препаратов, удовлетворяющих ряду требований как с точки зрения производства, так и применения: экологичность, возможность масштабирования, биоразлагаемость, биосовместимость, низкая токсичность, минимизация побочных эффектов. Для создания новых поколений наноконтейнеров нами синтезированы и охарактеризованы серии катионных ПАВ, удовлетворяющих указанным критериям, в частности, имеющих низкие пороги агрегации, чувствительных к внешним импульсам, способных к мультицентровым взаимодействиям, обладающих мембранотропной активностью, содержащих биоразлагаемые фрагменты. Проведенный цикл исследований носил комплексный мультидисциплинарный характер и включал оценку самоорганизации гомологических серий ПАВ, функциональной активности их индивидуальных систем и биологические тесты наноконтейнеров, модифицированных добавками катионных амфифилов.

Спецификой и новизной нашего подхода к созданию систем доставки лекарственных средств является нековалентная стратегия, позволяющая контролировать размер, морфологию, поверхностные свойства носителей, проводить направленную функционализацию путем включения таргетных, биоразлагаемых, импульс-чувствительных и других фрагментов, таким образом, совершенствуя эффективность терапевтического воздействия систем. Разработанный подход является универсальным и может быть применен для широкого ряда носителей. Его эффективность была подтверждена в ходе успешных тестов *in vitro* и *in vivo* на примере различного вида наноконтейнеров, включая микроэмульсии, липосомы, ниосомы, металлосомы, мезопористые силикатные наночастицы, макроциклические носители.

Нековалентная стратегия является гибким и универсальным инструментом, позволяющим решать ключевые проблемы биодоставки, связанные с преодолением биологических барьеров. Впервые проведено успешное *in vivo* применение катионных липосом, нековалентно модифицированных синтетическими геминальными ПАВ, для реактивации ацетилхолинэстеразы головного мозга после отравления фосфорорганическими соединениями путем внутривенного введения антидота — пралидоксим хлорида, что обеспечило 27% реактивацию ацетилхолинэстеразы мозга. Были созданы различные системы с улучшенной проницаемостью (микроэмульсии, наноэмульсии, липосомы, трансферсомы) для трансдермальной доставки противовоспалительных препаратов, показавшие эффективность в рамках *in vivo* тестов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 19-73-30012.

СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИИ МАКРОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ФДТ: МЕТОДОЛОГИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

Койфман О.И.

*НИИ макрогетероциклических соединений
Ивановского государственного химико-технологического университета*

В докладе рассматриваются вопросы методологии синтеза и модификации МГЦС, способных выступать в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) при лечении злокачественных опухолей и в косметологии.

Систематизированы требования к функциональным группам ФС, обеспечивающие их способность к растворению в физиологически подходящей среде, накоплению в злокачественных опухолях, выведению из организма и т.д.

Рассмотрены 8 путей получения тетрапиррольных МГЦ ФС на основе природных и синтетических источников.

В докладе приведены сведения о препаратах для ФДТ, производимых в разных странах, и сравниваются их фотофизические показатели.

1. О.И. Койфман, Т.А. Агеева, И.П. Белецкая и др. *Макрогетероциклы* **2020**, 13 (4), 311-467.

АПОЛОГИЯ ПОЛИМЕРОВ

Музафаров А.М.^{1,2}, Меллер М¹, А.В. Быстрова А.В.^{1,2}

¹ *ИНЭОС РАН*, ² *ИСПМ РАН*

В последнее время проблема полимерного мусора в общественном сознании затмила собой многие другие проблемы. Полимеры рассматриваются чуть ли как главная угроза экологии и цивилизации. При этом большинство безграмотных критиков именно в сокращении производства и использования полимеров ошибочно видят выход из сложившейся ситуации. Происходит вольная или невольная подмена понятий, в том числе самого главного и определяющего – наша цивилизация, сама жизнь на земле – суть превращения различных полимерных форм. Важно понимать, что сто лет назад великий немецкий химик Штаудингер не положил начало использованию полимеров, он только помог осознать, что мы живем в мире цепных молекул, именно в этом заключалось его великое открытие. Необходимы срочные меры по решению проблемы полимерного мусора, которые лежат отнюдь не в прекращении использования полимеров – это невозможно! Нужна долговременная стратегия просвещения общества и бизнеса и выработка экологически и экономически эффективных мер по решению проблемы полимерного мусора для того, чтобы вписать полимерные отходы в экологическое равновесие планеты.

ИСКУССТВЕННЫЕ МИКРОВЕЗИКУЛЫ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА: ПОЛУЧЕНИЕ, АНАЛИЗ И ПРИМЕНЕНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Ризванов А. А.^{1,2,3}, Гомзикова М.О.^{1,2}

¹ *ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

² *ФГБУ Институт биоорганической химии им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, Москва, Россия*

³ *Школа ветеринарной медицины и науки, Ноттингемский университет, Ноттингем, Великобритания*

Стволовые клетки высвобождают микровезикулы – это мембранные везикулы, которые содержат белки, нуклеиновые кислоты, липиды и опосредуют межклеточную коммуникацию в организме человека. Микровезикулы проявляют биологические свойства родительских клеток. Исследования на моделях повреждения почек, сердечной мышцы, печени, нервной ткани и ишемии нижних конечностей показали, что микровезикулы обладают свойством стимулировать регенерацию подобно стволовым клеткам (СК). Однако развитие клинических протоколов сдерживает ограниченный выход микровезикул. С целью увеличения выхода микровезикул, мы применили метод обработки клеток человека цитохалазином В. Процедура получения искусственных микровезикул состоит из: 1) обработки культуры клеток цитохалазином В в течение 30 мин в нетоксичной концентрации; 2) встряхивание в течение 30 сек для индукции отпочковывания мембранных везикул; 3) последовательное центрифугирование с целью выделения микровезикул.

Целью нашей работы явилось получение, анализ и оценка биологической активности искусственных микровезикул (иМВ). Мы обнаружили, что иМВ мезенхимальных стволовых клеток (МСК) – это округлые структуры диаметром от 80 до 1790 нм, способные к слиянию с мембраной целевой клетки и проникновению путем эндоцитоза. Мы детектировали перенос внутреннего содержимого и поверхностных рецепторов иМВ в целевые клетки. Подкожное введение иМВ МСК в матриксе Матригель лабораторным животным *Rattus norvegicus* привело к проращению кровеносных капилляров в толщу матрикса в 5,7 раз эффективнее, по сравнению с отрицательным контролем. На модели фотостарения в результате интрадермальной инъекции иМВ МСК наблюдалось улучшение структуры дермы, увеличение количества фибробластов кожи, ответственных за производство коллагена и эластина, улучшение васкуляризации и восстановление структуры кожи *in vivo*. Внутривенная инъекция иМВ МСК снижала выработку антител против иммуногена (эритроциты барана) в 1,7 раз, по сравнению с контролем *in vivo*. Интратекальная инъекция иМВ МСК увеличивала двигательную активность по поведенческой шкале «PTBS» в 2,5 раза ($P < 0,05$) при травме спинного мозга. На модели экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита (ЭАЭ) мы обнаружили, что иМВ, полученные из генетически модифицированных МСК, экспрессирующих NGF (от англ. nerve growth factor - фактор роста нервов) уменьшают количество реактивных астроцитов, а также снижают область демиелинизации и дегенерации в сером веществе спинного мозга, лабораторных животных. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что размер иМВ сравним с размером естественных внеклеточных везикул. Нами была обнаружена ангиогенная, регенеративная, иммуносупрессивная, нейрорегенеративная активности иМВ МСК. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют в пользу перспективности применения иМВ в качестве нового инструмента терапии.

КЕРАМИЧЕСКИЕ НАНОКОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ КОСМЕТИЧЕСКОЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ ПОВЕРХНОСТИ ВОЛОС ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Фахруллин Р.Ф.

*Казанский Федеральный университет, Казань, Российская Федерация
420008, Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, д.
18.
kazanbio@gmail.com*

Конструирование функциональных наноконтейнеров с использованием в качестве платформы нанотрубок галлуазита, природного материала алюмосиликатной группы, позволяет получить широкий спектр материалов [1], начиная от «умных» покрытий для инкапсуляции ингибиторов коррозии [2] и заканчивая средствами направленной доставки лекарств [3] и композитными биоматериалами для тканевой инженерии [4]. Водные суспензии галлуазита обладают весьма необычными свойствами, например, установлено, что при высыхании дисперсионной среды керамические нанотрубки в процессе самосборки формируют упорядоченные двумерные и трехмерные структуры [5]. Аналогичные процессы наблюдаются при нанесении галлуазита на поверхность волос млекопитающих, что приводит к формированию тонких (1-3 мкм) покрытий, устойчивых к внешним воздействиям. Процедура формирования функциональных покрытий, получившая название *инженерии поверхности волос*, может быть использована для направленной модификации волосяной кутикулы в косметических и терапевтических целях. Наноконтейнеры могут нести красители, фотопротекторы и инсектициды, что позволяет использовать их для создания косметических средств (окраска волос) [6], защитных покрытий для снижения воздействия ультрафиолетового излучения [7] и для длительной защиты от эктопаразитов [8].

1. Lvov Y., Wang W., Zhang L., Fakhrullin R. Adv Mater, 2016, 28, 1227–1250.
2. Fakhrullin R., Tursunbayeva A., Portnov V., Lvov Y. Crystallography Reports, 2014, 59, 1107-1113.
3. Fakhrullina G., Khakimova E., Akhatova F., Lazzara G., Parisi F., Fakhrullin R. ACS Appl. Mater. Interfaces, 2019, 11, 26, 23050-23064.
4. Naumenko E., Guryanov I., Yendluri R., Lvov Y., Fakhrullin R. Nanoscale, 2016, 8, 7257-7271.
5. Kryuchkova M., Batasheva S., Naumenko E., Rozhina E., Akhatova F., Panchal A., Lvov Y., Fakhrullin R. Appl. Clay Sci., 2020, 195, 105707.
6. Panchal A., Fakhrullina G., Fakhrullin R., Lvov Y. Nanoscale, 2018, 10, 18205-18216
7. Cavallaro G., Milioto S., Konnova S., Fakhrullina G., Akhatova F., Lazzara G., Fakhrullin R., Lvov Y. ACS Appl. Mater. Interfaces, 2020, 12, 24348–24362.
8. Rahman N, Scott F., Lvov Y., Stavitskaya A., Akhatova F., Konnova S., Fakhrullina G., Fakhrullin R. Pharmaceutics, 2021, 13, 1477.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 20-13-00247.

ПОЛИМЕРЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ К ИЗМЕНЕНИЮ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ КАК СПОСОБ СОЗДАНИЯ НАНОКОНТЕЙНЕРОВ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ: СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ПРИМЕНЕНИЕ В НАНОМЕДИЦИНЕ.

Филиппов С.К.^{1,2}

¹Академический Университет г. Або, Турку, Финляндия

²Редингский Университет, г. Рединг, Великобритания
sfill225@gmail.com

В докладе будет представлен обзор цикла работ, посвященных разработке полимеров, чувствительных к изменению внешней среды, как платформы для создания наноконтейнеров с целью адресной доставки лекарств. Будет подробно описаны химические подходы к синтезу таких полимеров, обсуждены их физико-химические свойства, в том числе термодинамические, а также их возможное применение в наномедицине и биоизображении. Доклад состоит из нескольких частей в которых будет рассказано о работах по исследованию рН-чувствительных [1-4], термочувствительных [5-8], светочувствительных полимерах [9], а также о полимерах с фторированными [10-13] или антиоксидантными группами [14-16].

9. Sergey Filippov, et al., *Langmuir*, **2008**, 24, 9295-9301.
10. Sergey K. Filippov, et al., *Langmuir*, **2010**, 26, 14450–14457.
11. Anna Bogomolova, et al., Sergey K. Filippov, *Langmuir*, **2014**, 30 (38), 11307–11318.
12. Anna Riabtseva, et al., *Langmuir*, **2017**, 33 (3), pp 764–772.
13. Sergey K. Filippov, et al., *Macromolecular Bioscience*, **2012**, 12(12), 1731–1738.
14. Anna Bogomolova, et al., *Journal of Physical Chemistry B*, **2014**, 118 (18), 4940-4950.
15. Richard Laga, et al., *Biomacromolecules*, **2015**, 16, 2493–2505.
16. Sergey K. Filippov, et al., *Langmuir*, **2016**, 32, 5314-5323.
17. Ondrej Sedlacek, et al., *Macromolecular Chemistry and Physics*, **2019**, 220(19):1900238.
18. Leonid I. Kaberov, et al., *Macromolecules*, **2018**, 51 (15), 6047-6056
19. Anna Riabtseva, et al., *European Polymer Journal*, **2018**, 99, 518-527.
20. L.I. Kaberov, et al., *ACS Macro Lett.* **2018**, 7, 7–10.
21. Leonid I. Kaberov, et al., *European Polymer Journal*, **2017**, 88, 645-655.
22. Sergey K. Filippov, et al., *Carbohydrate Polymers*, **2015**, 134, 314–323
23. Olga Sergeeva, et al., *RSC Advances*, **2014**, 4 (79), 41763 – 41771.
24. Sergey Filippov, et al., *European Polymer Journal*, **2008**, 44 (10), 3361-3369.



УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

POTENCIAL DRUG DELIVERY SYSTEMS ON THE BASE OF CALIX[4]RESORCINES

Gavrilova E.L.¹, Shatalova N.I.¹, Sayfutdinova M.N.¹, Semina I.I.²

¹Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia

²Kazan State Medicine University, Kazan, Russia

gavrilova_elen_a@mail.ru

Investigations of calyx[n]arenes as potential drug delivery systems is well known. It can be explained by set of unique properties of calyx[n]arenes: a) ability to form complexes on type "host-guest" with different substances; b) self-organizing ability leading to formation of supramolecular ensembles; c) broad opportunities of O- and C-fictionalization; d) good penetration through cellular membranes.

The purpose of this study was to evaluate the process of a complex formation of calyx[4]resorcines with a modeling medicinal substance on type "host-guest" and possibilities to deliver of medicinal substance to the central nervous system.

As medicinal substances were used nitrogen-containing derivatives of phosphorylcarboxylic acids which belong the class of compounds possess high biological activity. The most known representatives of this class are: diphenylphosphorylacetic acid hydrazide (Phosenazid) – was recommended for clinical testing as a tranquilizer and an antialcoholic agent and 2-chloroethoxy-*p*-N-dimethylaminophenyl phosphoryl acetohydrazide (CAPAH) - was shown to have neuroprotector action with an antidepressant component and to improve memory function [1].

Found that stable molecular complexes on type "Host-Guest" are formed due to hydrogen bonding hydroxyl groups of calyx[4]resorcine matrices and groups C = O and NH of phosphorylcarboxylic acids. Pharmacological research of these complexes have shown that in most cases they are about have more pronounced neurotropic activity compared to the original substance [2].

1. Semina I., Schilovskaya E., Tarasova R., Baychourina A., Pavlov V., Thichhonova N., Garaev R. *Phosphorus, Sulfur, Silicon and Relat. Elem.*, **1999**, 753, 144-146.
2. Gavrilova E.L., Sajfutdinova M.N., Tarasova R.I., Shatalova N.I., Semina I.I., Gubaidullin A.T. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, **2016**, 65, 1372-1376.

SELF-ASSEMBLING SYSTEMS BASED ON PILLAR[5]ARENES AND SURFACTANTS

Yakimova L.S., Nazarova A.A., Stoikov I.I.

*Kazan Federal University, A.M. Butlerov Chemical Institute, Kazan, Russian Federation
420008, Kremlevskaya Street, 18,
mila.yakimova@mail.ru*

The controlled self-assembly of polyfunctional structures into various types of associates opens up wide opportunities for design-targeted drug delivery systems and imaging systems. The implementation of supramolecular chemistry into biomedicine makes it possible to increase the bioavailability, prolong the action of the drug, and prevent its premature degradation, which significantly affects the decrease in the number of side effects and the increase in the therapeutic efficacy of the drug. Pillar[5]arenes are capable of forming complexes with various biologically significant substrates, using their hydrophobic macrocyclic cavity or substituents on both rims of the macrocycle. Directed functionalization of pillar[5]arenes allows one to control such important properties of molecules as bioavailability and water solubility.

For creation of the novel self-assembling systems we used oppositely charged pillar[5]arenes and surfactants. Using the set physical techniques it has been demonstrated that by varying the molar ratio in pillar[5]arene-surfactant systems, it is possible to create various types of nanosystems: (1) host-guest complexes at equimolar ratio of pillar[5]arene-surfactant and (2) interpolyelectrolyte complexes (IPECs) are self-assembled materials formed in aqueous medium by two oppositely charged polyelectrolytes (macrocycle and surfactant micelles).

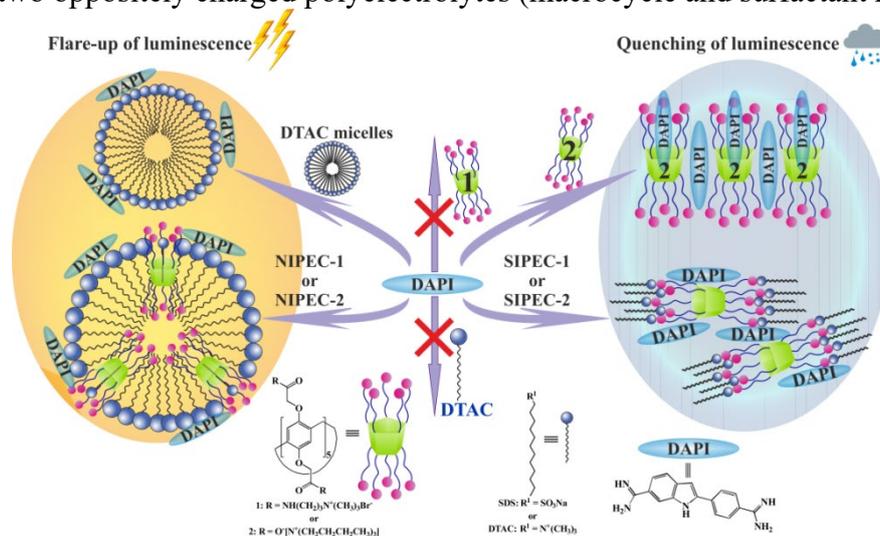


Figure 1. Schematic representation of DAPI interaction with macrocycles **1** and **2**, surfactants, IPEC based on macrocycles and surfactants.

Synthesized IPECs specifically interact with a third component, imaging system, 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI). UV-vis, luminescent spectroscopy and molecular docking show the structural feature of dye-loaded IPEC and key role of the electrostatic, π , π -stacking, cation- π interactions in the their formation. Design of dye-loaded supramolecular pillar[5]arene-surfactant systems will certainly be in demand in pharmaceuticals and biomedical diagnostics.

The work was supported by Russian Science Foundation (№18-73-10094).

САМОСБОРКА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ БЕЛКОВОЙ ПРИРОДЫ С СУЛЬФОПРОИЗВОДНЫМИ ПИЛЛАР[5]АРЕНА В СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОСОВМЕСТИМЫЕ НАНОСИСТЕМЫ: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Александрова Ю.И., Шурпик Д.Н., Мостовая О.А., Зеленихин П.В., Стойков И.И.

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казань, Россия 420008, ул. Кремлёвская, д. 29/1.
a.julia.1996@mail.ru*

Для усиления действия цитостатических препаратов при комплексном лечении онкологических заболеваний активно применяют белковые и пептидные препараты. Их использование в индивидуальном виде имеет ряд ограничений, связанных с высокой токсичностью, быстрой инактивацией в условиях организма и побочными реакциями (антигенность, аллергенность, и т.д.). Устранить перечисленные недостатки можно за счёт использования препаратов в более низких концентрациях с функцией пролонгированного действия или применения в комбинированной терапии совместно с терапевтическими пептидами макроциклических молекул.

В данной работе был получен новый водорастворимый пиллар[5]арен **1**, содержащий в своей структуре одновременно сульфогруппы и флуоресцентную метку, путем направленного синтеза. Структура всех синтезируемых макроциклов была охарактеризована комплексом физических и физико-химических методов: ИК-, ^1H , ^{13}C -ЯМР-спектроскопии, MALDI и ESI-масс-спектрометрии. Методом электронной спектроскопии поглощения в УФ и видимой областях спектра было установлено взаимодействие флуоресцеинсодержащего сульфопиллар[5]арена **1** с белками (блеомицин, биназа, лизоцим) и деказамещенного сульфопиллар[5]арена **2** с биназой и лизоцимом с высокими константами ассоциации и стехиометрией 1:2 (макроцикл: белок). С помощью метода кругового дихроизма было показано, что биназа не претерпевает конформационных изменений в структуре при взаимодействии с макроциклами **1** и **2**. По данным динамического светорассеяния макроциклы **1**, **2** с биназой и лизоцимом при pH= 7.4 образовывали устойчивые монодисперсные агрегаты. Морфология и размер наноагрегатов с белковыми препаратами были изучены просвечивающей электронной микроскопией. Снимки ПЭМ содержали агрегаты сферической формы со средним диаметром 200 нм. На спектрах флуоресценции агрегатов пиллар[5]арена **1** с биназой наблюдали разгорание флуоресценции на длине волны флуоресцентного фрагмента макроцикла ($\lambda_{em}=485$ нм) при увеличении концентрации биназы в системе. Дополнительно нами были исследованы цитотоксичность нанокапсул с противоопухолевой активностью, антипролиферативные, апоптоз индуцирующие свойства по отношению к различным опухолевым клеткам с помощью колориметрических методов и проточной цитофлуориметрии. Важно отметить, что цитотоксичность наноагрегатов (макроцикл **1**+ биназа) ниже в сравнении с самой РНКазой.

Таким образом, полученные новые биосовместимые водорастворимые макроциклические рецепторы на платформе пиллар[5]арена, которые содержат одновременно сульфатные фрагменты и флуоресцеиновую метку, могут найти применение для стабилизации и пролонгации действия противоопухолевых препаратов белковой природы.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 20-73-00161.

ТЕМПЕРАТУРНЫЕ И pH-СЕНСОРЫ НА ОСНОВЕ ФОСФОЛИПИДНЫХ БИСЛОЕВ, ДОПИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫМИ ХИНОКСАЛИНОВ

Ахмадеев Б.С.¹, Герасимова Т.П.¹, Кацюба С.А.¹, Калинин А.А.¹, Волошина А.Д.¹,
Мустафина А.Р.¹, Синяшин О.Г.¹

¹*ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ
РАН, Казань, РФ.*

Модифицированный метод гидратации тонкой пленки был применен для инкапсулирования структурного ряда производных хиноксалинов (dye) в бислои на основе L- α -фосфатидилхолина. Наличие бутильных заместителей по сравнению с метильными способствовало лучшему вхождению красителя в бислои.

Полученные бислои PC-dye проявили галохромизм: излучение оказалось чувствительно к изменениям pH в диапазоне 3,0–6,0. Анализ спектрального поведения красителей в смешанных бислоях при различных pH показал значительное влияние электронных эффектов заместителей. Было обнаружено, что на протонирование красителей существенно влияет их расположение в бислоях.

Измерение спектров люминесценции бислоев PC-dye в интервале температур 25-45 °C выявило, что температурным откликом обладают хиноксалины с бутильными заместителями. Увеличение температуры приводило к увеличению интенсивности эмиссии, а так же к синему сдвигу полосы испускания. Циклический нагрев и охлаждение бислоев PC-dye выявили частичную необратимость процесса.

В свою очередь спектры люминесценции красителей с метильными заместителями в составе бислоев PC-dye практически постоянны при нагревании. Вероятно, происходит противодействие двух факторов: 1) синий сдвиг и усиление эмиссии при нагреве; и 2) красное смещение и тушение люминесценции, вызванное смещением красителей в бислое к разделу поверхность-вода.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ 19-13-00163.

СИНТЕЗ ДИАЦЕТИЛЕН-ПРОИЗВОДНЫХ (ТИА)КАЛИКС[4]РЕНОВ — ПРЕКУРСОРОВ ПОЛИДИАЦЕТИЛЕНОВ И ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Белов Р.Н.¹, Бурилов В.А.¹, Соловьева С.Е.², Антипин И.С.^{1,2}.

¹ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия 420008, Россия, г. Казань ул. Кремлевская, 18

²ИОФХ им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань, Россия 420029, Россия, г. Казань, ул. Ак. Арбузова, 8
belov.rom-77@yandex.ru

Каликс[4]арены представляют собой класс макроциклов, которым уделяется особое внимание благодаря возможности функционализации как верхнего, так и нижнего обода и получения различных производных. Такие соединения используются в синтезе рецепторов для извлечения ионов различных металлов, а также для получения катализаторов на основе макроциклических каликсареновых платформ [1].

Как известно, 1,3-диины применяются для синтеза π -сопряженных ацетиленовых полимеров. За счет образования сопряженной цепи и возможности изменять боковые заместители полидиацетиленовые полимеры обладают различными хроматическими свойствами [2]. А возможность конъюгации диацетиленов с каликс[4]ареновыми макроциклами по нижнему ободу позволяет синтезировать прекурсоры для различных соединений.

Диацетилены также способны взаимодействовать с различными нуклеофилами с образованием гетероциклических соединений [3]. Введение азотсодержащих гетероциклических фрагментов на каликсареновую платформу позволяет получать макроциклические кластеры известных терапевтических препаратов, а также перспективные лиганды для металлокомплексного катализа.

В ходе работы были оптимизированы литературные методики синтеза дизамещенного по нижнему ободу каликс[4]арена с диацетиленовыми группами. Установлено, что при попытке синтеза гетероциклических производных макроцикла происходит деалкилирование диновых фрагментов. Также получен тетразамещенный по нижнему ободу тиакаликс[4]арен, содержащий азидные и сульфонатные группы. Полученный макроцикл используется для последующего синтеза полидиацетиленовых соединений на каликсареновой платформе.

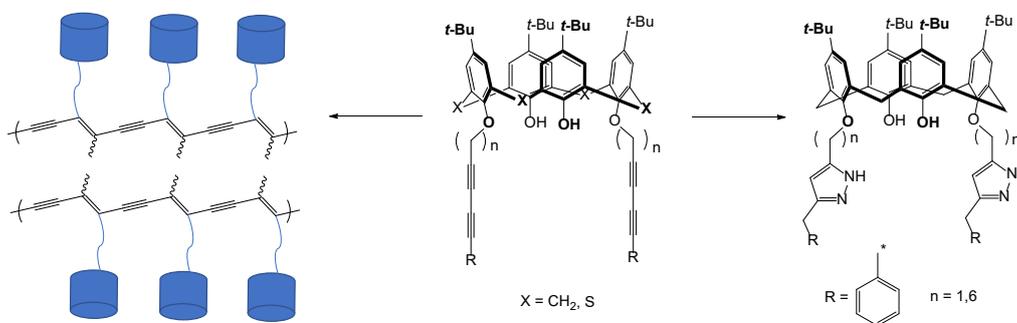


Рисунок 1. Схема синтеза полидиацетиленовых и гетероциклических соединений на макроциклической платформе.

1. Agrawal Y.K., Pancholi J.P., Vyas J.M. *J. Sci. Ind. Res.*, **2009**, 68, 745-768.
2. Qian X., Stadler B. *Chem. Mater.*, **2019**, 31, 1196-1222.
3. Danac R., Rusu R., Rotaru A., Pui A., Shova S. *Supramol. Chem.*, **2012**, 1, 1-13.

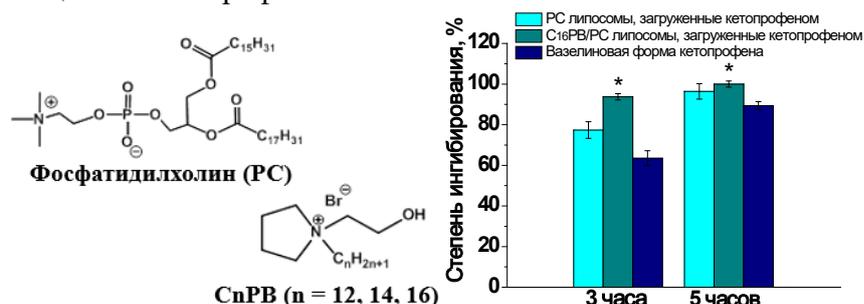
ТРАНСДЕРМАЛЬНАЯ ДОСТАВКА МЕЛОКСИКАМА И КЕТОПРОФЕНА: ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА КАТИОННЫХ ЛИПОСОМ, ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ *IN VITRO*, *EX VIVO* И *IN VIVO*

Васильева Л.А., Кузнецова Д.А., Гайнанова Г.А., Васильева Э.А., Ленина О.А.,
Низамеев И.Р., Кадыров М.К., Петров К.А., Захарова Л.Я., Синяшин О.Г.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский
научный центр РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
lkelv@bk.ru

Многие лекарственные препараты обладают низкой биодоступностью при пероральном введении, что ограничивает их применение при лечении различных заболеваний. Привлекательной альтернативой является введение лекарственных веществ через кожу. Трансдермальная доставка имеет большой потенциал, поскольку позволяет минимизировать побочные эффекты лекарства и замедлить его метаболизм в организме для достижения максимального терапевтического эффекта. В последнее время в качестве наноносителей для трансдермальной доставки активно изучаются везикулярные системы, такие как трансферсомы, этосомы, ниосомы, инвасомы, хитосомы и т.д.

В связи с вышесказанным, в рамках настоящей работы были получены и охарактеризованы новые катионные липосомы на основе фосфатидилхолина и пирролидиниевых ПАВ с гидроксиэтильным фрагментом и различной длиной углеводородного радикала (C_nPB). В качестве субстратов для инкапсулирования были выбраны гидрофильный зонд родамин Б и нестероидные противовоспалительные лекарственные вещества кетопрофен и мелоксикам.



Формирование смешанных систем проводили путем нековалентной модификации липидных наноносителей при варьировании мольных соотношений ПАВ/липид (0.02/1; 0.029/1; 0.04/1). Набором методов были оценены физико-химические параметры наносистем: размер, дзета-потенциал, эффективность инкапсулирования и скорость высвобождения субстратов. Было установлено, что модифицированные системы стабильны в течение 4-6 месяцев. Эффективность инкапсулирования мелоксикама и кетопрофена для модифицированных липосом составила более 75% и 99%, соответственно. Липосомы были протестированы на способность к трансдермальной доставке мелоксикама (*in vitro*) и кетопрофена (*in vitro* и *ex vivo*) с использованием ячеек Франца. *In vivo* на модели каррагинанового отека лапы крысы было показано, что липосомальный кетопрофен уменьшал воспаление на 92% и 99% через 3 и 5 часов, соответственно.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-30012).

УПРАВЛЕНИЕ ПОЛИМОРФНЫМИ ПРЕВРАЩЕНИЯМИ ПРОИЗВОДНЫХ КАЛИКСАРЕНОВ, ИНДУЦИРОВАННЫМИ ПАРАМИ «ГОСТЕЙ»

Габдулхаев М.Н.¹, Горбачук В.В.¹, Зиганшин М.А.¹

¹Химический институт им. А.М. Бутлерова, КФУ, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18
MNGabdulhaev@kpfu.ru

Контролируемая селективность связывания «гостя» и селективное образование полиморфов при связывании/удалении летучих органических соединений являются «умными» свойствами каликсаренов [1]. Каликсарены с их специфической структурой в этих условиях могут образовывать метастабильные полиморфы, что является результатом запоминания ими истории приготовления. Такой эффект памяти может быть использован в скрининге полиморфов [1], а также для анализа и разделения бинарных смесей [2].

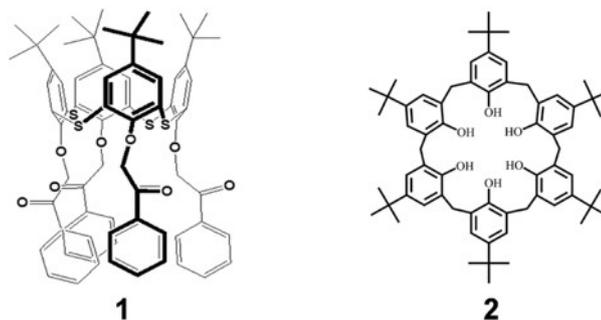


Рисунок 1 – Структура «хозяев» – объектов исследования настоящей работы.

В настоящей работе была изучена возможность управления полиморфными переходами производного *трет*-бутилтиакаликс[4]арена в конфигурации конус, замещенного по нижнему ободу 1-оксо-1-фенилэтокси группами (1), рисунок 1, и обнаружения метастабильных полиморфов каликсаренов с использованием высокоскоростной сканирующей калориметрии для отдельных микрокристаллов с массой в десятки нанограмм. Полученные полиморфы *трет*-бутилкаликс[6]арена (2) и каликсарена 1, а также их клатраты были охарактеризованы совмещенным методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии с масс-спектрометрическим анализом отходящих газов (ТГ/ДСК/МС), а также методом порошковой рентгеновской дифрактометрии.

В ходе выполнения работы был разработан новый способ воспроизводимого получения метастабильных полиморфов для двух производных каликсаренов.

1. Gabdul Khaev M.N. et al. *CrystEngComm*, **2020**, 22, 7002-7015.
2. Gabdul Khaev M.N. et al. *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2016**, 126, 627-632.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности, № 0671-2020-0061.

НОВЫЕ АМФИФИЛЬНЫЕ ННС- ПРОИЗВОДНЫЕ КАЛИКС[4]АРЕНА: СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПОЛУЧЕННЫХ IN SITU КОМПЛЕКСОВ

Гарипова Р.И.¹, Бурилов В.А.¹, Богданов И.М.¹, Миронова Д.А.¹, Султанова
Э.Д.¹, Соловьева С.Е.², Антипин И.С.^{1,2}

¹ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420008, Россия,
г. Казань ул. Кремлевская, 18

²ИОФХ им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, 420029, Россия, г.Казань, ул.Ак.Арбузова, 8.
aukhadieva.ramilya@yandex.ru

В последние годы ННС-лиганды занимают почетное место в металлокомплексном катализе. Постоянный рост интереса к ННС-лигандам связан с высокой каталитической активностью полученных на их основе комплексов переходных металлов. Несомненным преимуществом перед их фосфорсодержащими аналогами является устойчивость к влаге, к высоким температурам и окислению [1].

Каликсарены давно проявили себя как удобная основа для получения различных супрамолекулярных систем. Наличие молекулярной полости, способность к предварительной предорганизации, возможность варьирования количества вводимых фрагментов, легкая функционализация как верхнего, так и нижнего ободов позволяют использовать платформу каликс[4]арена для иммобилизации ННС-фрагментов [2].

В данной работе представлена стратегия синтеза амфифильных каликсаренов с азидными/алкинильными фрагментами, на основе которых получены поли-ННС-частицы.

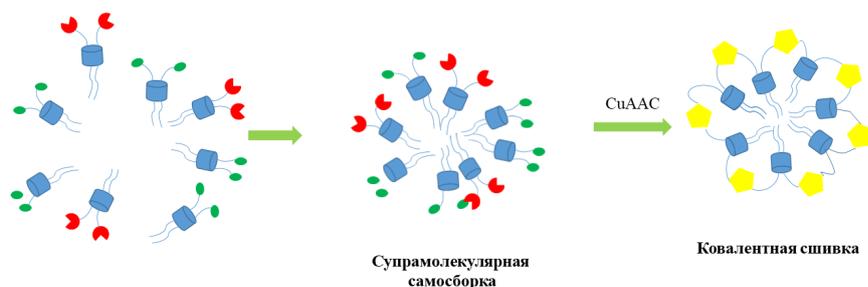


Схема 1. Стратегия получения поли-ННС-лигандов на основе производных каликс[4]арена.

1. Глушков В.А., Валиева М.С., Майорова О.А., Байгачева Е.В., Горбунов А.А., *ЖОрХ*, **2011**, 2, 238-243.
2. Boring E., Geletii Y., Hill C. *J. Mol. Catal. A: Chem*, **2001**, 176, 49–63.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 19-13-00095.

УСТОЙЧИВЫЕ ПАРОВЫЕ ПУЗЫРЬКИ ВОКРУГ ЛИОФОБНЫХ НАНОЧАСТИЦ

Гостева Л.А., Щёкин А.К., Татьянаенко Д.В., Лебедева Т.С.

*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
lagosteva1999@gmail.com*

Нанопузырьки находят применение в области доставки лекарственных веществ [1]. Например, устойчивые пузырьки способны играть роль лекала для формирования наноконтейнеров [2]. Данное сообщение будет посвящено изложению результатов для наноразмерных устойчивых пузырьков пара вокруг лиофобных наночастиц в однокомпонентной растянутой жидкости, полученных нами недавно [3–6] в рамках двух вариантов метода функционала молекулярной плотности (градиентный и интегральный) и с применением метода упругой ленты.

В [3-6] были проведены расчеты равновесных профилей плотности числа молекул флюида и других локальных и интегральных характеристик для плоских и сферических паровых прослоек вблизи лиофобных твёрдых поверхностей в контакте с жидкой фазой. Было показано и проверено при использовании разных вариантов метода функционала плотности и разных межмолекулярных потенциалов для молекул жидкости, что в определенном интервале значений химического потенциала молекул флюида существуют два типа равновесных паровых прослоек. Первый тип отвечает седловой точке большого термодинамического потенциала системы подложка-паровая прослойка-жидкая фаза при неустойчивом равновесии прослойки. Второй тип соответствует минимуму большого термодинамического потенциала системы и более узким устойчивым прослойкам пара вокруг лиофобных частиц. В [3] было найдено предельное значение химического потенциала молекул растянутой жидкой фазы, при котором устойчивая и неустойчивая прослойка сравниваются по толщине, и начинается безбарьерная нуклеация пузырьков пара на лиофобных частицах заданного размера. В [4,5] на основе исследования тензора давления было показано, что в паровых прослойках присутствует расклинивающее давление, и характер его зависимости от толщины прослойки меняется при смене величины параметра взаимодействия молекул флюида с молекулами твердого тела.

1. Cavalli R., Soster M., Argenziano M. *Ther. Deliv.*, **2016**, 7, 117-138.
2. Huang C., Jiang J., Lu M., Sun L., Meletis E.I, Hao Y. *Nano Lett.*, **2009**, 9, 4297-4301.
3. Shchekin A.K., Gosteva L.A., Lebedeva T.S. *Physica A.*, **2020**, 560,125105.
4. Щёкин А.К., Гостева Л.А., Лебедева Т.С., Татьянаенко Д.В. *Коллоид. журн.*, **2021**, 83, 235-241. (Shchekin A.K., Gosteva L.A., Lebedeva T.S., and Tatyanyenko D.V. *Colloid J.*, **2021**, 83, 263-269.)
5. Shchekin A.K., Gosteva L.A., Tatyanyenko D.V. *Colloids Surf. A.*, **2021**, 615,126277.
6. Гостева Л.А., Щёкин А.К. *Коллоид. журн.*, **2021**, 83, 524-531. (Gosteva L.A., Shchekin A.K. *Colloid J.*, **2021**, 83, 558-565.)

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-03-00997а.

САМОСБОРКА СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА С ПЕРЕНОСОМ ЗАРЯДА КЕТОЦИАНИНОВОГО КРАСИТЕЛЯ С ПРОИЗВОДНЫМ ДИПИРИДИЛЭТИЛЕНА, СОДЕРЖАЩИМ ТЕРМИНАЛЬНЫЕ АММОНИЙНЫЕ ГРУППЫ

Здоровенко И.П.^{1,2}, Фомина М.В.¹, Громов С.П.^{1,2}

¹ ЦФ РАН ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия
119421, Россия, г. Москва, ул. Новаторов, д. 7А.

² Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
ilia.zdorovenko@gmail.com

Комплексы с переносом заряда на основе органических соединений рассматриваются в качестве перспективных компонентов электронных молекулярных устройств, солнечных батарей, фотохромных материалов, фотоактивных переключателей в оптоэлектронике, оптических хемосенсоров. В этой связи несомненный интерес представляют бисазакраунсодержащие диеноны, сочетающие в своей структуре хромофорный и ионофорный фрагменты.

Целью данной работы был синтез бис(аза-18-краун-6), содержащего производное циклопентанона (**1**) и изучение особенностей его комплексообразования с катионами Ca^{2+} , тетраперхлоратом диаммиопропильного производного дипиридилэтилена (**2**). Бисазакраунсодержащий диенон **1** был получен конденсацией циклопентанона с азакраунсодержащим альдегидом **3** в присутствии водного раствора щелочи.

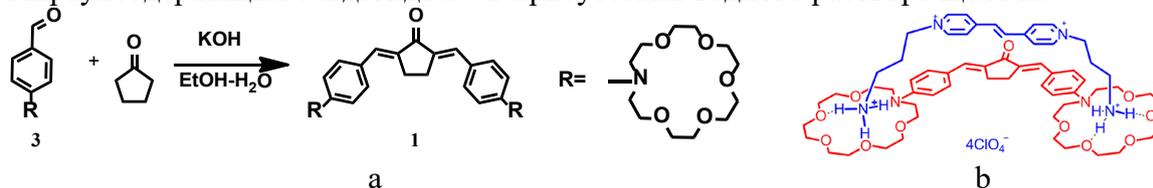


Рисунок 1. Синтез диенона **1** (а), структура псевдоциклического комплекса **1·2** (b)

Строение диенона **1** было установлено с помощью методов ЯМР-, ИК-, электронной спектроскопии и подтверждено данными элементного анализа. Комплексообразование **1** с производным дипиридилэтилена **2** и катионами Ca^{2+} исследовано методами электронной и ¹H ЯМР-спектроскопии. Установлено, что диенон **1** с катионами Ca^{2+} образует устойчивые комплексы состава 1:1 и 1:2, с диаммиопропильным производным дипиридилэтилена **2** образуется псевдоциклический комплекс стехиометрии 1:1. При образовании комплекса с переносом заряда **1·2** наблюдалось тушение флуоресценции **1** [1], измерено время жизни комплекса в возбужденном состоянии. При добавлении катионов Ca^{2+} комплекс **1·2** разрушался, при этом наблюдалось разгорание флуоресценции **1**. Методами спектрофотометрического и флуоресцентного титрования были определены константы устойчивости образующихся комплексов. Бисазакраунсодержащие диеноны и супрамолекулярные системы на их основе могут использоваться для определения присутствия ионов металлов и органических катионов в окружающей среде и биологических жидкостях, что открывает возможности для их использования в аналитических целях.

1. Vedernikov, A.I.; Ushakov, E.N., Efremova A.A. et al., *J.Org.Chem.*, 2011, v.76. p. 6768–6779.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (проект № 19-13-00020).

ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ НА ОСНОВЕ ЛИОТРОПНЫХ МЕЗОФАЗ

Селиванова Н.М.¹, Зими́на М.В.¹, Галеева А.И.¹, Галяметдинов Ю.Г.^{1,2}

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

²Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского, Казань, Россия
420029, Россия, г. Казань, ул. Сибирский тракт, д.10/7.
galeeva-alija@mail.ru

Разработка систем направленной доставки биоактивных субстанций является актуальной проблемой в сфере фармакологии и биомедицины. Большое количество физиологически активных веществ, имеющих высокий терапевтический потенциал, не становятся лекарственными препаратами. Это обусловлено нежелательными побочными эффектами, а также проблемами, связанными с проникновением в клетки и слабой фиксацией в тканях, подвергаемых терапевтическому воздействию. Решением данной проблемы является разработка наночастиц для доставки лекарственных препаратов. Лиотропные жидкие кристаллы (ЛЖК), обладая надмолекулярно-организованной структурой и поровым пространством, способны инкапсулировать биосубстраты разной природы и осуществлять пролонгированное их высвобождение [1,2]. В этом плане важным является выбор компонентов ЛЖК для обеспечения биосовместимости. Блок-сополимер Pluronic P123 благодаря низкой токсичности, высокой адгезивной способности активно используется в системах селективной доставки лекарственных средств.

Целью данной работы являлось исследование фазового поведения и реологических свойств биосовместимой системы Pluronic P123/ДМСО. А также изучение релизинга ибупрофена *in vitro* для создания трансдермальных систем доставки.

Методом поляризационной оптической микроскопии установлены концентрационные и температурные границы формирования лиотропных мезофаз. Построена фазовая диаграмма бинарной системы. Установлено, что с увеличением концентрации полимера расширяется температурная область существования лиомезофазы. По данным дифференциальной сканирующей калориметрии изучены фазовые переходы в системе P123/ДМСО различного состава, рассчитаны их термодинамические параметры. Исследование реологических свойств показало, что с увеличением концентрации полимера наблюдалось повышение значений вязкости и проявляется течение нелинейного пластичного тела. Аппроксимация кривых течения различными реологическими моделями показала, что адекватно течение описывается моделью Кэссона. Исследование релизинга ибупрофена из ЛЖК систем проводилось спектрофотометрически, используя модель простой диффузии. Установлено, что массоперенос ибупрофена контролируется составом системы и температурой. Таким образом, исследуемые лиомезофазы демонстрируют большой потенциал для инкапсулирования биоактивных субстанций.

1. Селиванова Н.М., Галеева А.И., Галяметдинов Ю.Г. *Жидкие кристаллы и их практическое использование*, 2020, 20, 28-39.
2. Selivanova N., Gubaidullin A., Galyametdinov Y. *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2021, 620, 126570-126576.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 18-13-00112.

ИЗУЧЕНИЕ ФОТОСТИМУЛИРОВАННОГО ОКИСЛЕНИЯ ВОДЫ ПЕРСУЛЬФАТОМ КАЛИЯ В ПРИСУТСТВИИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРА ТРИС-БИПИРИДИЛРУТЕНИЯДИХЛОРИДА И БИЯДЕРНОГО НИТРИДНОГО КОМПЛЕКСА РУТЕНИЯ

Ильященко В.Ю.¹, Джабиева З.М.², Джабиев Т.С.².

¹МГУ им. М.В.Ломоносова, Москва;

²Институт проблем химической физики РАН, г.Черноголовка;

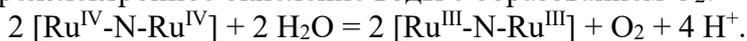
¹e-mail: virineya_lam@mail.ru

Одним из эффективных путей запасаения солнечной энергии (СЭ) является искусственный фотосинтез (ИФС), в котором для фотоиндуцированного разложения воды используются принципы осуществления химических реакций, участвующих в окислительном фотосинтезе (ОФС). В процессе ОФС в кислород выделяющем активном центре фотосистемы II происходит окисление воды одноэлектронными окислителями – катион-радикалами P680⁺ - по реакции: $4 P680^{+} + 2 H_2O \rightarrow 4 P680 + O_2 + 4 H^{+}$.

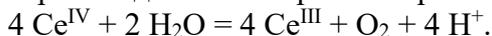
Этот четырёхэлектронный концертный процесс катализируется марганцевым кофактором Mn₄O₅Ca фермента вода:пластохинон оксидоредуктаза, окисляющего воду в ОФС. В ИФС функцию марганцевого кофактора могут выполнять другие переходные металлы: Co, Ni, Fe, Ru и др. В последнее время большое внимание уделяется во всем мире разработке стабильных высокоактивных катализаторов окисления воды в ИФС для создания эффективных преобразователей СЭ в энергию химических связей. Рутениевые комплексы с органическими лигандами проявляют невысокую активность из-за наличия органических лигандов, которые окисляются быстрее, чем вода, и низкую стабильность из-за присутствия лабильной связи Ru-O-Ru. Для создания активного и стабильного рутениевого катализатора исследованы следующие подходы:

- 1) замена органических лигандов в комплексах на неорганические лиганды;
- 2) замена кислородного мостика между ядрами рутения на азотный мостик;
- 3) использование в синтезе Li⁺ противокатионов.

В данной работе синтезирован новый неорганический биядерный комплекс рутения с азотным мостиком и с Li⁺противокатионами Li₃[Ru₂(μ-N)Cl₈·2H₂O] (1). Изучены его строение методом РСА, физико-химические и каталитические свойства в реакции окисления воды в ИФС. Связь Ru-N (1.71 Å) более короткая, чем Ru-O (1.86 Å) в его кислородном аналоге Li₄[Ru₂(μ-O)Cl₁₀·2H₂O]. В разбавленных водных растворах происходит замещение ионов Cl⁻ на OH⁻ и H₂O. В кислых растворах комплекс 1 устойчив, в ИК-спектрах сохраняется пик (Ru-N-Ru) с $\nu = 1075 \text{ см}^{-1}$ в течение нескольких суток. Восстановление 1 в 3 М растворе HCl происходит в координационной сфере тетраядерного кластера Ru₄N₂O₅⁺ ($m / z = 512.28$), который катализирует четырехэлектронное окисление воды с образованием O₂:



Каталитическое окисление воды одноэлектронным окислителем (NH₄)₂Ce(NO₃)₆ также происходит по четырехэлектронному механизму:



ESI-масс-спектрометрические анализы продуктов реакции окисления воды согласуются с кинетическими исследованиями. Активность нитридного катализатора Ru₄N₂O₅⁺ (TOF = 0.33 c⁻¹) ~ в 3 раза выше, чем у аналогичного катализатора с кислородным мостиком (TOF = 0.12 c⁻¹). Число оборотов нитридного катализатора Ru₄N₂O₅⁺ (TON = 360) ~ на порядок выше по сравнению с рутениевыми комплексами, содержащими органические лиганды и лабильные связи Ru-O-Ru.

СМЕШАННЫЕ СЛОИ ФУЛЛЕРЕНА C60 И БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА НА ВОДНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Исаков Н.А.¹, Носков Б.А.¹

¹Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
spbu@spbu.ru

Широкий интерес к медицинским и биологическим приложениям фуллеренов, а также к причинам их токсичности привел к быстрому росту числа исследований, посвященных взаимодействиям фуллерена с белками. Несмотря на то, что взаимодействия фуллерен/белок часто происходят на клеточных мембранах, почти вся полученная информация об их взаимодействиях относится к объемным фазам. К тому же, совсем недавно было показано, что границы раздела жидкость-газ способствуют образованию комплексов белок/фуллерен [1].

Данное исследование посвящено взаимодействию фуллерена C60 с бычьим сывороточным альбумином (БСА) на границе раздела вода - воздух. Поверхностные свойства смешанных слоев БСА / C60 были впервые исследованы с целью выяснения структуры поверхности в этих системах и определения механизма образования этих слоев. Для этих целей применялись методы дилатационной реологии поверхности [2], оптической и атомно-силовой микроскопии.

Было показано, что адсорбция БСА на водной поверхности, содержащей нанесенный слой фуллерена, приводит к сильным изменениям дилатационной динамической поверхностной упругости. Кинетические зависимости динамической поверхностной упругости становятся немонотонными в результате образования сети агрегатов C60/БСА в поверхностном слое. Размер и морфология этих агрегатов сильно отличаются от соответствующих агрегатов исходного фуллерена. На графиках зависимостей модуля дилатационной динамической поверхностной упругости от поверхностного давления для смешанных нанесенных слоев C60/БСА наблюдаются два локальных максимума, соответствующие частичному смещению белка из ближней области поверхностного слоя и коллапсу смешанного слоя.

1. Bai Y., Wu X., Ouyang P., Shi M., Li Q., Maimaiti T., Lan S., Yang S.T., Chang X.L. *Environ. Sci.: Nano*, **2021**, 8, 76–85.
2. Noskov B.A., Bykov A.G., Gochev G., Lin S.-Y., Loglio G., Miller R., Milyaeva O.Y. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2020**, 276, 102086.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 21-13-00039.

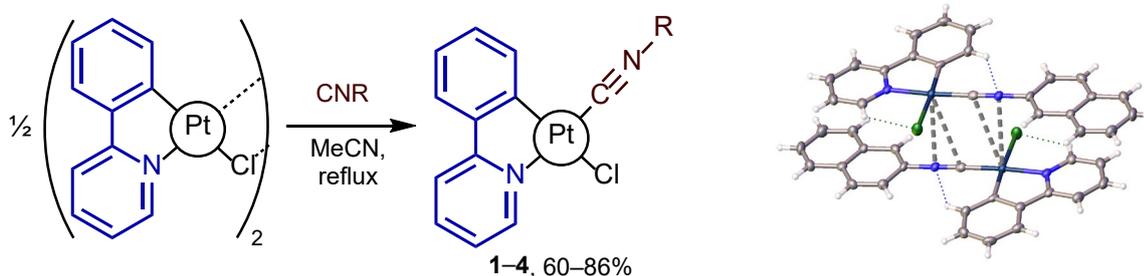
МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С УЧАСТИЕМ КООРДИНИРОВАННЫХ ИЗОЦИАНИДОВ В КОМПЛЕКСАХ ПЛАТИНЫ(II)

Каткова С.А., Кинжалов М.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский проспект, д. 26
s.katkova@spbu.ru

Создание высокоэффективных светоизлучающих материалов при помощи методов супрамолекулярной химии и инженерии кристаллов – направленного использования нековалентных взаимодействий для достижения необходимых свойств – интенсивно развивающееся направление [1,2]. Нековалентные взаимодействия являются мощным инструментом в дизайне функциональных материалов на основе органических, неорганических и/или металлоорганических строительных блоков [3].

В работе изучены циклометаллированные комплексы платины(II) с изоцианидными лигандами [Pt(ppy)Cl(CNR)] (ppy = 2-фенилперидинато- C^2,N ; R = Mes **1**, $C_6H_2-2,6-Me_2-4-Br$ **2**, $C_6H_2-2-F-3-Cl-4-Br$ **3**, нафталин-2-ил **4**). В кристаллической структуре комплексов идентифицированы нековалентные взаимодействия с участием изоцианогруппы, а именно взаимодействия (изоциано группа) \cdots платина(II).



На основании анализа геометрических параметров установлено, что атом азота изоцианогруппы выступает электрофильным партнером – донором « π -дырки» по отношению к нуклеофильной d_z^2 орбитали платины(II). Наличие нековалентных взаимодействий подтверждено расчетами DFT с последующим анализом NCI и топологическим анализом распределения электронной плотности в рамках теории Бадера (метод QTAIM).

1. Wang H., Bisoyi H.K., Wang L., Urbas A.M., Bunning T.J., Li Q. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 1627-1631.
2. Katkova S.A., Luzyanin K.V., Novikov A.S., Kinzhalov M.A. *New J. Chem.* **2021**, 45, 2948-2952.
3. Bertani R., Sgarbossa P., Venzo A., Lelj F., Amati M., Resnati G., Pilati T., Metrangolo P., Terraneo G. *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, 254, 677-695.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ №21-73-10083. Исследования проведены с использованием оборудования ресурсных центров СПбГУ «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Рентгенодифракционные методы исследования» и «Оптические и лазерные методы исследования вещества».

ЗВЕЗДООБРАЗНЫЕ ПСЕВДО-ПОЛИПЕПТОИДЫ: СТРУКТУРА, СВОЙСТВА, САМООРГАНИЗАЦИЯ В РАСТВОРАХ И КОМПЛЕКСЫ НА ИХ ОСНОВЕ

Кирилл Т.Ю., Смирнова А.В., Блохин А.Н., Козина Н.Д., Теньковцев А.В.,
Филиппов А.П.

*Институт высокомолекулярных соединений РАН
199004, Россия, г. Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., д. 31.
tatyana_pyx@mail.ru*

Одним из приоритетных направлений современной науки высокомолекулярных соединений является получение и исследование полимеров для адресной доставки лекарств. Класс псевдо-полипептоидов является перспективным в медицинских приложениях благодаря биосовместимости, нетоксичности и устойчивости к действию ферментов. В настоящей работе исследованы термочувствительные звездообразные шестилучевые псевдо-полипептоиды с ядром циклофанового типа, лучами которых являлись гомополимеры поли-2-алкил-2-оксазолинов (ПаОЗ) и поли-2-алкил-2-оксазинов (ПаОЗи). Термочувствительность данных полимеров определяется его ПаОЗ и ПаОЗи лучами. Использование гексаазоциклафана в качестве ядра обусловлено тем, что он легко образует комплексы-включения с металлами, органическими соединениями и низкомолекулярными добавками.

Методами молекулярной гидродинамики и оптики в хлороформе определены молекулярные массы образцов, их гидродинамические радиусы, инкременты показателя преломления и характеристическая вязкость. Процессы самоорганизации в водно-солевых растворах изучены методами светорассеяния и турбидиметрии. Получены температурные и концентрационные зависимости интенсивности рассеянного света, оптического пропускания, гидродинамических радиусов рассеивающих частиц и их вклада в суммарное светорассеяние. Определены температуры фазового расслоения для всех изученных образцов. Для всех исследуемых растворов изучена кинетика процессов самоорганизации. На основе данных полимеров получены комплексы с низкомолекулярными добавками (N-метилпиридиний толуолсульфонат (N-ПТС) и куркумин), которые изучены методами УФ-спектроскопии и светорассеяния.

Показано, что данные звездообразные псевдо-полипептоиды образуют устойчивые комплексы с низкомолекулярными соединениями различной гидрофобности. Установлено влияние температуры на процессы самоорганизации в растворах комплексов звездообразных псевдо-полипептоидов с N-ПТС и куркумином. При сопоставлении полученных результатов с литературными данными для термочувствительных звездообразных полимеров установлено влияние строения ядра и лучей на комплексообразующие свойства полимера, на свойства полученных комплексов и специфику в их поведении.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСАЖДЕНИЯ СЕРИИ ТЕТРАСУЛЬФОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФТАЛОЦИАНИНА КОБАЛЬТА(II) НА ЗОЛОТЫХ ПОВЕРХНОСТЯХ В ЩЕЛОЧНОМ РАСТВОРЕ

Кованова М.А.¹, Дербенева П.Д.¹, Тихомирова Т.В.¹, Вашурин А.С.¹

¹Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия
153000, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр., д. 10.

mariia.a.kovanova@gmail.com

Целью настоящего исследования явилось исследование процесса электроосаждения серии тетрасульфозамещенных производных фталоцианина кобальта(II) (CoPcI-VI, рис. 1) на золотых электродах в сильнощелочной среде методом циклической вольтамперометрии. Синтез изучаемых объектов проводился по методике, описанной в работе [1].

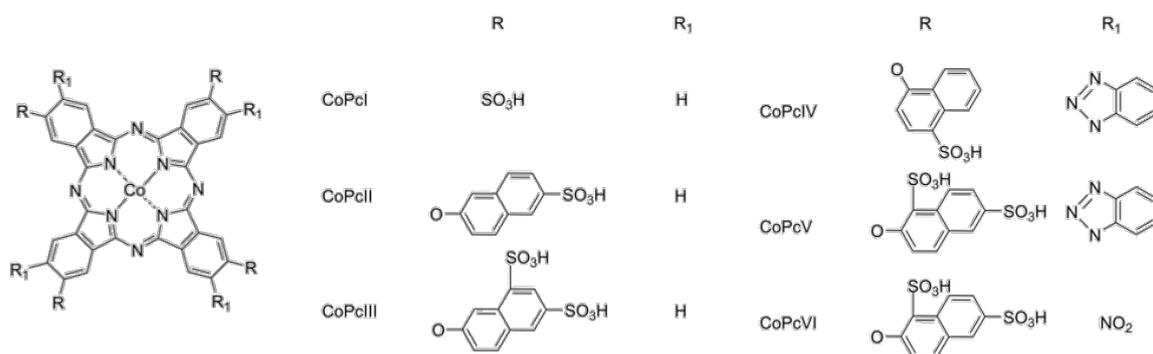


Рис. 1. Схема объектов исследования.

Электрохимические исследования проводились с применением вольтамперометрического анализатора «Экотест ВА» (производства ООО «Эконикс-Эксперт», Москва). В работе использовали трехэлектродную ячейку, в качестве рабочего электрода применяли золотой электрод. В качестве электрода сравнения и вспомогательного электрода применяли хлоридсеребряный и платиновый электроды, соответственно. Рабочие условия электроосаждения слоев: фоновый электролит – фосфатный буферный раствор с pH 12, скорость сканирования 50 мВ/с.

На основании электрохимических наблюдений путем сопоставления эволюции во времени различных наблюдаемых пиков как функции числа сканирований и концентрации CoPc в растворе сформулирована гипотеза электроосаждения фталоцианиновых комплексов на поверхности золотого электрода. На циклических вольтамперограммах наблюдались пики, соответствующие переходам Co(III)/Co(II) и Co(II)/Co(I), а также различные пики, показывающие электрокаталитическую активность фталоцианинового кольца.

1. Филиппова А.А., Кернер А.А., Знойко С.А., Тихомирова Т.В., Вашурин А.С. *Ж. неорг. химии*, **2020**, *65*, 243-251.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-73-20017).

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ ФТОРХИНОЛОНОВ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ СЫВОРОТОЧНЫМ АЛЬБУМИНОМ

Копнова Т.Ю., Скуреедина А.А., Якупова Л.Р., Кудряшова Е.В.

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия
119234, Россия, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д.1, стр.3.*

kopnovataty@gmail.com

Человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) является мажорным компонентом плазмы крови человека. Связывание лекарственных молекул с ЧСА приводит к изменению их фармакокинетических и фармакодинамических свойств, влияет на биораспределение в организме [1]. В данной работе было изучено взаимодействие фторхинолонов (ФХ), а также их комплексов с метил-β-циклодекстрином (М-β-ЦД) с ЧСА. Образование комплексов между ФХ и циклодекстринами (ЦД) приводит к увеличению растворимости и биодоступности ФХ, способствует снижению вероятности проявления побочных эффектов [2]. Несмотря на активное изучение взаимодействия ФХ с ЧСА исследование влияния особенностей строения ФХ и комплексов ФХ-ЦД на связывание с ЧСА является актуальной темой исследований. Отличия в структурах ФХ могут влиять на взаимодействие с ЧСА. В молекуле левофлоксацина (ЛВ) есть морфолиновый фрагмент, которого нет у ципрофлоксацина (ЦФ). Наличие дополнительного атома кислорода и зафиксированное циклом окружение атома азота в *пара*-положении к фтору приводит к увеличению делокализации электронной плотности в ЛВ и, как следствие, уменьшению гидрофобности. Различными спектроскопическими методами показано: более гидрофильная молекула ЛВ слабее взаимодействует с ЧСА, чем более гидрофобная молекула ЦФ. Так, тушение эмиссии ЧСА в присутствии ЦФ выражено сильнее ($K_{\text{шф}}(\text{ЦФ}+\text{ЧСА}) = (2,9 \pm 0,2) \times 10^5$), чем в случае ЛВ ($K_{\text{шф}}(\text{ЛВ}+\text{ЧСА}) = (2,2 \pm 0,2) \times 10^5$). Анализ КД-спектров ЧСА в присутствии ФХ дал аналогичные результаты: взаимодействие белка с ЛВ приводит к меньшим изменениям во вторичной структуре ЧСА, чем с ЦФ. Это дает основания полагать, что связывание ФХ с ЧСА происходит в том числе и за счет гидрофобных взаимодействий. При комплексообразовании ФХ с ЦД ароматический остов лекарственной молекулы погружается в полость ЦД, тем самым происходит экранирование гидрофобной части ФХ, а также уменьшение доступности карбоксильной группы [3]. Это должно приводить к изменению механизма взаимодействия ФХ с ЧСА и, как следствие, влиять на фармакокинетические и фармакодинамические свойства ФХ. Действительно, образование трехкомпонентных систем ФХ–М-β-ЦД+ЧСА приводит уменьшению констант Штерна-Фольмера, влияния лекарственных формуляций на вторичную структуру альбумина и скорость высвобождения данных систем из модельной диализной мембраны. В системе, содержащей ЦФ, данный эффект более выражен, что, вероятно, обусловлено различной степенью экранирования функциональных групп ФХ в комплексе с ЦД. Из этого, можно сделать вывод, что связывание лекарства с альбумином происходит за счет и гидрофобных, и ион-ионных взаимодействий. Полученные выводы позволяют грамотно управлять фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами при разработке новых систем доставки лекарственных препаратов.

1. Fanali G. et al. *Mol. Aspects Med.*, **2012**, 33 (3), 209–290.
2. Skuredina A.A. et al. *Moscow Univ. Chem. Bull.*, **2020**, 75(4), 218–224.
3. Le-deygen I.M. et al. *Anal Bioanal Chem*, **2017**, 409, 6451–6462.

ПОЛИОКСОВАНАДАТ-Pt(II) МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГИБРИДЫ КАК НОВЫЙ ВИД МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ПОВЕРХНОСТНЫХ ИНТЕРФЕЙСОВ

Лугинин М.Е., Петровский С.К.

Институт химии, Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия
198504, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетский пр-т, д.26.
maclugin@yandex.ru

Быстрое развитие микроэлектроники привело к тому, что в настоящий момент попытки миниатюризировать полупроводниковые устройства все чаще сталкиваются с проблемами фундаментальной природы. Одним из способов решения этих проблем является создание и разработка новых молекулярных материалов, которые должны стать основой для качественного скачка в миниатюризации логических элементов устройств и привести к созданию молекулярной электроники, например, резистивных систем с множественными состояниями (англ. *memresistive materials*). Было показано, что полиоксометаллаты Линдквиста (ПОМы), модифицированные с помощью органических фрагментов, могут быть отличными кандидатами для создания подобных материалов. [1,2]

Полиоксованадаты $\{V_6\}$, модифицированные *трис*-(алкокс) лигандами, предоставляют большие возможности для структурных модификаций. Недавно было показано, что гибридные структуры $\{V_6\}$ -Au(I), сорбированные на подложке Au(111), демонстрируют интересные электронные характеристики с точки зрения их применения в качестве мемрезистивных материалов. [2,3] Необходимым условием для создания такого рода материалов является иммобилизация молекулярных систем путем сорбции на токопроводящей подложке (графен, графит, Au(111) и проч.), с образованием молекулярно-поверхностного интерфейса, в рамках которого должен реализовываться, в частности, эффективный обмен энергией.

Текущая работа направлена на создание молекулярных гибридов, включающих в себя $\{V_6\}$ ядро и Pt(II) центр с координированными тридентатными лигандами хелатного типа различной природы. Включение Pt(II) центра может обеспечить интересные электронные эффекты, в то время как плоско-квадратная структура Pt(II) фрагмента должна приводить к хорошей адсорбции таких гибридов на поверхностях за счет нековалентных взаимодействий. Результатом станет реализация эффективного электрического взаимодействия с подложкой. Варьирование лигандного окружения Pt(II) позволит осуществить эффективную настройку электронных и электростатических параметров для оптимизации синтеза гибридов $\{V_6\}$ -Pt(II) с одной стороны, и тонкой настройки их свойств, с другой.

1. Linnenberg, O. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 16635–16640.
2. Moors, M. et al. *Acc. Chem. Res.*, **2021**, *54*, 3377–3389.
3. Petrovskii, S. K. et al. *Inorg. Chem.*, **2020**, *59*, 16122–16126.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 21-13-00052. Исследования проведены с использованием оборудования ресурсного центра Научного парка СПбГУ «Методы анализа состава вещества», «Магнитно-резонансные методы исследования».

НОВЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ХЕЛАТОРЫ НА ОСНОВЕ АЗАКРАУН-ЭФИРОВ КАК КОМПОНЕНТЫ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

Пашанова А.В.^{1,2}, Зубенко А.Д.¹, Матазова Е.В.³, Егорова Б.В.³

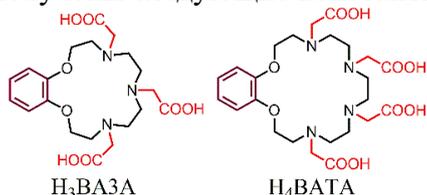
¹Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова, 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, 28

²Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, 125047, Россия, Москва, Миусская площадь, 9

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия 119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
1404an99@mail.ru

В последние десятилетия разработка новых хелаторов и получение радиофармпрепаратов на их основе является крайне актуальной задачей ядерной медицины. Применяющиеся в настоящее время хелаторы ДОТА и ДТРА имеют ряд недостатков, таких как медленная кинетика комплексообразования или неустойчивость комплексов [1]. В связи с этим, целью данной работы является разработка новых хелаторов с оптимальными свойствами для их применения в радиофармацевтике. Нами были предложены комплексоны на основе бензоазакраун-эфиров, содержащих дополнительные хелатирующие группы.

Для синтезированных соединений методом потенциометрического титрования были получены следующие константы устойчивости комплексов:



Лиганд	lgK				
	Cu ²⁺	Pb ²⁺	Sc ³⁺	Y ³⁺	Bi ³⁺
H ₃ BAZA	18,4	14,0	14,2	11,4	26,9
H ₄ BATA	23,9	22,3	21,17	17,4	32,5

Выявлено, что наиболее прочный комплекс образует H₄BATA с Bi³⁺. Для него была проведена серия исследований для определения возможности применения как компонента радиофармпрепаратов с ^{213,212}Bi. Установлено, что 97–99% катиона связывается менее чем за минуту при комнатной температуре, что свидетельствует о высокой скорости комплексообразования.

В исследованиях меченых соединений *in vitro* установлено, что радионуклид практически не высвобождается в присутствии избытка конкурирующих анионов, а также не происходит перехелатирование Bi³⁺ сывороточными белками из комплекса BATA·Bi³⁺. Показано, что в условиях *in vivo* комплекс BATA·Bi³⁺ является наиболее стабильным, демонстрирует эффективное выведение и отсутствие диссоциации комплекса.

Таким образом, H₄BATA является идеальным хелатором для Bi³⁺. Функционализация бензольного ядра открывает возможность получения конъюгатов с биомолекулами и создания на их основе терапевтических радиофармпрепаратов, содержащих короткоживущие изотопы висмута.

1. Matazova E. V., Egorova B. V., Konopkina E. A. et al. *Med. Chem. Commun.*, **2019**, *10*, 1641-1645.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 17-73-30036-П.

ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПРИВИТЫХ СОПОЛИМЕРОВ С ПОЛИДИМЕТИЛСИЛОКСАНОВОЙ ОСНОВНОЙ ЦЕПЬЮ И БОКОВЫМИ ЦЕПЯМИ ПОЛИ-2-ИЗОПРОПИЛ-2-ОКСАЗОЛИНА

Родченко С.В.¹, Миленин С.А.², Курлыкин М.П.¹, Теньковцев А.В.¹, Филиппов А.П.¹

¹Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

199004, Россия, г. Санкт-Петербург, В.О., Большой пр., д. 31.

²Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук, Москва, Россия

117393, Россия, г. Москва ул. Профсоюзная, д. 70

srfm.rodchenko@gmail.com

Цель настоящей работы – анализ самоорганизации в водных растворах термочувствительных цилиндрических щеток с основной цепью полидиметилсилоксана и с боковыми цепями поли-2-изопропил-2-оксазолина с плотностью прививки 0.6. Исследованные образцы различались по молекулярной массе и гидрофобности вследствие разной длины основных и привитых цепей. Исследования были проведены в водных растворах методами светорассеяния и турбидиметрии.

На рисунке представлены зависимости температур фазового разделения от концентрации для водных растворов исследованных полимеров. Нижняя критическая температура растворения для образца с частыми боковыми цепями выше, чем для образцов с длинными и короткими боковыми цепями. Следовательно, не молекулярная масса, а внутримолекулярная плотность является фактором, определяющим термочувствительность исследованных привитых сополимеров.

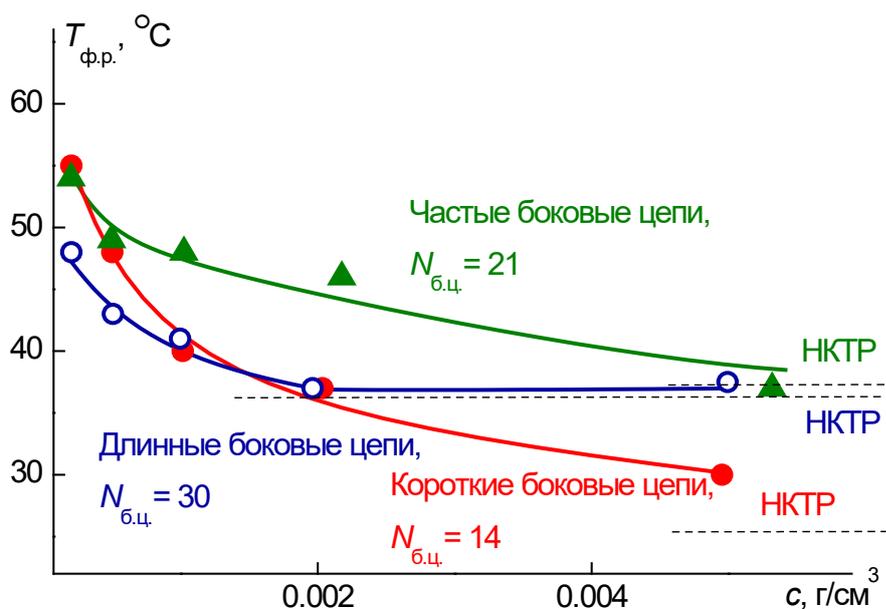


Рисунок 1. Концентрационные зависимости температур начала фазового разделения для водных растворов изученных полимеров.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 19-33-90104.

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРНЫХ МОДИФИКАЦИЙ В ФЕНИЛЬНЫХ ГРУППАХ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ ТРИФЕНИЛФОСФОНИЕВЫХ КАТИОНОВ ЧЕРЕЗ ЛИПИДНЫЕ МЕМБРАНЫ

Рокицкая Т.И.¹, Антоненко Ю.Н.¹

¹НИИ физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
rokitskaya@genebee.msu.ru

На протяжении многих лет липофильные ионы широко применяются для определения мембранного потенциала клеток прокариот и эукариот, а также органелл эукариот *in vitro*. Так как на внутренней мембране митохондрий при их энергизации образуется значительная разность потенциалов со знаком «минус» в матриксе, липофильные катионы, такие как алкил трифенилфосфоний, алкил родамин Б и другие, хорошо накапливаются в матриксе. В последние годы для электрофоретического накопления биологически важных молекул синтезируются их конъюгаты с липофильными катионами – митохондриально-направленные соединения [1].

Известно, что скорость проникновения разных липофильных катионов через липидные мембраны значительно различается. Поскольку транслокация таких катионов через гидрофобный слой липидной мембраны зачастую является лимитирующей стадией процесса их накопления в клетках и митохондриях, мы синтезировали ряд аналогов додецилтрифенилфосфония ($C_{12}TRP-X$) с различными заместителями в фенильном кольце для выявления наиболее проникающих аналогов. С помощью метода измерения релаксации электрического тока бислоистой липидной мембраны (БЛМ) после прикладывания напряжения были определены константы скорости трансмембранной диффузии этих соединений. Оказалось, что введение одного метильного заместителя в *para* положении фенильного кольца значительно ускоряет процесс флип-флопа липофильного катиона. С другой стороны, галогенирование замедлило проникновение катиона через гидрофобный слой [2]. Однако липофильные катионы с алкилом додецилом обладают высокой гидрофобностью, что значительно замедляет процесс их десорбции с поверхности липидной мембраны, а значит полной проницаемости из воды в воду, и снижает энергозависимое накопление в митохондриях [3]. Поэтому для сравнения проницаемости липофильных катионов через БЛМ в зависимости от заместителей в фенильной группе был синтезирован ряд аналогов трифенилфосфония с алкилом бутилом (C_4TRP-X). Полученные значения проницаемости аналогов C_4TRP-X мы сравнили с коэффициентами распределения в октанол-воде, константами скорости флип-флопа аналогов $C_{12}TRP-X$ и теоретически рассчитанной разностью энергий сольватации катионов в октане и воде. Также была оценена степень накопления C_4TRP-X в выделенных митохондриях печени крысы в условиях их энергизации.

1. Murphy M.P. *Exp. Opin. Biol. Ther.*, **2001**, 1, 753-764.
2. Rokitskaya T.I., Luzhkov V.B., Korshunova G.A., Tashlitsky V.N., Antonenko Y.N. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2019**, 21, 23355-23363.
3. Asin-Cayuela J., Manas A.B., James A.M., Smith R.A.J., Murphy M.P. *FEBS Letters*, **2004**, 571, 9-16.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 19-04-00238.

СТРУКТУРНО-КОНФОРМАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА СОПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ МЕТОКСИ (ОЛИГОЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ-БЛОК-ЛИГОПРОПИЛЕНГЛИКОЛЬ)МЕТАКРИЛАТОВ И ПРОЦЕССЫ САМООРГАНИЗАЦИИ ИХ МАКРОМОЛЕКУЛ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Симонова М.А.¹, Непомнящая М.И.², Каморин Д.М.³,
Филиппов А.П.¹, Казанцев О.А.³

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Санкт-Петербург, 199004, Большой проспект Васильевского острова, д.31

²Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна Высшая школа технологии и энергетики, Санкт-Петербург, 198095 ул Ивана Черных 4

³Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексева Нижний Новгород, 603950, ул. Минина, 24,

Создание новых лекарственных препаратов (носителей, контейнеров), направленных на борьбу с онкозаболеваниями - актуальная задача современной полимерной науки. В этой связи амфифильные гребнеобразные гомо- и сополимеры на основе метокси(олигоэтиленгликоль-блок-олигопропиленгликоль)метакрилатов представляют интерес благодаря возможности варьирования их характеристик в растворах (температур фазовых переходов, гидродинамических размеров рассеивающих частиц) путем изменения длины гидрофильных олигоэтиленгликолевых и гидрофобных олигопропиленгликолевых блоков. В растворах такие полимеры образуют традиционную структуру ядро- оболочка, либо оболочка мицеллы будет состоять из петель, что приводит к изменению гидродинамических характеристик полимеров. Для придания рН чувствительности использовали сополимеризацию с полидиметиламинопропиленметакриламидом (ДМАПМА). В работе исследовано поведение термочувствительных полимеров на основе метокси(олигоэтиленгликоль-блок-олигопропиленгликоль)метакрилатов, а также их сополимеров с ДМАПМА в водных растворах. Определены молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики полимеров, конформация, а также изучена термочувствительность их растворов в широких диапазонах концентраций и температур. В качестве методов исследования были выбраны статическое, динамическое рассеяние света, турбидиметрия, рефрактометрия и вискозиметрия. Растворителями являлись хлороформ и ТГФ, ацетонитрил и вода. Выбор ТГФ и ацетонитрила в качестве растворителя позволил получить для всех полимеров молекулярно-дисперсные растворы. В хлороформе и воде метод динамического рассеяния света зафиксировал существование мицеллоподобных структур. В ацетонитриле конформация образцов близка к звездообразной. Установлено, что в водных растворах полимеры проявляют термочувствительность, причем с увеличением концентрации растворов и длины олигопропиленгликольного блока температуры фазовых переходов уменьшаются.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-13-00161).

КОНФОРМАЦИЯ И ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ПОЛИ-2-ЭТИЛ-2-ОКСАЗИНА

Смирнова А.В., Кирилэ Т.Ю., Филиппов А.П.

*Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, Россия
199004, Россия, г. Санкт-Петербург, В.О. Большой пр., д. 31.
av.smirnova536@gmail.com*

Методами вискозиметрии и светорассеяния определены молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики гомологического ряда линейного поли-2-этил-2-оксазина (ПЭОЗин) в разбавленных растворах в 2-нитропропане. Полученные значения средневесовых молекулярных масс M_w , гидродинамических радиусов макромолекул R_{h-D} и характеристических вязкостей $[\eta]$ исследованных образцов приведены в Таблице 1. Проведена оценка равновесной жесткости макромолекул ПЭОЗин, значение длины сегмента Куна составило $A = 1.5$ нм.

Таблица 1. Молекулярно-массовые и гидродинамические характеристики изученных образцов ПЭОЗин.

образец	M_w , г·моль ⁻¹	R_{h-D} , нм	$[\eta]$, см ³ ·г ⁻¹
1	2500	1.2	7.1
2	4200	1.4	7.6
3	6200	1.6	8.7
4	11800	2.0	13.0
5	24600	3.9	26.0
6	38000	5.0	41.0

На Рисунке 1 представлены зависимости температур T_1 начала фазового разделения от концентрации c для водных растворов ПЭОЗин. Для большинства образцов удалось достаточно надежно определить нижнюю критическую температуру растворения (НКТР). Возрастание ММ образцов ПЭОЗин сопровождается уменьшением значения НКТР.

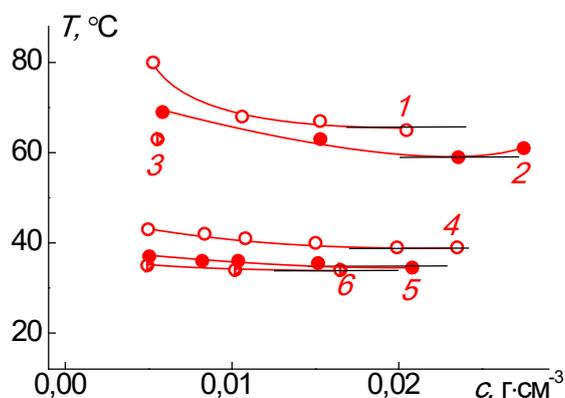


Рисунок 1. Концентрационные зависимости T_1 для водных растворов ПЭОЗин. Прямые горизонтальные линии отмечают для каждого полимера НКТР.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 19-33-90085_Аспиранты.

АНАЛИЗ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИОДОАЗОЛИЕВЫХ СОЛЕЙ, КАК ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРОВ — ДОНОРОВ ГАЛОГЕННОЙ СВЯЗИ

Сысоева А.А., Болотин Д.С.

Институт химии СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
sysoewa.alexandra.5@yandex.ru

На протяжении последних десяти лет все больше внимания уделяется органокатализаторам, так как в отличие от металлокатализаторов они устойчивы в атмосфере воздуха и обладают меньшей токсичностью. Было неоднократно показано, что доноры галогенных связей способны катализировать реакции за счёт электрофильной активации субстратов. Особый потенциал среди них показывают катионные иодированные азагетероциклы. Наше исследование посвящено прогнозированию каталитической активности всех типов иодированных азагетероциклических солей [1] (Рисунок 1).

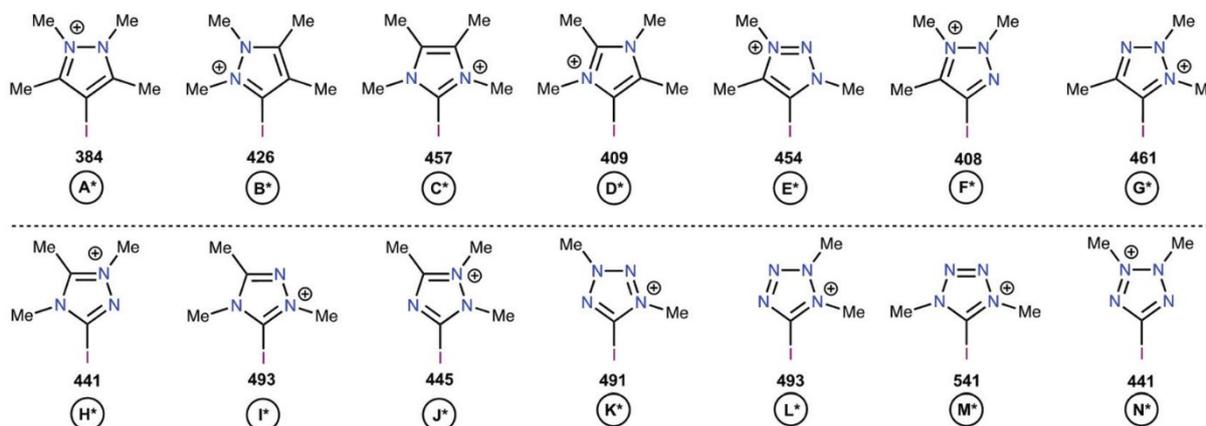


Рисунок 1. Изученные азагетероциклы и их максимальные электростатические потенциалы на σ -дырке иода (кДж/моль).

В работе была подтверждена состоятельность ESP и DFT методов квантовых расчетов в предсказании каталитической активности. Между расчетами наблюдалась превосходная корреляция. Кроме того, полученные теоретические результаты были подтверждены экспериментально. Для этого нами были впервые синтезированы иодированные пиразолиевые соли, а также сравнена их каталитическая активность с уже известными катализаторами — донорами галогенной связи.

В результате проведенных расчётов было выявлено, что наиболее перспективными катализаторами — донорами галогенной связи на основе азагетероциклов являются тетразолиевые соли.

- 1 Sysoeva, A. A.; Novikov, A. S.; Il'in, M. V.; Suslonov, V. V.; Bolotin, D. S. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, *19*, 7611-7620

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 20-73-10013.

РЕЗОНАНСНЫЙ ЗАХВАТ ЭЛЕКТРОНОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ ГИБРИДНЫМИ НАНОКОНТЕЙНЕРАМИ С ФУНКЦИЯМИ ТАРГЕТНОСТИ

Таюпов М.М.¹, Пшеничнюк С.А.¹, Рахмеев Р.Г.¹, Асфандиаров Н.Л.¹

¹*Институт физики молекул и кристаллов, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Уфа, Россия
450075, Россия, г. Уфа, пр. Октября, д. 151.
taupovmansaf@yandex.ru*

Одной из проблем, связанных с «адресной» доставкой лекарственных средств с помощью супрамолекулярных систем, является выбор способа высвобождения лекарственного препарата и раскрытия рецепторной молекулы в заданной точке организма. Существует множество вариантов решения данной проблемы – начиная от «классического» растворения «контейнера» в специфической для данных тканей организма среде [1], заканчивая «экзотическим» индуцированием вышеуказанного процесса с помощью магнитных частиц [2].

В представленной работе, предлагается подход, при котором раскрытие рецепторной молекулы можно вызывать с помощью электрон-возбужденных процессов, связанных с колебательными состояниями молекулы и ее диссоциацией, при присоединении к ней электронов низких (до 15 эВ) энергий [3]. В таком случае, можно избежать использование, например, вредного для организма лазерного облучения, а также свести на нет применение металлических наночастиц, так как электроны воздействует прямо на саму «молекулу-контейнер». Данное явление аналогично процессам, изучаемым с помощью метода масс-спектрометрии резонансного захвата электронов применительно к радиосенсибилизаторам [4], используемым для усиления биологического действия ионизирующего излучения в онкологии, и будет проиллюстрировано с помощью спектров молекулы дихлоротитаноцена. Также будет показана принципиальная возможность управления, с помощью электрон-стимулированных процессов, так называемыми «молекулярными моторами», которые могут входить в состав супрамолекулы [5].

1. Бегдуллаев А.К., Маншарипова А.Т., Джусипов А.К. и др. *Терапевтический вестник*, **2008**, 17, 32–36.
2. Majouga A., Sokolsky-Papkov M., Kuznetsov A. et al. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2015**, 125, 104–109.
3. Asfandiarov N. L., Modelli A. et al. *J. Chem. Phys.*, **2019**, 151, 134302
4. Luxford, T.F., Pshenichnyuk, S.A. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, **2020**, 21, 8173.
5. Pshenichnyuk S. A., Modelli A. et al. *Phys. Rev. Res.*, **2020**, 2, 012030.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-90013.

САМООРГАНИЗУЮЩИЕСЯ ГИПЕРРАЗВЕТВЛЕННЫЕ ПОЛИЭФИРЫ КАК МОДУЛИ ТЕРАНОСТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Ханнанов А.А., Россова А.А., Игнатъева К.А., Улахович Н.А., Кадиров А., Кутырева М.П.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
arthann@gmail.com

Тераностика является одним из ключевых направлений современной химии лекарственных средств, сочетающих терапевтический и диагностический агенты в одном препарате. Однако создание новых соединений, выполняющих сразу несколько задач затруднительно как с синтетической, так и с экономической точки зрения. Трансляция технологий, используемых в создании композиционных материалов на макроуровне, позволяет успешно конструировать и сочетать компоненты тераностических систем. Одним из таких подходов является использование самоорганизующихся систем на основе полимеров различных классов для матричного и резервуарного типов связывания активных компонентов.

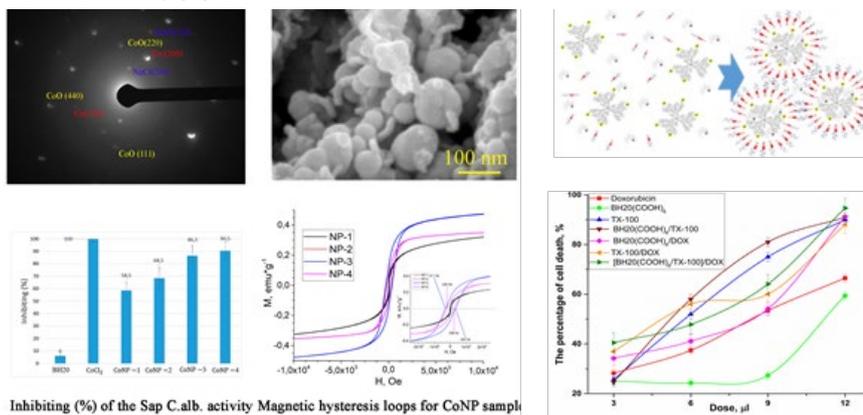
В качестве потенциальных химических соединений для создания тераностических систем изучены функциональные возможности гиперразветвленных полиэфиры различных генераций, содержащих группы моноэфира малеиновой кислоты в терминальных положениях.

Новые наночастицы кобальта (CoNP) со структурой ядро-оболочка были получены в матрице сверхразветвленного полиэфирполиола второго поколения (ВН20). Изучено влияние молярного отношения Co^{2+} к ВН20 на природу центров стабилизации нанокластеров кобальта в полимере, морфологию, магнитные свойства, антипротеазную активность и гемолитическую активность наночастиц. Полученные наночастицы являются суперпарамагнитными и имеют температуру блокировки 305 К. Ингибирование активности секреторной аспарагиновой протеазы *Candida albicans* в присутствии наночастиц составляет 58-91%.

На основе данного полимера получена поликислота ВН20(СООН) может образовывать стабильные супрамолекулярные агрегаты в водном растворе и бинарных системах с неионогенным поверхностно-

активным веществом Triton X-100. Кроме того, в процессе образования полимеросом (ВН20 (СООН) и (ВН20(СООН)₆ / Triton X-100) был загружен противораковый препарат доксорубин (DOX). ВН20 (СООН) / DOX] / Triton X-100 обладает более высокой эффективностью против опухолевых клеток HeLa и MCF-7 in vitro, чем исходный препарат..

Таким образом на основе одного полимера, методом самосборки возможно получить свойства необходимые для создания тераностического препарата.



«СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПРОИЗВОДНЫХ СТИРИЛОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ С ДВУХЦЕПОЧЕЧНОЙ ДНК И КУКУРБИТ[7]УРИЛОМ»

Черникова П.А.¹, Черникова Е.Ю.¹, Федоров Ю.В.¹, Федорова О.А.¹

¹Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Россия
119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28.
chernikova.pa@phystech.edu

В настоящее время создание супрамолекулярных систем по типу «гость-хозяин» является альтернативным путем достижения эффективного использования нефлуоресцентных органических молекул, содержащих хромофорные группы определенного состава [1]. Взаимодействие органических красителей с ДНК тимуса теленка (в частности, через связывание в бороздке), а также молекулой-контейнером кукурбит[7]урилом, приводит к значительному усилению флуоресцентного отклика исходных молекул [2,3]. Увеличение интенсивности излучения лигандов позволяет получать молекулярные ансамбли для различных биологических целей: оптическая визуализация и мониторинг биологических процессов в реальном времени.

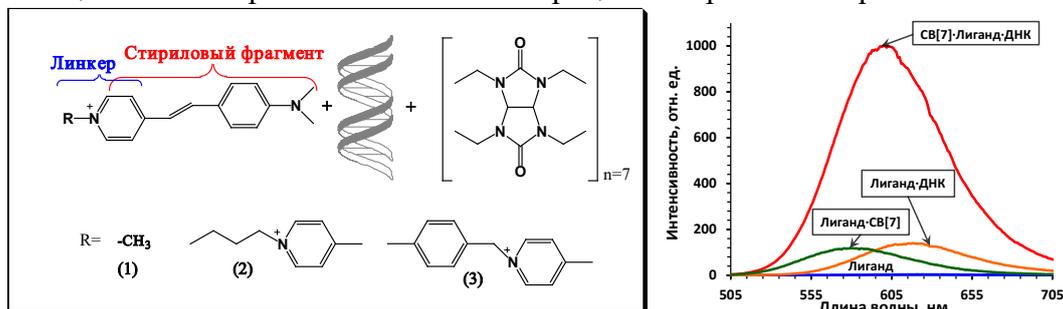


Рис. 1. Структурные формулы производных стироловых красителей (1, 2, 3), ДНК, СВ[7] (слева) и флуоресцентный отклик бинарных и тройных систем (справа).

В докладе представлены данные, по которым производится оценка влияния СВ[7] на характер взаимодействий лиганд-ДНК (кооперативное или конкурентное), возникающих в исследуемой трехкомпонентной системе. Оптические свойства N-диметиламинозамещенных стироловых красителей были тщательно изучены в присутствии ДНК и СВ[7] при постоянном значении pH=7 с использованием метода абсорбционной, флуоресцентной, КД- и ЯМР-спектроскопии. Путем проведения спектрофотометрического и флуориметрического титрования предложены наиболее вероятные модели комплексообразования лигандов с макромолекулами за счет активации различных сайтов связывания и рассчитаны константы устойчивости для бинарных и тройных систем. В результате исследования разработана концепция взаимосвязи между различными линкерными фрагментами красителей и нековалентным формированием их комплексов с «хозяевами». Предполагается, что СВ[7] снизит цитотоксичность супрамолекулярной системы и будет способствовать ее проникновению в клетки с высокой эффективностью.

1. Ustimova M.A., Chernikova P.A. *Mendeleev Commun.*, **2020**, *30*, 217–219.
2. Chernikova E.Y., Ruleva A.Y. *Org Biomol Chem.*, **2020**, *18*, 755–766.
3. Ivanov D.A., Petrov N.K. *J. Phys. Chem. A*, **2011**, *117*, 4505–4510.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №19-73-20187.

«ОБРАЗОВАНИЕ СМЕШАННЫХ МОНОСЛОЕВ ДНК/АМФИФИЛЬНЫЙ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТ НА ГРАНИЦЕ РАСТВОР – ВОЗДУХ»

Чирков Н.С.¹, Михайлов А.В.¹, Власов П.С.¹, Носков Б.А.¹

¹*Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
198504, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетский пр., д. 26.
jinnhut@gmail.com*

Несмотря на растущий интерес к двумерным наноструктурам из двухцепочечных молекул ДНК, образование таких структур на межфазной границе практически не изучено. Лишь недавно было обнаружено, что на поверхности растворов смеси ДНК с гидрофобизированными катионными полиэлектролитами образуется двумерная сетка из нитевидных агрегатов. Отсутствие на межфазной границе сфероидальных агрегатов ДНК/полиэлектролит, характерных для объёмной фазы, позволило предположить, что процесс образования фибриллярных агрегатов ДНК/полиэлектролит локализован в поверхностном слое. Введение ДНК в буферный раствор, на поверхность которого нанесён монослой полиэлектролита, позволяет подтвердить это предположение, а также получить дополнительную информацию о механизме образования поверхностных агрегатов ДНК/полиэлектролит.

В данной работе исследовано проникновение ДНК в нанесённый монослой гидрофобизированного катионного полиэлектролита – хлорида полидиаллилгексилметиламмония (ПДАГМАХ). Применение нескольких экспериментальных методов: поверхностной реологии, эллипсометрии, атомно-силовой микроскопии и ИК-спектроскопии поглощения-отражения, – позволяет выявить основные стадии образования смешанного адсорбционного слоя, сопровождающиеся немонотонными изменениями динамических поверхностных свойств. При начальном поверхностном давлении плёнки полиэлектролита, соответствующем области квазиplateau на изотерме сжатия, наблюдается длительный индукционный период, исчезающий при уменьшении начального поверхностного давления. Это различие между свойствами смешанных монослоев, полученных при разных поверхностных давлениях, объясняется стерическими затруднениями, возникающими при взаимодействии ДНК с плотно упакованным монослоем полиэлектролита. Несмотря на отличия в механизме взаимодействия, микроморфология смешанной плёнки ДНК/ПДАГМАХ не зависит от начального поверхностного давления плёнки полиэлектролита. Полученные результаты дают новую информацию о процессе образования ДНК-содержащих наноструктур на межфазной границе, что может быть востребовано при разработке систем доставки генов и электронных устройств.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 21-13-00039.

МОЛЕКУЛЯРНО-ТЕРМОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ СОЛЮБИЛИЗАЦИИ В МИЦЕЛЛАХ НЕИОННЫХ ПАВ

А.К. Щёкин¹, Н.А. Волков¹, Н.Ю. Третьяков²,
С.С. Волкова², Е.А. Турнаева²

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб., 7–9,
Санкт-Петербург, 199034 Россия

²Тюменский государственный университет, ул. Володарского, 6, Тюмень, 625003 Россия
e-mail: akshch@list

В данном сообщении рассматриваются возможности новой молекулярно-термодинамической теории, описывающей солюбилизацию молекулярных гидрофобных примесей в прямых мицеллах в системах вода-солюбилизат-неионное поверхностно-активное вещество (ПАВ). Основы этой теории недавно были сформулированы в работе [1] при развитии представлений молекулярных моделей неионной мицеллы, представленных в [2] и [3]. Рассматриваемая теория опирается на задание минимальной работы образования молекулярного агрегата из молекул неионного ПАВ и солюбилизата как аналитической функции их чисел агрегации. При этом задании учитываются структурные параметры для молекул солюбилизата, воды и ПАВ, зависимость межфазного натяжения для границы солюбилизат-вода от адсорбции ПАВ, включаются вклады, обусловленные гидрофобным эффектом при образовании ядра агрегата, формированием двойного электрического слоя на поверхности агрегата, энтропии перемешивания. Зависимость от температуры присутствует через термодинамические характеристики фаз солюбилизата и воды и через межфазное натяжение для плоской границы между этими фазами.

Рассматриваемая теория охватывает широкий диапазон брутто-концентраций ПАВ в смеси, начиная с появления первых молекулярных агрегатов заметно ниже критической концентрации мицеллообразования (ККМ) вплоть до образования микроэмульсии, когда значительное число молекул солюбилизата накапливается в агрегатах. Эта теория позволяет проводить прямые расчеты как равновесных, так и неравновесных распределений молекулярных агрегатов по числам агрегации и исследовать их устойчивость. Такие расчеты были проведены для додецилтетраэтиленгликоля ($C_{12}E_4$), взятого в роли неионного ПАВ, и декана в роли солюбилизата. Для системы вода-декан- $C_{12}E_4$ были построены двумерные поверхности работы агрегации и равновесные распределения агрегатов по числам агрегации при различных концентрациях мономеров ПАВ и солюбилизата в растворе. Проведены расчеты суммарного содержания ПАВ и солюбилизата в агрегатах в зависимости от равновесных концентраций мономеров ПАВ и солюбилизата, а также найдены средние числа агрегации ПАВ и солюбилизата в стабильных агрегатах.

1. Щёкин А.К., Волков Н.А., Кольцов И.Н., Третьяков Н.Ю., Волкова С.С., Турнаева Е.А. *Коллоид. журн.*, **2021**, 83, № 4, с. 484–495.
2. Русанов А.И., Щёкин А.К. Мицеллообразование в растворах поверхностно-активных веществ. 2-е изд. СПб.: Лань, **2016**.
3. Danov K.D., Kralchevsky P.A., Stoyanov S.D., Cook J.L., Stott I.P., Pelan E.G. *Adv. Colloid Interface Sci.*, **2018**, 256, 1-22.

Работа выполнена при финансовой поддержке ПАО “ГАЗПРОМНЕФТЬ”.



СТЕНДОВЫЕ И ЗАОЧНЫЕ ДОКЛАДЫ

SYNTHESIS OF MULTICOMPONENT POLYMER NANOPARTICLES OF DIFFERENT SIZES IN MICROFLUIDIC DEVICES

Maria Beshpalova, Artem Bezrukov, Yury Galyametdinov

*Kazan National Research Technological University, Russia
420015, Russia, Kazan, 68 Karl Marks street
mashabeshpalova@mail.ru*

Microfluidics is one of the most fast-developing and promising branches of science that allows various chemical processes to be conducted at the micro level by mixing streams of reactants. Microfluidic devices with various microchannels width and geometry are becoming more and more popular for performing complex reactions with supramolecular components in microemulsion droplets of confined multiphase flows [1,2]. Such an approach allows for controlling reaction conditions by varying operation parameters of microfluidic devices and, thus, sizes of droplets and their residence times in microchannels.

In this work, we used microfluidic flow focusing and T-sensor devices to generate ordered microemulsions and use the emulsion droplets as the reactors for synthesis of polymer nanoparticles in varying conditions of microfluidic flows. The polymers we used in this work were polydiallyldimethylammonium chloride (synthetic polymer) and hydroxyethyl cellulose (natural polysaccharide). Organic solvents such as dodecane and carbon tetrachloride were used as a dispersion medium. The microfluidic devices used in this work were prepared by photolithography method from polydimethylsiloxane. The first step was to generate emulsion droplets of different sizes. The key dimensionless parameter to evaluate droplet formation in microchannel was the capillary number. Its values were controlled by using microchips with different channel width and geometries, varying flow rates and changing organic solvents. Reproducible droplet sizes ranging from 40-200 μm . Fig.1 demonstrates generation of a microfluidic droplet inside a 100 μm wide channel with serpentine geometry. The next step was to perform complexation of the synthetic polymer with the oppositely charged surfactant and cross-linking of polysaccharide with calcium chloride in microemulsion droplets. Polymer aggregates in the size range of 10-400 nm were synthesized in microfluidic multiphase flows. A correlation between the flow parameters and the sizes of polymer aggregates was revealed. Synthesized polymer nanoparticles can be used as containers for drug delivery systems or photosensitive agents such as quantum dots.

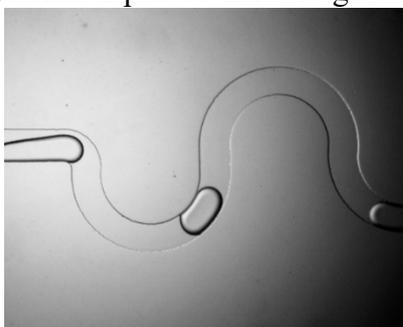


Figure 1. Formation of a 110 μm aqueous container for the hydroxyethylcellulose cross-linking reaction.

1. J. Berthier, P. Silberzan *Microfluidics for Biotechnology*, Second Edition, 2009, Artech House, London, 512 p.
 2. P. Tabeling, *Introduction to Microfluidics*, 2005, Oxford University Press, 312 p.
- The project is performed with the financial support of the UMNiK grant awarded by the Russian Foundation to Assistance of Small Innovative Enterprises, Agreement 0064673.

MICROFLUIDIC CHARACTERIZATION OF ASSOCIATION IN COLLOID AND POLYMER SYSTEMS

Bezrukov A.N., Galyametdinov Yu.G.

*Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia
68 Karl Marx str., Kazan, Russia, 420015*

Microfluidic chips with a characteristic size of channels between several micrometers and a millimeter become increasingly popular as devices for rapid characterization of colloid and polymer systems [1,2]. In this work, we analyze association processes in reacting polymer and surfactant systems. With ordered lines of precipitates marking the reaction front, it is possible to detect changes of polymer conformations, micellization of surfactants, and aggregation of polymer-surfactant complexes.

Fig. 1 demonstrates the basic layout of a microfluidic chip. We used a standard T-sensor device with the main channel diameter of 200-300 μm .

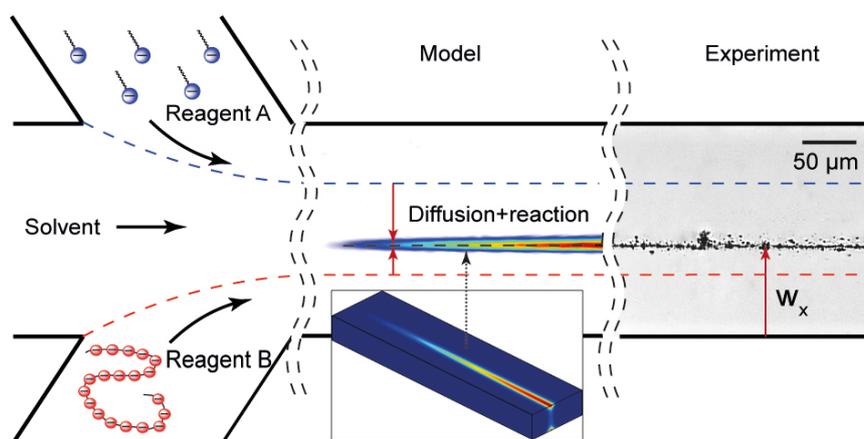


Fig. 1. Microfluidic chip model for characterization of association processes in reacting polymer and surfactant systems.

The Matlab scripts represent the mathematical model behind the proposed design of microfluidic devices. These scripts calculate optimal operation parameters of the chips and evaluate diffusivities of reacting particles.

1. M. R. G. Kopp, A. Villois, U. Capasso Palmiero, P. Arosio, Microfluidic diffusion analysis of the size distribution and microrheological properties of antibody solutions at high concentrations, *Industrial and Engineering Chemistry Research* 57 (21) (2018) 7112–7120
2. M. Yu, T. C. Silva, A. van Opstal, S. Romeijn, H. A. Every, W. Jiskoot, G. J. Witkamp, M. Ottens, The investigation of protein diffusion via h-cell microfluidics, *Biophysical Journal* 116 (4) (2019) 595–609.
3. J. Bethier, P. Silberzan, *Microfluidics for Biotechnology*, Second Edition, Artech House, Norwood, USA, 2010, 483 p.

PHOTOACTIVE BIOMIMETIC COACERVATE SYSTEMS BASED ON ALBUMIN POLYELECTROLYTE COMPLEXES WITH THE BOUND PHOTOSENSITIZERS

Gradova M.A., Gradov O.V., Lobanov A.V.

*N.N. Semenov Federal Research Centre for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. 119991, Moscow, Russia, Kosygin Street, 4.
m.a.gradova@gmail.com*

Polyelectrolyte complexes (PECs) attract increasing attention in recent decades due to their promising application prospects both in biomedicine and industry [1]. They have also been often considered as the protocell models in the origin of life research [2]. Albumin is a well-studied component of the protein-polyelectrolyte complexes for biomedical applications [3]. A number of tetrapyrrole photosensitizers form stable supramolecular complexes with albumins [4]. In this work we studied the interactions between amphiphilic chlorin e_6 derivative (Chl) and bovine serum albumin (BSA) within the polyelectrolyte complexes.

BSA-Chl complex formation results in the Chl fluorescence increase accompanied by the protein fluorescence decrease (Fig. 1a,b). The average particle size in BSA solution in the presence of Chl is less than 10 nm, while in the pure phosphate buffer solution Chl forms molecular aggregates 250 nm in size. The binding constant K_b was found to be about $2 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$, while the Shtern-Folmer constant $K_{SV} = 1.55 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$. Effective stabilization of the photoactive monomolecular Chl form was observed at BSA concentration above 0.5 mg/ml.

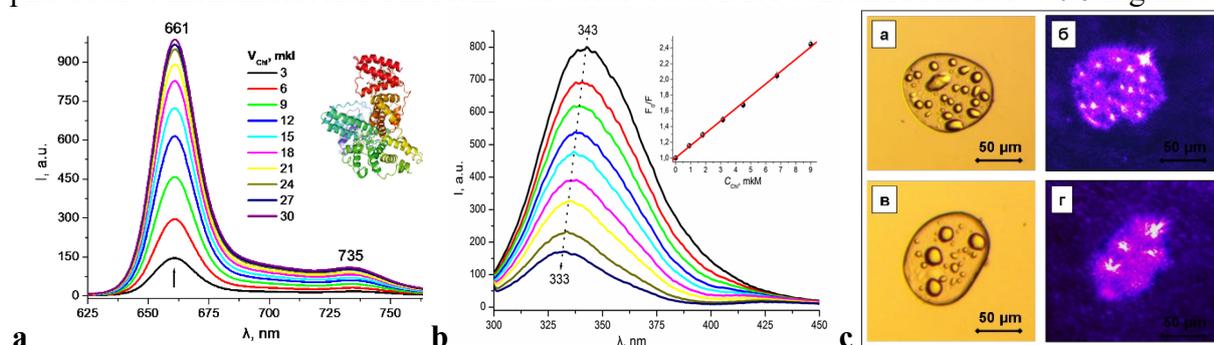


Fig. 1. Luminescence spectra of Chl (a) and BSA (b) in the PEC with the different component ratios; optical images of BSA-PDDA (3:1) microdroplets with Chl in visible and UV light (c).

Addition of a polycation (either pLys or PDDA) to the BSA solution with the bound Chl at neutral pH resulted in the phase separation with the complex coacervate formation. The microdroplets obtained were ~ 50 microns in size and contained fluorescent monomolecular form of Chl (Fig. 1c). Such photoactive supramolecular systems are rather stable and can be considered as the promising drug formulations for chlorin-based photosensitizers, as well as the feasible self-assembled models of the primitive photochemically active protocells.

1. Meka V.S., Sing M.K., Pichika M.R., et al. *Drug Discov. Today*, **2017**, 22, 1697-1706.
2. Kumar B.P., Fothergill J., Bretherton J., et al. *Chem. Commun.*, **2018**, 54, 3594-3597.
3. Kayitmazer A.B., Strand S.P., Tribet C., et al. *Biomacromolecules*, **2007**, 8, 3568-3577.
4. Rinco O., Brenton J., Douglas A., et al. *J. Photochem. Photobiol. A*, **2009**, 208, 91-96.

This work was carried out within the framework of the State assignment of the Ministry of Science & Higher Education of the Russian Federation (project 0082-2018-0006, registration No AAAA-A18-118020890097-1).

**FORMATION OF SUPRAMOLECULAR STRUCTURES IN AQUEOUS MEDIUM
BY NONCOVALENT INTERACTIONS BETWEEN VIOLOGEN
RESORCIN[4]ARENES AND SODIUM DODECYL SULPHATE**

Kashapov R.R., Razuvayeva Y.S., Sergeeva T. Yu., Sapunova A.S., Voloshina A.D.,
Zakharova L.Ya.

*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian
Academy of Sciences, Kazan, Russian Federation
420088, Russian Federation, Kazan, Arbuzov str. 8
kashapov@iopc.ru*

Supramolecular system encompasses structural units which engage in noncovalent interactions to rationally engineer various nano- and microarchitectures. Non-covalent self-assembly makes it possible to obtain complex supramolecular assemblies with the required properties, controlled composition and morphology without the use of multistage and lengthy syntheses. The supramolecular systems obtained in this way can be used as nanocontainers with adjustable encapsulating capacity for drugs and genes. Encapsulation of drugs increases their therapeutic efficacy by protecting against premature degradation, improving bioavailability, releasing and activating only in the damaged cells. Solubilization of lipophilic drugs by supramolecular aggregates increases their solubility at physiological pH and without the use of non-polar solvents. In addition, such systems can be used to co-deliver hydrophobic and hydrophilic drugs.

In this work, it was found that the addition of anionic surfactant SDS affects the physicochemical and biological properties of viologen resorcin[4]arenes (VRs). The presence of surfactant has a positive effect on the aggregation behavior of short-chain VR (hexyl derivative), reducing the critical aggregation concentration and the free energy of aggregation. With an increase in the length of the alkyl tails of VRs, the interaction of VR with SDS becomes less and less favorable. In addition, depending on the ratio of components in the mixed system, the morphology and the functional properties of the resulting nanoparticles change. The mixed aggregates are capable of binding both hydrophobic and hydrophilic substrates. The encapsulation of doxorubicin in these aggregates improves its anticancer activity and reduces toxicity to healthy cells. The sensitivity of the supramolecular systems based on SDS and VR to the concentration of components, their own cytotoxicity to cancer cells, and the improvement in the anticancer activity of doxorubicin indicate the high potential of these systems as medicinal nanocontainers.

This research was funded by Russian Science Foundation, grant number 17-73-20253.

DESIGN, STRUCTURE AND MAGNETIC PROPERTIES OF MANGANESE CLUSTERS BASED ON (THIA)CALIX[4]ARENES IN THE CRYSTALLINE PHASE

Kniazeva M.V.^{1,2}, *Ovsyannikov A.S.*^{1,2}, *Khanova L.M.*², *Islamov D.R.*^{1,2}, *Samigullina A.I.*^{1,2},
Gubaidullin A.T.^{1,2}, *Batulin R.G.*², *Aldoshin S.M.*³, *Solovieva S.E.*^{1,2}, *Antipin I.S.*^{1,2}

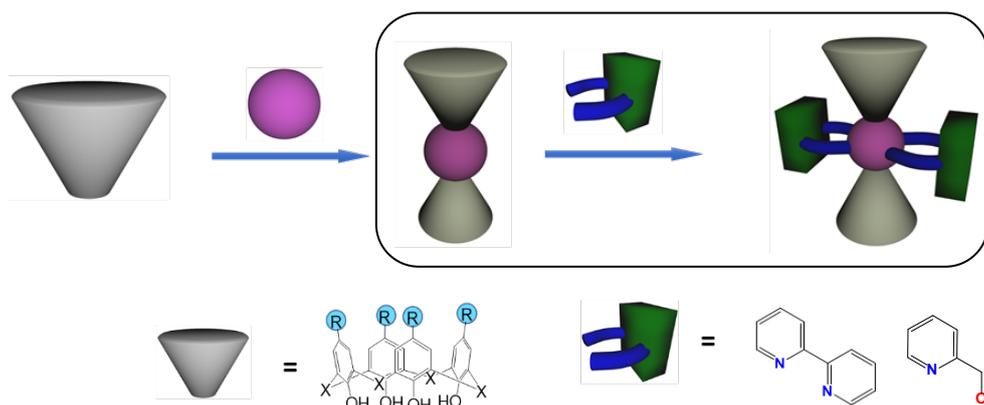
¹ Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia

² Kazan Federal University, Kazan, Russia

³ Institute of Problems of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Russia

kniazeva255@gmail.com

Since the discovery of the phenomenon of single molecular magnetism (SMM) that polynuclear d- and f-complexes possess, manganese clusters were intensively studied. It is known that calix[4]arenes in the *cone* conformation are attractive polydentate ligands for formation of discrete supramolecular structures possessing different functional properties [1]. Upon the discovery of SMM behavior, which demonstrates a tetranuclear manganese cluster based on calix4arene, these systems attracted the interest of scientists. [2-3] Moreover the possibility of introduction of various substituents on the upper rim of the macrocycle, as well as the involvement of low-molecular chelate co-ligands in the coordination sphere and a combination of various metal cations in the metallic node (Scheme 1), it becomes possible to control the magnetic properties of metal clusters. [4] This work contains the synthesis and study of the structure of manganese and manganese/lanthanide cation clusters based on (thia)calix[4]arene derivatives (X=CH₂, S) containing substituents of different nature on the upper rim (R = -H, -tBu, -Adamantyl, -NO₂), and also we discussed the effect of chelated co-ligand (pyridylmethanol, bipyridine) on the magnetic properties of the obtained metal clusters.



Scheme 1. Design of new Mn-containing clusters based on calix[4]arenes containing different substituents on the upper rim (R = tBu-, Adamantyl-, H, -NO₂) and chelating co-ligands

1. Y. Bi, S. Du, W. Liao, *Coordination Chemistry Reviews.*, **2014**, 276, 61–72.

2. S. J. Dalgarno et al., *Chem.Eur. J.*, **2011**, 17, 7521

3. Aldoshin, S. M.; Sanina, N. A.; Solovieva, S. E.; Antipin, I. S.; Dmitriev, A. I.; Morgunov, R. B. *Russ.Chem.Bull.*, Int.Ed., **2013**, 62, 536-542

4. Aldoshin, S.M., Antipin, I.S., Kniazeva, M.V., Korchagin, D.V., Morgunov, R.B., Ovsyannikov, A.S., Palii, A.V., Sanina, N.A., Shilov, G.V., Solovieva, S.E., *Israel Journal of Chemistry*, **2020**, 60, 600.

This work was supported by the Russian Science Foundation (project No 19-73- 20035).

SYNTHESIS AND CRYSTAL STRUCTURE OF UNPRECEDENTED MULTIMETALLIC SUPRAMOLECULAR NANOCONTAINERS

Khariushin I.V.,^{a,c} Ovsyannikov A.S.,^{a,b} Ferlay S.,^c Baudron S.,^c Solovieva S.E.,^{a,b} Antipin I.S.^{a,b}

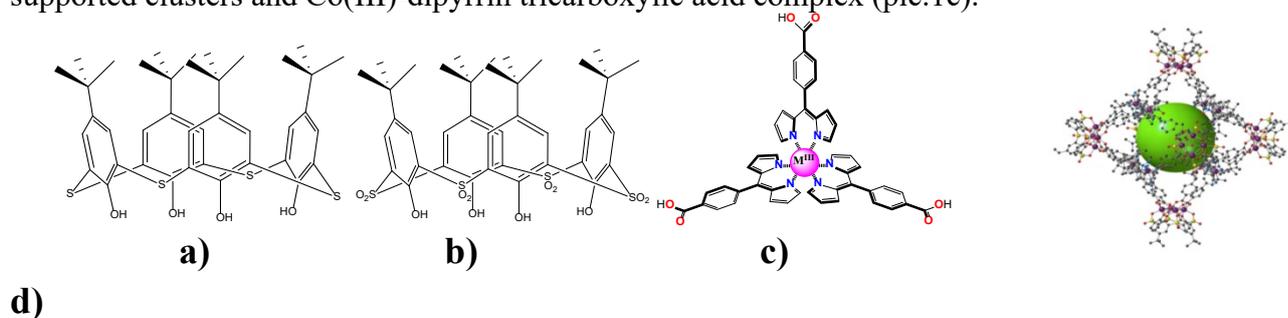
^a Kazan Federal University, Kremlyovskaya st. 18, 420008, Kazan, Russian Federation

^b A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Arbuzov st.8, 420088, Kazan, Russian Federation

^c Strasbourg University, 4 rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg, France

e-mail: haryushin.ivan@gmail.com

Multimetallc cages are promising objects for investigation due to unique structure. One of the possible ways of formation such species is complementary interaction of complex secondary molecular building blocks of hybrid metallorganic nature. Recently, it was shown that thiacalix[4]arene (pic.1a) as well as tetrasulfonylcalix[4]arene (pic.1b) are especially suitable for formation of octahedral coordination cages with organic di- or tricarboxylic acids [1]. Large internal volume of generated cages allows them to encapsulate larges quantities of gases (CH₄, H₂, CO₂) [2]. Applying of metallorganic connectors in cage formation causes appearing of great catalytic activity in certain reactions such as chiral oxidative reactions due to significant concentration of metallic centers [3]. Moreover, certain chemical functions (for instance porphyrine or triazine groups) in cage structure may cause exhibition of photochemical properties or anion recognition properties [4]. Here we report synthesis and crystal structure of new multimetallic cages resulting from interaction of tetranuclear sulfonylcalix[4]arene supported clusters and Co(III)-dipyrin tricarboxylic acid complex (pic.1c).



Pic.1 a) Structure of thiacalix[4]arene; b) Structure of tetrasulfonylcalix[4]arene; c) Structure of Co(III)-dipyrin tricarboxylic acid complex; d) Structure of octahedral supramolecular cage.

1. Dai, F. R., Sambasivam, U., Hammerstrom, A. J., & Wang, Z. *Journal of the American Chemical Society*, **2014**, 136(20), 7480-7491.
2. Du, S., Yu, T. Q., Liao, W., Hu, C. *Dalton Transactions*, **2015**, 44(32), 14394-14402.
3. Tan, C., Jiao, J., Li, Z., Liu, Y., Han, X., & Cui, Y. *Angewandte Chemie International Edition*, **2018**, 57(8), 2085-2090.
4. Rather, I. A., Wagay, S. A., & Ali, R. (). *Coordination Chemistry Reviews*, **2020**, 415, 213327.

STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF PROTEIN-POLYSACCHARIDE HYDROGELS AND THEIR CHANGES ASSOCIATED WITH CARBON NANOMATERIALS ADDITION

Makarova A.O.¹, Gubaidullin A.T.², Zueva O.S.³, Zuev Yu.F.¹

¹ *Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics, Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia
420111, Kazan, Lobachevsky str., 2/31*

² *A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia
420088, Kazan, Akad. Arbuzova str., 8*

³ *Kazan State Power Engineering University, Kazan, Russia
420066, Kazan, Krasnoselskaya str., 51
tat355@mail.ru*

New «smart» materials, such as hydrogels based on biopolymers (proteins and polysaccharides), due to their characteristics, including reconfigurable physical, chemical, biological properties and high biocompatibility, are promising materials in medicine and pharmacology. Hydrogels are three-dimensional hydrophilic polymer networks capable of absorbing and retaining large amounts of water or biological fluids in their structure [1]. However, despite the moldability of hydrogels, these materials often require significant modifications. One of the approaches to improving the characteristics of hydrogels is the use of various functional nanomaterials, including carbon nanotubes (CNTs) [2].

The aim of this project is to identify the key molecular factors that regulate the structural properties of composite gelatin- κ -carrageenan hydrogels reinforced with CNTs. X-ray diffraction experiments were performed on a D8 Advance X-ray diffractometer (Bruker). Small-angle X-ray scattering experiments were performed on a Bruker AXS Nanostar diffractometer.

It was found that the addition of CNTs to the hydrogel leads to a decrease in the intensity of their interference peaks. This may be due to the adsorption capacity of CNTs in such cases. The SAXS method made it possible to determine the structural parameters of hydrogels and their transformation associated with the presence of nanoparticles. The addition of carbon nanomaterial to the system had a strong effect. An increase in the values of structural parameters, most likely, indicates a high degree of crosslinking, which takes place in hydrogels, in the presence of CNTs.

Thus, the structural parameters of the composite protein-polysaccharide hydrogel and their transformation associated with the addition of nanomaterials (carbon nanotubes) were determined.

X-Ray studies were carried out at the Spectro-Analytical Center of Collective Use at the Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (facilities at the Laboratory of Diffraction Methods of Investigation).

1. N. L.H. Yahia, L. Gritsch, F.L. Motta, S. Chirani, S. Fare. *J. Biomed. Sci.*, **2015**, *4*, 1–23.
2. X. Zhang, L. Meng, *Q. Lu ACS Nano*, **2009**, *3*, 3200–3206.

NEW MOLECULAR TRAPS FOR SMALL VOLATILE MOLECULES BASED ON POROUS NICKEL (II) AND COBALT (II) HEXANUCLEAR RING-LIKE CLUSTERS BUILT FROM TWO DIFFERENT KIND OF CALIXARENE LIGANDS

Ovsyannikov A.S.¹, Kniazeva M.V.¹, Ferlay S.², Nowicka B.³, Gubaidullin A.T.¹, Samigullina A. I.¹, Islamov D. R.¹, Popova E. V.¹, Kleshnina S.R.¹, Solovieva S.E.^{1,2}, Antipin I.S.^{1,2}

¹ A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific centre of RAS, Kazan, Russia

420088, Russia, Kazan, Arbuzova str. 8.

² University of Strasbourg, Institute le Bel, Strasbourg, France

67000, France, Strasbourg, Blaise Pascal 4

³ Jagiellonian University, Krakow, Poland

31-007, Krakow, Poland, Golebia str. 24

osaalex2007@rambler.ru

Supramolecular coordination cages (SCCs) formed by complementary molecular building blocks displaying different shapes attract a growing interest because of their wide potential application in the “host-guest” chemistry [1]. Recently, it was demonstrated that thiacalix[4]arene and tetrasulfonylcalix[4]arene in cone conformation when combined with polycarboxylic derivatives in presence of M (II) metal ions (M = Ni, Co, Zn, Mg) can lead to formation of SCC with the tunable size of inner chemistry which can be used as selective absorbents towards the CO₂ gas, catalysts in stereoselective synthesis, nanocontainers for drug adsorption [2].

Here we report the synthesis, crystal structure of two new isomorphous ring-like hexanuclear symmetrical coordination species [A₂B₂M^{II}₆] (M = Co, Ni) representing a hollow cyclic entities exhibiting the intriguing ability to uptake the small volatile molecules [3].

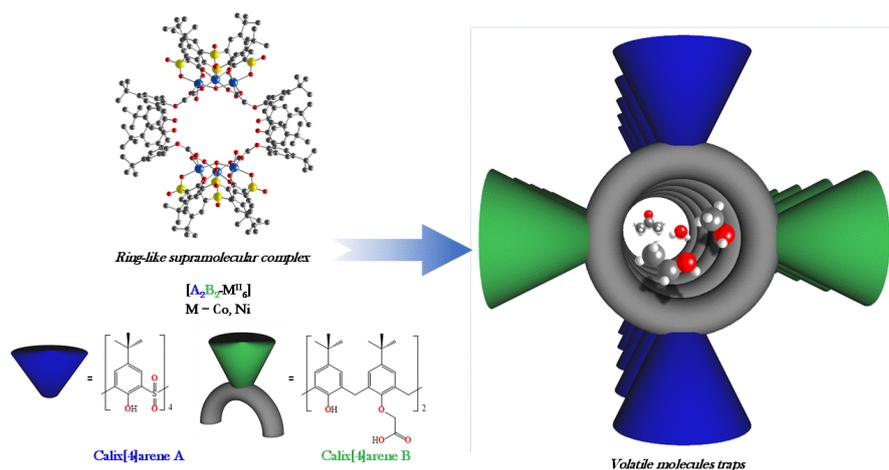


Figure 1. Formation of hexanuclear ring-like supramolecular architecture using two different kind of calix[4]arene ligands.

References

- Antipin I.S *et al.*, *Russian Chemical Reviews*, **2021**, 90, 8, 895–1107.
- Bi Y., Du S., Liao W., *Coord. Chem. Rev.*, **2014**, 276, 61-72.
- Kniazeva M.V., Ovsyannikov A.S. *et al.*, *Inorg. Chem.*, **2021**, submitted article.

This work was financially supported by RSF (grant № 19-73-20035).

Ethanolamines, urea and choline as solubilization enhancers for hydrophobic compounds in morpholinium-based micelles

Pavlov R.V., Valeeva F.G., Gaynanova G.A., Kuznetsov D.M., Zakharova L.Ya.

*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center of RAS, 8 Arbuzov str., 420088 Kazan, Russian Federation
rais.pavlov@iopc.ru*

Aggregation behaviour of cationic morpholinium-based surfactants (MS-16 and MS(OH)-16) was characterized individually and with various additives to evaluate their hydrotropic and solubilizing potential. Surface tension isotherms were obtained, as well as spectrophotometric analysis using Orange OT hydrophobic dye was conducted, to thoroughly characterize studied systems and their potential to be applied for biomedical and other practical applications. Among choline chloride, urea, mono-, di-, and triethanolamine, monoethanolamine (MEA) has shown outstanding solubilization capacities up to 0.200 mol_{Orange OT}/mol_{Surfactant}, compared to a maximum of 0.037 without any additives.

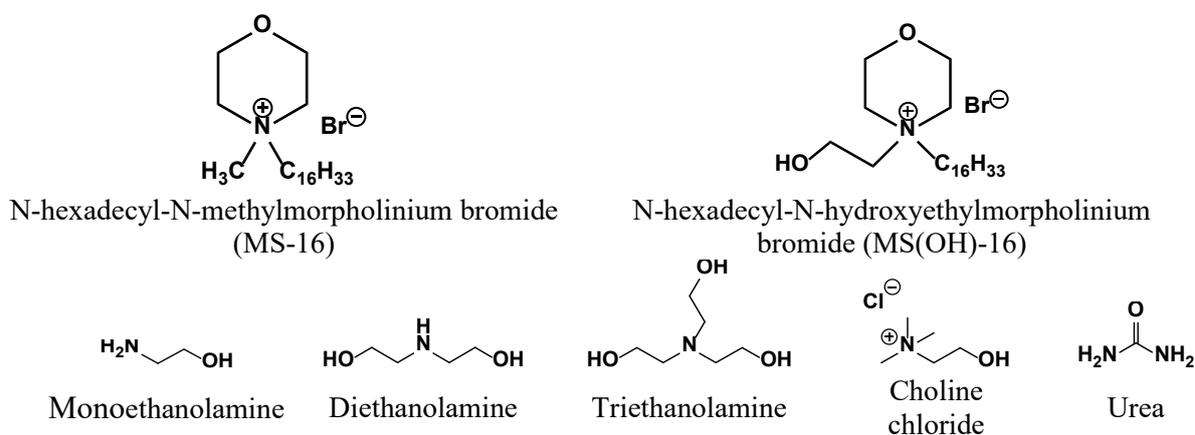


Figure 1. Structural formulas of the studied compounds

Ethanolamines are widely used as a pH regulators and acidic gas (CO₂, H₂S) absorbers in industrial fluids, and have also been used to enhance drug solubility and bioavailability via ethanolammonium salt formation with drug molecules. Finally, being a key product and intermediary molecule of intestinal microbiome in humans, MEA is very biocompatible and represents little to no toxicity.

Owing to their buffering properties, ethanolamine is responsive to the change in medium pH. As shown in our work, it drastically increases the solubilizing capacity of morpholinium surfactants, while providing a rapid response to slight media acidification, which leads to precipitation of more than half of the stored hydrophobic substrate when required. The mechanics and possible applications of such systems are discussed.

Authors are grateful for financial support from the government assignment for FRC Kazan Scientific Center of RAS.

NEW FUNCTIONALIZED PYRAZINOPORPHYRINS FOR HETEROGENEOUS PHOTOCATALYSIS

Polivanovskaya D.A.,¹ Birin K.P.,¹ Abdulaeva A.I.,¹ Gorbunova Yu.G.,^{1,2} Tsivadze A.Yu.^{1,2}

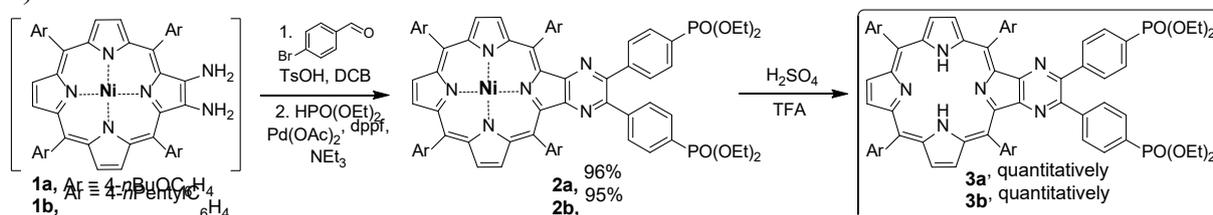
¹*A.N. Frumkin Institute of physical chemistry and electrochemistry RAS,
Leninsky prosp. 31, bldg. 4, Moscow, 119071, Russia*

²*N.S. Kurnakov Institute of general and inorganic chemistry RAS,
Leninsky prosp. 31, Moscow, 119991, Russia
dpolivanovskaya@mail.ru*

Application of highly reactive oxygen species as green reactants allows selective and eco-friendly oxidation of various organic substrates avoiding the separation of the oxidant degradation products. In turn, heterogeneous catalysis simplifies the separation and recovery of the catalysts from the reaction media that is also consistent with green chemistry principles.

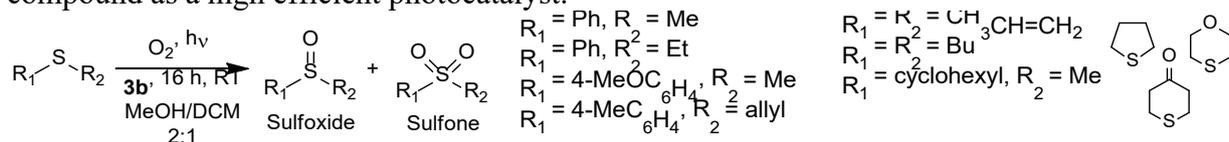
Porphyrins are intensively investigated as prospective photosensitizers for various applications requiring photoinduced generation of active oxygen. The convenient possibility of functionalization of porphyrins makes these macrocycles an attractive basis for the design of heterogeneous catalysts for photoinduced oxidation of different organic substrates.

Our previously developed methodology of the heterocyclic annelation of porphyrins allowed introduction of anchoring groups to the periphery of the macrocycles [1-2]. (Scheme 1).



Scheme 1. Synthesis of porphyrin sensitizers.

First, the obtained porphyrins were tested under photooxidation conditions and compound **3b** was found to possess enhanced photostability. Then photocatalytic oxidation of a series of different organic sulfides under homogeneous conditions was performed using **3b** as photocatalyst. It was found that the application of 10^{-3} mol% of the porphyrin is sufficient to provide 98-100% conversion and 98-100% selectivity of sulfoxides formation (Scheme 2). A large TON (10^5) and TOF (10^3) of the developed porphyrin derivative allow considering the compound as a high efficient photocatalyst.



Scheme 2. Photocatalytical oxidation of sulfides series.

The immobilization of the obtained photoactive porphyrin on the surface of Zr(IV)-containing metal-organic frameworks UiO-66 and UiO-67 is the ongoing aim of our research and these hybrid materials will be investigated in heterogeneous catalysis.

1. Abdulaeva I. A. et al. *RSC Advances*. **2020**, *10*, 69, 42388–42399.
2. Birin K. P. et al. *Dyes and Pigments*. **2018**, *156*, 243-249.

INVESTIGATION OF BIOMIMETIC MATERIALS BASED ON CALCIUM PHOSPHATE IN THE PRESENCE OF OPTICALLY ACTIVE SUBSTANCES

Serykh T.A.¹, Badretdinova V.T.¹

¹*ITMO University, Lomonosova St.,9, 191002, St Petersburg, Russia*

In medicine, biomimetic materials are used for the development, creation and manufacture of new medicines, implants, artificial vessels and various organs. Due to the fact that biomimetic materials are biocompatible, low-toxic and durable, the use of such materials is relevant in implantology and the restoration, replacement and renewal of damaged bone tissues. These materials have the necessary properties and are able to simulate the chemical composition of bone tissue, so they can be an excellent analogue of bone tissue like an extracellular matrix [1-2].

Currently, biomimetic materials based on hydroxyapatite, which has the necessary roughness and porosity, are being developed. The use of biomimetic materials promotes the growth and proliferation of bone tissue after injuries, tumors and congenital anomalies [3].

Due to the fact that amino acids affect the formation of calcium phosphate and stabilize its structure, a model system for the formation of calcium phosphates in an organic matrix was created, which was loaded with the necessary optically active organic substances.

The aim of our work is to study biomimetic materials based on calcium phosphate in the presence of optically active substances.

The resulting model system was adapted for thin layers. In this work, L-ascorbic and L-glutamic acids were used as additives. The acid concentrations varied from 10 nmol L⁻¹ to 10 mmol L⁻¹. No additives were used in the control samples. A C2C12 cell line was planted on the obtained samples.

It was found that when the active substances were added, more intensive cell growth was observed in comparison with the control sample. After the destruction of the rings, the formation of cellular tissue is noted. Thus, the C2C12 cell line is biocompatible with the resulting model system.

1. Hood M.A., Landfester K., & Muñoz-Espí R. (2014). The Role of Residue Acidity on the Stabilization of Vaterite by Amino Acids and Oligopeptides. *Crystal Growth & Design*, 14(3), 1077–1085.
2. Ustriyana P., Harmon E., Chen K., Michel F.M., & Sahai N. (2020). Oligo(L-Glutamic Acids) in Calcium Phosphate Precipitation: Chain Length Effect. *The Journal of Physical Chemistry B*.
3. Habraken W., Habibovic P., Epple M., & Böhner M. (2016). Calcium phosphates in biomedical applications: materials for the future? *Materials Today*, 19(2), 69–87.

Authors acknowledge RSF grant no.19-79-10244 for the financial support.

СИНТЕЗ МАЛЕИМИДСОДЕРЖАЩИХ КАРБОРАНИЛПОРФИРИНОВ

Алпатова В.М.¹, Жданова К.А.², Брагина Н.А.², Ольшевская В.А.¹

¹Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Россия

119991, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28.

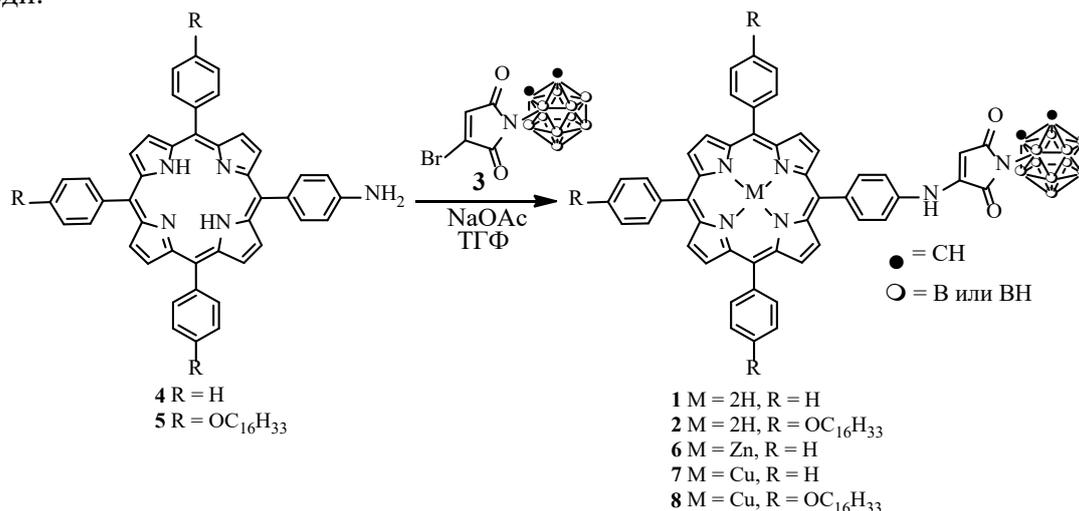
²МИРЭА-Российский технологический университет, Москва, Россия

119571, Россия, г. Москва, пр. Вернадского, д. 86.

vika.alpatova@gmail.com

Порфирины и родственные соединения в силу своих уникальных свойств широко используются в фотодинамической терапии (ФДТ) рака и лечении других заболеваний. Как правило, улучшение биомедицинских характеристик порфиринов для лечения злокачественных заболеваний достигается введением по периферии макроцикла различных фармакофорных групп, в частности их функционализация карборанами позволяет избирательно разрушать злокачественные опухоли с помощью ФДТ и борнейтронозахватной терапии (БНЗТ).

В этой работе был разработан одностадийный метод синтеза карборанилпорфиринов **1,2**, содержащих малеимидный спейсер, при функционализации аминогрупп порфиринов **4** или **5** 3-бром-1-[*N*-(*o*-карборан-3'-ил)]малеимидом (**3**) [1]. Реакции протекают при кипячении в ТГФ в присутствии NaOAc, конечные продукты **1** и **2** выделены с количественными выходами. Были также получены металлокомплексы цинка (II) и меди (II) **6,7,8** при обработке карборанилпорфиринов **1** и **2** ацетатами цинка и меди.



Новые соединения охарактеризованы данными электронной, ИК-, ¹H-, и ¹¹B-ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Порфирины **2,8**, имеющие длинноцепные OC₁₆H₃₃ алкоксильные заместители в *n*-положениях мезо-арильных групп, обладают свойством встраиваться в мембранные структуры. Кроме того, мы предполагаем, что наличие малеимидного фрагмента, способного связываться с тиольными остатками цистеина в пептидах, будет повышать селективность накопления в опухоли.

1. Ol'shevskaya V.A., Alpatova V.M., Makarenkov A.V., Kononova E.G., Smol'yakov A.F., Peregudov A.S., Rys E.G. *New J. Chem.*, **2021**,45, 12159-12167.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДИКАТИОННЫХ ИМИДАЗОЛИЕВЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Амерханова С.К.¹, Волошина А.Д.¹, Миргородская А.Б.¹, Михайлов В.А.²,
Захарова Л.Я.¹

¹*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский
научный центр РАН, 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, 8*

²*Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко, 83114,
г. Донецк, ул. Р. Люксембург, 70
syumbelya07@mail.ru*

Традиционное лечение онкологических заболеваний теряет свою эффективность ввиду низкой селективности применяемых препаратов, лекарственной устойчивости злокачественных клеток и высокого уровня побочных эффектов химиотерапевтических агентов. В последние годы большой исследовательский интерес вызывают дикатионные поверхностно-активные вещества (ПАВ), содержащие имидазолиевый фрагмент. Эти соединения имеют низкие значения критических концентраций мицеллообразования, высокую способность к связыванию ДНК, умеренную и низкую цитотоксичность в отношении здоровых клеток [1]. Однако мало известно об их противоопухолевых свойствах. В связи с этим целью настоящей работы явилась оценка цитотоксического действия дикатионных ПАВ, содержащих имидазолиевый фрагмент, и установление механизмов их противоопухолевой активности.

Объектами исследований служили дикатионные алкилимидазолиевые ПАВ, отличающиеся длиной гидрофобного радикала и расстоянием между головными группами. В настоящей работе была оценена цитотоксичность соединений в отношении условно-нормальных и опухолевых клеточных линий человека с помощью Cytell Cell Imaging system. Воздействие исследуемых соединений на клеточную линию аденокарциномы двенадцатиперстной кишки (HuTu 80) изучали при помощи клеточного анализатора xCELLigence RTCA в режиме реального времени. Влияние соединений-лидеров на индукцию апоптоза и изменения клеточного цикла исследовали методом проточной цитометрии. Определение возможности протекания апоптоза по митохондриальному пути проводили методом проточной цитометрии с применением набора для анализа потенциала митохондриальной мембраны JC-10 и реагента Cell Rox*Deep Red [1].

Результаты работы свидетельствуют о том, что испытанные дикатионные имидазолиевые ПАВ проявляют селективное цитотоксическое действие в отношении линии HuTu 80. Соединения оказывают воздействие на клеточный цикл, усиливают генерацию клеткой активных форм кислорода (АФК), обладают дозозависимой апоптозиндуцирующей активностью и снижают мембранный потенциал митохондрий. Механизм противоопухолевого действия веществ вероятнее всего заключается в индукции апоптоза, протекающего по митохондриальному пути.

1. Voloshina A. D., Gumerova S.K., Sapunova S., Kulik N.V., Mirgorodskaya A.B., Kotenko A.A., Prokopyeva T.M., Mikhailov V.A., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, **2020**, 12, 129728.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 19-73-30012.

АНТИМИКРОБНЫЕ И ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ АМФИФИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ИМИДАЗОЛИЕВОЙ ГОЛОВНОЙ ГРУППОЙ И МЕТОКСИФЕНИЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ

Амерханова С.К., Кузнецова Д.А., Кузнецов Д.М., Белова Д.К., Волошина А.Д.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский
научный центр РАН, Казань, Россия
420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8.
syumbelya07@mail.ru

Катионные поверхностно-активные вещества (ПАВ) нашли широкое применение в качестве высокоэффективных антимикробных агентов. Однако масштабное использование катионных ПАВ привело к их накоплению в окружающей среде, что спровоцировало появление резистентности у бактерий. Поэтому поиск новых соединений амфифильной природы является на сегодняшний день актуальной задачей. Учитывая, что катионный заряд и гидрофобность являются двумя важными факторами в лизисе бактериальных мембран, важной стратегией усиления антимикробной активности ПАВ может стать варьирование гидрофильной и гидрофобной составляющих амфифилов. Эта концепция используется в рамках данной работы, предметом которой стали амфифильные соединения с имидазольной головной группой, метоксифенильным фрагментом и варьируемой длиной углеводородного радикала (МФИ-n) (Рис.1).

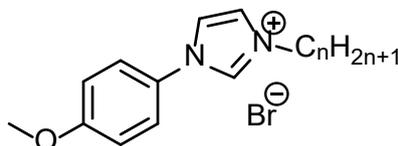


Рис. 1. Структура ПАВ (МФИ-n, где n=10, 12, 14, 16), исследованных в работе

В частности, для данных амфифилов проводилась оценка антибактериальной, антигрибковой, мембранотропной и гемолитической активности. Соединения были протестированы на активность по отношению к ряду грамположительных (*S. aureus*, *B. cereus*, *E. faecalis*) и грамотрицательных бактерий (*E. coli*, *P. aeruginosa*), в том числе против метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* *MRSA-1* (резистентный к фторхинолонам и бета-лактамам) и *S. aureus* *MRSA-2* (резистентный к бета-лактамам). Антигрибковая активность была изучена на *C. albicans*, *T. mentagrophytes* и *A. niger*. Показано, что серия МФИ-n обладала избирательным действием в отношении грамположительных бактерий. МФИ-12 и МФИ-14, продемонстрировали наивысшую бактериостатическую и бактерицидную активность против *S. aureus*, включая штаммы *MRSA*. Стоит отметить, что серия МФИ-n действовала бактерицидно и в отношении грамотрицательных бактерий *E. coli* и *P. aeruginosa*. Самую высокую активность показало соединение МФИ-10. Противогрибковое действие соединений возрастало с увеличением длины алкильного радикала от децильного до цетильного. Кроме того, для данных ПАВ был рассчитан индекс селективности (SI), который является важным критерием оценки цитотоксического действия. Показано, что значение SI возрастало в ряду МФИ-10>МФИ-12>МФИ-14>МФИ-16. Это свидетельствует о безопасности данных амфифилов в отношении клеток млекопитающих.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 21-73-00033.

СИНТЕЗ НОВЫХ АЦЕТИЛЕН-ПРОИЗВОДНЫХ ФЛУОРЕСЦЕИНА И ТРИАЗОЛОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Артёменко А. А., Бурилов В. А., Антипин И. С.

¹Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, Казань, Россия

Уже долгие годы интерес химиков-исследователей прикован к модификации флуоресцеина с целью получения прекурсоров фотокатализаторов и хемосенсоров на различные молекулы. Введение флуоресцеиновых фрагментов в биологически активные молекулы и получение на их основе амфифильных соединений является перспективным направлением для синтеза систем, способных работать в водных средах.

В ходе выполнения данной работы был синтезирован ряд новых производных флуоресцеина (1–3) с выходами 63–87% (Рис.1).

Соединение 1 было введено в реакцию азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемой CuI, в результате были получены новые 1,2,3-триазолы (4–5). Структуры полученных соединений были подтверждены методами ¹H, ¹³C-ЯМР-спектроскопии и методом масс-спектропии высокого разрешения ESI.

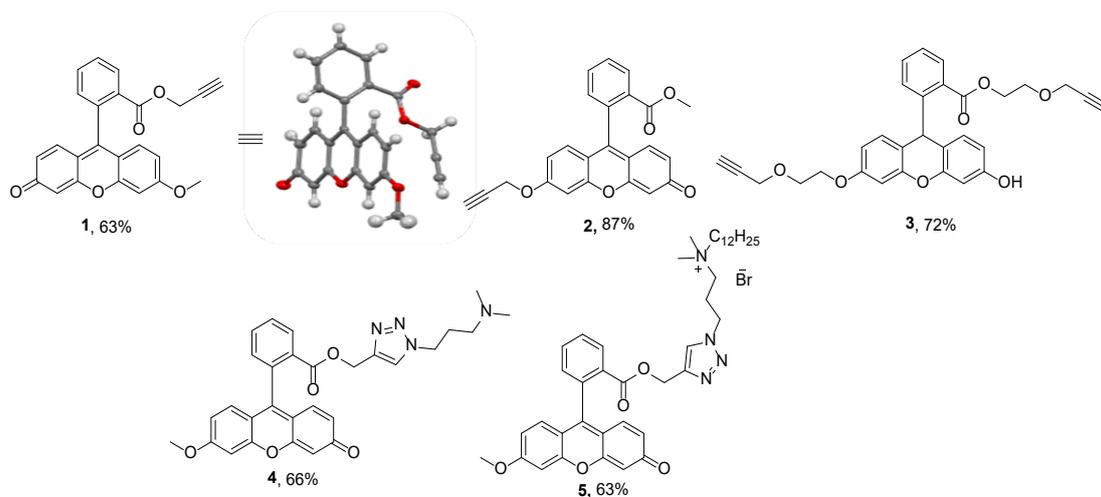


Рис. 1. Структура полученных производных флуоресцеина 1-5

Было обнаружено, что полученные триазолы (4–5) обладают флуоресцентными свойствами в области видимого спектра. При исследовании зависимости интенсивности флуоресценции от концентрации раствора при pH=7.4 было показано, что сначала интенсивность линейно возрастает до определенной концентрации, после этого наблюдается тушение люминесценции. При этом наблюдается батохромный сдвиг, что свидетельствует о снижении полярности красителя за счет агрегации. При изучении растворов этих соединений методом ДРС обнаружено, что при концентрациях выше концентрации максимальной интенсивности флуоресценции в растворах формируются стабильные субмикронные монодисперсные частицы, размерами от 95 до 530 нм. Таким образом, легко можно определять образование стабильных агрегатов по изменению собственной флуоресценции полученных соединений.

Работа выполнена за счет гранта РФФ 21-73-10062

МЕСТНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КОСТНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Бадретдинова В.Т., Серых Т.А.

*Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия
191002, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, д. 9.
badretdinova@infochemistry.ru*

В настоящее время увеличивается количество операций по эндопротезированию крупных суставов и растет количество послеоперационных осложнений, которые образовались из-за дефектов костной ткани. При лечении таких дефектов нужны биоматериалы, которые могут растворяться в окружающей среде человеческого тела и по мере их резорбции заменяться новой естественной костной тканью [1].

На сегодняшний день в области хирургии и стоматологии материалы на основе фосфатов кальция широко используются для восстановления костной ткани человека. Идеальные кальциево-фосфатные имплантаты, керамика и стоматологические цементы должны иметь структуру, состав и морфологию, идентичные человеческой кости [2]. Также потенциальная проблема, которая возникает во время лечения - это риск развития инфекционных осложнений из-за бактерицидных инфекций.

Обычно инфекции, связанные с имплантацией, возникают из-за бактериальной адгезии и, в тяжелых случаях, образования биопленки в месте имплантации. Подавление бактериальной адгезии считается наиболее важным шагом в предотвращении инфекций, связанных с имплантатами. Традиционное лечение костных дефектов основано на системной антибактериальной терапии и обработке инфицированных тканей. Обычная системная доставка антибиотиков (внутривенно) или перорально может вызывать системную токсичность с сопутствующими осложнениями со стороны почек и печени из-за неэффективного проникновения в клетки и приема высоких концентраций антибиотиков. Поэтому местное высвобождение антибиотиков стало более популярным по сравнению с традиционным введением антибиотиков. Антибактериальная активность биоматериалов может быть обеспечена путем введения в состав ионов, проявляющих такую активность, например, таких как тетрациклин и гентамицин.

Целью данной работы является разработка кальций-фосфатной системы с локальной доставкой антибиотиков и изучение антибактериальных свойств.

Для материалов, используемых в регенеративной медицине и в костной имплантологии, важным свойством является растворимость гидроксиапатита в физиологическом растворе. Поэтому были проведены исследования по выявлению зависимостей растворимости материалов с добавлением антибиотиков при 25 °С от времени диффузии системы и образования гидроксиапатита. Концентрация кальция в физиологическом растворе определялась титриметрическим методом с использованием Трилона Б и Эриохром черного Т. Было выявлено, что данная система эффективна против бактерии *Staphylococcus aureus*, следовательно, может быть использована как биопокрытие на имплантаты.

1. Li T., Song J., Zhao X. *Sci. Adv.*, **2018**, *4*, 145-168.
2. Nabraken W., Nabibovic P., Epple M., Bohner M. *Materials Today*, **2016**, *19*, 69–87.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 19-79-10244.

E/Z-ФОТОИЗОМЕРИЗАЦИЯ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ХИНАЗОЛИНОВЫХ И ТИЕНОПИРИМИДИНОВЫХ АНАЛОГОВ СА-4

Р. Ю. Балахонов,¹ И. С. Мекеда,¹ А. М. Щербаков,² Д. И. Сальникова,^{2,3} Д. В. Сорокин,² В. З. Ширинян¹

¹Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН 119991 Москва, Ленинский пр., 47. E-mail: balakhnvrman3@gmail.com

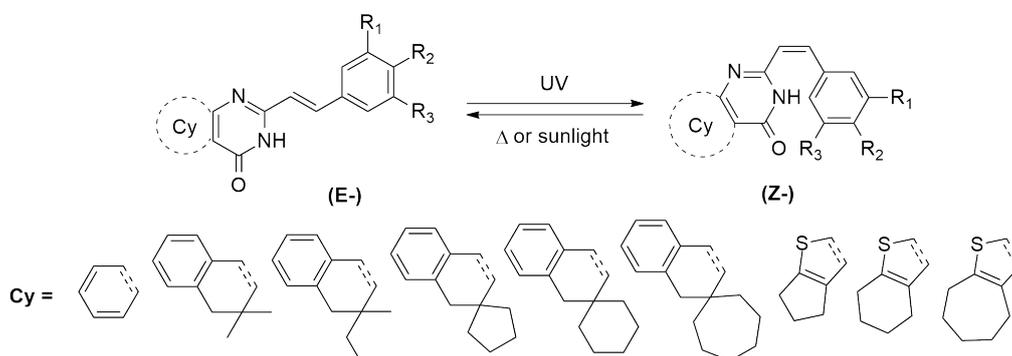
²Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина 115522, г. Москва, Каширское ш., 24

³Медицинский факультет МГУ им. М. В. Ломоносова 119192, г. Москва, Ломоносовский пр., 27 корпус 1

Фотофармакология является актуальной междисциплинарной областью науки на стыке органической химии, фотохимии и фармакологии.[1,2] Использование света при эффективном пространственно-временном контроле позволяет избежать некоторые недостатки средств традиционной фармакотерапии, в первую очередь, низкую селективность, обуславливающую побочные эффекты.

В последние годы принципы фотофармакологии были использованы для создания более селективных противораковых соединений на основе стильбеновых аналогов комбретастина А-4 (СА-4).[3] Эти соединения характеризуются существованием термически стабильной биологически неактивной *E*-конформации, которая может быть превращена в активный термически нестабильный *Z*-изомер под действием света. В ряде работ было показано, что с использованием этих соединений возможен фотоуправляемый митоз раковых клеток с высоким пространственно-временным разрешением.

В рамках данного исследования осуществлён синтез новых хиनाзолиновых и тиенопириимидиновых аналогов комбретастина А-4, изучены их фотохимические превращения и оценена антипролиферативная активность по отношению к клеткам эпидермоидной карциномы человека А431 обоих изомеров.



1. W. A. Velema, W. Szymanski, B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136, 2178-2191.
2. K. Hull, J. Morstein, D. Trauner, *Chem. Rev.*, **2018**, 118, 10710-10747.
3. M. Borowiak, W. Nahaboo, M. Reynders, K. Nekolla, P. Jalinot, J. Hasserodt, M. Rehberg, M. Delattre, S. Zahler, A. Vollmar, D. Trauner, O. Thorn-Seshold, *Cell*, **2015**, 162, 403-411.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 18-13-00308-П

ННС-ПРОИЗВОДНЫЕ КАЛИКС[4]АРЕНОВ, СОДЕРЖАЩИЕ ОКСИЭТИЛАЗИДНЫЕ/АЛКИНИЛЬНЫЕ ФРАГМЕНТЫ: СИНТЕЗ ПОЛИМЕРНЫХ АГРЕГАТОВ, ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В РЕАКЦИИ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ

Богданов И.М.¹, Гарипова Р.И.¹, Бурилов В.А.¹, Миронова Д.А.¹, Султанова Э.Д.¹,
Соловьева С.Е.², Антипин И.С.^{1,2}

¹ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский) федеральный университет", Российская
Федерация, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18.

²ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ
РАН, Российская Федерация, 420088, Казань, ул. Академика Арбузова, 8.
ilshat.bogdanov.2018@mail.ru

Одним из мощнейших и универсальных синтетических методов в современной органической химии являются реакции образования связей углерод-углерод и углерод-гетероатом, катализируемые комплексными соединениями палладия. За последние 25-30 лет N-гетероциклические карбены (ННС) стали пользоваться высокой популярностью в качестве лигандов в Pd-катализируемых реакциях кросс-сочетания (Хека, Соногаширы, Сузуки и др.) по сравнению с более традиционными фосфиновыми лигандами [1]. Преимущества ННС заключаются в их сильной σ -донорной способности, устойчивости к влаге и кислороду воздуха, а также возможности проведения синтеза в водных и водно-спиртовых растворах.

Объединение N-гетероциклических лигандов с платформой каликс[4]аренов с последующим получением комплексных соединений палладия *in situ* является перспективным направлением в современном органокатализе. Столь большой интерес к таким системам вызван уникальностью структуры каликс[4]аренов. Наличие молекулярной полости, возможность варьирования количества ННС-фрагментов на одной платформе, способность к предорганизации структуры способствуют каталитическим превращениям [2].

Ниже представлена схема синтеза новых ННС-оксиэтилированных производных каликс[4]аренов, содержащих азидные и алкинильные фрагменты, которые в дальнейшем будут использованы в синтезе полимерных агрегатов (схема 1).

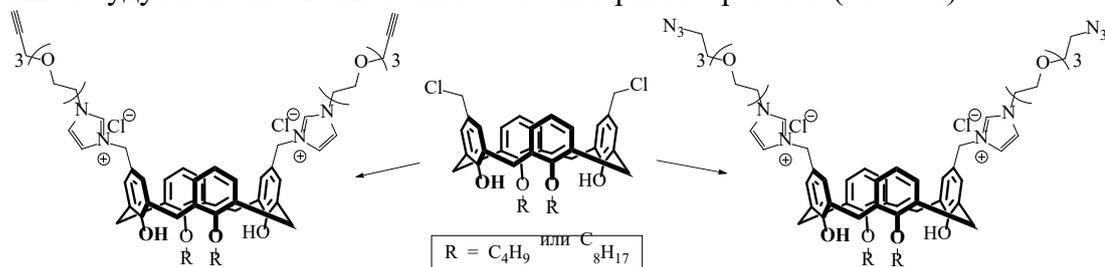


Схема 1. Получение оксиэтилированных-ННС-производных каликс[4]аренов.

1. L. A. Schaper, S. J. Hock, W. A. Herrmann, F. E. Kuhn. *Angew. Chem.*, **2013**, 52, 270-289.
2. J. Yang, J. Liu, Y. Wang, J. Wang. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **2017**, 90, 15-37.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 19-13-00095

МНОГОКОМПОНЕНТНЫЕ КРИСТАЛЛЫ ТИОКОНАЗОЛА И КЛОТРИМАЗОЛА С ВИННОЙ КИСЛОТОЙ

Бойцов Д.Е.^{1,2}, Манин А.Н.¹, Дрозд К.В.¹

¹*Институт химии растворов Российской академии наук, Иваново, Россия
153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1.*

²*Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия
153000, Россия, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 7.
denboycov11@gmail.com*

Большое количество лекарственных веществ имеют низкую растворимость в воде, а, следовательно, и биодоступность, поэтому важной задачей является поиск новых форм лекарственных веществ. Одним из подходов изменения растворимости является метод получения многокомпонентных кристаллов лекарственных веществ. Компоненты в составе многокомпонентных кристаллов соединены между собой за счёт водородных связей и слабых межмолекулярных взаимодействий.

Объектами данного исследования стали два противогрибковых соединения: тиоконазол и клотримазол. В ходе исследования был проведён скрининг многокомпонентных кристаллов и были получены 3 новых соли: 2 соли объектов исследования с винной кислотой и гидрат соли тиоконазола с винной кислотой. Образование солей было подтверждено с помощью методов ДСК калориметрии, рентгенофазового анализа и термомикроскопии. Для солей был проведен перемол с различными растворителями и исследовано влияние природы растворителя на природу полученной формы. Кроме того, для новых форм проведён эксперимент по кристаллизации и выращены 2 монокристалла, для которых расшифрована структура, проанализирована упаковка молекул в кристаллической решётке и мотивы водородных связей.

В литературе показано, что противогрибковые соединения находятся в кристаллах в различных конформациях [1], поэтому для объектов исследования был проведен конформационный анализ. Стабильные конформации тиоконазола и клотримазола сравнены с конформациями родственных соединений, проанализированы геометрические параметры и относительные энергии конформеров.

1. Mittapalli S., Chaitanya Mannava M.K., Rao Khandavilli U.B., Allu S., Nangia A. *Crystal Growth & Design*, **2015**, *15*, 2493–2504.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 19-13-00017.

ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ ТЕРМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ СКРИНИНГА И ПОЛУЧЕНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ КРИСТАЛЛОВ

Бойцов Д.Е.^{1,2}, Манин А.Н.¹

¹*Институт химии растворов Российской академии наук, Иваново, Россия
153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1.*

²*Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия
153000, Россия, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 7.
denboycov11@gmail.com*

Поскольку большинство лекарственных веществ являются неполярными органическими веществами, они имеют низкую растворимость в воде. С целью улучшения растворимости лекарственных веществ в воде применяют различные подходы, в частности образование комплексов с циклодекстринами, образование аморфных форм, получение солей и сокристаллов и другие. Сокристалл – это твёрдое тело, которое представляет собой однородную кристаллическую фазу, состоящую из двух или более молекулярных или ионных компонентов в стехиометрическом соотношении [1].

Существуют различные методы скрининга и получения многокомпонентных кристаллов, в том числе перемол, суспензионный метод, кристаллизация из раствора и другие. Большинство из этих подходов предполагают использование экологически небезопасных растворителей, поэтому эти подходы не отвечают принципам «зелёной химии». Важной группой методов скрининга и получения солей и сокристаллов является группа термических методов. Основными преимуществами данной группы подходов являются быстрота проведения скрининга и отсутствие вредных растворителей, что позволяет отнести термические методы к экологически безопасным.

В данной работе на примере модельных соединений, которые имеют низкую растворимость в воде, был проведен скрининг солей термическими методами. Было обнаружено, что термические методы дают однозначные результаты для объектов исследования и могут быть использованы как обособленные подходы для скрининга несольватированных сокристаллов и солей. Кроме того, было отмечено, что в том случае, если в системе образуются только сольватированные формы, ДСК метод не может применяться для скрининга. Несмотря на это ограничение применимости этой группы методов, они позволяют однозначно установить образуется в системе несольватированная форма или нет.

Также в настоящем исследовании проанализирована возможность применения термических методов для получения многокомпонентных кристаллов. Было обнаружено, что использование ДСК прибора или трубки Шленка позволяет получить новые формы нагреванием физической смеси компонентов в инертной атмосфере. Кроме того, было показано, что при десольватации сольватированных форм солей могут образовываться полиморфные формы солей, получение которых возможно только с использованием термических методов.

1. Aitipamula S. [и др.]. *Cryst. Growth Des*, **2012**, *12*, 2147-2152.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ №19-13-00017.

САМОСБОРКА ФИБРИЛЛЯРНЫХ ГЕЛЕЙ АМФИФИЛЬНЫХ ГОМОПОЛИМЕРОВ В БИНАРНОМ РАСТВОРИТЕЛЕ

Буглаков А.И.^{1,2}, Василевская В.В.², Иванов В.А.¹

¹Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1

²Институт элементоорганических соединений Российской академии наук, Москва,
Россия
153045, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28.

buglakov@polly.phys.msu.ru

Фибриллярные гели, в которых субцепи являются червеобразными полимерными структурами, представляют большой интерес в области тканевой инженерии, поскольку могут служить матрицами для выращивания клеток и обладают контролируемыми механическими свойствами. Морфология таких гелей имеет принципиальное значение для правильной адгезии и дифференциации выращиваемых клеток [1].

В данной работе методом мезоскопического компьютерного моделирования [2] показана возможность самосборки фибриллярных гелей в концентрированных растворах амфифильных гомополимеров, у которых мономерное звено обладает анизотропией взаимодействия с растворителем (рис. 1).

Исследованы тренды изменения структурных свойств фибриллярных гелей амфифильных гомополимеров в бинарном растворителе, один компонент которого является селективным для сольвофильной подвески макромолекул, а другой «хорошим» для всех полимерных групп.

Получена морфологическая диаграмма стабильности фибриллярных гелей из амфифильных гомополимеров в координатах состава бинарного растворителя и степени смешиваемости его компонент. Обнаружены области формирования сильно сколлапсированного фибриллярного геля, сепарированного от бинарного растворителя и область, в которой самособирающийся гель получается за счет захватывания хорошего растворителя в третичной системе.

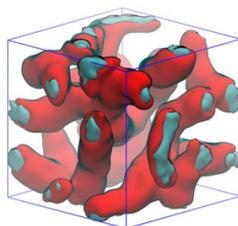


Рис. 1. Мгновенный снимок фибриллярного геля амфифильного гомополимера в бинарном растворителе. Серый цвет – основная цепь, красный цвет – подвеска.

1. Prince, E.; Kumacheva, E. Design and Applications of Man-Made Biomimetic Fibrillar Hydrogels. *Nature. Rev.* **2019**, *4*, 99-115
2. Groot, R. D.; Warren, P. B. Dissipative Particle Dynamics: Bridging the Gap between Atomistic and Mesoscopic Simulation. *J. Chem Phys.* **1997**, *107*, 4423.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 20-33-90320

АГРЕГАЦИОННОЕ ПОВЕДЕНИЕ И СОЛЮБИЛИЗАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА АЛКИЛИРОВАННЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ С ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫМ ФЕНОЛЬНЫМ И ФОСФОНАТНЫМ ФРАГМЕНТАМИ

Бурилова Е.А., Жильцова Е.П., Шакиров А.М., Гибадуллина Э.М.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
Burilovajen07@mail.ru

Пространственно затрудненные фенолы (ПЗФ) относятся к соединениям с высоким практическим потенциалом в области создания новых эффективных антиоксидантов, а также биомедицины [1,2]. Нами исследованы агрегационные, адсорбционные и солюбилизационные свойства амфифильных пространственно-замещенных фенолов, содержащих алкилированный аммонийный и фосфонатный фрагменты (ПЗФР-*n*-R, рис. 1).

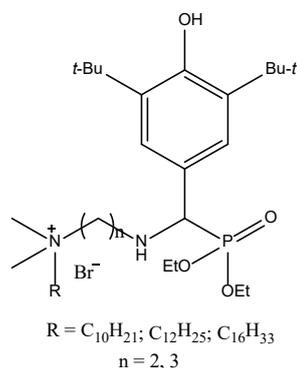


Рис. 1. ПЗФР-*n*-R, где *n*=2, 3;
R = C₁₀H₂₁ (ПЗФР-*n*-10),
R = C₁₂H₂₅ (ПЗФР-*n*-12),
R = C₁₆H₃₃ (ПЗФР-*n*-16).

Изменение структуры ПЗФР осуществлено варьированием длины углеводородного радикала (R = C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₅, C₁₆H₃₃), а также спейсерного фрагмента (*n*=2, 3).

Методами тензиометрии, кондуктометрии, флуориметрии, спектрофотометрии, динамического и электрофоретического светорассеяния, просвечивающей электронной микроскопии определены параметры ассоциации амфифилов (критические концентрации ассоциации, размер ассоциатов, числа агрегации, дзета-потенциал систем), а также адсорбционные характеристики ПАВ на границе раздела вода-воздух. Установлен низкий порог ассоциации ПЗФР (ККА₁ в области 0.02–0.13 мМ), а также ступенчатый характер агрегации. В исследуемых системах происходит

формирование частиц среднего (порядка 35 – 105 нм) и крупного размера (110-285 нм). Электрокинетический потенциал ПАВ равен от +40 до +100 мВ.

Показана высокая солюбилизационная активность ассоциатов ПЗФР по отношению к гидрофобным зондам - красителю Судан 1 и противогрибковому препарату амфотерицин В. В присутствии ПАВ растворимость красителя в воде возрастает до 230 раз, а амфотерицина В – до 13 раз. Последнее должно способствовать увеличению биодоступности препарата.

1. Koshelev V.N., Primerova O.V., Vorobyev S.V., Ivanova L.V. *Molecules*, **2020**, 25, 2370.
2. Starodubtseva R.R., Gibadullina E.M., Pazilova N.B., Sapunova A.S., Voloshina A.D., Sudakov I.A., Vyshtakalyuk A.B., Pudovik M.A., Burilov A.R., Bukharov S.V. *Med. Chem. Commun.*, **2018**, 9, 2106–2120.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 19-73-30012.

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАКАЛИКС[4]АРЕНА, СОДЕРЖАЩИЕ АМИДНЫЕ И ФЕНИЛМОЧЕВИННЫЕ ФРАГМЕНТЫ, ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНОГО РАСПОЗНАВАНИЯ АНИОННЫХ СУБСТРАТОВ И АРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ

Вавилова А.А., Шиабиев И.Э., Стойков И.И.

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская, д. 18.
anelia_86@mail.ru*

Создание синтетических переносчиков и трансмембранных каналов было обусловлено потенциалом применения этих супрамолекулярных структур в лечении заболеваний, вызванных нарушением транспорта анионов [1]. Разработка супрамолекулярных систем для функционирования в биологических системах с терапевтическим эффектом все еще находится на ранней стадии развития. Для создания эффективных и селективных трансмембранных переносчиков биологически значимых анионных субстратов могут быть использованы производные (тия)каликс[4]арена [2], благодаря их уникальной трехмерной структуре, а также возможности функционализации макроциклической платформы [3].

В настоящей работе, были синтезированы различные полифункциональные макроциклы, содержащие амидные и фенилмочевинные фрагменты, в трёх конфигурациях (*конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*). Структура синтезированных макроциклов была полностью подтверждена и охарактеризована комплексом физических методов: ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК спектроскопией и масс-спектрометрией. Пространственная структура изучена с помощью двумерной спектроскопии ЯМР ^1H - ^1H NOESY. Комплексообразующая способность синтезированных тиакаликс[4]аренов, содержащих амидный и фенилмочевинный фрагмент, по отношению к ряду солей тетрабутиламмония $n\text{-Bu}_4\text{NX}$ ($X = \text{F}^-, \text{Cl}^-, \text{Br}^-, \text{I}^-, \text{CH}_3\text{CO}_2^-, \text{H}_2\text{PO}_4^-, \text{NO}_3^-$) была изучена методом УФ-спектроскопии. Величины констант ассоциации образующихся комплексов полученных производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена с солями тетрабутиламмония со стехиометрией 1:1 были определены с помощью спектрофотометрического титрования. Кроме того, изучено сродство полученных макроциклов к ряду ароматических кислот (бензойная, *n*-аминобензойная, салициловая, 5-аминосалициловая и никотиновая кислоты) с помощью УФ-спектроскопии. А также изучено взаимодействие синтезированных тиакаликс[4]аренов с модельными фосфолипидными мембранами DPPC.

1. Mall M.A., Galiotta L.J. *J. Cystic Fibrosis*, **2015**, *14*, 561–570.
2. Iki N., Morohashi N., Narumi F., Fujimoto T., Suzuki T., Miyano S. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7337–7341.
3. Vavilova A.A., Stoikov I.I. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, *13*, 1940–1949.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-2499.2020.3) и молодых российских ученых - кандидатов наук (МК-1279.2020.3).

ГЕМИНАЛЬНЫЕ ПАВ С БИОРАЗЛАГАЕМЫМИ ФРАГМЕНТАМИ КАК МИЦЕЛЛЯРНЫЕ НАНОКОНТЕЙНЕРЫ И МОДИФИКАТОРЫ ПОВЕРХНОСТИ ЛИПОСОМ

Иванов Я.А., Валеева Ф.Г., Павлов Р.В., Кузнецов Д.М., Гайнанова Г.А., Амерханова С.К., Волошина А.Д., Захарова Л.Я.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия
valeevaf@iopc.ru

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) являются удобным инструментом формирования различных по морфологии агрегатов, которые способны участвовать в транспорте биологически активных соединений. На основе амфифилов с гидроксипропиловыми группами были синтезированы геминальные ПАВ вида n-6-n(Et) с карбаматным фрагментом (рис. 1), который обладает биологической активностью в ряде соединений, а также является биоразлагаемым. Исследованы агрегационные и солюбилизационные характеристики новых геминальных ПАВ для оценки их применимости как мицеллярных наноконтейнеров с целью доставки гидрофобных лекарственных препаратов, а также в качестве модификаторов липосомальных систем доставки лекарств. Значения критической концентрации мицеллообразования (ККМ) были получены методами тензиометрии, кондуктометрии, флуориметрии и спектрофотометрии.

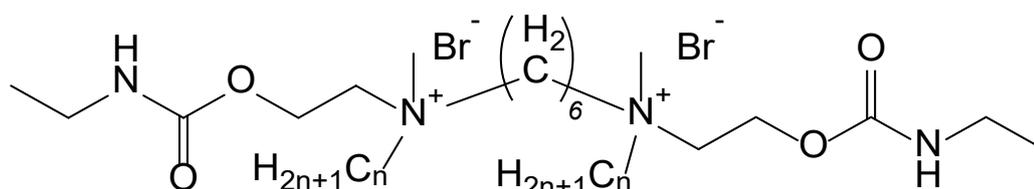


Рисунок 1. Структурная формула карбаматных геминальных ПАВ n-6-n(Et) – N,N'-бис(2-(этилкарбамоилокси)этил)-N,N'-диалкил-N,N'-диметилгексан-1,4-диаммоний бромид.

С ростом длины алкильных заместителей ККМ ПАВ понижается от 6 мМ до 0.02 мМ при переходе от 10-6-10(Et) к 16-6-16(Et). В этом же ряду возрастает солюбилизационная емкость от 0.015 до 0.04 моль_{Оранжев}/моль_{ПАВ}. Кроме того, были проведены исследования цитотоксичности и антимикробной активности. Данный ряд соединений обладает высокой противомикробной активностью в отношении метициллин-резистентных штаммов бактерий.

Ввиду указанных причин, карбаматные геминальные ПАВ рекомендуются для создания мицеллярных наноконтейнеров или модификации липосом.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-30012).

ЛИПОСОМЫ, ДЕКОРИРОВАННЫЕ ХИТОЗАНОМ, ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Васильева Э.А., Кузнецова Д.А., Захарова Л.Я.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский
научный центр РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Арбузова 8
vasilevaelmira@mail.ru*

Декорация липосом различными биополимерами очень актуальна на сегодняшний день. Благодаря полимерному покрытию можно значительно улучшать стабильность липосом *in vitro* и *in vivo*, увеличивать загрузку, снижать скорость высвобождения лекарственного вещества и т.д. [1]. Среди большого количества полимеров хитозан широко используется для модификации поверхности липосом. Благодаря положительному заряду хитозан выступает как усилитель проницаемости для систем доставки лекарств через биологические барьеры, в частности, через роговой слой кожи. Наноразмерные липосомальные носители, образующиеся при взаимодействии липосом и хитозана называются хитосомами.

В рамках данной работы разработана методика и сформированы пустые катионные хитосомы на основе соевого липида (РС) и низкомолекулярного хитозана. Также успешно проведена загрузка спектрального зонда родамина В и реактиватора фермента ацетилхолинэстеразы 2 РАМ. Оптимизирован состав липосомальных формулировок, оценены физико-химические характеристики (гидродинамический диаметр, дзета-потенциал, индекс полидисперсности), скорость высвобождения субстратов *in vitro*, стабильность во времени, рассчитана эффективность инкапсулирования. Для липосомальной формы 2 РАМ оценена его скорость диффузии через кожу крыс с использованием ячеек Франца.

Для нахождения оптимальной концентрации хитозана, необходимой для компенсации заряда липосом, а также для большей загрузки субстратов, концентрация липида оставалась постоянной (10 мМ), а концентрация полимера варьировалась от 0.05% до 0.5 %. Эффективность инкапсулирования родамина В составила 80-95% в зависимости от концентрации полимера, в случае 2 РАМ – 64-68%. Гидродинамический диаметр и индекс полидисперсности пустых и загруженных хитосом увеличивается с ростом концентрации хитозана (140-250 нм, Pdi 0.1-0.5). Оценка дзета-потенциала частиц показала, что добавка хитозана приводит к перезарядке поверхности липосом (от -10 мВ до +40 мВ), что в свою очередь демонстрирует успешное формирование хитосом. Рост концентрации полимера увеличивает положительный заряд комплекса. Оценка профиля высвобождения субстратов показала замедление скорости высвобождения родамина В и 2 РАМ по сравнению с их свободными формами. Для загрузки субстратов оптимальные характеристики хитосом получены при дозировке компонентов РС и хитозана 10 мМ и 0.1%, соответственно. Следует отметить, что декорированные хитозаном липосомальные системы сохраняют стабильность в течение 2 месяцев при +4°C.

1. Sebaaly, C.; Trifan, A.; Sieniawska, E.; Greige-Gerges, H. *Processes* **2021**, 9, 1–47

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 19-73-30012.

ВЛИЯНИЕ МИЦЕЛЛ НЕОНОЛА АФ 9-10 НА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДАПСОНА

О. Е. Вахитова¹, А.А. Каримуллина¹, Р. Ф. Бакеева¹, С. Ю. Гармонов¹, В. Ф. Сопин¹

¹Казанский национальный исследовательский технологический университет

420015 Россия, Казань, ул. К. Маркса, 68

*E-mail: gurf71@mail.ru

В настоящем сообщении представлены результаты спектрофотометрического определения лекарственного препарата дапсона (4,4'-сульфонилбис[бензоламин]), обладающего антибактериальным и противолепрозным действием в мицеллярной матрице состава АPh 9-10 + H₂O (80%) + DMSO (20%). В качестве аналитической реакции использовано нуклеофильное замещение аминогрупп при взаимодействии дапсона с 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуороксаном (DCDNBP) в результате которой появляется продукт взаимодействия, имеющий полосу поглощения (ПП) при 510 нм. Для определения оптимальной матрицы использовали методологию «поверхности отклика» и трехуровневые планы Бокса-Бенкена. Дизайн матрицы варьировался с использованием независимых параметров, таких как концентрация реагента, рН, концентрация неонла. Интенсивность ПП А₅₁₀ выбрана как целевая функция для количественного определения дапсона. Для конструирования поверхностей отклика анализировали 15 растворов при варьировании концентрации, С DCDNBP в диапазоне 0,1-0,7 мМ, рН (2-10), рС (АPh 9-10) (4,60-2,60). Показано существенное увеличение интенсивности полосы поглощения продуктов реакции в мицеллярной псевдофазе. В результате статистического и дисперсионного анализа с помощью пакета программ “Statistica 10” найдена оптимальная матрица состава С (DCDNBP)= 4.59·10⁻⁴М, рН=8.76 и С(АPh 9-10)= 1.48·10⁻² М. При этом величина отклика в области максимума составляет: $Y = A_{500} = 0.612$. Полученные экспериментальные значения отклика в оптимальных условиях (0.611±0.019) согласуются с расчетными. Полученное нами соотношение между откликом (А₅₁₀) и тремя значимыми факторами для дапсона является полиномом второй степени и выглядит следующим образом:

$Y = 0.777 + 0.167X_1 - 0.194 (X_1)^2 + 0.335 X_3 - 0.232 (X_3)^2 + 0.187 X_2X_3$ (R-sqr = 0.9598)

В установленных оптимальных условиях была оценена возможность проведения спектрофотометрического определения дапсона. Результаты демонстрируют линейность градуировочных зависимостей в широком интервале определяемых концентраций 0.003-0.05 мг/мл: $A = 49.66 C_x$ (мг/мл) + 0.015 (r=0.9995)

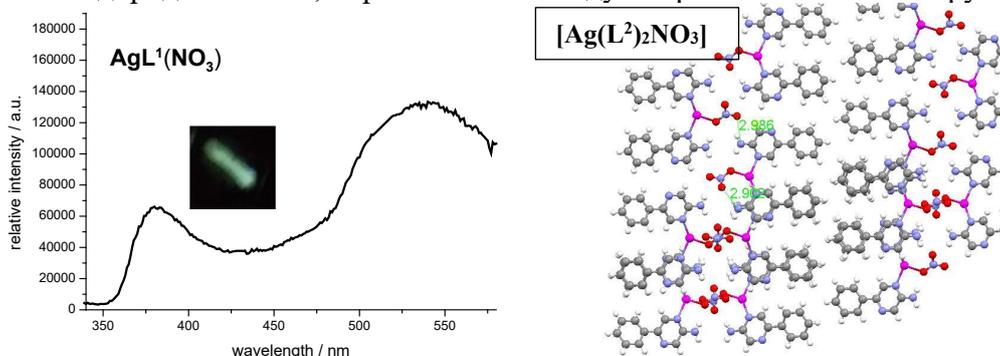
Значения пределов обнаружения, определенных в соответствии с 3S-критерием, составили 0.75 и 1.5 мкг/мл. Изучено влияние различных органических и неорганических веществ, являющихся потенциальными компонентами лекарственных форм, на результаты определений ЛВ. Присутствие неорганических солей, других действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственных форм определениям не мешает. Правильность методик спектрофотометрических определений проверена сопоставлением результатов анализа лекарственных форм по Фармакопее РФ. Такая избирательность определений возможна в виду того, что полосы поглощения их производных сдвинуты гипсохромо по сравнению с бензофуороксановыми производными лекарственных веществ.

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРУКТУРЫ В ЛЮМИНЕСЦИРУЮЩИХ КОМПЛЕКСАХ СЕРЕБРА(I) НА ОСНОВЕ АМИНОДИАЗИНОВ

Виноградова К.А., Сухих Т.С., Рахманова М.И.

¹Новосибирский институт неорганической им. А.В. Николаева, Новосибирск, Россия
630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Ак Лаврентьева, д. 3.
kiossar@mail.ru

За последнее десятилетие белые светодиоды стали наиболее важным компонентом для большинства осветительных приборов. Для создания излучающего слоя в таких устройствах используются два основных подхода: а) пропорциональное и точное смешивание красного, зеленого и синего или желтого и синего источников света; б) использование одного люминофора, который излучает во всем видимом диапазоне. Методы физического смешивания основных цветов от различных люминесцентных материалов для получения белого света препятствуют их практическому применению из-за возможного разделения фаз и проблем с разной стабильностью компонентов. Однокомпонентные системы, напротив, обещают большую стабильность, лучшую воспроизводимость и отсутствие разделения фаз. В данной работе предлагается другой подход для получения белых люминофоров, основанный на синтезе комплексов Ag(I) с лигандами, содержащими флуорофорные фрагменты. В качестве лигандов выбраны производные 2-аминопиримидина и 2-аминопиразина, которые интересны тем, что, во-первых являются амбидентатными, образуя при координации полимерные цепи, и, во-вторых, за счёт амино-группы могут приводить к сложным супрамолекулярным структурам, образуя водородные связи. Ранее получены двухъядерные и полимерные комплексы нитрата серебра(I) с 2-амино-4-фенил-6-метил-пиримидином [1]. Комплексы демонстрируют белую фотолюминесценцию при охлаждении. В продолжении работы получены комплексы серебра(I) с 2-амино-4-фенилпиримидином (L^1) и с 2-амино-5-фенилпиразином (L^2). Реакция раствора нитрата серебра(I) с раствором L^1 при мольном соотношении $Ag:L^1 = 1:1$ приводит к образованию комплекса $[AgL^1NO_3]$; реакция между $AgNO_3$ и L^2 при любом мольном соотношении даёт продукт состава $Ag(L^2)_2NO_3$. Согласно рентгенофазовому анализу разные мольные соотношения приводят к разным фазам. Для одной из фаз определена кристаллическая структура (см. рис.): образуются двухъядерные молекулы $Ag(L^2)_2NO_3$, при этом упаковку молекул определяют водородные связи, образованные между нитрат-ионами и NH_2 -группами.



1. Shekhovtsov N. A., Vinogradova K. A., Berezin A. S., Sukhikh T. S., Krivopalov V. P., Nikolaenkova E. B. and Bushuev M. B., *Inorg. Chem. Frontiers*, 2020, 7, 2212-2223.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ для молодых ученых (МК-1219.2020.3.)

СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ ТРИАЗОЛОПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ С ЭЛЕКТРОНОДОНОРНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ

Габитова Э.Р.², Агарков А.С.^{1,2}, Нефедова А.А.², Овсянников А.С.^{1,2}, Соловьева С.Е.^{1,2}, Антипин И.С.^{1,2}

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.

²Казанский федеральный университет, Казань, Россия

420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Производные триазолопиримидина обладают активностью по отношению ко многим линиям раковых клеток. К настоящему времени уже получены отдельные такие производные, обладающие активностью в отношении различных линий раковых клеток. Так, например, некоторые производные триазоло[4,3-а]пиримидина проявляют антипролиферативную активность в отношении клеточных линий HePG-2 и MCF-7A и цитотоксическую активность в отношении клеточной линии карциномы печени человека (HEPG2) [1]. Данная работа посвящена синтезу производных 2-арилгидразонов триазоло[3,2-а]пиримидина и триазоло[4,3-а]пиримидинов с электронодонорными заместителями в ароматическом кольце. Производные триазоло[4,3-а]пиримидинов были получены восстановлением 2-арилгидразона триазоло[3,2-а]пиримидинов с помощью восстановительной системы $\text{NaBH}_4/\text{V}_2\text{O}_5/\text{EtOH}$ [2].

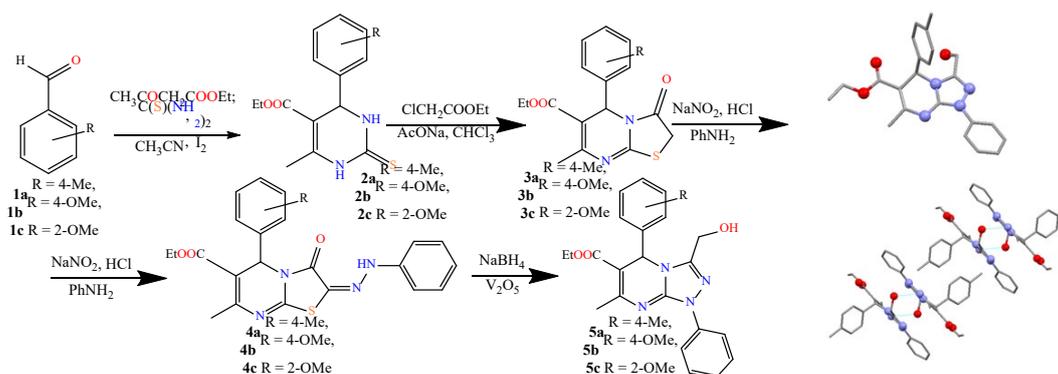


Рисунок 1. Стратегия синтеза целевых производных, кристаллическая структура и кристаллическая упаковка соединения 5a

Строение полученных соединений подтверждено комплексом физико-химических методов (ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, MALDI TOF, PCA) анализа.

1. El-Zahar Magdy I., Adb El-Karim Somaia S., Haiba Mokedda E., Khedr Mohammed A. *Acta Poloniae Pharmaceutica* 2011. №68. С. 357.
2. Lashmanova E.A., Agarkov A.S. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 2019, 55, 1217-1221

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 20-33-90124.

НОВЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ АЗО-МЕТАЦИКЛОФАНОВ

Халифа М.А.М.¹, Галиева Ф.Б.², Ахметзянова З.В.², Попова Е.В.², Миронова Д.А.¹, Бурилов В.А.¹, Соловьева С.Е.^{1,2}, Антипин И.С.^{1,2}

¹Казанский (Приволжский) федеральный университета, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 29/1

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.
f.galieva@iopc.ru

Явление гипоксии сопутствует развитию многих патологических состояний в организме человека, а также является важным и характерным проявлением большинства крупных опухолей. В связи с этим, особый интерес исследователей уделяется созданию супрамолекулярных комплексов с сигнальной системой, способных к обнаружению и визуализации гипоксии. Использование макроциклов метациклофановой природы в качестве синтетической платформы представляется перспективным подходом, поскольку он имеет ряд преимуществ в сравнении с традиционными лигандами, которые связаны со способностью включать небольшие органические молекулы или часть больших биомолекул в молекулярные полости с образованием комплексов гость-хозяин; с возможностью введения нескольких рецепторных групп в одну молекулу и фиксации их определенного заданного пространственного расположения; с разнообразными возможностями в их функционализации как по верхнему, так и по нижнему ободам рецепторными группами различной природы.

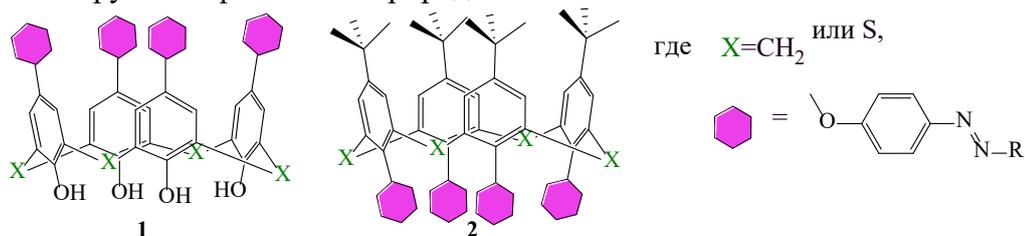


Схема 1.

В настоящей работе был осуществлен синтез политопных лигандов на основе двух макроциклических платформ: каликс[4]арена **1,2** и тиакаликс[4]арена **1,2**, функционализированных азо-фрагментами как по верхнему, так и по нижнему ободам (Схема 1). Их структура была охарактеризована комплексом физико-химических методов. Методами люминесцентного и УФ-титрования показано, что полученные азо-производные образуют комплексы гость-хозяин с родамином 6G, родамином В, родамином 123, люцигенином и бромистым этидием. Также было изучено конкурентное комплексообразование синтезированных комплексов с присутствующими в биологических средах объектами: аденозин трифосфатом, аминокислотами, ионами металлов, глюкозой, мочевиной, креатинином, бычьим сывороточным альбумином [1].

1. Mironova D., Burilov V., Galieva F., Khalifa M.A.M., Kleshnina S., Gazalieva A., Nugmanov R., Solovieva S., Antipin I. *Molecules*, **2021**, 26, 5451.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 20-33-70151.

МЕТАЛЛ-ОРГАНИЧЕСКИЙ КАРКАС НА ОСНОВЕ γ -ЦИКЛОДЕКСТРИНА КАК СИСТЕМА ДОСТАВКИ СУЛЬФАСАЛАЗИНА С ВОЗМОЖНОСТЬЮ КОНТРОЛИРУЕМОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

Гарибян А.А., Терехова И.В.

*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук, Иваново,
Россия
153045, Россия, г. Иваново, ул. Академическая, д. 1.
g.anyu97@mail.ru*

Сульфасалазин (SSZ, азосоединение сульфапиридина и 5-аминосалициловой кислоты), применяемый в лечении ревматоидного артрита, обладает плохой растворимостью в воде, в связи с чем поиск эффективных солюбилизаторов и систем доставки SSZ является актуальной задачей. Одними из таких солюбилизаторов могут быть предложены циклодекстрины (CD) - циклические олигосахариды природного происхождения. Как стало известно, CD могут выступать в качестве строительных блоков более сложных супрамолекулярных архитектур, например, металл-органических каркасов (metal-organic frameworks, MOF) – кристаллических структур, образованных сеткой из органических лигандов, координированных через ионы металлов. В данной работе был синтезирован MOF на основе γ -циклодекстрина и ионов K^+ (γ CD-MOF). Согласно имеющимся в литературе данным, в структуре γ CD-MOF имеются поры различного диаметра, что позволяет использовать данное соединение в качестве систем доставки лекарств.

Целью данной работы было изучение возможности улучшения биофармацевтических свойств SSZ за счет его инкапсуляции в структуру γ CD-MOF, а также контролирование процессов высвобождения SSZ с помощью биополимеров.

γ CD-MOF был синтезирован методом диффузии паров органического антирастворителя. С помощью физико-химических методов анализа была подтверждена структура полученного γ CD-MOF. SSZ был инкапсулирован в металл-органический каркас двумя методами – пропитыванием и соосаждением (γ CD-MOF/SSZ). Для более подробного изучения процесса адсорбции и выявления типа взаимодействий между SSZ и γ CD-MOF, были получены изотерма и кинетическая кривая адсорбции, которые затем были описаны с помощью различных математических моделей. Было выявлено, что процесс инкапсуляции SSZ в γ CD-MOF не вызывает структурных изменений самого каркаса.

В данной работе было исследовано влияние γ CD-MOF на фармацевтически важные свойства SSZ – скорость высвобождения и мембранную проницаемость. Исследования по кинетике высвобождения были проведены с помощью фармакопейного тестера растворения в стандартных буферных растворах (pH = 1.6 и pH = 6.8), моделирующих среду желудочно-кишечного тракта. Исследования мембранной проницаемости были проведены с помощью диффузионной ячейки Франца с использованием фосфолипидной мембраны PermeaPad™. Для контролирования процесса высвобождения SSZ из γ CD-MOF/SSZ в композит были добавлены различные биополимеры – альгинат натрия, плуроник F127 и этилцеллюлоза. Полученные данные указывают на эффективность использования γ CD-MOF в качестве системы доставки сульфасалазина.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ №18-29-04023.

ИМИДАЗОЛИЕВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАКАЛИКС[4]АРЕНА И ННС-КОМПЛЕКСЫ D-МЕТАЛЛОВ НА ИХ ОСНОВЕ: СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ КАТАЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Гафиатуллин Б.Х.¹, Султанова Э.Д.¹, Миронова Д.А.¹, Бурилов В.А.¹,
Соловьёва С.Е.², Антипин И.С.^{1,2}

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, химический институт им.
А.М.Бутлерова, Казань, Россия
42008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.

² Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань,
Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Арбузова, 8.
bul1212@yandex.ru

Идея создания катализаторов, способных сольбилизовать нерастворимые в воде субстраты и проводить традиционные органические превращения в воде привлекает большое внимание исследователей. Молекулы (тия)каликсаренов могут быть легко модифицированы различными функциональными группами, что позволяет синтезировать комбинированные предорганизованные амфифильные структуры, которые в свою очередь могут формировать различные функциональные наносистемы, применяемые в мицеллярном катализе. Устойчивость комплексов к влаге и окислению кислородом воздуха имеет решающее значение при выборе металлокомплексных соединений для получения амфифильных катализаторов. Соли имидазолия являются привлекательными карбеновыми лигандами, на основе которых возможно получение стабильных ННС комплексов переходных металлов, применяемых в качестве катализаторов.

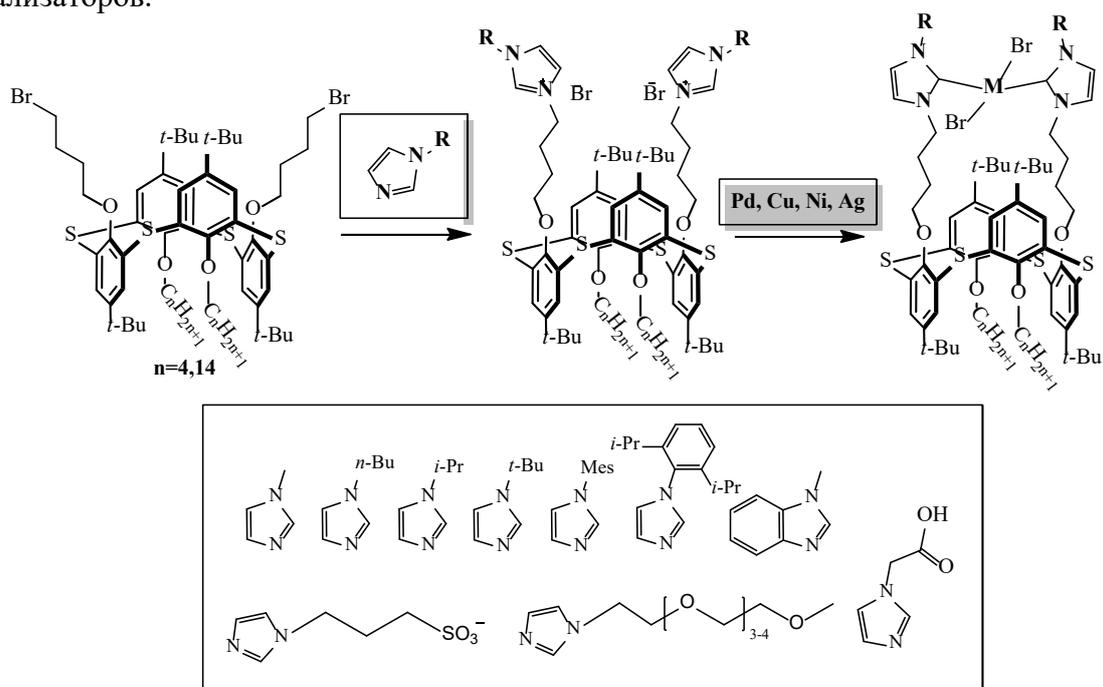


Схема 1. Синтез амфифильных ННС-комплексов палладия на основе тиакаликс[4]ареновой платформы.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 18-73-10033

КАРБОКСИБЕТАИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНОВ – СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛА В КАЧЕСТВЕ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

Гильмуллина З.Р.^{1,2}, Морозова Ю.Э.¹, Любина А.П.¹, Амерханова С.К.¹,
Волошина А.Д.¹, Сякаев В.В.¹, Антипин И.С.²

¹ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН,
Казань, Россия

420088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8

²Химический институт им. А. М. Бутлерова, Казань, Россия

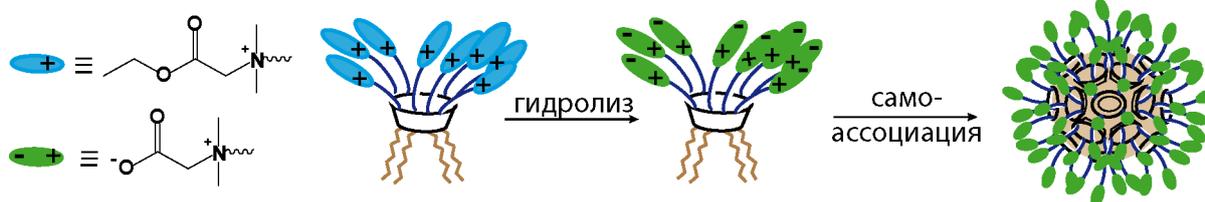
420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 29/1

zukhral20900@gmail.com

На сегодняшний день каликсрезорцины являются одним из важных и перспективных классов макроциклических соединений в супрамолекулярной химии. Жесткая конструкция, наличие внутренней полости, возможность модифицировать структуру путем введения различных функциональных групп как в верхний, так и в нижний обод макроциклической платформы, позволяют использовать данные соединения в разных областях. Добавление специфических функциональных групп в структуру каликсрезорцина влияет на растворимость макроцикла в воде, способность к самоагрегации, биосовместимость, биологическую активность.

Цвиттер-ионные молекулы – в целом электронейтральные частицы, содержащие положительно и отрицательно заряженные функциональные группы, - привлекают особый интерес. Они встречаются во многих биологических системах и выполняют разнообразные функции, начиная от регулирования осмотического давления и заканчивая модификацией клеточных поверхностей. Благодаря своим уникальным свойствам цвиттер-ионы находят применение в области биотехнологии и медицины. Цвиттер-ионные полимеры обладают устойчивостью к адсорбции белков и используются в изготовлении вживляемых имплантов. Повышенная гидрофильность частиц с цвиттер-ионными фрагментами делает перспективной разработку систем доставки лекарств на их основе, так как их гидрофильность продлевает период циркуляции лекарств, усиливая терапевтическую эффективность и предотвращая образование антител против лекарства и цвиттер-ионной макромолекулы.

Целью нашей работы было введение карбоксибетаиновых фрагментов в структуру каликсрезорцинов и исследование их потенциала в качестве систем доставки лекарств. Нами получены тетраундецилкаликс[4]резорцин и тетрапентилкаликс[4]резорцин, функционализированные по верхнему ободу четвертичными аммонийными группами, несущими эфирный фрагмент, и проведено их омыление с образованием карбоксибетаиновых производных. Синтезированные соединения охарактеризованы методами ¹H и ¹³C ЯМР, ИК спектроскопии. Исследована самоассоциация макроциклов в водных средах методами флуориметрии, динамического рассеяния света и ЯМР ИГМП. Получены предварительные результаты по их биологической активности, а также по связыванию биологически активных соединений.



СОРБЦИЯ ЭРИТРОЗИНА И РОДАМИНА С НА МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦАХ МАГНЕТИТА, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ

Демидова А. С., Кузнецова Е. В., Казмирова К. О., Штыков С. Н.
Саратовский национальный исследовательский государственный университет
410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

Магнитные наночастицы (МНЧ) магнетита, модифицированные различными полиэлектролитными покрытиями, вызывают большой интерес и широко применяются в качестве адсорбентов для очистки сточных вод из-за своей нетоксичности, низкой стоимости и простоты получения. МНЧ магнетита (Fe_3O_4) проявляют суперпарамагнитные квантовые свойства благодаря тому, что их размер меньше размера магнитного домена и высокие сорбционные свойства вследствие высокоразвитой поверхности. Применение Fe_3O_4 в магнитно-твердофазной экстракции (МТФЭ) позволяет значительно ускорить время процесса сорбции и отделения сорбента от матричного раствора. Для предотвращения укрупнения МНЧ и последующей агрегации их в растворе поверхность магнетита покрывают защитной оболочкой, имеющей заряд. Наиболее перспективными модификаторами для увеличения сорбционной емкости, гидрофильности и стабильности МНЧ, считают полиэлектролиты: хитозан (ХТЗ), полиэтиленимин (ПЭИ), полиакриловую кислоту (ПАК) и другие. В данной работе был осуществлён синтез МНЧ методом химического соосаждения, модифицированных ПАК.

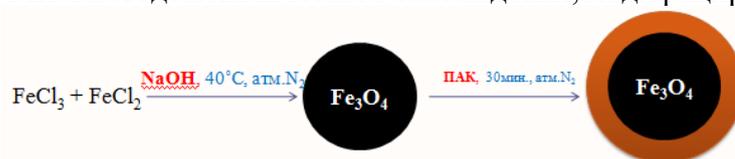


Рис.1 Схема покрытия Fe_3O_4 -ПАК по типу ядро-оболочка.

Результаты XRD, полученного магнитного образца, согласуются со спектрами баз данных дифрактограмм и данными [1], характерными для кубической структуры обратной шпинели Fe_3O_4 . Размер синтезированных наночастиц по методу ПЭМ составил 18 ± 2 нм, а дзета-потенциал -32 ± 2 мВ. Изучена сорбция синтетических красителей: эритрозина (E127), родамина С (РС). Выявлено влияние на степень извлечения следующих параметров: рН среды, времени контакта фаз, массы сорбента, концентрации красителя. Максимальное извлечение красителей происходит в следующих условиях: для РС рН 9, 20 мин., $m_{\text{сорб.}}$ 56 мг и для E127 рН 3, 60 мин., $m_{\text{сорб.}}$ 7 мг, соответственно. Таким образом, показано, что супрамолекулярные ансамбли МНЧ магнетита, модифицированные ПАК, являются универсальным сорбентом, подходящим для сорбции как катионных, так и для анионных красителей из их водных растворов. Высказаны предположения о механизме сорбции.

1. Казмирова К. О., Штыков С. Н. *Изв. Саратовск. ун-та. Новая серия. Сер: Химия. Биология. Экология*, **2018**, 18, 2, 126-133.
2. Kukowska-Latallo J.F., Candido K.A., Zhengyi C., et al. *Can. Res.*, **2005**, 65, 12, 5317-5324.

Работа выполнена при поддержке РФФ (проект №21-13-00267).

КОЛЛОИДНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПЕРОКСИОКСАЛАТНОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ РЕАКЦИИ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Дец Е.А.¹, Якимов Н.П.¹, Мелик-Нубаров Н.С.¹

¹Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
liza.dets@mail.ru

Пероксид водорода является одним из важнейших метаболитов живых организмов, по концентрации которого можно судить о протекании различных биохимических процессов. Одной из высокоселективных реакций на H_2O_2 является пероксиоксалатная хемилюминесцентная реакция (ПО-реакция), которая может лечь в основу диагностики и селективного уничтожения раковых клеток, производящих на порядок большие количества пероксида водорода чем обычные. Свет, излучаемый в ходе этой реакции, можно использовать для фотокаталитической генерации синглетного кислорода, способного убивать раковые клетки.

В ПО-реакции участвуют ароматические эфиры щавелевой кислоты, обладающие низкой стабильностью в водном окружении. Поскольку сама реакция и гидролиз оксалатов протекают по нуклеофильному механизму, увеличение реакционной способности оксалатов сопровождается понижением их стабильности в водной среде. Поэтому использование ПО-реакции для детекции или уничтожения раковых клеток требует их упаковки в гидрофобное ядро коллоидных частиц (мицелл, твердых наночастиц, нанореакторов или эмульсий).

В связи с этим, в настоящей работе мы впервые предложили использовать потенциометрический способ для непосредственного измерения скорости гидролиза оксалатов по скорости выделения кислоты, пригодный для использования не только в гомогенном растворе, но и в мутных коллоидных системах. Также данный метод позволяет узнать количество включенного оксалата в коллоидные частицы.

На примере синтезированного нами биосовместимого бис- (N-бензоил-L-тирозин этиловый эфир) оксалата (БТЭЭ-оксалат) мы показали, что включение оксалата в эмульсию диметилфталата (ДМФ), стабилизированную плуроником L64 [1], происходит не полностью. Около 10% БТЭЭ-оксалата находится в растворе, гидролиз которого мы и наблюдаем с помощью потенциометрического титрования. БТЭЭ-оксалат, помещенный в эмульсию, гидролизуется очень медленно, так что скорость его гидролиза измерить нельзя.

При проведении хемилюминесцентной ПО-реакции было показано, что время 10-кратного снижения хемилюминесцентного сигнала в водно-органической среде в 10 раз меньше чем в эмульсии ДМФ/L64/вода. Это в свою очередь означает, что полученные данные хорошо согласуются с потенциометрическим методом титрования БТЭЭ-оксалата.

Стоит отметить, что система ДМФ/L64/вода содержит неразрешенный к применению *in vivo* ДМФ. Поэтому логичным последующим шагом в данной работе будет включение БТЭЭ-оксалата в стабильные мицеллы биосовместимых блок-сополимеров, в частности, полилактида и полиэтиленгликоля.

1. Romanyuk A.V., Grozdova I.D., Ezhov A.A., Melik-Nubarov N.S. *Sci. Rep.*, **2017**, *7*, 3410.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ПАРАМЕТРОВ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ГРАМИЦИДИНА С ИЗ КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ ОТ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЧАСТИЦ

Дранников А.А.^{1,2}, Ватлин И.С.^{1,2} Трусова М.Е.¹

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Томск, Россия

634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 30.

²АО «Производственная фармацевтическая компания «Обновление»,
Новосибирск, Россия

630096, Россия, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80
alexdr2037@gmail.com

Повышение эффективности антимикробных препаратов является одним из наиболее перспективных направлений развития современной фармацевтики [1]. В связи с особенностями структуры и механизма действия, антимикробные пептиды являются потенциальными веществами, способными заменить привычные антибиотики, т.к. устойчивость к низкомолекулярным белкам у патогенных микроорганизмов практически не вырабатывается [2].

В данной работе рассмотрен грамицидин С – антибиотик, разработанный советскими учеными и успешно используемый в клинической практике на протяжении более чем 70 лет. Основные недостатки грамицидина С – низкая растворимость в воде и повышенная гемотоксичность ограничивают системное применение антибиотика [3]. Одним из способов повышения растворимости грамицидина С может выступать комплексообразование [4].

Целью настоящей работы было исследование зависимости параметров высвобождения грамицидина С дигидрохлорида из комплекса включения с β -циклодекстрином от морфологических особенностей частиц комплекса.

В ходе исследования проанализирован ряд образцов комплексов включения, полученных с использованием технологий соосаждения, комплексообразования в пасте, сухого смешивания и комплексообразования в псевдооживленном слое.

Морфологические особенности частиц получаемого комплекса устанавливали с применением методов динамического рассеяния света, сканирующей электронной микроскопии, сопоставляя полученные данные с параметрами высвобождения действующего вещества, определение которых проводили *in vitro* в средах буферных растворов с pH 2.0, 4.5, 6.8.

В результате установлено, что комплексы грамицидина С и β -циклодекстрина, полученные с применением технологий соосаждения и комплексообразования в псевдооживленном слое обладают однородным распределением частиц по размеру а также позволяют пролонгировать высвобождение пептида.

1. Aminov R. I., *Frontiers in microbiology*, **2010**, *1*, 134.
2. Bradshaw J. P., *BioDrugs*, **2003**, *17*, 233-240.
3. Wenzel M., Rautenbach M., Vosloo J. A., Siersma T., Aisenbrey C. H., Zaitseva E., Hamoen L. W. *MBio*, **2018**, *9*, 802-818.
4. Pitha J., Hoshino T., Torres-Labandeira J., Irie T. *International journal of pharmaceutics*, **1992**, *80*, 253-258.

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА ОБРАЗОВАНИЯ ФИБРИЛЛ АМИЛОИДНЫМ ФРАГМЕНТОМ ЛИЗОЦИМА МЕТОДОМ УСКОРЕННОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Ермакова^{1,2} Е.А., Макшакова^{1,2} О.Н., Зуев¹ Ю.Ф., Седов² И.А.

¹Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН
420111, г. Казань, ул. Лобачевского 2/31, Россия

²Научно-технологический университет Сириус,
354340, г. Сочи, Олимпийский пр., 1, Россия
ermakova@kibb.knc.ru

Агрегация белка и образование амилоидных фибрилл связаны со многими заболеваниями и представляют собой актуальную проблему в биофизике и биохимии белков. Лизоцим куриного яичного белка может образовывать фибриллы как из полноразмерного белка, так и из его фрагментов. Короткие фрагменты лизоцима могут послужить зародышем нуклеации для образования амилоида из полноразмерного белка. Для моделирования денатурации лизоцима и его амилоидогенного фрагмента, включающего остатки 49-101, нами был применен метод ускоренной молекулярной динамики (AMD), эффективно снижающий энергетические барьеры и ускоряющий переходы между состояниями с низкой энергией. Мы проанализировали конформационную динамику белков и обнаружили стабильные интермедиаты, которые обогащены β -структурами и могут образовывать фибриллы. Одна из модельных структур, образованных стабильными интермедиатами, показана на рис. 1.

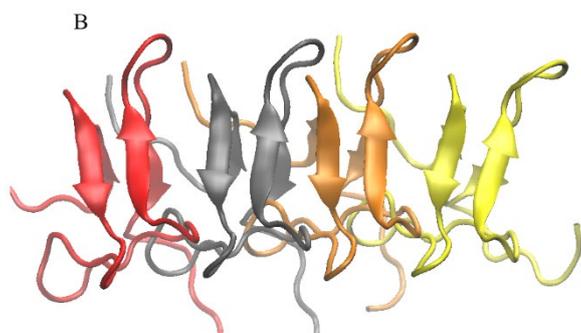


Рис.1. Модельная структура тетрамера, образованного из денатурированного фрагмента лизоцима.

Каждый аминокислотный остаток демонстрирует разную вероятность участия в образовании β -структур. Показано, что гидрофобные остатки играют ключевую роль в образовании β -цепочечных структур. Протестирована стабильность олигомеров, образованных интермедиатами. Эта работа дает новую информацию о процессах, происходящих на ранних стадиях сборки амилоидных фибрилл. Полученные структуры ассоциатов могут быть удобной моделью для изучения влияния точечных мутаций, различных веществ и факторов на стабильность фибрилл.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№ 19-315-51012).

МЕТАЛЛОМИЦЕЛЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ КОМПЛЕКСОВ СЕРЕБРА И ГАДОЛИНИЯ С АЛКИЛИРОВАННЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ 1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО[2.2.2]ОКТАНА - НАНОКОНТЕЙНЕРЫ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И КРАСИТЕЛЕЙ

Ибатуллина М.Р.¹, Жильцова Е.П.², Сафина Н.Х.², Лукашенко С.С.², Захарова Л.Я.²

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт
им. А. М. Бутлерова, Россия

420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.

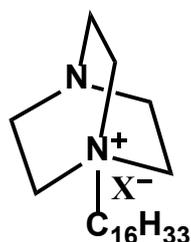
²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова

ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.

Zhiltsova@iopc.ru

Физико-химическими методами (тензиометрия, кондуктометрия, потенциометрия, динамическое и электрофоретическое светорассеяние, флуориметрия (зонд пирен), спектрофотометрия – солюбилизация противогрибкового лекарственного препарата гризеофульвина (ГФ) и красителя Оранж ОТ) изучены агрегационные свойства комплексов гексадецильных производных 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана (рис. 1) с нитратами серебра ([D-16(NO₃)×AgNO₃] (1), [2D-16(NO₃)×AgNO₃] (2)) и гадолиния ([D-16(Br)×Gd(NO₃)₃] (3)), а также солюбилизационная активность металломицеллярных систем на их основе. Определены параметры агрегации комплексов (критическая концентрация мицеллообразования (ККМ), степень связывания бромид-ионов с агрегатами, температура Крафта, размер агрегатов, числа агрегации, дзета-потенциал систем). Полученные результаты сопоставлены со значениями параметров для лигандов, смесей лиганд–неорганическая соль, а также традиционных катионных поверхностно-активных веществ. Присутствие металла в структуре ПАВ сопровождается снижением порога их агрегации. Для металлоПАВ на основе серебра значение ККМ (при 37 °С) изменяется в ряду лиганд



D-16(NO₃): X=NO₃ ;

D-16(Br) : X=Br

Рис. 1.

D-16(NO₃) > 1 > 2.

Установлена высокая солюбилизационная активность металломицеллярных растворов по отношению к Оранж ОТ и ГФ. Солюбилизационная емкость (S) агрегатов комплексов к исследуемым солюбилизатам в 1.6-2.3 раза выше, чем традиционного ПАВ цетилтриметиламмоний бромида. Значение S по отношению к ГФ изменяется в ряду 2 ~ D-16(NO₃) > D-16(NO₃) - AgNO₃ (2:1). Содержание лекарственного препарата ГФ в водных растворах металлоПАВ, смесевых растворах лиганд–неорганическая соль, а также лигандов возрастает в 12 – 31 раз. Увеличение растворимости гидрофобного красителя Оранж ОТ в растворах металлокомплексов серебра (2) и гадолиния (3) достигает более двух порядков (в 100 - 410 раз). Полученные результаты свидетельствуют о возможности исследуемых металломицеллярных систем выступать в качестве эффективных наноконтейнеров практически важных труднорастворимых веществ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 19-73-30012.

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ СТИМУЛ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ СОПОЛИМЕРЫ N-(3-(ДИЭТИЛАМИНО)ПРОПИЛ)-N-МЕТИЛАКРИЛАМИДА И N,N-ДИПРОПИЛАКРИЛАМИДА

Захарова Н.В.¹, Филиппов А.П.¹, Зелинский С.Н.², Анненков В.В.²

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

²Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук,
Иркутск, Россия
664033, Россия, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, д. 3
Na_Zar@inbox.ru

Водорастворимые полимеры N-замещенных акрил- и метакриламидов являются одними из самых распространённых реакционно способных функциональных полимеров, обладающих комплексом полезных свойств и имеющих многофункциональное назначение. Для многих полимеров этого класса характерна термочувствительность, обусловленная наличием N-замещенной амидной группы в боковой цепи, что обеспечивает возможность регулировать гидрофильно-гидрофобный баланс. Для придания pH-чувствительности в макромолекулы вводят кислотные или основные сомономеры. Методами светорассеяния и турбидиметрии изучены буферные растворы статистических сополимеров N-(3-(диэтиламино)пропил)-N-метилакриламида и N,N-дипропилакриламида (соп-ДЭАПМАА-ДПАА), содержащего $y = 4.2$ и 11.9 мол. % звеньев N,N-дипропилакриламида (Рис 1). Образцы синтезированы путём взаимодействия полиакрилоилхлорида с N,N-диэтил-N-метил-1,3-пропандиамином и дипропиламином. Состав полученных соп-ДЭАПМАА-ДПАА определяли по данным ЯМР-спектроскопии. Молекулярные массы сополимеров определены в этаноле, они близки к 30 кДа.

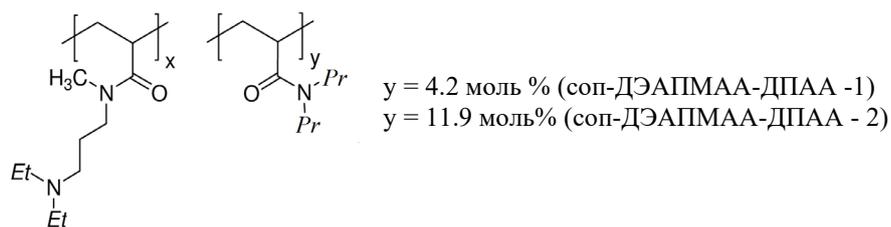


Рис. 1. Структурная формула сополимера

Исследованы буферные растворы в широком интервале концентраций и pH (от 7.0 до 13.0). Установлены температуры фазового расслоения.

Показано, что характеристики водных растворов сравниваемых сополимеров сильно зависят от состава звеньев, как и в случае ранее исследованных образцов статистических сополимеров N-(3-(диэтиламино)пропил)-N-метилакриламида и N,N-диэтилакриламида [1]. При большем содержании звеньев N,N-дипропилакриламида температуры фазового расслоения снижаются.

1. Захарова Н.В., Филиппов А.П., Зелинский С.Н., Даниловцева Е.Н., Анненков В.В.. *Высокомол. соед.*, **2019**, *61*, 1, 3-10.

ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ И СОСТАВА ТЕРМО- И pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ СОПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ РАЗЛИЧНЫХ ДИАЛКИЛАКРИЛАМИДОВ НА ИХ ПОВЕДЕНИЕ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Захарова Н.В.¹, Филиппов А.П.¹, Пальшин В.А.², Даниловцева Е.Н.²

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

²Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук,
Иркутск, Россия
664033, Россия, г. Иркутск, ул. Улан-Баторская, д. 3
Na_Zar@inbox.ru

На основе стимул-чувствительных полимеров, благодаря комплексу их ценных физико-химических свойств, могут быть созданы уникальные многофункциональные материалы, перспективные для применения в различных областях медицины, биотехнологии, электроники и пр. Термо- и pH-чувствительные полимеры активно используются в нефтедобычи для разрыва нефтеносных слоев. В сельском хозяйстве сополимеры акриламидов применяются в качестве: структурообразователей почв, пленкообразователей для семян, удобрений, инсектицидов, пестицидов, фунгицидов, суперабсорбентов для регулирования влаги в почве. А также сополимеры акриламидов применяются как флокулянты для очистки природных и промышленных сточных вод, биологических жидкостей, в качестве обезвоживающего агента для осадков. Эффективность применения акриламидов определяется их характеристиками.

Однако круг известных термо- и pH-чувствительных полимеров, характеризующихся нижней критической температурой растворения (НКТР) в воде ограничивается, главным образом, несколькими полимерными соединениями, содержащими в своей структуре гидрофильные группы и гидрофобные фрагменты.

В данной работе синтезированы и охарактеризованы физико-химическими методами по строению, составу, молекулярной массе и гидродинамическим показателям, новые водорастворимые сополимеры различных диалкилакриламидов ($y = 5.0 - 95.0$ моль %), обладающие термо-и pH-чувствительностью (Рис.1). Показано, что характеристики водных и водно-солевых растворов сополимеров, а также температуры фазового расслоения, сильно зависят от строения мономерного звена и состава сополимера.

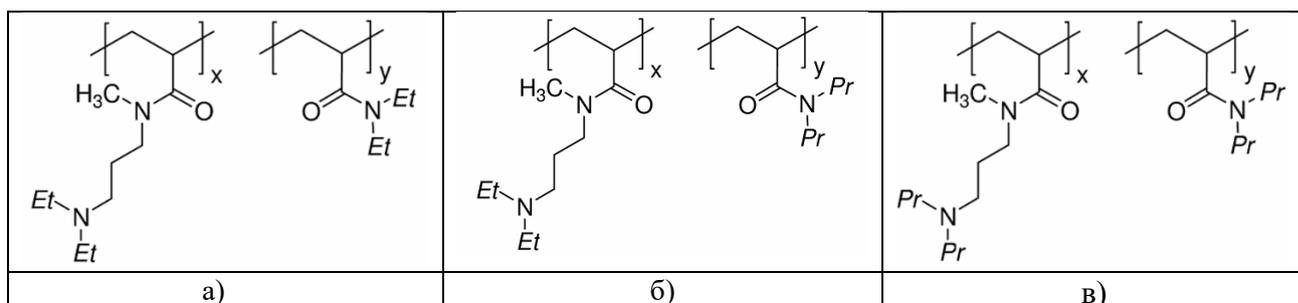


Рис. 1. Структурная формула сополимеров:

- а) N-(3-(диэтиламино)пропил)-N-метилакриламида и N,N-диэтилакриламида,
 б) N-(3-(диэтиламино)пропил)-N-метилакриламида и N,N-дипропилакриламида,
 в) N-(3-(дипропиламино)пропил)-N-метилакриламида и N,N-дипропилакриламида.

МИКРОСФЕРИЧЕСКИЕ ЧАСТИЦЫ АМОРФНЫХ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ПАРА-АМИНОСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Зубайдуллина Л.С., Герасимов А.В., Биктимирова Р.Ф.

*Химический институт им. А.М. Бутлерова КФУ, Казань
lian-usman@mail.ru, Alexander.Gerasimov@kpfu.ru*

С целью повышения биологической доступности малорастворимых в воде лекарственных препаратов существует метод перевода активного компонента в твердые дисперсии. Область применения твердых дисперсий весьма разнообразна: с помощью них возможно создание лекарственных препаратов пролонгированного действия, лекарственных форм с контролируемым высвобождением лекарственного вещества, разработка адресной доставки лекарства в орган-мишень, а также усовершенствование существующих препаратов. Твердые дисперсии позволяют оптимизировать высвобождение активных веществ из лекарственной формы, устранить нежелательные побочные эффекты на организм за счет снижения дозировки лекарственных препаратов, скрыть неприятный запах, вкус и другие характеристики используемого препарата.

Одним из экспрессных способов введения лекарственных препаратов в организм человека является ингаляционная терапия, которая в ближайшем будущем может служить перспективной неинвазивной альтернативой инъекционному введению лекарств. При таком способе введения вдыхаемые вещества не претерпевают изменений, быстро всасываются через огромную поверхность альвеол легких и не утрачивают своей активности, минуя печень и не распадаясь в ней. Вещества, введенные в легкие в виде ингаляций, обладают в 10-200 раз большей биодоступностью, чем при назальном и пероральном введении.

С помощью УФ спектрофотометрии было изучено влияние полимерной матрицы (поливинилпирролидона К29-32) на предельную растворимость пара-аминосалициловой кислоты, а также определено содержание лекарства вещества в композитах. Кинетику высвобождения лекарственного вещества из композита проводили с использованием проточной кюветы и осуществляли на приборе Dissotest CE1 (USP IV) в замкнутом контуре. С помощью метода рентгеновской порошковой дифрактометрии были определены оптимальные соотношения пара-аминосалициловая кислота:поливинилпирролидон для получения аморфных твердых дисперсий. Установлено, что с помощью метода распылительной сушки можно получить микрочастицы аморфных твердых дисперсий пара-аминосалициловой кислоты с поливинилпирролидоном.

Исследование выполнено за счет средств субсидии, выделенной КФУ для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № 0671-2020-0061).

НОВАЯ СИСТЕМА НА ОСНОВЕ МЕЗОПОРИСТОГО КРЕМНЕЗЕМА ДЛЯ ТЕРАПИИ ОТРАВЛЕНИЯ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ЭКОТОКСИКАНТАМИ

Ибрагимова А.Р.¹, Тырышкина А.А.^{1,2}, Герасимов А.В.², Данилаев М.П.³,
Любина А.П.¹, Волошина А.Д.¹, Захарова Л.Я.¹

¹ ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение
ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия

420088, Россия, г. Казань, ул. Арбузова А.Е., д. 8.

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Российская Федерация,
420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18

³ Казанский национальный исследовательский технический университет
им. А. Н. Туполева-КАИ, Российская Федерация,

420111, Россия, Казань, ул. К. Маркса, 10

alsu_i@iopc.ru

С развитием нанотехнологий системы доставки лекарственных и диагностирующих препаратов шагнули далеко вперед. Такие системы способны не только транспортировать лекарственное вещество к месту действия, минимизируя нежелательные побочные эффекты на жизненно важные органы и ткани, но также защищать лекарство от быстрой деградации или клиренса, увеличивая тем самым концентрацию лекарства в тканях-мишенях. Среди различных наноразмерных систем доставки особое внимание уделяется мезопористому кремнезему из-за его уникальных особенностей: большой удельной поверхности, регулируемого размера пор, низкой токсичности, высокой биодоступности и способности к биодеградации микроорганизмами.



Микрофотографии частиц 2-ПAM+ГИЗ-16@МСМ, полученные на сканирующем электронном микроскопе

В рамках данной работы проведена оценка возможности использования системы на основе мезопористого кремнезема (МСМ) в качестве платформы для доставки заряженного оксима (2-ПAM). Оксимы используются в качестве антидотов при лечении интоксикаций высокотоксичными соединениями такими как пестициды (параоксон, паратион, хлорпирифос и др.) и нервно-паралитические вещества (зарин, зоман, табун и др.). Проведен сравнительный анализ эффективности адсорбции активных компонентов при использовании различных методик. Разработан протокол связывания оксима мезопористым носителем. В качестве платформы для адсорбции был выбран мезопористый кремнезем, нековалентно модифицированный амфифилом 1-(2-гидроксиэтил)-3-гексадецил-1Н-имидазол-3-ий бромидом (ГИЗ-16). С использованием методов спектрофотометрии и термографии количественно определена степень инкапсулирования оксима в модифицированные. Методом динамического и электрофоретического рассеяния света было показано, что гидродинамический диаметр частиц в системе составляет 300 нм, а дзета-потенциал системы изменяется с -40 мВ (для мезопористых частиц) до + 39 мВ (МСМ@ГИЗ-16+2-ПAM). Установлена низкая гемолитическая и цитотоксическая активность силикатных частиц к здоровой клеточной линии Chang liver.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 19-73-30012.

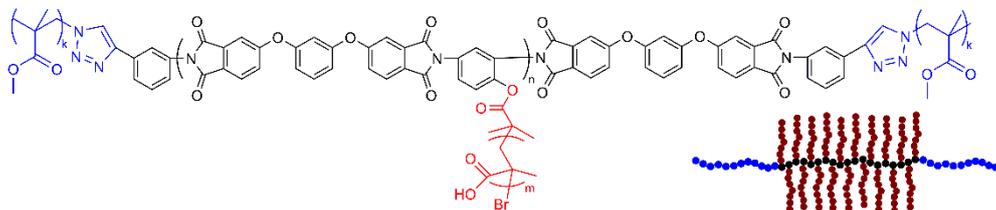
АМФИФИЛЬНЫЕ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ЩЕТКИ СМЕШАННОЙ ТОПОЛОГИИ

Иванов И.В., Симонова М.А., Кашина А.В.,
Мелешко Т.К., Филиппов А.П., Якиманский А.В.

*Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия
199004, Россия, г. Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., д. 31
gangspil@gmail.com*

В настоящее время активно развивается дизайн, разработка методов синтеза и изучение свойств молекулярных полимерных щеток сложной архитектуры, сочетающих в своем составе разнородные блоки с различным типом их распределения. Введение в подобные мультикомпонентные сополимеры блоков, обладающих амфифильностью, не только придает данные свойства сополимеру, но и обуславливает зависимость их проявления от структурных параметров. Это позволяет целенаправленно регулировать свойства молекулярных щеток путем варьирования параметров структуры. Одним из важнейших свойств таких сополимеров является способность к самоорганизации макромолекул в растворе или в массе и чувствительность образующихся структур к внешним воздействиям. Среди направлений практического применения подобных сополимеров наиболее перспективным является их использование в качестве нанореакторов и стабилизаторов для синтеза наночастиц и для разработки систем адресной доставки лекарств.

Данное исследование посвящено разработке способов синтеза и характеристики амфифильных мультикомпонентных щеток АВА-типа с центральным блоком В – молекулярной щеткой с полиимидной (ПИ) основной цепью и гидрофильными боковыми цепями полиметакриловой кислоты (ПМАК) и А – периферийными гидрофобными цепями полиметилметакрилата (ПММА). Для синтеза целевых сополимеров предложен подход, основанный на комбинации методов ATRP и «клик»-химии (Cu(I)-катализируемое циклоприсоединение азидов и алкинов, CuAAC).



Структура молекулярных щеток АВА-типа ПММА-блок-(ПИ-прив-ПМАК)-блок-ПММА.

На основе идентификации химического строения полученных молекулярных щеток, кинетических исследований и определения молекулярно-массовых характеристик как сополимеров в целом, так и их отдельных выделенных блоков оптимизированы условия синтеза амфифильных мультикомпонентных молекулярных щеток. Методом динамического рассеяния света исследовано поведение синтезированных амфифильных мультикомпонентных молекулярных щеток в спиртовых средах. Установлено, что для растворов в этаноле наблюдается узкое распределение размеров частиц одного типа.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки (Мегагрант Правительства Российской Федерации, договор № 14.W03.31.0022).

СИНТЕЗ ТЕРМО- И pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ЩЕТОК НА ОСНОВЕ ПОЛИИМИДА

Иванов И.В., Иванова А.С., Кашина А.В., Мелешко Т.К., Якиманский А.В.

Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия
199004, Россия, г. Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., д. 31
gangspil@gmail.com

Термочувствительные полимеры представляют собой класс так называемых «умных» материалов благодаря их способности к обратимому переходу клубок-глобула при изменении температуры в узком диапазоне. Такие полимеры перспективны для биомедицинского применения в качестве триггерных систем доставки лекарств и сенсоров и, как следствие, вызывают большой научный интерес.

Благодаря развитию в области химии полимеров были синтезированы новые полимеры разветвленной архитектуры, включая дендримеры, звездообразные и молекулярные полимерные щетки с контролируемой формой и размерами. Молекулярные щетки – привитые сополимеры с узкодисперсными плотнопривитыми боковыми цепями с высокой регулярностью строения – привлекли значительное внимание из-за набора уникальных физико-химических свойств. В отличие от линейных полимеров, разветвленная архитектура молекулярных щеток предлагает более широкий спектр структурных параметров, таких как состав и длина боковых и основной цепей, плотность прививки, а также более высокое содержание реакционных групп, которые можно использовать для «настраивания» физико-химических свойств полимерных материалов.

Исследование направлено на разработку подходов к синтезу амфифильных молекулярных щеток с гидрофобной полиимидной (ПИ) основной цепью и гидрофильными боковыми цепями термо- и pH-чувствительного поли(*N,N*-диметиламиноэтилметакрилат)а (ПДМАЭМА). Синтез целевых молекулярных щеток проводили способом «прививка от» методом контролируемой радикальной полимеризации с переносом атома (ATRP) на мультицентровых полиимидных макроинициаторах.

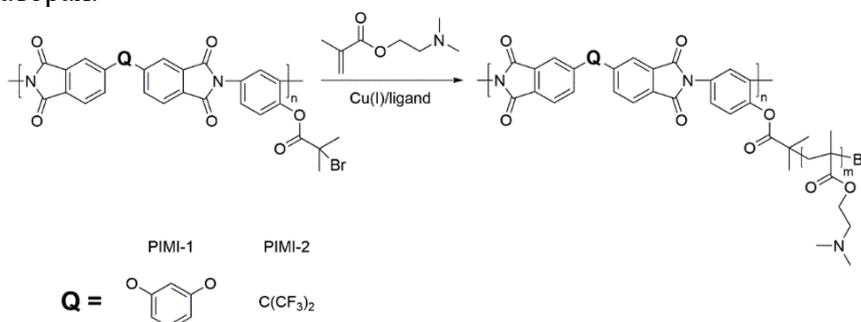


Схема синтеза ПИ-прив-ПДМАЭМА способом «прививка от».

Определены условия контролируемого синтеза водорастворимых молекулярных щеток ПИ-прив-ПДМАЭМА. В результате кинетических исследований и определения молекулярно-массовых характеристик продуктов полимеризации и выделенных боковых цепей найдены пути систематического варьирования архитектурных параметров молекулярных щеток.

МЕХАНИЧЕСКОЕ РАЗВОРАЧИВАНИЕ МАКРОМОЛЕКУЛЫ АМФИФИЛЬНОГО ГРЕБНЕОБРАЗНОГО СОПОЛИМЕРА В СЕЛЕКТИВНОМ РАСТВОРИТЕЛЕ

Иванова А.С., Полоцкий А.А.

*Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук,
199004, Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., 31
sasinaas@yandex.ru*

Амфифильные гребнеобразные сополимеры, макромолекулы которых состоят из двух типов сильно различающихся по природе и свойствам цепей – сольвофобных и сольвофильных, представляют большой интерес благодаря своей способности к самоорганизации в селективных растворителях, а также возможности контролируемо в широких пределах варьировать структурные параметры. Это делает их перспективными материалами для практического применения в различных областях.

Настоящая работа посвящена теоретическому изучению механического разворачивания макромолекулы амфифильного гребнеобразного сополимера с сольвофильной основной цепью и сольвофобными боковыми цепями. Рассматривалась одиночная макромолекула с фиксированной длиной основной цепи при изменении в широком диапазоне длины и плотности прививки боковых цепей, а также качества растворителя для боковых цепей. Расчеты проводились с помощью численного метода самосогласованного поля Схойтенса-Флира. Были рассчитаны кривые деформации — зависимости силы реакции от заданного расстояния между концами цепи — и получены распределения звеньев основной и боковых цепей в деформируемой макромолекуле

Было показано, что при фиксированной длине боковых цепей характер кривых деформации существенным образом зависит от плотности прививки. Деформационное поведение редко привитых гребнеобразных макромолекул, а также густо привитых макромолекул в «умеренно плохом» растворителе полностью определяется растяжением основной цепи. В режиме плохого растворителя для боковых цепей при плотной прививке амфифильная гребнеобразная макромолекула образует унимолекулярную мицеллу с ядром из сольвофобных боковых цепей и «короной» из участков растворимой основной цепи, и на кривых деформации наблюдаются три режима:

- 1) Начальный рост силы, отвечающий деформации мицеллы как целого;
- 2) Рост силы при больших деформациях, который соответствует растяжению основной цепи;
- 3) Режим квази-плато, когда в макромолекуле происходит микрофазовое разделение, и в равновесии сосуществуют глобулярная «голова» и растянутый «хвост». В случае плотной прививки этот участок имеет осциллирующий «пилообразный» вид. Это связано с формированием на «хвосте» кластеров из одной или нескольких боковых цепей. Выход каждого очередного кластера из большой «головы» сопровождается резким падением силы реакции, что обуславливает ее немонотонную пилообразную зависимость в этом режиме.

В широком диапазоне длины и плотности прививки боковых цепей были получены зависимости общего количества кластеров, числа звеньев боковых цепей в большой мицелле/«голове» и среднего агрегационного числа, то есть количества боковых цепей в каждом кластере от степени растяжения макромолекулы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки (Мегагрант Правительства Российской Федерации, договор № 14.W03.31.0022).

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПИЛЛАР[5]АРЕНОВ

Калинина К. И.¹, Александрова Ю.И.¹, Соколова Е. А.¹

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18
zhenya_mic@mail.ru

Распространение антибиотикорезистентности среди патогенных микроорганизмов является серьезной проблемой современной биомедицины. Поиск новых средств борьбы с патогенной микрофлорой, а также модификация классических методов, возвращающих их эффективность, являются актуальными. Макроциклические соединения (каликс[п]арены и пиллар[п]арены), способные обеспечивать широкий спектр взаимодействий «гость-хозяин», могут быть основой нового подхода к антимикробной терапии, благодаря способности к функционализации и взаимодействию с широким спектром антибактериальных препаратов. Ассоциированные с макроциклами антимикробные агенты могут проявлять значительно более выраженные целевые свойства и пролонгированное действия.

Целью нашей работы явилось оценка антимикробных свойств пиллар[5]арена, модифицированного сульфаниламидом в сравнении с базовым пиллар[5]ареном, содержащим триметиламмониевые фрагменты, и коммерчески доступным антимикробным препаратом - сульфаниламидом.

Антимикробные свойства оценивали при помощи резазуринового теста с использованием следующих культур микроорганизмов: *Salmonella typhimurium* TA 98, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Было показано, что пиллар[5]арен, содержащим триметиламмониевые фрагменты, не проявлял антимикробных свойств по отношению к вышеперечисленным микроорганизмам во всех исследованных концентрациях, (МИК > 0.3×10^{-3} М).

По отношению к *S. typhimurium* TA 98, *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *S. aureus* сульфаниламид не проявлял антимикробных свойств во всех исследованных концентрациях (МИК > 0.48×10^{-2} М), тогда как ингибирование роста *P. aeruginosa* наблюдалось в концентрации 0.24×10^{-2} М.

МИК пиллар[5]арена, модифицированного стрептоцидом, составила 3.75×10^{-5} М, 1.5×10^{-4} М, 7.5×10^{-5} М, 7.5×10^{-5} М, 0.3×10^{-3} М в отношении *S. typhimurium* TA 98, *K. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, соответственно.

Таким образом, показано, что антимикробное действие стрептоцида при функционализации им пиллар[5]арена в качестве носителя усиливалось в 4 раза по отношению к *P. aeruginosa*, в 8 раз для *S. typhimurium* TA 98, *K. pneumoniae*, *S. aureus*, в 32 раза для *S. epidermidis*.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 20-73-00161.

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ МЕДИ(II) И ЦИНКА(II) С СУЛЬФОНАТНЫМ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНОМ, ЗАМЕЩЕННЫМ ПО ВЕРХНЕМУ ОБОДУ N-МЕТИЛ-D-ГЛЮКАМИНОВЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

Кашапова Н.Е.¹, Кашапов Р.Р.^{1,2}, Зиганшина А.Ю.¹, Любина А.П.¹, Амерханова С.К.¹, Волошина А.Д.¹, Сальников В.В.³, Захарова Л.Я.^{1,2}

¹ *Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия*
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8

² *Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань, Россия*
420015, Россия, г. Казань, ул. К.Маркса, д. 68

³ *Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия*
420111, Россия, г. Казань, ул. Лобачевского д. 2/31
kashapova.nadya@gmail.com

Комплексы меди (II) и цинка (II) на основе различных лигандов представляют для исследователей большой интерес благодаря тому, что медь и цинк являются жизненно необходимыми элементами и входят в состав многих биологических объектов, будучи активным центром белков и ферментов (супероксиддисмутаза, катехолоксидаза, оксидоредуктазы, трансферазы, гидролазы, лиазы, изомеразы, лигазы и др.) [1,2]. Роль этих металлов в биологических системах обусловлена главным образом их способностью образовывать комплексы с различными электронно-донорными группами, и активный центр такой системы можно рассматривать как металлокомплекс. Координация меди и цинка в комплексных соединениях с аминокислотами и белками осуществляется по донорным атомам азота. Изучение новых комплексов меди (II) и цинка (II) с N-донорными лигандами будет способствовать лучшему пониманию роли металлов в биологических системах. Кроме того, известно, что комплексы N-донорных лигандов с медью (II) проявляют противораковую активность и являются значительно более активными (*in vitro*) противораковыми средствами, чем цисплатин, в отношении отдельных линий раковых клеток [3]. В этой работе была исследована связывающая способность сульфонатного каликс[4]резорцина, функционализированного по верхнему ободу N-метил-D-глюкаминовыми фрагментами, по отношению к ионам меди (II) и цинка (II). Каликс[4]резорцин эффективно связывает Cu^{2+} с образованием комплекса 2:1. Комплексообразование каликс[4]резорцина с медью (II) приводит к резкому изменению формы агрегатов с округлой на игольчатые частицы, что подтверждается снимками ТЭМ. Исследованные системы каликс[4]резорцин– Cu^{2+} проявили выраженную цитотоксичность в отношении раковой клеточной линии HuTu 80 и при этом показали низкую токсичность по отношению к здоровым клеткам Chang liver.

1. Kumar S., Sharma R.P., Venugopalan P., Jerzykiewicz M., Starynowicz P. *J. Mol. Struct.* **2018**, 1173, 261–267.
2. Maret W. *Adv. Nutr.* **2013**, 4 (1), 82–91.
3. Devereux M., O Shea D., Kellett A., McCann M., Walsh M., Egan D., Deegan C., Kedziora K., Rosair G., Müller-Bunz H. *J. Inorg. Biochem.* **2007**, 101 (6), 881–892.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 19-73-30012.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ ПАЛЛАДИЯ(II) И ПЛАТИНЫ(II) С ГАЛОГЕНОЗАМЕЩЁННЫМИ АРИЛИЗОЦИАНИДАМИ В ДИЗАЙНЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ГАЛОГЕННОЙ СВЯЗИ

Кашина М.В., Кинжалов М.А.

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
198504, Россия, Санкт-Петербург, Университетский пр., д. 26
st040562@student.spbu.ru

Кристаллохимический дизайн – современный подход направленного создания супрамолекулярных систем с заданным строением и требуемыми свойствами. Супрамолекулярные системы с галогенными связями (ГС) проявляют каталитические, люминесцентные и биологические свойства. Для конструирования супрамолекулярных систем нового типа необходим дизайн подходящих соединений, выполняющих функцию супрамолекулярных строительных блоков, и понимание путей их самосборки.

В работе изучена серия комплексов с галогенозамещёнными арилизоцианидами $[MX^M_2(CNC_6H_4-4-X^C)_2]$ ($M = Pd, Pt$; $X^M = Cl, Br, I$; $X^C = Cl, Br, I$). Соединения термодинамически стабильны на воздухе, обладают низкой скоростью *цис-/транс-*изомеризации и содержат одновременно два σ -дырочных (X^C) и два нуклеофильных (X^M) центра в пределах одной молекулы. Кристаллизация комплексов *цис*- $[MCl_2(CNC_6H_4-4-X^C)_2]$ и *транс*- $[MI_2(CNC_6H_4-4-X^C)_2]$ приводит к образованию линейных 1D структур при помощи ГС $C-X^C \cdots X^C-C$ и $C-X^C \cdots X^M-M$, тогда как *транс*- $[PdBr_2(CNC_6H_4-4-X^C)_2]$ формируют 2D молекулярные площадки за счет бифуркатных ГС $C-X^C \cdots 2(X^M-M)$ [1]. Использование таких доступных доноров ГС, как дигалогенметаны CH_2X_2 ($X = Cl, Br, I$), унифицирует кристаллическую структуру аддуктов *транс*- $[MX^M_2(CNC_6H_4-4-X^C)_2] \cdot 2CH_2X_2$, благодаря чему получена серия из 15 изоструктурных кристаллосольватов. Аддукты формируют 1D-цепочки из гексагональных структур, в которых дигалогенметаны выступают бифункциональными 120° -донорами $XCH_2-X \cdots X^M-M$ ГС, связывающими молекулы комплекса. С помощью квантово-химических расчетов, показано, что возможность образования сольватов определяется результатом энергетической конкуренции между ГС комплекс•••растворитель и ГС комплекс•••комплекс.

Образование ГС комплекс•••растворитель также влияет на растворимость металлоорганических соединений [2]. Применение специальных добавок – соединений-доноров ГС (CH_2I_2 , $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , CH_2Br_2 и другие жидкие галогеналканы) – приводит к увеличению растворимости комплексов в 2–15 раз. При этом CH_2I_2 , демонстрирующий наибольший положительный потенциал на атомах галогена среди всех изученных галогеналканов, проявляет наилучшие растворяющие свойства.

1. M. V. Kashina, et al., *Chem.: Asian J.* **2019**, *14*, 3915-3920; b) M. V. Kashina, et al., *Crystals* **2021**, *11*, 799-810.
2. M. A. Kinzhalov, M. V. Kashina, et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12785-12789.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (21-73-10083). Исследования проведены с использованием оборудования ресурсных центров Научного парка СПбГУ «Рентгенодифракционные методы исследования», «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества».

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛАТИНЫ И АЛЬГИНАТА НАТРИЯ

Деркач С.Р.¹, Колотова Д.С.¹, Кучина Ю.А.¹, Воронько Н.Г.¹

¹Мурманский государственный технический университет, Мурманск, Россия
183010, Россия, г. Мурманск, ул. Спортивная, д. 13.
kolotovads@mstu.edu.ru

Рыбная желатина широко используется в биомедицине, пищевой, фармацевтической и косметической промышленности в качестве заменителя животной желатины, которая подвергается критике в течение многих лет [1]. Тем не менее, рыбная желатина уступает по своим свойствам животной, в частности, она обладает более низкими температурами гелеобразования и плавления, прочностью геля, что существенно ограничивает его практическое применение [2]. Одной из наиболее перспективных направлений для улучшения реологических и функциональных свойств рыбной желатины является её модификация природными полисахаридами. Одним из наиболее распространенных соединений для этой цели является альгинат натрия. Взаимодействие желатины с альгинатом натрия приводит к образованию полиэлектролитных комплексов, которые при определенном соотношении биополимеров, температуре, рН и ионной силе среды образуют гели, по прочности не уступающие животной желатине [3].

В работе исследовано взаимодействие желатины из кожи холодноводных рыб (G) с альгинатом натрия (SA) в широком диапазоне массовых соотношений Z ($Z = C_{SA}/C_G$, g_{SA}/g_G) с помощью метода УФ-спектроскопии. Показано, что при малых значениях Z , меньших некоторого характерного значения $Z^*=0,06$, структура системы однородна: она состоит из стехиометрических комплексов альгинат натрия-желатина и несвязанных макромолекул желатина. При больших значениях Z система характеризуется неоднородностью структуры, связанной с наличием нестехиометрических комплексов. Это приводит к различному поведению между системами с низкими и высокими значениями Z .

Исследованы вязкоупругие свойства гелей, образованных полиэлектролитными комплексами альгината натрия и желатины методами объемной сдвиговой реологии. Максимальные значения температуры золь-гель перехода, модуля упругости и вязкости гелей наблюдались при характерном массовом соотношении альгината натрия и желатины $Z^* = 0,06$. Данное соотношение соответствует образованию максимального количества стехиометрических комплексов в результате взаимной нейтрализации зарядов цепей и наиболее эффективного образования ионных пар.

1. Derkach S.R., Voron'ko N.G., Kuchina Y.A., Kolotova D.S. *Polymers*, **2020**, 12(12), 3051-3061.
2. Derkach S.R., Kolotova D.S., Voron'ko N.G., Obluchinskaya E.D., Malkin A.Y. *Polymers*, **2021**, 13(5), 743-760.
3. Derkach S.R., Voron'ko N.G., Sokolan N.I., Kolotova D.S., Kuchina Y.A. *Journal of Dispersion Science and Technology*, **2019**, 1-9.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-016-00118.

ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ СОПОЛИМЕРА N-ИЗОПРОПИЛАКРИЛАМИДА С МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТОЙ В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ РАСТВОРЕ ПРИ ВАРИАЦИИ ТЕМПЕРАТУРЫ И pH

Красова А.С., Тарабукина Е.Б., Филиппов А.П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Санкт-Петербург, 199004, Большой проспект Васильевского острова, д.31

Термо- и pH-чувствительные полимеры, такие, как сополимер N-изопропилакриламида с малеиновой кислотой (ПНИПААМ-МК), перспективны для разработки наноконтейнеров для доставки лекарственных веществ. Поведение ПНИПААМ-МК при вариации температуры и pH ранее было изучено в водных растворах [1]. Однако для приближения к реальным условиям использования представляет интерес исследование этой системы в физиологическом растворе. Целью работы явилось изучение термо- и pH-чувствительности макромолекул ПНИПААМ-МК (рис.1) в 0.15 М NaCl. Исследования проводились методами статического и динамического рассеяния света и турбидиметрии в широком интервале pH (от 1.5 до 11.2) и температур (от 15 до 50° С) при концентрации раствора 0.0050 г/см³.

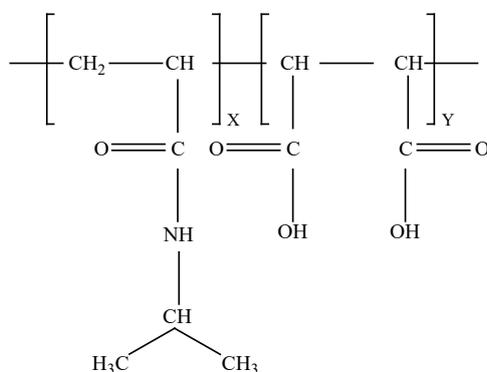


Рис.1 Химическая структура ПНИПААМ-МК.

Интенсивность рассеянного света, оптическое пропускание, гидродинамические размеры и состав рассеивающих частиц были определены при нагревании растворов при различных pH. На основе полученных температурных зависимостей этих параметров были определены температуры T_{cp} фазового разделения. Обнаружено, что T_{cp} увеличиваются с ростом pH от 29 до 33°С. При этом при всех pH в физиологическом растворе температуры фазового разделения ниже, чем в водном растворе [1]. Показано интенсивное формирование агрегатов в растворе в области температур фазового разделения.

1. A. P. Filippov, E. B. Tarabukina, M. A. Simonova, T. U. Kirila, G. Fundueanu, V. Harabagiu, M. Constantin, and I. Popescu. Synthesis and investigation of double stimuli-responsive behavior of N-isopropylacrylamide and maleic acid copolymer, J. Macromol. Sci., Part B: Physics, 2015, V. 54, № 9, P.1105 – 1121, DOI: 10.1080/00222348.2015.1057444.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПИРРОЛИДИНИЕВОГО ПАВ С КАРБАМАТНЫМ ФРАГМЕНТОМ НА СВОЙСТВА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА

Белова Д.К., Кузнецова Д.А., Кузнецов Д.М., Захарова Л.Я.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский
научный центр РАН, Казань, Россия
420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8.
Dashyna111@mail.ru*

Человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) является одним из наиболее важных белков плазмы крови. Он имеет высокую способность к связыванию многих лекарственных веществ и широко используется для транспортировки экзогенных и эндогенных лигандов. Исследования систем ПАВ/белок представляют большой интерес, поскольку взаимодействие ЧСА с амфифильными молекулами может приводить к компактизации либо разворачиванию белковой структуры, что может иметь большое значение для медицины и фармакологии. Поэтому в рамках данной работы комплексом физико-химических методов были проведены исследования для системы ПАВ/ЧСА. В качестве ПАВ был выбран амфифил с пирролидиниевой головной группой, карбаматным фрагментом и гексадецильным радикалом (Рис. 1).

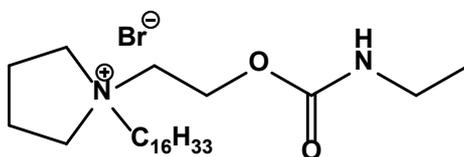


Рисунок 1 – Структура пирролидиниевого ПАВ (ПРРК-16), изученного в работе

Агрегационные характеристики систем ПАВ/ЧСА оценивали методами тензиометрии, динамического и электрофоретического рассеяния света, флуоресцентной спектроскопии. Показано, что введение ЧСА к водным растворам ПАВ незначительно влияет на порог агрегации системы и составляет 0.3 мМ. Однако, для бинарной системы ПАВ/белок поверхностное натяжение ниже, чем для индивидуальной системы ПАВ, что обусловлено поверхностной активностью самого ЧСА. Во всем диапазоне концентраций ПРРК-16 гидродинамический диаметр комплексов остается постоянным и находится в диапазоне 4-8 нм, что совпадает с размером индивидуального ЧСА. Регистрация спектров флуоресценции комплексов показала, что увеличение концентрации ПАВ приводит не только к возгоранию флуоресценции, но и гипсохромному сдвигу т.е. смещению максимума полосы в более коротковолновую область, что связано с эффектом сенсibilизации флуоресценции и изменением микроокружения вокруг остатков тирозина и триптофана. Кроме того, установлено, что связывание ПАВ и ЧСА происходит преимущественно по тирозиновому остатку, а взаимодействие с триптофаном вносит незначительный вклад.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 19-73-30012.

ПОЛИМЕР-КОЛЛОИДНЫЕ КОМПЛЕКСЫ НА ОСНОВЕ ИМИДАЗОЛИЕВОГО ПАВ С КАРБАМАТНЫМ ФРАГМЕНТОМ И ПОЛИАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Бузмакова Е.В., Кузнецова Д.А. Кузнецов Д.М., Захарова Л.Я.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский
научный центр РАН, Казань, Россия
420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8.
Dashyna111@mail.ru*

Полимер – коллоидные комплексы (ПКК), находят широкое применение в биомедицине, катализе, косметической промышленности, и т.д. Они образуются за счет взаимодействия противоположно заряженных полиэлектролитов и поверхностно-активных веществ (ПАВ). Исследование комплексообразования синтетических полиэлектролитов и ПАВ вызывает интерес в связи с тем, что такие системы могут моделировать функционирование природных систем, а именно взаимодействия биополимеров и липидов клеточной мембраны. Но так же, как и к индивидуальным системам ПАВ, к бинарным системам появляются требования, связанные с биодоступностью, биоразлагаемостью и низкой концентрацией веществ. Поэтому в рамках данной работы были получены ПКК на основе ПАВ с имидазолиевой головной группой, карбаматным фрагментом и гексадецильным радикалом (ИАК-16) в смеси с полиакриловой кислотой (Рис. 1). С целью оптимизации состава бинарной композиции эксперименты проводили в условиях варьирования концентрации ПАВ при трех фиксированных концентрациях полиэлектролита.

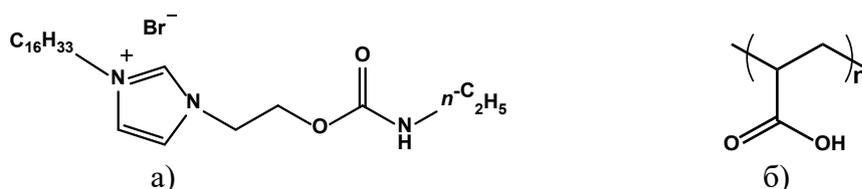


Рис. 1. Структура ПАВ исследованного в работе (а) и полиакриловой кислоты (б)

Методом тензиометрии, кондуктометрии, флуоресцентной спектроскопии и динамического и электрофоретического рассеяния света оценены агрегационные характеристики систем. Показано, что введение полиэлектролита инициирует формирование ПКК при концентрации в 20 раз ниже, чем для индивидуальной системы ИАК-16. Методом динамического светорассеяния выявлено, что значения гидродинамических диаметров ПКК находятся в диапазоне 100-120 нм и не зависят от концентрации полиэлектролита и ПАВ. Методом электрофоретического рассеяния света установлено, что основной вклад в формирование комплексов вносят электростатические взаимодействия.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 19-73-30012.

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ ИМИДАЗОЛИЕВЫХ ПАВ С МЕТОКСИФЕНИЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ: САМООРГАНИЗАЦИЯ И СОЛЮБИЛИЗАЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ

Кузнецова Д.А.¹, Кузнецов Д.М.¹, Бузмакова Е.В.¹, Захаров В.М.²

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия
420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8.
Dashyna111@mail.ru

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», Казань, Россия
420015, г. Казань, ул. К.Маркса, 68,

Катионные поверхностно-активные вещества, благодаря амфифильной природе, нашли широкое применение во многих областях промышленности. В частности, наличие положительно заряженных фрагментов в амфифильном каркасе обуславливает их привлекательность в качестве солюбилизаторов для гидрофобных соединений, мицеллярных катализаторов, наноконтейнеров для доставки лекарственных веществ, антимикробных агентов, а также при формировании комплексов с ДНК и белками. Необходимость создания биосовместимых композиций, снижение действующих порогов агрегации, соответствие критериям «зеленой химии» стимулирует поиск новых амфифильных соединений с заданными функциональными свойствами. Поэтому в рамках данной работы, синтезированы новые амфифильные соединения с имидазолиевой головной группой, метоксифенильным фрагментом и варьируемой длиной углеводородного радикала (МФИ-n) (Рис.1).

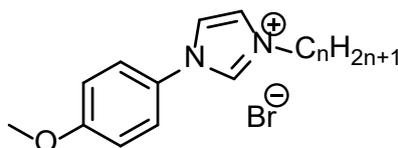


Рис. 1. Структура ПАВ (МФИ-n, где n=10, 12, 14, 16), исследованных в работе

Широким комплексом физико-химических методов (тензиометрия, кондуктометрия, флуоресцентная спектроскопия, спектрофотометрия, динамическое и электрофоретическое рассеяние света) оценена их агрегационная активность и способность выступать в качестве наноконтейнеров для гидрофобных субстратов. Показано, что данные ПАВ обладают более низкими порогами агрегации по сравнению с нефункционализированными имидазолиевыми ПАВ (в 3 раза ниже). Установлено, что для низшего члена гомологической серии, вероятно, происходит формирование везикулярных структур, а для остальных гомологов образуются мицеллярные агрегаты. Кроме того, данные ПАВ обладают выраженным солюбилизационным действием в отношении гидрофобного красителя Оранж ОТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 21-73-00033

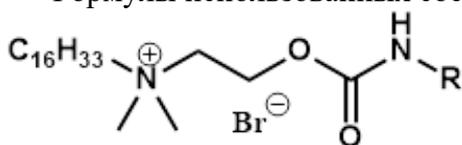
КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КАРБАМАТСОДЕРЖАЩИХ ПАВ В ПРОЦЕССАХ ГИДРОЛИЗА СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ

Кушназарова Р.А., Миргородская А.Б., Кузнецов Д.М., Тырышкина А.А.

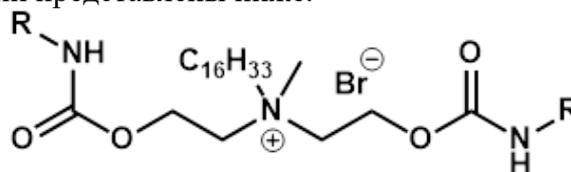
Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский
научный центр РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8
ruwana1994@mail.ru

Катионные ПАВ, содержащие карбаматный фрагмент в головной группе, способны к образованию агрегатов различной морфологии в низком концентрационном диапазоне и отличаются высоким солубилизационным и мембранотропным действием. В настоящей работе впервые рассмотрена возможность использования растворов ПАВ этого класса в качестве среды для проведения гидролитических процессов.

Формулы использованных соединений представлены ниже.



R= Et, Bu, Hexyl, Octyl, Decyl



R= Et, Bu, Hexyl

Для серии гексадецильных ПАВ с одним или двумя карбаматными фрагментами в головной группе получены кинетические параметры, характеризующие протекание в их растворах реакции щелочного гидролиза эфиров карбоновых кислот (*n*-нитрофенилацетат и *n*-нитрофенилкапринат) в условиях варьирования структуры головной группы ПАВ и pH среды. Для выявления влияния структуры ПАВ на способность оказывать каталитическое действие проведен сопоставительный анализ их агрегационных характеристик и кинетических данных. Отмечена способность соединений с октильным или децильным заместителем в головной группе образовывать везикулы. Оценен поверхностный потенциал и микрополярность агрегатов, образующихся в растворах исследуемых ПАВ.

Показано, что каталитическое действие мицеллообразующих ПАВ с одним карбаматным фрагментом выше, чем у соответствующих дикарбаматных соединений и уменьшается по мере роста длины алкильного заместителя. Установлено, что карбаматные ПАВ, способные к образованию везикул, в большей степени ускоряют гидролиз исследуемых эфиров, чем их аналоги, образующие мицеллы: в случае соединения с децильным заместителем в карбаматном фрагменте наблюдаемое ускорение процесса может превышать два порядка.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №19-73-30012).

ТЕРМИЧЕСКИЕ И СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СВОЙСТВА ОЛИГОПЕПТИДОВ

Ларионов Р.А.¹, Зиганшин М.А.¹, Зиганшина С.А.², Герасимов А.В.¹, Горбачук В.В.¹

¹*Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

420111, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлёвская, д. 29/1

²*Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского, Казань, Россия
420029, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Сибирский тракт, д. 10/7
radik.larionov@gmail.com*

В настоящее время олигопептиды активно изучаются, благодаря тому, что на их основе могут быть получены разнообразные наноструктуры, обладающие биосовместимостью и низкой токсичностью. Такие структуры проявляют биологическую активность и могут иметь широкое биомедицинское применение. Популярным способом получения наноструктур на основе олигопептидов является их термическая обработка. Однако, при нагревании олигопептидов возможно протекание химических реакций с образованием других соединений, обладающих иными свойствами. Поэтому для корректного применения термической обработки в таких системах необходима информация о критических температурах, выше которых процессы самоорганизации олигопептидов, переходят в химические реакции. Помимо наноструктур на основе олигопептидов интерес представляют кристаллы на их основе, используемые для хранения летучих анестетиков и газов, и для разделения газовых смесей. Такие кристаллы способны проявлять супрамолекулярные свойства, такие как распознавание органических соединений и память к ранее связанному гостю.

В связи с этим в настоящей работе было проведено изучение термических свойств дипептидов L-изолейцил-L-аланин, L-лейцил-L-фенилаланин и L-фенилаланил-L-лейцин в твердой фазе, а также клатратов олигопептидов на основе лейцина с органическими соединениями.

Были определены температуры начала реакций циклизации олигопептидов в твёрдой фазе. В рамках неизотермической кинетики рассчитаны кинетические параметры этих реакций, включая энергию активации, множитель Аррениуса, порядок реакции, установлены их кинетические модели.

Методом статического парофазного газохроматографического анализа было изучено образование клатратов трипептида L-лейцил-L-лейцил-L-лейцина с органическими соединениями. Термическая стабильность клатратов ди- и три-лейцина исследовалась методом совмещённого термического анализа.

Была обнаружена способность кристаллов олигопептидов на основе лейцина запоминать ранее связанные гости. Память олигопептидов проявлялась в виде термических эффектов на кривой ДСК в отсутствие потери массы.

Процессы самосборки линейных и циклических дипептидов, а также влияние паров органических соединений на морфологию плёнки L-лейцил-L-лейцил-L-лейцина были охарактеризованы с использованием атомно-силовой микроскопии.

Полученные результаты могут быть полезны для развития методов получения наноматериалов на основе олигопептидов при повышенных температурах, методов синтеза производных 2,5-дикетопиперазинов, а также для молекулярного распознавания паров органических соединений.

Исследование выполнено за счет средств субсидии, выделенной КФУ для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № 0671-2020-0061).

ГИБРИДНЫЕ НАНОМАТЕРИАЛЫ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ БИОДЕГРАДАЦИЕЙ ДЛЯ СОЗДАНИЯ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

Левит М.Л., Зашихина Н.Н., Коржикова-Влах Е.Г.

Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия
199004, Россия, г. Санкт-Петербург, Большой пр., 31, В.О.
musia_1@yahoo.com

В течение последних десятилетий неугасающий интерес исследователей в области биомедицинской химии продолжают вызывать системы доставки лекарств на основе полимерных частиц, отличающиеся высокой вариативностью получаемых структур и свойств. Среди широкого спектра полимерных соединений особое место занимают амфифильные сополимеры благодаря способности к самоорганизации в водной среде с образованием упорядоченных структур прогнозируемой морфологии, размера и стабильности. Кроме того, к числу важнейших требований, определяющих принципиальную возможность использования наноматериала в организме человека, относятся биосовместимость нанопереносчика и его способность к биodeградации. Среди множества вариантов подобных систем значительный интерес вызывает комбинация синтетических недеградируемых полимеров с биodeградируемыми природными полимерами, в частности, гликополимеров с полипептидами, что позволяет сочетать преимущества обоих блоков в одном материале. Введение в состав биodeградируемого блока аминокислот с функциональными группами в боковой цепи дополнительно придаст рН-чувствительность амфифильного сополимера и создаст возможность проведения ковалентной модификации поверхности образующихся частиц. В результате, подобные тройные сополимеры будут образовывать частицы, у которых свойства гидрофильной мембраны определяются как нейтральным блоком гликополимера, так и заряженным фрагментом «функциональной» аминокислоты. Варьирование соотношений гидрофильных/гидрофобных частей и биodeградируемых/недеградируемых блоков в образующихся амфифильных полимерах позволит получить гибридные материалы с возможностью контроля скорости деградации и, как следствие, регулирования устойчивости к протеолизу и пролонгации локального действия систем доставки лекарств.

В данной работе гибридные тройные сополимеры, состоящие из недеградируемого гидрофильного блока поли(2-деокси-2-метакриламидо-D-глюкозы (ПМАГ) и статистического биodeградируемого полипептида (второго блока) поли(ϵ -карбоксобензил-L-лизин-co-L-фенилаланин (П(Lys(Z)-co-Phe) или поли(γ -бензил-L-глутаминовой кислоты-co-L-фенилаланин) (П(BzlGlu-co-Phe), синтезировали последовательным использованием методов контролируемой радикальной полимеризации с обратимой передачей цепи и полимеризации с раскрытием цикла N-карбоксиянгидридов α -аминокислот. После деблокирования защитных групп функциональных аминокислот получены амфифильные тройные сополимеры ПМАГ- δ -П(Lys/Glu-co-Phe). Структуру и состав подтверждали методами ЯМР, ИК-спектроскопии. Молекулярно-массовые характеристики оценивали методами ГПХ. Размер, морфология и ζ -потенциал полученных на основе тройных сополимеров наночастиц были исследованы методами ДСР и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). Проведена оценка цитотоксичности, клеточного проникновения и эффективности икапсулирования и высвобождения цитостатического препарата паклитаксела.

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРАТЕГИИ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ НАНОКОМПОЗИТОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ СВЕРХКРИТИЧЕСКИХ ФЛЮИДНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Осипова В.В.¹, Леонтьева М.Г.¹, Хайрутдинов В.Ф.¹,
Гумеров Ф.М.¹, Галяметдинов Ю.Г.^{1,2}

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

²Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского, Казань, Россия
420029, Россия, г. Казань, ул. Сибирский тракт, д.10/7.
valchuv@mail.ru

Получение супрамолекулярных биоактивных субстанций наноразмерного диапазона является актуальной проблемой в медицинской промышленности. Это обусловлено улучшением биодоступности нерастворимых лекарств за счет их увеличенной удельной площади поверхности при взаимодействии с окружающими физиологическими жидкостями. Многочисленные традиционные методы микронизации или нанонизации лекарственных средств включают распылительную сушку, механическое измельчение и испарение растворителя. Данные методы снижают качество рецептуры и ограничивают область применения лекарственных препаратов в следствие высокотемпературных рабочих условиях, вызывающих разложение термочувствительных соединений, высоких количества остаточного содержания растворителя, которые снижают качество рецептуры. Решением описанных выше проблем является использование сверхкритических жидкостей (СКФ) для замены обычных реакционных сред. Технология сверхкритических жидкостей все чаще признается зеленой альтернативой различным традиционным методам формирования наночастиц и разработки рецептур из-за использования зеленых растворителей, таких как вода и диоксид углерода в их сверхкритическом состоянии, что приводит к отсутствию остаточных органических растворителей в конечном продукте.

Целью данной работы являлось исследование возможности применения метода сверхкритического флюидного антирастворителя (SAS) для получения инкапсулированных частиц нанометрового размера. В качестве модельной системы был взят поликарбонат (PC), в качестве наночастиц квантовые точки с ядром CdS [1,2]. Получили системы КТ-PC (1 и 2 мас.% КТ) в хлороформе. Диспергирование проводили в диапазоне давлений 2÷15 МПа. Размер капсул композита в зависимости от режимных параметров процесса диспергирования составил от 50 до 500 нм. Установлено, что увеличение давления процесса инкапсуляции приводит к снижению интенсивности люминесценции в нанокапсулах. Таким образом, установлена возможность применения метода SAS для получения легированных наночастицами композитов. В дальнейшем планируется замена PC на биосовместимый полимер.

1. Kurilov, A.D., Chausov, D.N., Osipova, V.V. et al. *Journal of Molecular*. **2021**, 339, 116747.
2. Осипова В.В., Курилов А. Д., Галяметдинов Ю. Г. И др. *Жидк. крист. и их практич. использ.* **2020**, 20 (4), 90–98.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 18-13-00112 П.

«ЗЕЛЕНый» ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ ПОЛИЦИКЛОВ С ТЕТРАГИДРОКИНОЛИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

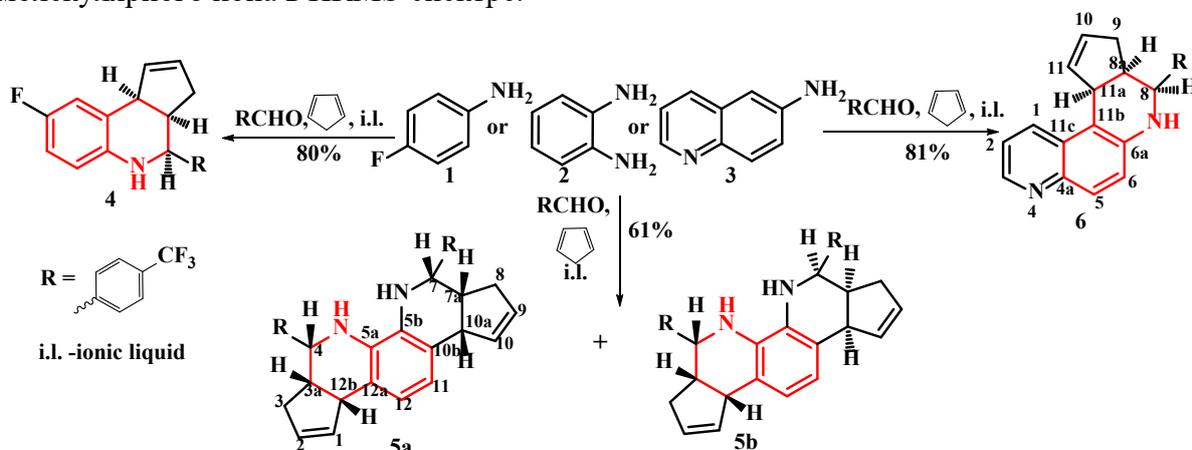
Лиманцева Р.М., Савченко Р.Г., Одинокоев В.Н.

Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального
исследовательского центра Российской академии наук
450075, г. Уфа, проспект Октября, 141
shaki-regina@yandex.ru

Полициклические структуры с тетрагидрокинолиновым фрагментом – распространенная группа органических соединений, обладающих важными практическими перспективами [1]. Поиск методов и подходов к синтезу такого рода структур без участия органических растворителей и агрессивного катализа все активнее актуализируется [2].

С целью разработки экологически совместимого однореакторного подхода для синтеза гетероциклических структур с тетрагидрокинолиновым фрагментом при участии ариламинов, арилальдегидов и циклопентадиена (ЦПД) нами разработана их трехкомпонентная циклоконденсация в среде ионной жидкости (ИЖ) - 1-этил-3-метилимидазолий тетрахлоралюмината.

Так, взаимодействие 1 моля 4-фторанилина **1** с арилальдегидом и ЦПД в 1 мл ИЖ в течение 15 мин приводило к количественному и стереоселективному образованию тетрагидрокинолина, аннелированного с циклопентеном **4**. Для расширения потенциала циклоконденсации, протекающей в ИЖ, в качестве аминной компоненты были задействованы 5-аминохинолин **2** и *o*-фенилендиамин **3** и получены соответствующие циклоаддукты **5a,b**, **6**. Для симметричной структуры соединения **5** характерно наличие одного сигнала ароматических протонов H(11) и H(12), проявляющегося в виде уширенного синглета (δ 6.72-6.74 м.д.) для *син*-циклоаддуктов **5a** и в области (δ 6.66-6.67 м.д.) для *анти*-ориентированного изомера **5b**. На основании значений КССВ ($J^2=3-8$ Гц) установлено, что генерация тетрагидрокинолинового фрагмента во всех синтезированных циклоаддуктах происходит стереоселективно. Брутто-составы синтезированных соединений подтверждены присутствием соответствующего молекулярного иона в HRMS-спектре.



1. Muthukrishnan I., Sridharan V., Menendez J.C. *Chemical Reviews*, **2019**, *119*, 5057–5191.
2. Jangale A.D., Dalal D.S. *Synth. Commun.*, **2017**, *47*, 2139–2173.

АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ И ИХ ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Любина А.П., Терехова Н.В., Волошина А.Д., Татаринов Д.М., Миронов В.Ф.

Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова - Обособленное структурное подразделение ФГБУН "Федеральный исследовательский центр "Казанский научный центр РАН"
aplyubina@gmail.com

Устойчивость к противомикробным препаратам является одной из основных угроз здоровью во всем мире. Один из путей решения этой проблемы – это создание новых эффективных антимикробных агентов. Фосфониевые соли являются многообещающим классом потенциальных противомикробных препаратов.

В данной работе был изучен ряд новых производных фосфониевых солей, которые проявляют селективность в отношении грамположительных бактерий [1]. Вещества также эффективны в отношении метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* и не вызывают гемолиза в диапазоне действующих концентраций.

Для выявления возможных механизмов действия соединений были проведены оценка поглощения бактериальной клеткой красителя кристаллического фиолетового, трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) (Рисунок 1) и двумерный электрофорез белков с их последующей идентификацией.

По результатам работы можно заключить, что вещества увеличивают проницаемость покровов бактериальной клетки, не нарушая структуры клеточной стенки. Кроме того, было отмечено влияния соединений на основные внутриклеточные процессы бактерий, такие как гликолиз, метаболизм аминокислот, нуклеиновых кислот, жирных кислот, биосинтез кофакторов, гомологичная рекомбинация. Было показано, что взаимодействие исследуемых соединений с бактериальной клеткой запускает ответные реакции на стресс, в том числе окислительный.

Таким образом, протестированные производные фосфониевых солей представляют интерес в качестве основы для создания новых эффективных противомикробных агентов.

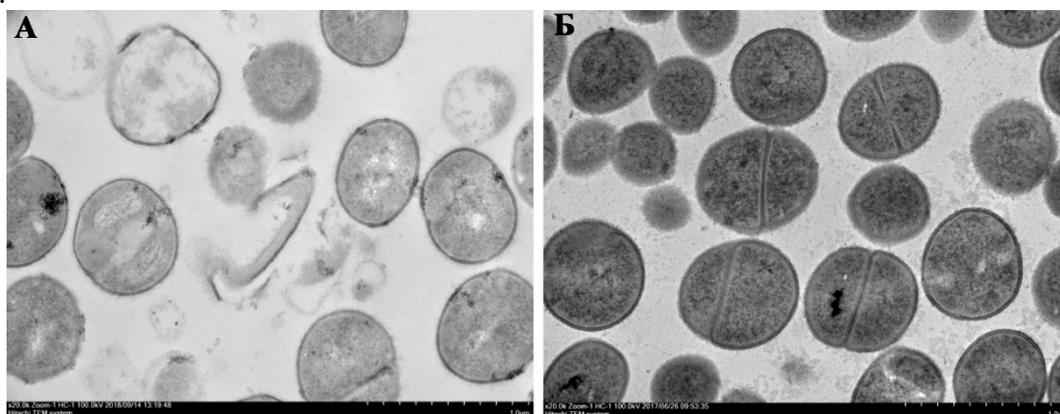


Рисунок 1. Изображение *S. aureus* ATCC 209p, полученное при помощи трансмиссионной электронной микроскопии. А – клетки, обработанные исследованным соединением; Б- необработанные клетки.

1. Tatarinov D.A., Kuznetsov D.M., Voloshina A.D., Lyubina A.P., Strobykina A.S., Mukhitova F.K., Polyancev F.M., Mironov V.F. *Tetrahedron*, -2016, 72, 8493–8501.

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТИА- И КАЛИКС[4]АРЕНОВ, СОДЕРЖАЩИЕ ЧЕТЫРЕ АЗИДНЫЕ ГРУППЫ НА ВЕРХНЕМ И СВОБОДНЫЕ ГИДРОКСИЛЬНЫЕ ГРУППЫ НА НИЖНЕМ ОБОДЕ

Макаров Е.Г.¹, Акйол К.И.¹, Бурилов В.А.¹, Соловьева С.Е.^{1,2}, Антипин И.С.^{1,2}

1. ФГАОУ ВО «КФУ» Химический институт им. А.М. Бутлерова, г. Казань

2. ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, г. Казань

Каликс[4]арены представляют собой циклические макромолекулы, состоящие из четырех фенольных фрагментов, соединенных между собой метиленовыми группами (или тиольными в случае тиакаликс[4]аренов). Наличие нескольких реакционных центров (верхний и нижний (-ОН группы) обод) в их структуре позволяет получать соединения, содержащие различные функциональные группы, а также проявляющие определенные заданные свойства. Введение в структуру каликс[4]аренов азидных фрагментов позволяет использовать данные макроциклы в качестве реагентов в «клик-реакциях» для получения широкого ряда водорастворимых соединений в мягких условиях. В результате данной работы была разработана методика для получения универсальной синтетической платформы на основе производных тиа- и каликс[4]аренов. Данная стратегия заключается в последовательном проведении реакций нитрования ароматического кольца, восстановления нитрогруппы и диазотирования амино-фрагмента (рис. 1). Полученные тетраазид производные могут быть использованы для получения различных триазолов со свободными гидроксильными группами, которые можно модифицировать необходимыми функциональными фрагментами.

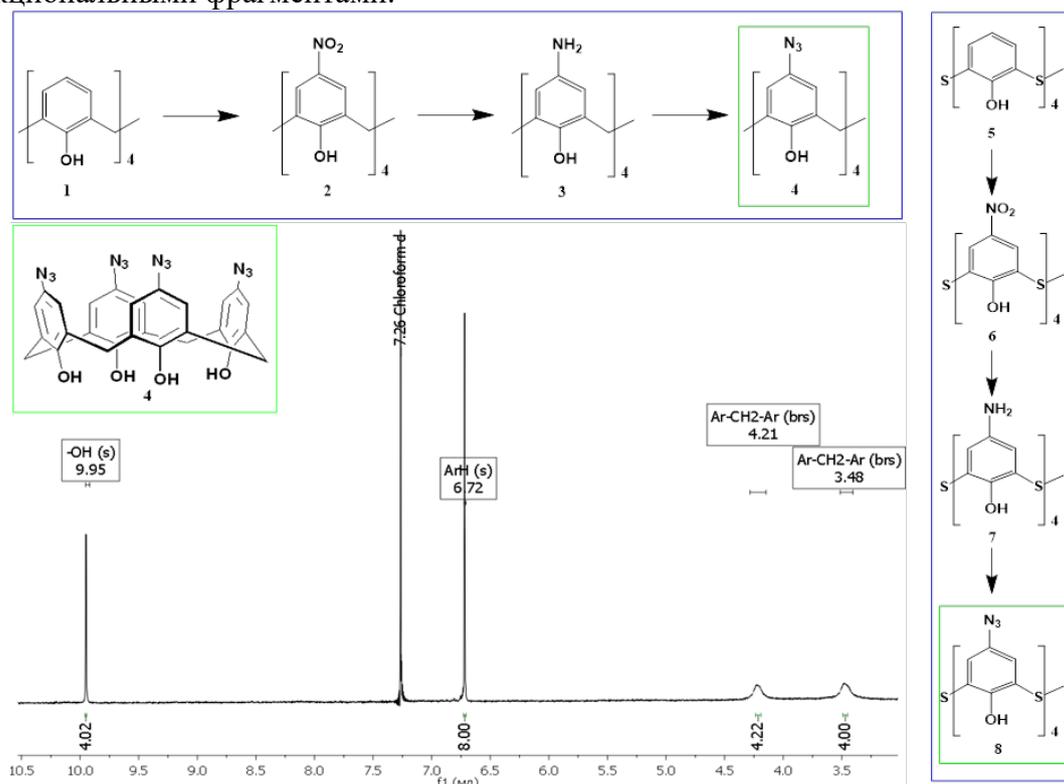


Рис. 1. Синтетическая стратегия получения целевых соединений и спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, 25 °С) соединения 4.

Благодарим за финансовую поддержку грант РФФ 21-73-10062.

МОДЕЛИРОВАНИЕ САМООРГАНИЗАЦИИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФУЛЛЕРЕНОВ $C_{61}BM$ И $C_{71}BM$ В ПРИСУТСТВИИ 1,8-ОКТАНДИТИОЛА

Мальшев М.Д.,¹ Комаров П.В.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет»

² ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН»

С момента своего открытия фуллерены привлекли внимание большого числа исследователей благодаря уникальным электрохимическим, фотофизическим, биологическим и другим свойствам. Превосходные электронные характеристики этих молекул важны для создания нелинейных оптических материалов и эффективных органических фотоэлектрических устройств, получаемых путем смешивания с проводящими полимерами. Для получения различных наноматериалов поверхность фуллеренов необходимо модифицировать. При этом в зависимости от химической природы модификатора производные фуллерена могут самоорганизовываться в широкий спектр одномерных, двухмерных и трехмерных супрамолекулярных структур.

Одним из факторов, определяющих универсальную стратегию производства и оптимизации морфологии высокоэффективных органических фотоэлектрических элементов, является выбор растворителя с использованием различных добавок. Экспериментальные исследования обнаружили свидетельства кристаллизации фуллеренов в присутствии высококипящих добавок. Ключевым моментом является то, что использование комбинированных растворителей, содержащих добавки, такие как октандитиол, диiodоктан и другие, увеличивает эффективность преобразования энергии до 10% и выше.

В докладе представлены результаты молекулярно-динамического моделирования смесей метилового эфира фенил- C_{61} -масляной кислоты ($PC_{61}BM$) и его аналога фенил- C_{71} -масляной кислоты ($PC_{71}BM$) с 1,8-октандитиолом (ODT). В ходе моделирования образцов зафиксировано принципиальное отличие в упаковке молекул $PC_{61}BM$ и $PC_{71}BM$. Распределение молекул в образцах с $PC_{71}BM$ указывает на формирование трехмерных сетчатых структур, образованных двумя взаимопроникающими фазами: фуллеренами и молекулами ODT. В случае $PC_{61}BM$ в ячейке моделирования наблюдается постепенное разделение фаз растворителя и фуллеренов. Мы полагаем, что вероятнее всего структурные различия обусловлены тонким балансом между взаимодействиями сфероидов фуллерена, модификатора поверхности и молекул добавки, и, следовательно, более медленной кинетикой из-за большей молекулярной анизотропии $PC_{71}BM$ по сравнению с $PC_{61}BM$. Для отслеживания структурных изменений в моделируемых образцах рассчитывался статистический структурный фактор $S(q)$. Полученные результаты полезны для лучшего фундаментального понимания влияния добавок на эволюцию смесей сопряженных полимеров / модифицированных фуллеренов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 19-53-52004) с использованием вычислительных ресурсов Межведомственного суперкомпьютерного центра Российской академии наук (МСЦ РАН).

РЕДОКС-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ НАНОНОСИТЕЛЬ, МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ПО ПОВЕРХНОСТИ МЕТИЛУРАЦИЛОВЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

Мансурова Э.Э.¹, Низамеев И.Р.², Кадилов М.К.³,
Зиганшина А.Ю.³, Антипин И.С.¹

¹Химический институт им. А. М. Бутлерова, Казанский федеральный университет, Казань 420008, ул. Кремлевская д. 29

²Казанский национальный технический университет им. А. Н. Туполева, Казань 420111, ул. Карла Маркса д.31

³Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова, Казань 420088, ул. Арбузова д. 8 elinamans17012@gmail.com

Важным направлением современной науки является создание и изучение наноразмерных систем, которые можно использовать в биомедицинских целях для диагностики очагов поражения и для адресной доставки лекарственных препаратов в поврежденные участки организма человека.

Многофункциональные системы с самопроизвольным образованием обеспечивают избирательное распознавание пораженных клеток в сочетании с контролируемым освобождением. Ранее в нашей лаборатории был разработан новый метод получения наночастиц, заключающийся в предорганизации амфифильных кавитандов в трехмерные структуры и последующей сшивкой их стимул-чувствительными мостиками. Полученные системы чувствительны к специфичному окружению и способны высвобождать лекарства под действием определенных факторов.

В работе представлен наночастица на основе метилурацилвиологен кавитанда. Предыдущие исследования показали, что наночастицы с виологеновыми фрагментами являются перспективными для доставки лекарственных препаратов в клетки, вследствие хорошей прикрепляющей способности к рецепторам на поверхности клеток, что существенно облегчает проникновение лекарств. Введение на поверхность наночастицы помимо виологенов дополнительных рецептор-направленных фрагментов уменьшает токсическое влияние виологеновых фрагментов.

Урацилы демонстрируют широкий спектр биологической активности. Производные пиримидина ускоряют процессы клеточной регенерации, способствуют заживлению ран, стимулируют клеточные и гуморальные факторы иммунитета. Он также оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие.

Полимеризацией метилурацилвиологен кавитанда с диаллилдисульфидом получены редокс-управляемые наночастицы, свойства которых будут представлены в докладе.

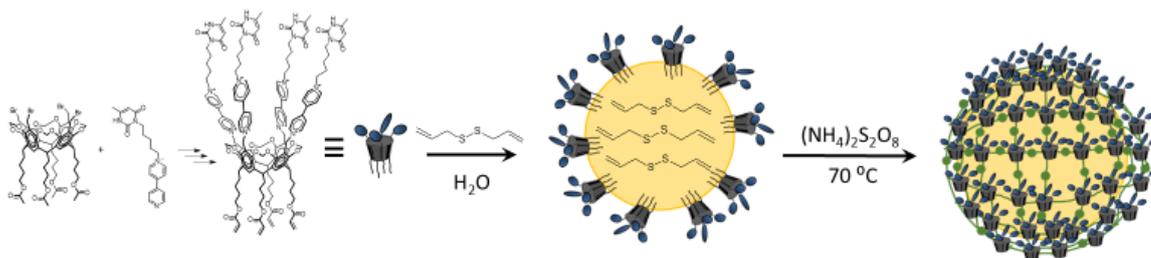


Рисунок 1. Схема синтеза полимерного наночастицы на основе метилурацилвиологен кавитанда.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ № 19-03-00429).

ПИЛЛАР[5]АРЕНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ВТОРИЧНЫЕ И ТРЕТИЧНЫЕ АМИНОГРУППЫ: НОВАЯ СТРАТЕГИЯ СИНТЕЗА И ИЗУЧЕНИЕ АГРЕГАЦИОННЫХ СВОЙСТВ

Махмутова Л.И., Шурпик Д.Н., Назарова А.А., Стойков И.И.

*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
lays_9393@mail.ru*

Пиллар[*n*]арены - активно развивающийся класс, относящийся к *n*- циклофанам [1]. Благодаря своим уникальным свойствам они находят применение в качестве биосенсоров, для формирования систем адресной доставки лекарственных препаратов. В отличие от других классов макроциклов (каликс[*n*]аренов, циклодекстринов, кукурбит[*n*]урилов), пиллар[*n*]арены синтетически доступны и растворимых в условиях разных рН, водные и буферные системы, не подходящих для других макроциклов [2-3].

На сегодняшний день макроциклизация является основным способом получения замещённых пиллар[*n*]аренов. Однако количество функциональных групп, вводимых в пилларарены таким образом ограничено [4]. В связи с чем разработка дополнительных методов макроциклизации позволяет значительно расширить количество вводимых функциональных групп в структуру пиллар[5]арена.

В данной работе мы сообщаем об альтернативном подходе получения замещённых пиллар[5]аренов, содержащих аминокислотные группы. Синтез пиллар[5]ареновой платформы осуществлялся путём макроциклизации функционализированных 1,4-диалкоксибензолов: *n*-бис[2-(фталимидо)этокси]бензола и 2,2'-бис(тозилэтил)-гидрохинона[5].

ЛИТЕРАТУРА

6. Ogoshi T., Kakuta T., Yamagishi T.A. *Angew. Chem.*, **2019**, *131*, 2219.
7. Yan S., Chen X., Gou X., Yang J., An J., Jin X., Yang Y. W., Chen L., Gao H. *Adv. Funct. Mater.*, **2019**, *29*, 1904683-1904694
8. Shurpik D. N., Padnya P. L., Basimova L. T., Evtugin V. G., Plemenkov V. V., Stoikov I. I. *Mendeleev Commun.*, **2015**, *6*, 432-434;
9. Cragg P. J. *Isr. J. Chem.*, **2018**, *58*, 1194-1208.
10. Shurpik D.N., Makhmutova L.I., Usachev, K.S., Islamov D.R., Mostovaya O.A., Nazarova A.A., Kizhnyaev V.N., Stoikov I.I. *Nanomaterials*, **2021**, *11*, 947.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 20-73-00161.

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕЗВРЕЖИВАНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЙ СОЕДИНЕНИЯМИ ФОСФОРА

Миндубаев А.З.¹, Бабынин Э.В.³, Бадеева Е.К.², Волошина А.Д.², Минзанова С.Т.²,
Миронова Л.Г.², Акосах Й.А.³

¹ Институт энергетики и перспективных технологий ФИЦ Казанского научного центра РАН. ² Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия. ³ ГАОУ ВПО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия.

mindubaev-az@yandex.ru ; a.mindubaev@knc.ru

Исследованы микроорганизмы, превращающие токсичные соединения фосфора в безвредный фосфат (рис.). Работа может стать основой метода очистки сточных вод и загрязненных территорий [1-3].



Рисунок. Рост *Aspergillus niger* AM1 в присутствии красного фосфора (на фотографии выглядит как пятна пурпурного цвета). Зона подавления роста отсутствует, и в местах соприкосновения мицелия с красным фосфором образование спор началось раньше.

1. Миндубаев А.З., Федосимова С.В., Григорьева Т.В., Романова В.А., Бабаев В.М., Бузюрова Д.Н., Бабынин Э.В., Бадеева Е.К., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г., Акосах Й.А., Караева Ю.В. Влияние белого фосфора на клеточную морфологию и белковый профиль штаммов гриба *Aspergillus niger* // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. - 2021. - Т.11. - №1. - С. 69-79. DOI: [10.21285/2227-2925-2021-11-1-69-79](https://doi.org/10.21285/2227-2925-2021-11-1-69-79)
2. Mindubaev A.Z., Voloshina A.D., Babynin E.V., Minzanova S.T., Mironova L.G., Saparmyradov K.A., Badeeva E.K., Akosah Y.A. Microorganisms resistant to white phosphorus // IV Congress "Fundamental Research and Applied Developing of Recycling and Utilization Processes of Technogenic Formations". - 2020. - P.7-12. DOI: 10.18502/kms.v6i1.8035.
3. Миндубаев А.З., Кузнецова С.В., Евтюгин В.Г., Даминова А.Г., Григорьева Т.В., Романова Ю.Д., Романова В.А., Бабаев В.М., Бузюрова Д.Н., Бабынин Э.В., Бадеева Е.К., Минзанова С.Т., Миронова Л.Г. Влияние белого фосфора на выживаемость, протеом и клеточную морфологию *Aspergillus niger* // Прикладная биохимия и микробиология. 2020. Т.56. №.2. С.156-164. DOI: 10.31857/S0555109920020117

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 14-08-31091 мол_а, и Фонда содействия инновациям, проект № С1-34299.

СФЕРОГЕЛИ АЛЬГИНАТА КАЛЬЦИЯ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ХИТОЗАНОМ, ДЛЯ ИММОБИЛИЗАЦИИ ЦЕФОТАКСИМА

Миргалеев Г.М., Шилова С.В., Волкова М.В., Третьякова А.Я., Барабанов В.П.

*Казанский национальный исследовательский технологически университет, Казань,
Россия, 420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68
kombat9713@mail.ru*

Важным направлением современной биомедицины является разработка новых лекарственных форм, способных усиливать эффективность действия и биодоступность лекарственных средств. Значительное внимание в этой области проявляется к полимерным носителям, которые могут обеспечивать адресную доставку, защиту и пролонгированное высвобождение лекарственных и биологически активных соединений. Биосовместимость и способность к биodeградации являются основными требованиями, которые предъявляются к полимерным носителям при их использовании в данных целях. Среди полимеров, удовлетворяющих этим требованиям, можно выделить природные полисахариды и комплексы на их основе.

Цель работы заключалась в получение сферических гелевых частиц для иммобилизации лекарственного средства цефотаксима, обеспечивающих его пролонгированное высвобождение. В качестве объектов исследования использовались природные полисахариды, проявляющие полиэлектролитные свойства - альгинат натрия ($M = 1.08 \times 10^5$, «Molecularmeal») и хитозан ($M = 3.8 \times 10^4$, степень деацетилирования 80%, ЗАО «Биопрогресс»). В качестве модельного лекарственного средства использовали натриевую соль цефотаксима (β -лактамный антибиотик III поколения). Получение сферогелей альгината кальция, модифицированных хитозаном, проводили путем добавления по каплям с помощью шприцевого насоса 2% водного раствора альгината натрия, содержащего цефотаксим, в раствор хлорида кальция ($C = 0,1$ М), содержащий 2% хитозана. Сферические частицы со средним диаметром в $2,0 \pm 0,05$ мм обладали плотной однородной структурой и были прозрачными.

Высвобождение цефотаксима из частиц альгината кальция проводили в физиологический раствор в условиях *in vitro* и контролировали спектрофотометрически в УФ-диапазоне. Полученные кинетические данные показали, что высвобождение антибиотика происходит за небольшой промежуток времени – уже за 30 мин происходит выход 70% лекарственного средства.

Для получения эффекта пролонгации высвобождения цефотаксима использовали метод модификации поверхности альгинатных частиц хитозаном. Установлено, что адсорбционный слой хитозана связывается с поверхностью сферогелей альгината за счет формирования полиэлектролитного комплекса и приводит к увеличению толщины слоя, через который диффундируют молекулы цефотаксима. Сравнительный анализ профилей высвобождения подтверждает снижение скорости выхода цефотаксима из модифицированных хитозаном альгинатных частиц. В случае модифицированных частиц, коэффициент диффузии цефотаксима в более чем в 1,5 раза меньше по сравнению с коэффициентом диффузии из немодифицированных сферогелей.

Установлено, что на скорость высвобождения цефотаксима из сферогелей оказывает влияние емкость загрузки лекарственного средства, концентрация хитозана и порядок ввода компонентов при получении гелевых частиц.

Полученные результаты исследований могут быть использованы для получения пролонгированных форм антибиотика цефотаксима.

УСИЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ГЕРБИЦИДА КЛОПИРАЛИДА ДОБАВКАМИ КАРБАМАТСОДЕРЖАЩИХ ПАВ

Миргородская А.Б.¹, Кушназарова Р.А.¹, Шаронова Н.Л.², Рахмаева А.М.², Никитин Е.Н.², Захарова Л.Я.¹

¹*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ Казанский научный центр РАН,
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8*
²*ФИЦ Казанский научный центр РАН,
420011, Россия, г. Казань, ул. Лобачевского, дом 2/31
mirgoralla@mail.ru*

Поверхностно-активные вещества находят широкое применение в сельском хозяйстве в качестве адъювантов, позволяющих изменять биологическую активность и модифицировать физико-химические свойства агрохимикатов. Адъюванты увеличивают биодоступность и степень транслокации действующих веществ, повышают их эффективность за счет улучшения смачивания обрабатываемых поверхностей, а также облегчают их проникновение через биомембраны. Применение адъювантов позволяет снижать нормы расхода агрохимикатов, что благоприятно сказывается на экологической ситуации.

В настоящей работе исследованы возможности использования карбаматсодержащих ПАВ в качестве адъювантов, повышающих эффективность коммерческого гербицида клопиралид. Проведены систематические исследования фитотоксического действия и смачивающей способности растворов этих ПАВ в условиях варьирования длины алкильного заместителя у четвертичного атома азота и в карбаматном фрагменте. В лабораторных опытах на основании показателей энергии прорастания семян, всхожести семян, длины корней и проростков ряда однодольных и двудольных растений (кукуруза сахарная, овсяница луговая, кресс-салат, одуванчик лекарственный), установлено, что из серии испытанных карбаматных соединений N-[2-(бутилкарбамоил)окси]этил-N,N-диметилгексадеканаммоний бромид (Ур-16-Вu) проявил наименьшее фитотоксическое действие по отношению к культурным растениям, при этом продемонстрировал высокую смачивающую способность и транспортные свойства, способствующие переносу гербицида в растение. В вегетационных опытах установлено, что при обработке посевов сорного растения одуванчик лекарственным раствором клопиралида, добавление 0.1% Ур-16-Вu, приводит к увеличению эффективности его гербицидного действия почти на 20%.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №19-73-30012).

ПОЛУЧЕНИЕ ФЛУОРЕСЦЕТНО – МЕЧЕННОГО СОПОЛИМЕРА МАЛЕИНОВОГО АНГИДРИДА И ДИВИНИЛОВОГО ЭФИРА ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГИБРИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДОВ

Мировова М.В.¹, Горшкова М.Ю.², Ванчугова Л.В.^{1,2}

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

125047, Россия, г. Москва, Миусская пл., 9.

²Институт Нефтехимического Синтеза им. А.В. Топчиева РАН, Москва, Россия
119071, Россия, г. Москва ул. Ленинский пр-т., 29 строение 2
avemariia@mail.ru

Полимеры давно привлекли внимание ученых и сегодня применяются для решения различных задач в биомедицинской химии. Одна из таких – разработка систем направленной доставки лекарственных средств (ЛС). В настоящее время, для осуществления направленной доставки ЛС, наряду с другими системами широко используются наночастицы (НЧ), чаще всего из биосовместимых полимерных материалов, к числу которых относится биоразлагаемый сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA) поскольку обладает высокой биосовместимостью, минимальной токсичностью, инертностью, а время разложения может варьироваться от нескольких месяцев до нескольких лет [1]. Однако, помимо положительных свойств, НЧ на основе PLGA имеют некоторые недостатки: невысокое содержание функциональных групп на поверхности, что затрудняет проведение модификации НЧ для введения в них векторов направленной доставки и меток для отслеживания распределения в организме [2]. Одним из вариантов устранения этой проблемы является создание гибридных НЧ, содержащих наряду с PLGA полимеры с функциональными группами, например, сополимер малеинового ангидрида и дивинилового эфира (DIVEMA), который содержит большое количество реакционноспособных групп [3], что позволяет провести модификацию поверхности полилактидных НЧ.

Таким образом, цель работы – разработка методики получения флуоресцентно – меченных конъюгатов DIVEMA для отслеживания поведения гибридных НЧ в организме. В качестве маркера был выбран функционализированный цианиновый краситель, содержащий аминогруппу. Конъюгаты получали карбодиимидным методом. В результате исследования изучено влияние молекулярной массы, соотношения количества красителя, конденсирующего/активирующего агента. Конъюгаты будут использованы для получения флуоресцентно – меченных гибридных НЧ PLGA – DIVEMA.

1. Ghitman, J., Biru, E. I., Stan, R., & Iovu, H. *Materials & Design*, **2020**, 108805.
2. Malinovskaya Y., Melnikov P., Baklaushev V., Gabashvili A., Osipova N., Mantrov S., Ermolenko Y., Maksimenko O., Gorshkova M., Balabanyan V., Kreuter J., Gelperina S. *International Journal of Pharmaceutics*, **2017**, 524(1-2), P. 77–90.
3. Izumrudov, V. A., Gorshkova, M. Y., Volkova, I. F. *European Polymer Journal*, **2005**. 41. №6, P. 1251–1259.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания (проект FSSM-2020- 0004).

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕСТРОЙКИ МИКРОСТРУКТУРЫ ПОЛИМЕРНЫХ НЕТКАНЫХ МАТРИКСОВ ПРИ МЕХАНИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Мороков Е.С.¹, Храмцова Е.А.¹, Антипова К.Г.², Крашенинников С.В.², Луканина К.И.²,
Куликова О.Р.¹, Григорьев Т.Е.²

¹*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук,
Москва, Россия*

119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4.

²*Национальный Исследовательский Центр «Курчатовский Институт», Москва,
Россия*

*123182, Россия, г. Москва пл. Академика Курчатова, д. 1
es_morokov@yahoo.com*

Полимерные нетканые материалы являются многообещающими объектами в тканевой инженерии и регенеративной медицине. Искусственные матриксы с большой удельной поверхностью и высокой пористостью, обеспечивающие эффективное прикрепление клеток и доставку питательных веществ, имеют большой потенциал для регенерации соединительнотканной части внутренних органов и кожи. Механическое поведение искусственных каркасов под нагрузками, имитирующими естественные процессы в живом организме, является одним из важных параметров при подборе и формировании имплантатов. Понимание этой зависимости имеет решающее значение для правильного выбора каркасов в тканевой инженерии, которые в течение жизни реципиента испытывают весь спектр статических и динамических нагрузок.

В данной работе мы анализируем поведение нетканых каркасов из поли (L-лактида) (PLA) при одноосном нагружении на макроскопическом уровне и ультраструктурном уровне (отдельные волокна в объеме материала) с помощью методов оптической и высокочастотной ультразвуковой микроскопии. Основным преимуществом ультразвуковой микроскопии является неинвазивная визуализация объемной микроструктуры оптически непрозрачных объектов, а также измерение локальных упругих свойств в образцах.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-4883.2021.1.2 и гранта РФФИ № 20-33-70095.

ВЗАИМОСВЯЗЬ САМООРГАНИЗАЦИИ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ И СПЕКТРАЛЬНЫХ СВОЙСТВ РАЗБАВЛЕННЫХ ВОДНЫХ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ В ИНТЕРВАЛЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ ТЕМПЕРАТУР

Муртазина Л.И., Костина Л.А., Докучаева И.С., Шевелёв М.Д., Мелешенко К. А., Рыжкина И.С.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия, LIMurt@yandex.ru*

В настоящее время известно, что немонотонные концентрационные [1-4] и температурные [5] зависимости физико-химических свойств и биоэффектов разбавленных водных систем биологически активных веществ (БАВ) обусловлены перестройкой наноассоциатов - отрицательно заряженной дисперсной фазы размером в сотни нм, сформированной молекулами БАВ и структурами воды типа EZ [6]. Установлено также, что концентрационная перестройка наноассоциатов, для которой необходимо присутствие внешних низкоинтенсивных ЭМП, вызывает согласованное изменение интенсивности флуоресценции (I) и биоэффектов систем [3,4]. Взаимосвязь температурных зависимостей параметров наноассоциатов и спектральных свойств разбавленных систем БАВ до настоящего времени не установлена. Цель работы - изучить влияние температуры в интервале 25-60°C на размер и ζ -потенциал дисперсной фазы, физико-химические свойства, а также УФ спектры поглощения и флуоресценции разбавленных водных систем янтарной кислоты (ЯК), установить взаимосвязь между параметрами дисперсной фазы, физико-химическими и спектральными свойствами систем с расчётными концентрациями ЯК 1.10⁻⁵ (домены), 1.10⁻¹¹, 1.10⁻¹⁵ М (наноассоциаты). Методами ДРС и ЭРС найдено, что в системах с концентрацией ЯК 1.10⁻⁵ и 1.10⁻¹¹ М с ростом температуры немонотонно возрастает упорядоченность дисперсной фазы, о чём свидетельствует уменьшение ИПД, согласованное увеличение размера дисперсной фазы и отрицательного ζ -потенциала, особенно заметное при 40-42 и 50°C. Впервые показано, что в интервале 37-55 °С значение оптической плотности A₂₂₅ этих систем связана с размером дисперсной фазы и ζ -потенциалом. Установлено немонотонное температурное тушение флуоресценции систем ЯК в интервале 25-45°C, усиливающееся по мере уменьшения концентрации ЯК. Ход температурной зависимости I (λ_{ex} 225, λ_{em} 340 нм) систем ЯК связан с аналогичными зависимостями параметров дисперсной фазы. С учётом того, что ЯК играет существенную роль в клеточном дыхании, выполняет сигнальные и регуляторные функции во множестве организмов, установленные закономерности поведения разбавленных систем ЯК в интервале физиологически важных температур могут представлять не только теоретический, но и практический интерес.

1. A. I. Konovalov, I. S. Ryzhkina. Russ. Chem. Bull., 2014, 63, 1.
2. I. S. Ryzhkina, S. Yu. Sergeeva, L.I. Murtazina, et al. Russ. Chem. Bull., 2019, 68, 334.
3. I. S. Ryzhkina, L. I. Murtazina, et al. Environmental Technology & Innovation, 2021, 101215.
4. I. Ryzhkina, L. Murtazina, Kh. Gainutdinov, A. Konovalov. Front. Chem., 2021, 9:623860.
5. I. S. Ryzhkina, Yu. V. Kiseleva, et al. Russ. Chem. Bull, 2015, 64, 579.
6. G.H. Pollack. The Fourth Phase of Water: Beyond Solid, Liquid, and Vapor. Ebner & Sons Publishers. SEATTLE WA, USA. 2013. 357 p.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-03-00069).

САМООРГАНИЗАЦИЯ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА РАЗБАВЛЕННЫХ ВОДНЫХ СИСТЕМ ДОКСОРУБИЦИНА

Муртазина Л.И., Костина Л.А., Киселёва Ю.В., Шарапова Д.А., Мелешенко К. А. Рыжкина И.С.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия, LIMurt@yandex.ru*

Изучение возможностей разбавленных растворов ($1 \cdot 10^{-5}$ - $1 \cdot 10^{-20}$ М) доксорубицина (ДР) в химиотерапии опухолей показало перспективность их использования в клинической практике [1,2]. Для рационального применения препаратов в низких расчётных концентрациях требуется научное обоснование особенностей биоэффектов разбавленных растворов биологически активных веществ (БАВ), в частности, немонотонных концентрационных зависимостей, «зон молчания» и смены знака биоэффекта [1,2]. В настоящее время известно, что особенности проявления биоэффектов разбавленных водных систем БАВ связаны с перестройкой наноассоциатов - отрицательно заряженной дисперсной фазы размером в сотни нм, сформированной молекулами БАВ и структурами воды [3-6]. Установлено, что перестройка наноассоциатов вызывает согласованное изменение интенсивности флуоресценции (I) и биоэффектов систем [5,6].

Цель работы – определить параметры дисперсной фазы (размер (d), ζ -потенциал), изучить физико-химические свойства, УФ спектры поглощения и флуоресценции систем ДР, установить взаимосвязь между параметрами дисперсной фазы, свойствами систем в интервале $1 \cdot 10^{-4}$ - $1 \cdot 10^{-20}$ М и особенностями биоэффектов, показанных в [1,2]. Методами динамического и электрофоретического рассеяния света, УФ поглощения и флуоресценции найдено, что в интервале $1 \cdot 10^{-8}$ - $1 \cdot 10^{-20}$ М в дисперсных системах ДР образуются наноассоциаты размером от 100 до 200 нм и ζ -потенциалом от -13 до -6 мВ. Впервые показана взаимосвязь между немонотонными концентрационными зависимостями размера наноассоциатов, физико-химических свойств (удельная электропроводность (χ), рН), оптической плотности (A) при λ 225, 260 нм и интенсивности флуоресценции (λ_{ex} 225 нм, λ_{em} 340 нм) дисперсных систем ДР. Полученные результаты указывают на то, что когерентное изменение A , интенсивности флуоресценции, физико-химических свойств связано с перестройкой наноассоциатов по мере разбавления систем. Наибольшие значения d , χ , рН, A , I наблюдаются в интервалах расчётных концентраций $1 \cdot 10^{-11}$ - $1 \cdot 10^{-12}$, $1 \cdot 10^{-15}$ - $1 \cdot 10^{-16}$, $1 \cdot 10^{-19}$ - $1 \cdot 10^{-20}$ М, в которых на экспериментальных опытных моделях [1] показан ингибирующий или стимулирующий эффект, зависящий от типа опухоли и времени оценки эффекта.

1. Островская Л.А., Блюхтерова Н.В. и др. *Радиац. биология. Радиоэкология*, 2003, **43**, № 3, 273.
2. Рубцов Б.В., Кондакова Л.И. и др. *Клиническая и эксперим. морфология*, 2012, №1, 44.
3. A. I. Konovalov, I. S. Ryzhkina. *Russ. Chem. Bull.*, 2014, **63**, 1.
4. I. S. Ryzhkina, Yu. V. Kiseleva, L. I. Murtazina, *J. Environ. Sci.*, 2020, **88**, 177.
5. I. S. Ryzhkina, L. I. Murtazina, et al. *Environmental Technology & Innovation*, 2021, 101215.
6. I. Ryzhkina, L. Murtazina, Kh. Gainutdinov, A. Konovalov. *Front. Chem.*, 2021, **9**:623860.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-03-00069.

КАВИТАНДЫ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНОВ В СОЗДАНИИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННЫХ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ

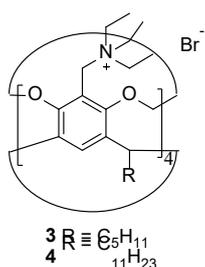
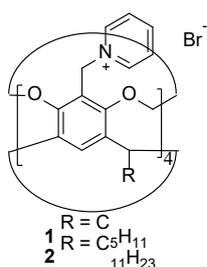
Мяльдзина К.Р.^{1,2}, Морозова Ю.Э.¹, Сякаев В.В.¹, Волошина А.Д.¹, Любина А.П.¹, Амерханова С.К.¹, Антипин И.С.²

¹ Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, 420088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова, д. 8

² Химический институт им. А.М.Бутлерова, 420008 г. Казань, ул. Кремлевская, д. 29/1
kamilughh@gmail.com

В последние десятилетия нанотехнологии сыграли важную роль во многих областях, в том числе в разработке новых систем адресной доставки лекарств. Одним из современных методов адресной доставки является нацеливание на митохондрии раковых клеток, что дает усиление терапевтического эффекта. При этом нацеливание терапевтических систем на митохондрии осуществляется за счет закрепления на их поверхности специфических лигандов, например, объемных липофильных катионных групп. При создании систем доставки лекарств часто используют амфифильные супрамолекулярные макроциклы, которые способны не только эффективно связывать лекарственные препараты, но и формировать супрамолекулярные само- и соассоциаты.

Наша работа состояла в создании потенциальных митохондриально-направленных наносистем на основе кавитандов каликсрезорцинов, функционализированных липофильными катионными группами (пиридиниевой и триэтиламмонийной). Был осуществлен синтез кавитандов **1-4** на основе тетрапентил- и тетраундецил-метилкаликс[4]резорцинов. Были изучены их цитотоксичность и гемотоксичность. Сформированы супрамолекулярные системы кавитандов с биосовместимым полиэлектролитом (альгинатом натрия). Системы исследованы методами ДРС, флуориметрии и ИК-спектроскопии. Показано, что в зависимости от функционализации кавитанда величины среднего гидродинамического диаметра супрамолекулярных систем варьируются от 140 до 200 нм. Показана рН-чувствительность систем, достигаемая за счет протонирования и депротонирования карбокси-групп полиэлектролита. Найдено, что формирование супрамолекулярных систем осуществляется связыванием альгинатными полимерными цепями самоассоциатов кавитандов. Предварительные данные свидетельствуют о более высокой цитотоксичности полученных супрамолекулярных систем в отношении раковых клеток. В настоящее время проводятся эксперименты по определению воздействия кавитандов и их супрамолекулярных систем на мембранный потенциал митохондрий раковых клеток.



	IC ₅₀ , ммоль/л	
	<i>Chang liver</i>	<i>M-Hela</i>
1+AlgNa	0.027	0.004
3+AlgNa	0.052	0.001

СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ ТРИАЗОЛОПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ТИАКАЛИКСАРЕНОВОЙ ПЛАТФОРМЕ

Нефедова А.А.², Агарков А.С.^{1,2}, Габитова Э.Р.², Овсянников А.С.^{1,2}, Соловьева С.Е.^{1,2}, Антипин И.С.^{1,2}

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.

²Казанский федеральный университет, Казань, Россия

420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Исследования, связанные с предорганизацией нескольких рецепторных групп на единой молекулярной платформе и изучение свойств полученных полифункциональных производных, а в частности поиск эффективных противоопухолевых и противомикробных препаратов с избирательным действием, на протяжении уже нескольких десятилетий составляют одно из активно развивающихся направлений супрамолекулярной химии. В этом направлении были подробно исследованы (тиа)каликс[4]ареновые платформы, обладающие низкой токсичностью, способностью образовывать стабильные комплексы с биомолекулами, образовывать водорастворимые лекарственные комплексы, являться молекулами-носителями, а также функционализированные производные могут выступать в качестве активного противоопухолевого агента [1].

Настоящая работа посвящена синтезу производных триазоло[4,3-а]пиримидинов, содержащих электроноакцепторные заместители, методом восстановления триазоло[2,3-а]пиримидинов, а также дальнейшей модификации на макроциклической платформе для поиска веществ с противоопухолевой и противомикробной активностями [2].

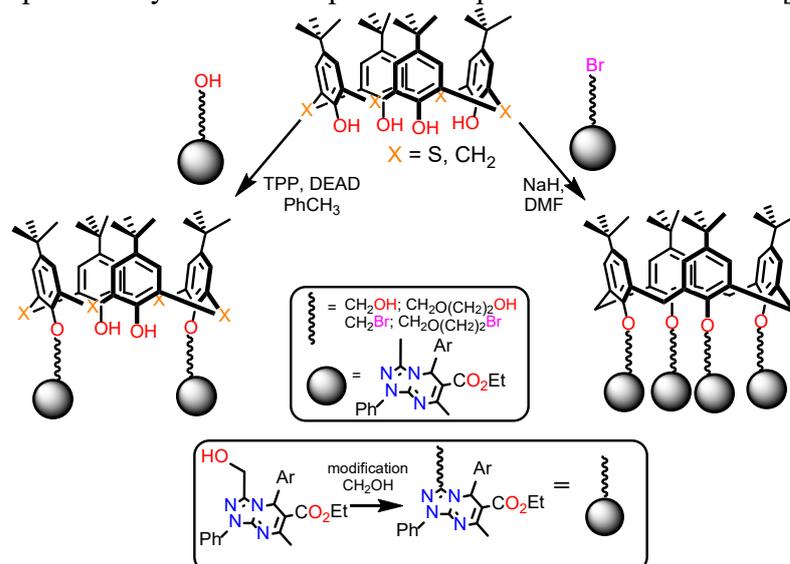


Рисунок 1. Стратегия синтеза целевых производных триазолопиримидина на макроциклической платформе.

1. Chem. Soc. Rev., 2013, 42, 366; Chem. Commun., 2011, 47, 7303–7319;
2. Lashmanova E.A., Agarkov A.S. Chem. Heterocycl. Comp., 2019, 55, 1217-1221

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 20-33-90124.

ВЛИЯНИЕ ГИДРАТАЦИИ НА ИНКАПСУЛЯЦИЮ ИНДОМЕТАЦИНА НАТИВНЫМИ ЦИКЛОДЕКСТРИНАМИ

Осельская В.Ю., Гатиатулин А.К., Зиганшин М.А., Горбачук В.В.

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

Вода играет важную роль в успешном получении соединений включения циклодекстринов (ЦД) с лекарственными веществами, что требуется для повышения их биодоступности. Соотношение активирующей и конкурирующей роли воды в связывании субстрата твердым ЦД существенно влияет на эффективность связывания гостя в твердофазных системах при этом по-разному для разных ЦД. Например, при связывании субстратов α -ЦД конкурирующая роль воды является доминирующей [1, 2], что по-видимому является причиной меньшего масштаба его практического применения по сравнению с β -ЦД. Для β -ЦД гидратация активирует включение гидрофобных гостей [3], а для умеренно гидрофильных гостей требуется оптимизация уровня гидратации, так как избыток и недостаток воды исключает их связывание [3].

В настоящей работе методами статического парофазного газохроматографического анализа, ТГ/ДСК/МС, порошковой рентгеновской дифрактометрии и ИК-спектromетрии изучалось влияние гидратации на рецепторные свойства γ -ЦД по отношению к летучим органическим гостям и твердому модельному соединению – индометацину. Полученные данные были сопоставлены с аналогичными результатами предшествующих исследований для α -ЦД и β -ЦД [1, 2, 3]. Определено соотношение конкурирующей и активирующей роли воды в зависимости от размера макроцикла нативного ЦД и от молекулярной структуры гостя.

Исследование связывания модельного соединения – индометацина – позволило оценить влияние гидратации нативных ЦД на получение соединений включения методом перетирания. Показано, что эффективность связывания индометацина с γ -ЦД и β -ЦД в этих условиях существенно зависит от их гидратации. Полученные результаты могут быть полезны при разработке технологических процессов инкапсуляции лекарственных препаратов.

1. Gatiatulin A.K., Osel'skaya V.Yu., Ziganshin M.A., Gorbachuk V.V. *PCCP*, **2018**, *20*, 26105-26116.
2. Gatiatulin A.K., Osel'skaya V.Yu., Ziganshin M.A., V.V. Gorbachuk V.V. *RSC Adv.*, **2019**, *9*, 37778-37787.
3. Gorbachuk V.V., Gatiatulin A.K., Ziganshin M.A., Gubaidullin A.T., Yakimova L.S. *JPCB*, **2013**, *117*, 14544-14556.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 20-33-90130 и по госзаданию Министерства науки и высшего образования № 0671-2020-0061.

НАНОЧАСТИЦЫ ПАЛЛАДИЯ НА ОСНОВЕ АМФИФИЛЬНЫХ КАЛИКС[4]АРЕНОВ В ВОДНОМ КАТАЛИЗЕ РЕАКЦИИ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ СУДЗУКИ

Очереднюк Е.А.¹, Гарипова Р.И.¹, Султанова Э.Д.¹, Бурилов В.А.¹, Антипин И.С.^{1,2}

¹Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, Россия 420008, Россия, Казань, ул. Кремлёвская, д. 18.

²ИОФХ им. А.Е. Арбузова-обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, Россия 420088, Россия, Казань, ул. Арбузова, д. 8.

ocherednuk@icloud.com

Из общей массы каталитических систем выделяются, несомненно, наночастицы переходных и благородных металлов. Обладая уникальными химическими и физическими свойствами, их область применения затрагивает все сферы современного мира, таким образом делая их универсальными системами для решения большинства задач и проблем.

С появлением и развитием супрамолекулярной химии учёными были получены и функционализированы различные макроциклы, в том числе и каликс[4]арены, которые ввиду лёгкости модификации могут выступать в качестве эффективной подложки для стабилизации металлических наночастиц.

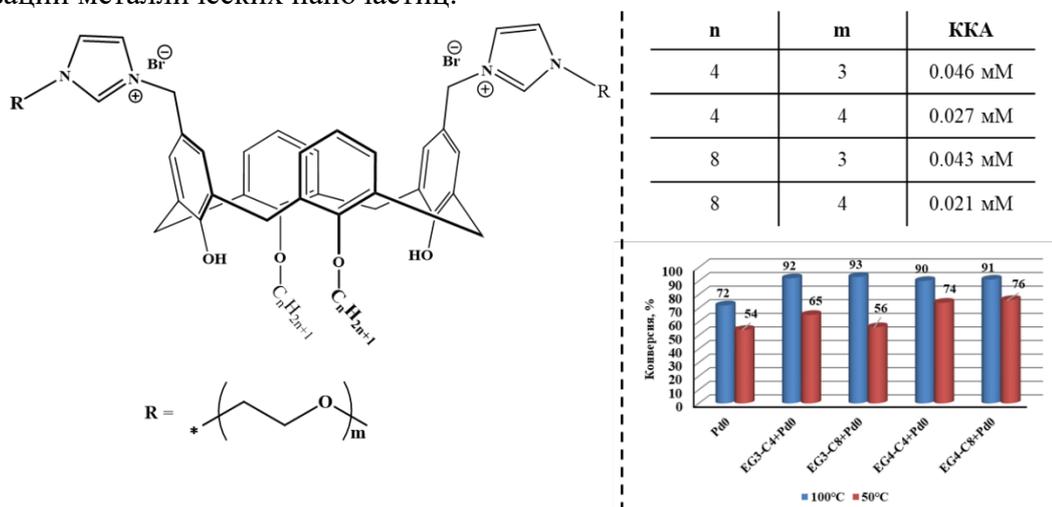


Рисунок 1. Олигоэтиленгликолевые каликс[4]арены с различными заместителями по нижнему ободу и результаты проводимой реакции кросс-сочетания Судзуки.

Ранее полученные нашей научной группой олигоэтиленгликолевые каликс[4]арены были выбраны как подложки для стабилизации палладиевых наночастиц и использованы в катализе реакции кросс-сочетания Судзуки (рис. 1) между пара-йоданизолом и фенолбороновой кислотой в водной среде при разных температурах. Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности стабилизированных наночастиц по сравнению со свободными частицами палладия.

Работа выполнена при финансовой поддержке грант РФФИ № 21-73-162

ЭМУЛЬГЕЛИ, СОДЕРЖАЩИЕ АБИЕТИНОВУЮ КИСЛОТУ: ОЦЕНКА РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЙ И ПРОНИКАЮЩЕЙ АКТИВНОСТЕЙ

Павлов Р.В.¹, Кушназарова Р.А.¹, Куряшов Д.А.², Валеева Ф.Г.¹, Гайнанова Г.А.¹,
Ленина О.А.¹, Петров К.А.¹, Миргородская А.Б.¹, Захарова Л.Я.¹

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский
научный центр РАН, Казань, Россия

420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8

²Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань,
Россия

420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68

rais.pavlov@iopc.ru

Эмульсии являются системами доставки лекарственных средств в основном для местного применения. Улучшить характеристики эмульсий можно путем введения их в гель с образованием так называемых эмульгелей. Данный подход был применен нами для получения эмульгелей на основе биосовместимых микроэмульсий, содержащих олеиновую кислоту, этанол, воду и ПАВ (индивидуальное ПАВ Твин 80 или Твин 80 с добавлением катионного карбаматсодержащего ПАВ). В сформированные микроэмульсии и эмульгели была внесена абиетиновая кислота (0.5-1% вес.) как основной компонент смолы пихты, обладающей ранозаживляющими, противовоспалительными и антибактериальными свойствами. Использование микроэмульсии или эмульгеля, которые отличаются высокой солубилизационной емкостью и интересными коллоидными свойствами, может позволить не только увеличить растворимость, но и усилить вышеперечисленные свойства живицы.

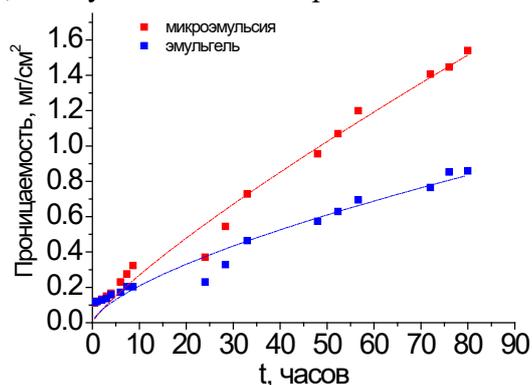


Рис. 1. Проницаемость абиетиновой кислоты через модельную мембрану Strat-M из микроэмульсии и эмульгеля, модифицированных карбаматсодержащим ПАВ, 34 °С.

Полученные формулировки были протестированы на ранозаживляющую активность, а также на способность проникать через модельную мембрану Strat-M на вертикальных ячейках Франца. Все композиции сохраняли исходные коллоидные свойства в течение нескольких месяцев. Эмульгели обладают вязкоупругими свойствами, оптимальными для поверхностного нанесения, и обеспечивают пролонгированный характер проникновения абиетиновой кислоты через модель кожного покрова (рис. 1). *In vivo* было установлено двукратное увеличение ранозаживляющей активности для абиетиновой кислоты в форме микроэмульсии и эмульгеля.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 19-73-30012.

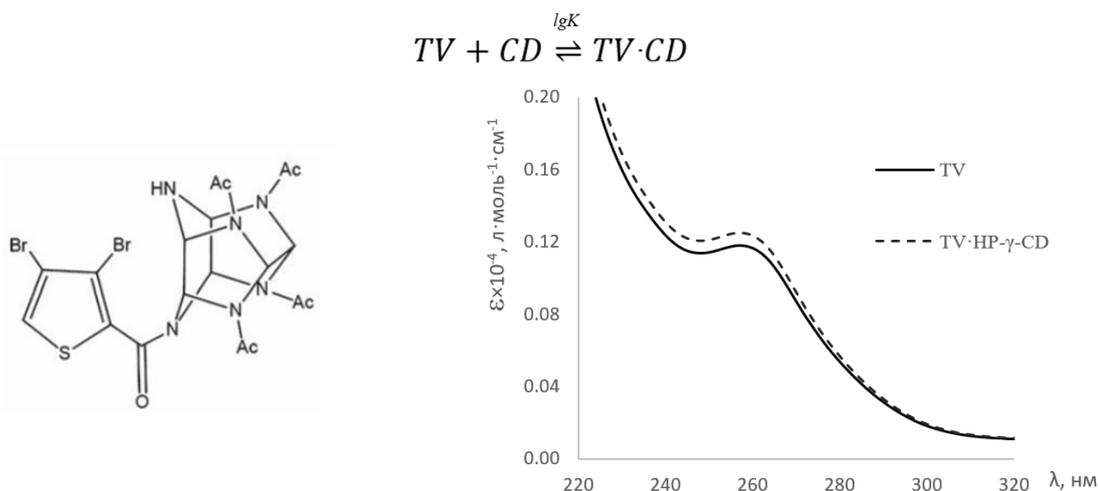
ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДХОДОВ К СОЛЮБИЛИЗАЦИИ НОВОГО АНАЛЬГЕТИКА – ТИОВЮРЦИНА

А.В. Павлова¹, Н.А. Лобова¹, С.З. Вацадзе²

¹ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Центр фотохимии РАН, Москва, Россия

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

Для успешной анальгезии больных с хроническим болевым синдромом современные обезболивающие препараты должны обладать сродством к биологически-активным средам. В рамках этого подхода нами было исследовано новое соединение – производное гексаазоизовюрцитана. С целью увеличения растворимости соединения в биологически активных средах было изучено влияние локального микроокружения. Методами электронной спектроскопии установлено, что тиовюрцин (TV) образует комплексы с γ -циклодекстрином (γ -CD) и гидроксипропил- γ -циклодекстрином (HP- γ -CD).



В этаноле при добавлении кавитанда для максимума ДПП тиовюрцина наблюдается батохромный эффект, характерный для образования комплексов включения «гость-хозяин» состава 1:1. Образование комплексов включения может быть перспективным для увеличения растворимости новых лекарственных препаратов.

1. Крылова С.Г., Лопатина К.А., Зуева Е.П., Сафонова Е.А., Рыбалкина О.Ю., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Кулагина Д.А., Сысолятин С.В., Жданов В.В. *Российский журнал боли*. 2020; 18(3): 5-10. <https://doi.org/10.17116/pain2020180315>
2. Лопатина К.А., Крылова С.Г., Сафонова Е.А., Зуева Е.П., Кулагина Д.А., Чурин А.А., Фомина Т.И., Сысолятин С.В. *Сибирский онкологический журнал*. 2020; 19(2): 76-81. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-2-76-81

ИЗВЛЕЧЕНИЕ ФЛАВОНОИДОВ МЕТАЛЛ-АФФИННЫМИ СУПЕРМАКРОПОРИСТЫМИ СОРБЕНТАМИ НА ОСНОВЕ КАРБОКСИМЕТИЛХИТОЗАНА

Привар Ю.О. Шашура Д.А., Паротькина Ю.А., Задорожный П.А., Балацкий Д.В.,
Братская С.Ю.

¹*Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук,
Владивосток, Россия
690022, Россия, г. Владивосток, проспект 100-летия Владивостока, 159.
azarova.87@mail.ru*

Флавоноиды - растительные полифенолы привлекают все большее внимание как перспективные соединения с высокой фармакологической активностью. Задача их выделения из экстрактов без дистилляции больших объемов растворителей как с целью идентификации отдельных компонентов, так и с целью получения биологически активных субстанций является актуальной, и может быть решена с применением сорбентов [1]. Использование в этом качестве природных полимеров и их производных, в отличие от синтетических ионообменных смол, привлекательно не только для применения в аналитических целях, но и для получения компонентов функционального питания, насыщенных флавоноидами.

В данной работе исследовали возможность извлечения флавоноидов различной структуры Fe(III)-аффинными сорбентами на основе карбоксиметилхитозана. Супермакропористые материалы в форме гранул или монолитных сорбентов были получены путем ковалентной-сшивки диглицидиловым эфиром 1,4-бутандиола при температуре -10°C коммерчески доступного N,O-карбоксиметилхитозана (КМХ) с общей степенью замещения карбоксильными группами - 1.49 (Herpe Biolog, Германия). Металл-аффинные сорбенты были получены насыщением полимерного носителя ионами Fe(III) до содержания 20 мгFe/г. Выбор флавоноидов проводили на основании представлений о следующих возможных центрах связывания ионов металлов флавоноидами – катехол-подобная координация (рутин) и ацетил-ацетон-подобная координация (нарингенин) [2]. Равновесную концентрацию флавоноидов после сорбции определяли методами ВЭЖХ и УФ-спектрофотометрии.

Показано, что полученный Fe(III)-аффинный сорбент обеспечивает эффективность 80-85% при извлечении рутина и нарингина из водных растворов с концентрацией флавоноидов 0.02 мг/мл в статических условиях при отношении Т:Ж 1:1000 и до 90% в динамических условиях при скорости потока 8 к.о./ч. Максимальная сорбционная емкость полученного сорбента по нарингину и рутину составила 30-35 мг/г, что почти на порядок ниже емкости металл-аффинных сорбентов на основе карбоксиалкилхитозана по отношению к антибиотику ципрофлоксацину [3].

1. Wang X., Su J., Chu X., Zhang X., Kan Q., Liu R., Fu X. *Molecules* **2021**, 26.
2. Kasprzak M.M., Erxleben A., Ochocki J. *RSC Adv.* **2015**, 5, 45853–45877.
3. Privar Y., Shashura D., Pestov A., Modin E., Baklykov A., Marinin D., Bratskaya, S. *Int. J. Biol. Macromol.* **2019**, 131, 806–811.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 20-33-70252.

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТЕКАНИЯ РЕАКЦИИ КВАТЕРНИЗАЦИИ АЛИФАТИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ С ДИ О-(3-БРОМПРОПИЛ) – СОДЕРЖАЩИМИ (ТИА)КАЛИКС[4]АРЕНАМИ.

Паскевич И.В.¹, Гафиатуллин Б.Х.¹, Бурилов В.А.¹, Соловьёва С.Е.², Антипин И.С.^{1,2}

¹ Казанский (Приволжский) федеральный университет, химический институт им. А.М.Бутлерова, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.

² Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Арбузова, 8.
ilyapaskevich@gmail.com

Соли имидазолия являются привлекательными макроциклическими карбеновыми лигандами для создания ННС комплексов переходных металлов, которые применяются в качестве прекатализаторов в различных реакциях кросс-сочетания и восстановления. Зачастую реакции кросс-сочетания и восстановления проводят в органических растворителях, что не соответствует принципам «зелёной химии». Придание молекуле амфифильных свойств позволит проводить реакции в воде. Кроме того амфифильные катализаторы способны сольбилизовать органические субстраты не растворимые в воде. Для создания таких амфифильных структур хорошо подходит тиакаликс[4]ареновая платформа, которую легко функционализировать фрагментами различной природы (гидрофильные и липофильные), что позволяет получать комбинированные бифункциональные структуры с рядом объединённых свойств.

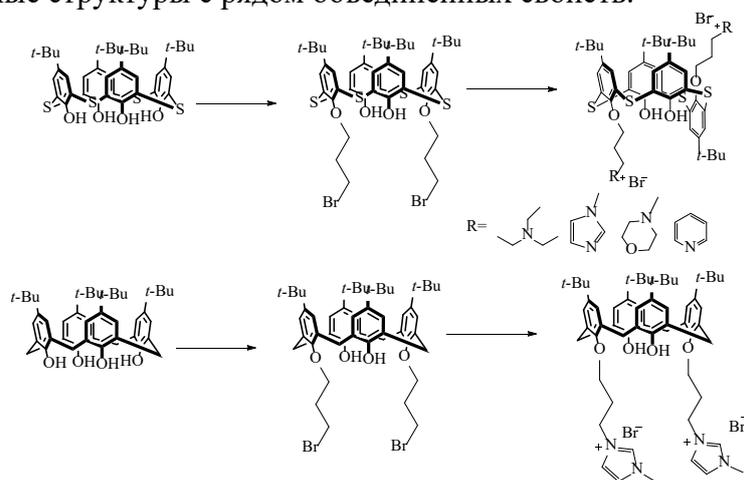


Рис 1. Схема синтеза солей имидазолия

В результате реакции кватернизации с метилимидазолом произошло трансаннулярное вращение, что привело к продукту в стереоизомерной форме *частичный конус* и невозможности получения комплексных металлоорганических соединений. Для изучения влияния полости макроцикла на трансаннулярное вращение нами было проведено исследование реакции кватернизации метилимидазола бромпроизводными *n-трет*-бутилкаликс[4]арена. Также для изучения влияния третичных аминов на ход реакции кватернизации нами были проведены реакции с пиридином, метилморфолином и триэтиламино.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 21-73-00100.

НАНОРАЗМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ Fe₃O₄ И ПОЛИАНИОНА ДИВЭМА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ТЕРАНОСТИКОВ

Пашалиев Б.Л.^{1,2}, Гельперина С.И.¹, Горшкова М.Ю.²

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

125047, Россия, г. Москва, Миусская пл., 9.

²*Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук, Москва, Россия*

119071, Россия, г. Москва Ленинский проспект, 29с2

pashaliev.bekir@yandex.ru

Стабилизированные магнитные наночастицы (МНЧ) находят широкое применение в биомедицине и биоинженерии в качестве контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии (МРТ). Использование полиэлектролитов в качестве стабилизаторов позволяет получать системы с высокой функциональной поверхностью, что создает возможность проводить дальнейшую модификацию и использовать их в качестве носителей лекарственных веществ (ЛВ), белков, антител, генетического материала и их адресной доставки, для создания биосенсоров, а также для терапии гипертермией [1].

Среди полиэлектролитных стабилизаторов наиболее перспективным представляется полианион: синтетическим сополимером дивинилового эфира с малеиновым ангидридом (ДИВЭМА), который обладает биосовместимостью, низкой токсичностью и востребован при разработке различных систем доставки лекарственных веществ.

Целью данной работы является получение стабильных наноразмерных частиц типа ядро-оболочка с высоким зарядом на поверхности и сильными магнитными свойствами.

Суперпарамагнитные наночастицы Fe₃O₄, полученные методом сонохимического соосаждения, имеют размеры 8-15 нм и намагниченность 76,1 emu/g.

В результате выбранные оптимальные условия стабилизации МНЧ позволяют получать системы размером ≤ 150 нм и содержанием железа в системе 12%. Высокий поверхностный заряд (-68 мВ) придаёт МНЧ стабильность в физиологических условиях и рН-чувствительность, а также возможность дальнейшей модификации и введения в систему и таргетной доставки лекарственного вещества (ЛВ).

В роли модельного ЛВ использован рубомицина гидрохлорид. Ведение ЛВ не приводило к существенным изменениям размеров и стабильности МНЧ. При этом частицы проявляли рН-чувствительность.

Полученные МНЧ обладают сильными магнитными свойствами: намагниченность 6 emu/g и высокая T₂ релаксивность 473 мМ⁻¹ с⁻¹, позволяющими использовать системы в МРТ – диагностике.

Полученные стабилизированные МНЧ могут быть использованы в разработке систем комбинированного действия, включающих в себя МРТ диагностику и доставку лекарственного вещества.

1. A. Semkina M., Abakumov N., Grinenko A., Abakumov A., Skorikov E., Mironova G., Davydova A.G., Majouga N., Nukolova A., Kabanov V., Chekhonin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **2015**, 136, 1073-1080.

РАСЧЕТ ВЯЗКОСТИ НЕПОЛЯРНЫХ РАСТВОРОВ С ОБРАТНЫМИ МИЦЕЛЛАМИ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Половинкин М.С.¹, Волков Н.А.¹, Аджемян Л.Ц.¹, Щёкин А.К.¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9.
PolovMS@gmail.com

Молекулярно-динамический расчет вязкости жидкостей, содержащих молекулярные агрегаты, такие как, например, мицеллы, может быть выполнен с использованием формулы Стокса-Эйнштейна [1,2]. В данной работе мы применили альтернативный подход, предложенный в работе [3] и реализованный в программном пакете GROMACS 2020, для расчета вязкости однокомпонентных и двухкомпонентных молекулярных жидкостей, намереваясь рассмотреть растворы, содержащие обратные мицеллы. Используемый в работе метод основан на вычислении автокорреляционных функций импульса и применялся нами для определения вязкости ряда однокомпонентных молекулярных систем (воды, пентана, гептана, декана) и слабонеоднородной системы, представляющей собой зародыш обратной мицеллы, состоящий из небольшого числа молекул неионного поверхностно-активного вещества (C12E4) и находящийся в гептане. Все рассмотренные системы были представлены полноатомными моделями в рамках силового поля CGenFF 4.4 [4] и моделировались в изотермо-изобарическом статистическом ансамбле при помощи метода молекулярной динамики. Результаты, полученные нами для однокомпонентных жидкостей, в целом, согласуются с данными других авторов. Для водных систем, построенных на основе моделей воды SPC и SPC/E, наши результаты согласуются с данными, полученными в [5], а для вязкости пентана – с результатами компьютерного моделирования, представленными в [6]. Для системы, состоящей из молекул декана, наблюдалось согласие наших расчетных данных по вязкости с результатами эксперимента.

1. Volkov N.A., Shchekin A.K., Tuzov N.V., Lebedeva T.S., Kazantseva M.A. *Journal of Molecular Liquids*, **2017**, 236, 414-421.
2. Volkov N.A., Eroshkin Yu.A., Shchekin A.K., Koltsov I.N., Tretyakov N.Yu., Turnaeva E.A., Volkova S.S., Groman A.A. *Colloid Journal*, **2021**, 83, No. 4, 406-417.
3. Palmer B.J. *Phys. Rev. E*, **1994**, 49, 359-366.
4. Vanommeslaeghe K., Hatcher E., Acharya C., Kundu S., Zhong S., Shim J., Darian E., Guvench O., Lopes P., Vorobyov I., Mackerell Jr. A.D. *J. Comput. Chem.*, **2010**, 31, 671-690.
5. Hess B. *J. Chem. Phys.*, **2002**, 116, 209-217.
6. Kondratyuk N.D., Orekhov M.A. *Journal of Physics: Conference Series*, **2020**, 1556, 012048.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-03-00641_А).

ЗВЕЗДООБРАЗНЫЕ БИОРАЗЛАГАЕМЫЕ ПОЛИМЕРЫ НА ОСНОВЕ ЛАКТИДА ДЛЯ БИМЕДИЦИНСКИХ ПРИМЕНЕНИЙ

Пучков А.А.^{1,2}, Седуш Н.Г.^{1,2}

¹ *Институт синтетических полимерных материалов им. Н. С. Ениколопова РАН,*
Москва, Россия

117393, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 70.

² *НИИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия*
123098, Россия, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
puchkov.ki@yandex.ru

В последнее время большое внимание уделяется разработке полимерных материалов, которые бесследно исчезают после выполнения своей функции. В рамках биомедицины перспективным классом соединений являются алифатические сложные полиэфиры, среди которых полилактид играет значительную роль. Благодаря высоким физико-механическим свойствам, биоразлагаемости и биосовместимости этот полимер широко исследуется научными группами по всему миру и находит свое применение в качестве материала для раневых покрытий, хирургических имплантатов, клеточных матриц и систем адресной доставки и пролонгированного высвобождения лекарственных средств. Для направленного регулирования физико-химических свойств полилактида актуальным направлением является синтез олигомеров и полимеров разветвленного строения. Такие соединения характеризуются рядом преимуществ по сравнению с линейными аналогами, а именно: более высокой концентрацией концевых групп, более низкими значениями температуры плавления и стеклования, а также степени кристалличности полимеров, что приводит к более высокой скорости биодegradации [1].

В данной работе были синтезированы звездообразные 3-х, 4-х и 6-ти лучевые поли-L- и поли-D,L-лактиды и их амфифильные блок-сополимеры с метиловым эфиром полиэтиленгликоля со средней степенью полимеризации полилактидных лучей от 10 до 100 мономерных звеньев. С помощью ¹H-ЯМР спектроскопии была подтверждена молекулярная структура звездообразных полилактидов. Звездообразность синтезированных соединений была также подтверждена с помощью гель-проникающей хроматографии с использованием мультidetекторной системы. Методом дифференциальной сканирующей калориметрии установлено влияние молекулярной архитектуры на термические свойства звездообразных поли-L-лактидов. Для изучения влияния гидрофильно-гидрофобного баланса, а также структуры амфифильных блок-сополимеров на размер образующихся наночастиц, методом замены растворителя были получены водные суспензии на основе звездообразных блок-сополимеров. Методами малоуглового рентгеновского рассеяния и динамического светорассеяния установлено, что звездообразные амфифильные блок-сополимеры способны образовывать в водной среде стабильные наночастицы с гидродинамическим диаметром от 10 до 59 нм. Морфология наночастиц была исследована с помощью просвечивающей электронной микроскопии.

1. Michalski A., et al. *Progress in Polymer Science*, **2019**, 89, 159-212.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 18-73-10079-П.

ЛИНЕЙНЫЕ АМФИФИЛЬНЫЕ БЛОК-СОПОЛИМЕРЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА: СИНТЕЗ И ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ НОСИТЕЛЕЙ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Пучкова Ю.А.^{1,2}, Разуваева Е.В.², Седуш Н.Г.^{1,2}

¹ *Институт синтетических полимерных материалов им. Н. С. Ениколопова РАН,*
Москва, Россия

117393, Россия, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 70.

² *НИЦ «Курчатовский институт», Москва, Россия*

123098, Россия, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

ju.kadina@yandex.ru

Одним из основных направлений изучения самоорганизации линейных амфифильных блок-сополимеров, содержащих гидрофильный полиэтиленоксидный блок и гидрофобный полилактидный блок (PEG-PLA) является разработка не только профилактических, но и эффективных терапевтических лекарственных комплексов для лечения и инфекционных (ВИЧ, туберкулез и др.), и неинфекционных (рак), а также аутоиммунных заболеваний и аллергии [1, 2]

Комплексы на основе платины (цисплатин, оксалиплатин и др.) широко используются в качестве химиотерапевтических средств для лечения различных типов рака [3]. Инкапсулирование противораковых лекарственных соединений в полимерные наночастицы позволяет увеличить их растворимость, стабильность, биодоступность, обеспечить длительное время циркуляции в кровотоке, активное или пассивное накопление в целевых клетках и тканях, регулировать кинетику высвобождения, тем самым повышая эффективность противораковой терапии и снижая нежелательные побочные эффекты [2]. Исследование блок-сополимеров на основе полиэтиленгликоля и полилактида (PEG-PLA) в качестве носителей оксалиплатина практически не представлено в литературе. Кроме того, нет данных о взаимосвязи между химической структурой сополимеров PEG-PLA и эффективностью загрузки оксалиплатина. Целью работы является изучение влияния гидрофобно-гидрофильного баланса блок-сополимеров этиленоксида и D,L-лактида на структуру и морфологию образующихся наночастиц в водной суспензии, а также на эффективность загрузки оксалиплатина.

На основе блок-сополимеров $m\text{PEG}_{113}\text{-P(D,L)LA}_n$ методом замены растворителя получены сферические наночастицы, средний размер которых изменяется от 30 до 200 нм, в зависимости от длины гидрофобного блока. Методом МУРР была подтверждена структура «ядро-корона» полученных наночастиц. Содержание и эффективность загрузки противоракового препарата оксалиплатина в наночастицы после очистки составили 3 масс.% и 81-88%, соответственно. Использование комплекса полимерных наночастиц $m\text{PEG}_{113}\text{-P(D,L)LA}_n$ с оксалиплатином обеспечивает возможность достижения аналогического эффекта ингибирования роста клеток при использовании меньших концентраций противоракового препарата.

1. Irvine D. J., Hanson M. C., Pakhra K. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 11109-11146.
2. Sur S., Rathore A., Dave V. *Nano-Structures & Nano-Objects*, **2019**, *20*, 100397-100418.
3. Khoury A., Deo K. M. *J. Inorg. Biochem.*, **2020**, *207*, 1110701-110735.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 18-73-10079-П.

АМФИФИЛЬНЫЕ СОЛИ ИМИДАЗОЛИЯ НА ПЛАТФОРМЕ ТИАКАЛИКС[4]АРЕНА, СОДЕРЖАЩИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПОЛЯРНЫЕ ФРАГМЕНТЫ В ГОЛОВНОЙ ЧАСТИ МОЛЕКУЛЫ: СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АГРЕГАЦИИ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

Радаев Д.Д.¹, Гафиатуллин Б.Х.¹, Султанова Э.Д.¹, Миронова Д.А.¹, Бурилов В.А.¹,
Соловьёва С.Е.², Антипин И.С.^{1,2}

¹Казанский федеральный университет

²Институт органической и физической химии имени А.Е.Арбузова
dr787898@bk.ru

В последнее время в органической химии наблюдается интерес к солям имидазолия: они применяются для катализа различных реакций кросс-сочетания в системах *in situ* с источником палладия. Амфифильные катализаторы позволяют проводить реакции в воде между водонерастворимыми субстратами за счёт образования эмульсий. Использование тиакаликсареновой платформы позволяет получить амфифильный катализатор путём постадийной модификации нижнего обода ТСА заместителями различной природы. Пространственное разделение гидрофильной и липофильной частей молекулы достигается за счёт структурных особенностей производных ТСА в стереоизомерной форме *1,3-альтернат* [1]. Соли имидазолия, содержащие полярные группы были получены путём алкилирования соответствующих замещённых имидазолов.

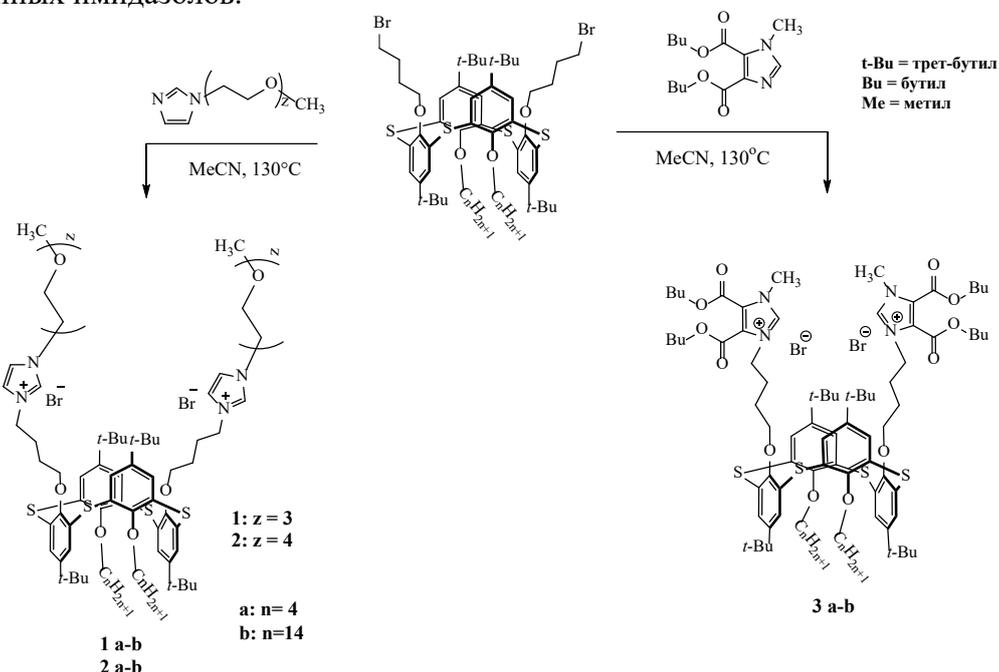


Рис 1. Схема синтеза солей имидазолия, содержащих полярные группы

- Burilov V.A, Mironova D.A., Ibragimova R.R., Solovieva S.E., Konig B., Antipin I. S. Thiocalix[4]arene-functionalized vesicles as phosphorescent indicators for pyridoxine detection in aqueous solution // RSC Adv. 2015, № 5, P. 101177–101185.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 21-73-00100.

ВИОЛОГЕНОВЫЕ КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНЫ: АГРЕГАЦИЯ, ИНКАПСУЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Разуваева Ю.С., Кашапов Р.Р., Сергеева Т.Ю., Зиганшина А.Ю., Сапунова А.С., Волошина А.Д., Захарова Л.Я.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8
julianner@mail.ru*

Проникновение лекарственных молекул через большинство биологических барьеров является актуальной задачей современной медицины. Для увеличения биодоступности и улучшения проникновения лекарств через биобарьеры необходимо не только увеличение растворимости препарата, но и усиление его взаимодействия с поверхностью клеток. Различные биобарьеры (липидная мембрана, клеточная стенка, слизистая оболочка, эпителий роговицы) и биополимеры (белки, нуклеиновые кислоты) имеют в своей структуре отрицательно заряженные фрагменты. В связи с этим в области исследований, посвященной лекарственным наноконтейнерам, большое внимание уделяется катионным наноносителям, которые обеспечивают высокое сродство к клеткам-мишеням. В данной работе для создания лекарственных наноносителей были использовали амфифильные каликс[4]резорциновые кавитанды, модифицированные по верхнему ободу виологеновыми фрагментами (ВР, рис. 1), и смешанные композиции этих макроциклов с анионным ПАВ – ДСН.

Обнаружено, что агрегационные и солюбилизационные свойства исследуемых систем зависят от длины алкильных цепей на нижнем ободу макроциклов и от соотношения ВР:ДСН. Как индивидуальные ВР, так и смешанные композиции ВР–ДСН проявляют высокую солюбилизующую способность по отношению к гидрофобным субстратам (судан I, рутин, кверцетин), причем в связывании флавоноидов участвует не только гидрофобное ядро агрегатов, но и верхний обод макроциклов. Анализ результатов по оценке биологических свойств ВР показал их низкую токсичность, что позволяет использовать данные макроциклы для создания лекарственных наноносителей. Были оценены перспективы исследуемых систем в качестве наноконтейнеров для гидрофильного противоракового препарата доксорубицина. Несмотря на невысокую инкапсулирующую способность агрегатов ВР по отношению к доксорубицину, его инкапсуляция в данные агрегаты усиливает противоопухолевую активность лекарства. Таким образом, низкая собственная токсичность и улучшение противоопухолевой активности доксорубицина свидетельствуют о высоком потенциале данных макроциклических систем в качестве лекарственных наноконтейнеров.

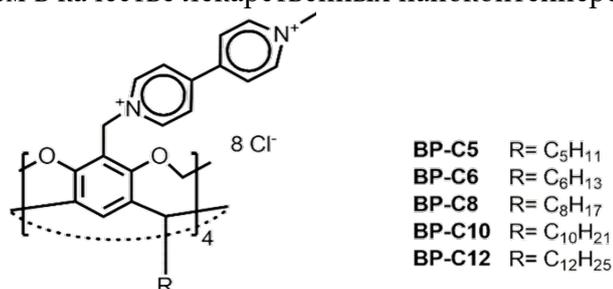


Рисунок 1. Структура ВР.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 17-73-202-53.

ПОЛУЧЕНИЕ И АНАЛИЗ СВОЙСТВ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ МЕЛАНИНА ЛИШАЙНИКА *LOBARIA PULMONARIA*

Рассабина А.Е.¹, Хабибрахманова В.Р.^{1,2}, Закирьянова Г.Ф.¹, Петров А.М.¹, Минибаева Ф.В.¹

¹Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН, Казань, Россия
420111, Россия, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 2/31.

²КНИТУ-КХТИ, Казань, Россия
420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68
AERassabina@yandex.ru

Вторичные метаболиты природных объектов обладают разнообразной биологической активностью. Особой интерес представляют меланины – высокомолекулярные пигменты фенольной или индольной природы, проявляющие выраженные протекторные свойства, в т.ч. высокую антиоксидантную, хелатирующую, антимуtagenную, фотозащитную активность [1]. Меланины являются перспективными объектами для разработки на их основе высокоактивных лекарственных средств. Из лишайника *Lobaria pulmonaria* был выделен и очищен меланин, определен его элементный состав, установлены основные функциональные группы. С помощью УФ-спектроскопии подтверждены его фотопротекторные свойства. В экспериментах *in vitro* анализ ЭПР спектров и реакции восстановления свободного радикалаДФПГ и молибдена (IV) показал, что меланин из лишайника *L. pulmonaria* проявляет антиоксидантную активность. Испытание биологической активности выделенного меланина в экспериментах *in vivo* позволило установить, что он оказывает антиоксидантное действие в клетках скелетных мышц при индуцированном окислительном стрессе. Отличительной особенностью меланинов, в т.ч. меланина, выделенного из *L. pulmonaria*, является их низкая биодоступность. В связи с этим, актуальным является получение препарата меланина в липосомальной форме, который будет обладать высокой проникающей способностью в ткани и адресностью доставки при проведении биологических испытаний *in vivo* [2]. В нашей работе на основе соевого лецитина получены липосомы, в которые меланин был загружен методом обращения фаз. Определена стабильность полученных липосом, а также их размер с помощью фотонно-корреляционной спектроскопии. Проведена оценка антиоксидантного потенциала липосомальной формы меланина по сравнению с нативной, полученной при выделении и очистке из лишайника. Полученные результаты позволят разработать способы получения биодоступных препаратов меланинов.

1. Belozerskaya T., Gessler N., Aver'yanov A. *Fungal Metabolites*, **2015**, 1-29.
2. Akbarzadeh A., Rezaei-Sadabady R., Davaran S. *Nanoscale Res Lett*, **2013**, 8, 102.

Работа выполнена в рамках госзадания КИББ ФИЦ КазНЦ РАН и при финансовой поддержке РФФИ (№ 18-14-00198) и РФФИ «Аспиранты» (№ 20-34-90044)

СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ, СОДЕРЖАЩИХ ДЛИННЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ ПРИ КРАТНОЙ СВЯЗИ

Романов С.Р.,¹ Паденко А.В.,¹ Нафикова А.В.,¹ Моряшева А.Д.,¹ Шулаева М.П.,² Поздеев О.К.,² Галкина И.В.,¹ Бахтиярова Ю.В.¹

¹Химический институт им. А.М. Бутлерова КФУ, Казань, Россия
420111, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 1.

²КГМА - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
Semyonromanov@yandex.ru

В более ранних работах был разработан метод синтеза, позволяющий осуществить синтез фосфониевых солей, содержащих различные заместители при кратной связи [1]. В рамках настоящей работы по аналогичной методике был осуществлен синтез фосфониевых солей на основе третичных фосфинов различной структуры и децилакрилата (схема 1).

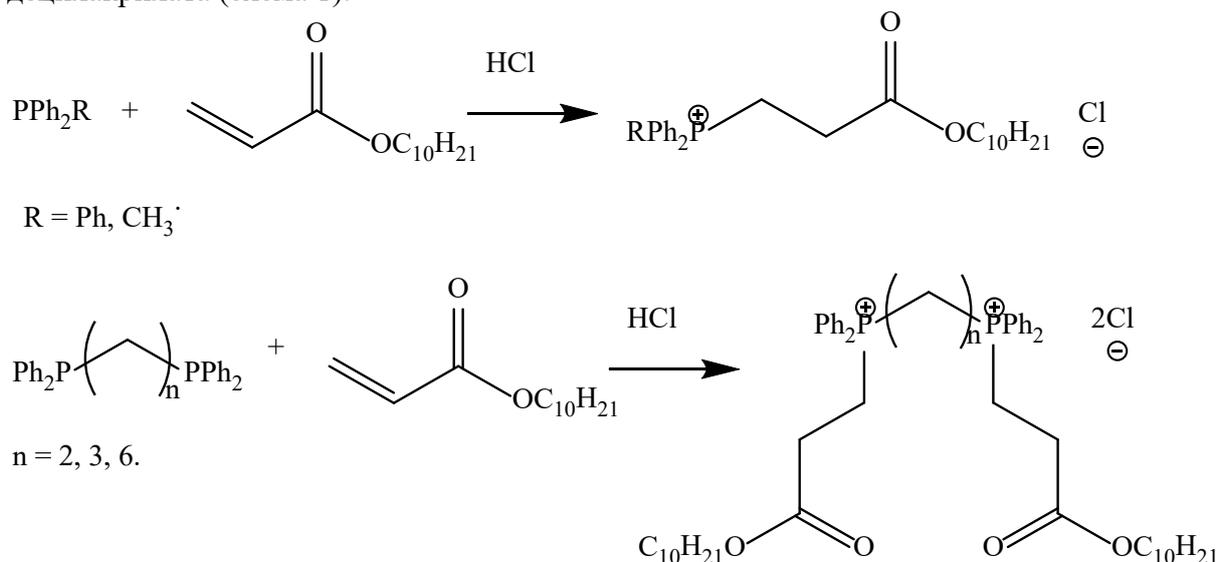


Схема 1.

Все синтезированные соединения охарактеризованы комплексом физических методов исследования. Методом тензиометрии определены значения ККМ для всех соединений. Также были рассчитаны поверхностная энергия Гиббса и адсорбция.

Синтезированные соединения обладали высокой противомикробной и антимикотической активностью в отношении *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Bacillus cereus*.

1. Romanov, S., Aksunova, A., Bakhtiyarova, Y., Shulaeva, M., Pozdееv, O., Egorova, S., Galkina, I., Galkin, V. *J. Organomet. Chem.* **2020**, *910*, 121130.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОТРАНСПОРТНЫХ СИСТЕМ АОТ/ВОДА/ИЗОПРОПИЛМИРИСТАТ МЕТОДОМ РЕНТГЕНОСТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА

Рыбакова А.И.¹, Рафикова Э.Н.¹, Саутина Н.В.¹, Губайдуллин А.Т.², Галяметдинов Ю.Г.¹

¹Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань,
Россия

420015, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68.

²Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань,
Россия

420029 Казань, ул. Академика Арбузова, 8
n.sautina@mail.ru

Инновационные организованные структуры, такие как микроэмульсии (МЭ) и лиотропные жидкие кристаллы (ЛЖК) находят применение в качестве наноразмерных средств направленного транспорта лекарственных и биологически активных веществ [1].

Исследование взаимодействия инкорпорированных веществ с компонентами транспортных систем является важным, так как от этого зависит скорость и характер высвобождения. В качестве моделей можно использовать аминокислоты, являющиеся структурными элементами большинства биопрепаратов.

Получены и охарактеризованы транспортные системы биомедицинского назначения состава вода/АОТ/изопрропилмиристат с различной надмолекулярной организацией [2]. В качестве аминокислот использовали глицин, L-лизин, L-серин, и β -аланин. Построена фазовая диаграмма и определены области микроэмульсий и лиотропных жидких кристаллов. Методом малоуглового рентгеновского рассеяния исследованы изменения в структуре систем при увеличении концентрации ПАВ. Определен радиус инерции МЭ, что позволило оценить средний размер мицелл в предположении их сферической формы. В результате расчетов по методу Гинье выявлено, что размер водного пула МЭ уменьшается с увеличением концентрации ПАВ от 7 нм до 1,3 нм. При концентрации АОТ 60 % и выше мицеллы превращаются в эллипсоиды и далее в цилиндры. Расстояние между частицами примерно соответствует радиусу частиц. Для образца с концентрацией АОТ 80 % методом порошковой рентгеновской дифракции установлена ЖК упорядоченность. На основании полученных данных рассчитаны межплоскостные расстояния и геометрические характеристики мезофазы.

Установлено влияние аминокислот на размерные характеристики транспортных систем. В предположении сферичности мицелл найдено, что размер МЭ при введении лизина увеличивается с 1,3 до 1,46 нм. В случае ЛЖК фазы, цилиндрические мицеллы, а также их размерные характеристики сохраняются, расстояние между центрами мицелл составляет 27,3 Å, однако гексагональная упорядоченность изменяется. Изменение в структуре жидких кристаллов в присутствии аминокислот можно объяснить снижением вязкости.

Полученные результаты могут быть использованы при создании транспортных систем биомедицинского назначения.

1. Hejazifar M., Lanaridi O., Bica-Schröder K. *J. of Mol. Liq.*, **2020**, 303, 1-20.
2. Sautina N.V., Galyametdinov Yu. G. *Rus. J. of Phys. Chem. A.*, **2019**, 93, 860-864.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-03-00187_A.

МОРФОЛОГИЯ И ПРОВОДИМОСТЬ СЛОЕВ ПРИРОДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПОРФИРИНА

Рычихина Е.Д., Коптяев А.И.

¹Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия
153000, Россия, г. Иваново, пр. Шереметевский, д. 7
katyarychikhina@gmail.com

Этиопорфирины и феофорбиды – гетероциклические соединения порфиринового ряда, ближайшие аналоги природного хлорофилла. Их доступность и фотофизические свойства определяют интерес исследователей к внедрению этих соединений в оптоэлектронные устройства, в частности в солнечные элементы различной конструкции [1]. Однако, их супрамолекулярная организация и транспортные свойства больших ансамблей молекул изучены недостаточно.

В данной работе были получены тонкие слои метилпирофеофорбида *a*, H₂MePyroPheo, In(III) комплекса метилпирофеофорбида *a*, InCl-MePyroPheo, Ni(II) комплекса этиопорфирина I, Ni-EtioP-I и Cu(II) комплексы этиопорфирина I, II и III, Cu-EtioP-I, Cu-EtioP-II и Cu-EtioP-III соответственно. Пленки этиопорфиринов были получены методом термического испарения, а феофорбидов – методом spin-coating, так как испарение в вакууме почти всегда вызывает их распад.

Батохромный сдвиг и уширение полос поглощения в электронных спектрах твердых слоев относительно растворов наблюдаются для всех исследованных соединений (см. пример на Рис. 1) и указывают на агрегацию молекул по J-типу. При этом, для низкосимметричного Cu-Etio-III характерно образование нитевидных молекулярных структур, лежащих параллельно подложке – Рис. 1, длина которых может достигать нескольких сотен нанометров (дальний порядок подтверждается рентгенофазовым анализом). В докладе предлагается несколько вариантов объяснения связи морфологии слоя со строением агрегирующихся молекул.

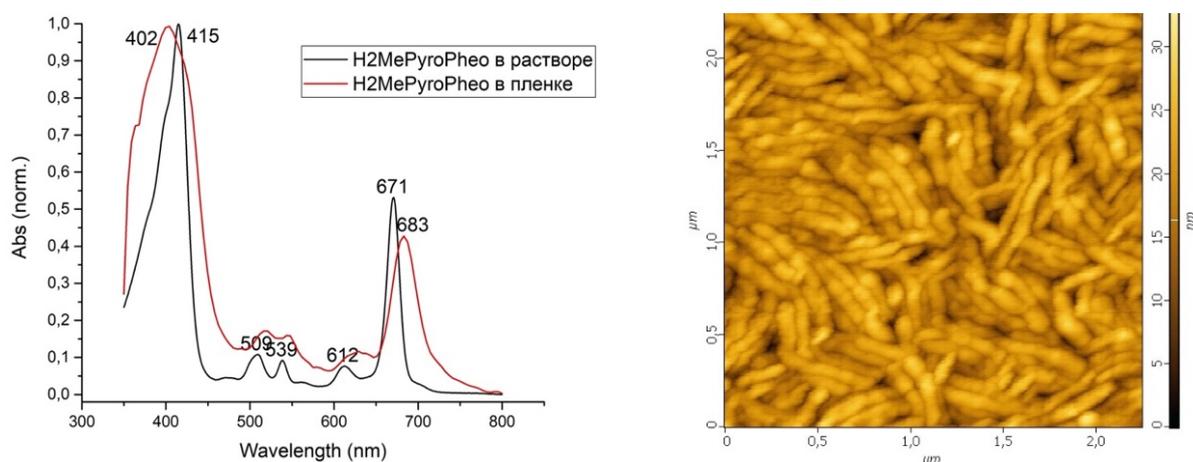


Рис. 1 – Электронные спектры поглощения H₂MePyroPheo в растворе и в твердом слое (слева) и AFM фотография поверхности слоя Cu-Etio-III (справа)

1. Koifman O.I., Stuzhin P.A., Travkin V.V., Pakhomov G.L. *RSC Adv.*, **2021**, *11*, 15131-15152.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант №20-13-00285).

САМОСБОРКА ГИБРИДНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ ТЕРАНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ

Садыкова Э.З.¹, Бычкова А.В.¹, Горобец М.Г.¹, Лопухова М.В.¹, Абдуллина М.И.¹
Якунина М.Н.², Хачатрян Д.С.³

¹*Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля Российской академии наук,
Москва, Россия*

119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4.

²*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина,
Москва, Россия*

115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

³*Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» — ИРЕА,
Москва, Россия*

107076, г. Москва, ул. Богородский Вал, д. 3.

sadykova.leonora@gmail.com

На сегодняшний день широко исследуются возможности синтеза многокомпонентных гибридных систем на основе магнитных наночастиц (МНЧ) для терапии и диагностики злокачественных новообразований [1]. Использование молекул белков позволяет применять методы “зеленой” химии к модификации поверхности [2]. В работе представлены результаты синтеза гибридных систем, в состав которых входят наночастицы оксидов железа и сывороточный альбумин, связывание которых происходит за счет свободнорадикальной модификации альбумина на поверхности МНЧ в результате протекания реакции Фентона [3]. Впервые с поверхностью таких частиц производится связывание фолиевой кислоты, рецепторы к остаткам которой экспрессируются несколькими видами опухолей – рака яичников, поджелудочной железы, меланомы и др. Были получены стабильные золи гибридных систем, представляющих собой МНЧ, покрытые устойчивым покрытием из человеческого сывороточного альбумина (ЧСА), связанного с модифицированной фолиевой кислотой (мФК). Планируется осуществить местное и системное введение полученных гибридных систем в опухоли (на примере меланомы) животных.

Для исследований были использованы МНЧ магнетита (Fe_3O_4), синтезированные методом химического соосаждения из растворов солей железа. Для формирования устойчивого покрытия из сывороточного альбумина использовали ЧСА (A1653, Sigma-Aldrich, USA), пероксид водорода (H1009, Sigma-Aldrich, USA). Фолиевая кислота для связывания с поверхностью гибридных систем была предоставлена НИЦ «Курчатовский институт» — ИРЕА. Концентрацию ЧСА, мФК и МНЧ, агрегирование частиц в растворе оценивали методом спектрофотометрии УФ/видимой области на спектрофотометре SPECTROstar Nano (BMG Labtech, Germany).

1. Nosrati H., Baghdadchi Y., Abbasi R., Barsbay M., Ghaffarlou M., Abhari F. *Journal of Materials Chemistry B*, **2021**, 22, 4415-4598.

2. Han Luo, Jianyong Sheng, LinLin Shi, Xiaoyu Yang, Jitang Chen, Tianhao Peng, Qibing Zhou, Jiangling Wan, Xiangliang Yang. *Chemical Engineering Journal*, **2021**, 404, 126362.

3. Розенфельд М. А., Бычкова А. В. и др. «Способ получения белковых покрытий на поверхности твердых тел, содержащих ионы металлов переменной валентности», патент РФ на изобретение № 2484178 от 10.06.2013.

ТЕРМО- И рН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ ПОЛИАКРИЛАМИДОВ В РАЗБАВЛЕННЫХ РАСТВОРАХ

Симонова М.А.¹, Каморин Д.М.², Филиппов А.П.¹, Казанцев О.А.²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Санкт-Петербург, 199004, Большой проспект Васильевского острова, д.31

²³Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева
Нижний Новгород, 603950, ул. Минина, 24,

Класс аминосодержащих акриламидов имеет ряд важных преимуществ по сравнению с другими классами водорастворимых "умных" полимеров, такие как высокая гидролитическая устойчивость, возможность варьирования заместителя и, соответственно, гидрофильно-гидрофобных свойств полимеров в широких пределах при сохранении реакционной способности винильной группы, возможность синтеза (со)полимеров в контролируемом режиме. широкий круг возможных сомономеров, низкая токсичность, а наличие аминной группы, способной к ионизации, прогнозируемо придает полимерам рН-чувствительные свойства.

Цель работы определение молекулярно-гидродинамических характеристик, полимеров, температур фазового перехода в их растворах при изменении структуры полимера, концентрации раствора, рН среды.

Исследования проводились методами статического, динамического рассеяния света, вискозиметрии и турбидиметрии в широком интервале концентрации и температур (от 15 до 75° С).

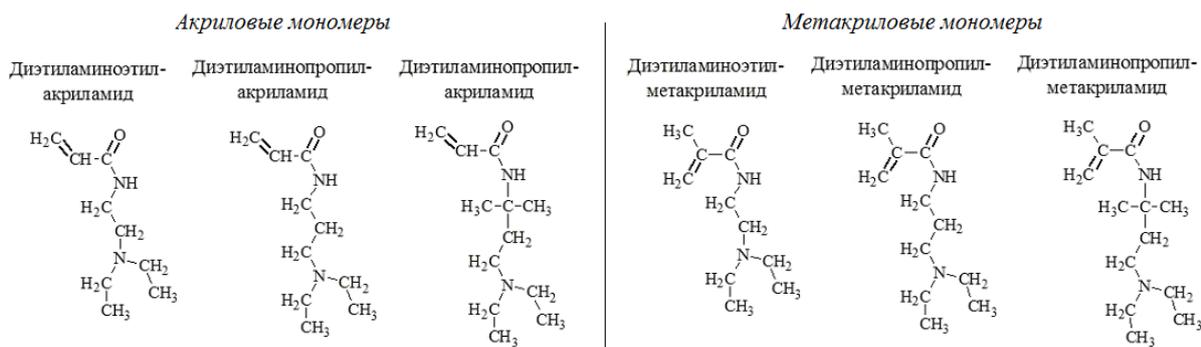


Рис.1 Химическая структура мономеров исследованных объектов.

Замещенные полиакриламиды проявляют термочувствительность в зависимости от структуры мономерного звена либо в кислой, либо в щелочной среде. Температуры фазового расслоения увеличиваются с разбавлением растворов. При комнатной температуре в растворах существуют макромолекулы и крупные агрегаты, причем весовая доля агрегатов невысока. С уменьшением концентрации и рН раствора температуры фазового расслоения T1* и T2* увеличиваются. При переходе от буферных растворов к физиологическому раствору T1* и T2* снижаются на десятки градусов.

ДНК ТЕСТ-СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ МАКРОПОРИСТЫХ ПОЛИМЕРНЫХ СЛОЕВ ДЛЯ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЭКСПРЕСС ДИАГНОСТИКИ ГЕННЫХ МУТАЦИЙ

Синицына Е.С.¹, Александрова Н.А.², Коржикова-Влах Е.Г.¹, Тенникова Т.Б.²

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

²*Санкт-Петербургский Государственный университет, институт химии СПбГУ,
198504, Санкт-Петербург, Университетский пр. 26
kat_sinitsyna@mail.ru*

Технология микрочипов используется в медицине уже более чем 20 лет, успешно применяется, как для решения практических задач, так и для генетических исследований. Использование данного метода позволяет проводить генетические и диагностические исследования с высокой точностью. Важнейшим преимуществом данного метода над традиционными методами молекулярной биологии, является возможность минимизации формата исследования и сведением объема реакции к наношкале. Интерес к данному методу обусловлен возможностью одновременного параллельного детектирования нескольких анализируемых объектов. Создание тест-систем с низкой плотностью лиганда для решения конкретных диагностических задач, позволяющих проводить экспресс анализ, является необходимой составляющей для эффективной медицинской практики.

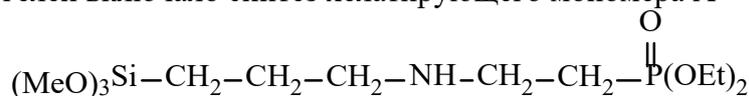
Целью представляемого исследования является разработка ДНК биочипов на основе макропористых полимерных слоев с иммобилизованными на поверхности маркерными лигандами для определения изменений в следующих генах: аминопептидазы 2 эндоплазматического ретикулума (ERAP2) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF40), связанных с риском возникновения гестоза у беременных женщин. На поверхности стеклянных пластин методом кислотного гидролиза были сконструированы ячейки и проведена реакция модификации - 3-(триметоксисилил)пропилметакрилатом. Методом свободно-радикальной фотоиницируемой полимеризации получали слои на основе сополимера глицидилметакрилата с этиленгликольдиметакрилатом в сконструированных ячейках, для создания макропористой структуры в реакционную смесь вводили порообразующие вещества: циклогексанол и додеканол. Соотношение мономеров и порообразующих агентов соответствовало 40 : 60 объемных %. В качестве инициатора использовали 2-гидрокси-2-метилпропиофенон, время реакции полимеризации составило 20 минут, выход полимерного продукта - 95 %. На поверхности макропористых метакрилатных слоев в спот формате проводили иммобилизацию маркерных олигонуклеотидных зондов для генов: аминопептидазы 2 эндоплазматического ретикулума (ERAP2) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF40). Варьировали длину олигонуклеотидных цепей (от 16 до 25 нуклеотидов) и G/C состав. Исследовали влияние последовательности оснований в зондах на эффективность комплексообразования с анализируемыми объектами для генов: ERAP2 и VEGF40. Проводили оценку способности к молекулярному распознаванию на границе раздела фаз в спот формате и определения величин относительной интенсивности сигнала, соотношений сигнал/шум, а также коэффициентов вариации.

ГЕТЕРОГЕННЫЕ КАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННЫХ SiO₂ АЭРОГЕЛЕЙ

Сипягина Н.А., Лермонтов С.А., Малкова А.Н.

*Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
Черноголовка, Россия
142432, Россия, г. Черноголовка, Северный пр., д. 1.
sipyagina.nataliya@gmail.com*

Аэрогели – это твердые мезопористые материалы, представляющие большой интерес для использования в качестве гетерогенных катализаторов или носителей для катализаторов благодаря наличию таких характеристик, как высокая пористость и высокая удельная площадь поверхности [1-4]. В данной работе получены фосфонат-замещенные аминопропильные SiO₂ аэрогели, содержащие комплекс палладия. Получение аэрогелей включало синтез хелатирующего мономера А



А

синтез комплекса, содержащие ион палладия, гидролиз комплекса с образованием гелей, а затем аэрогелей (схема 1).

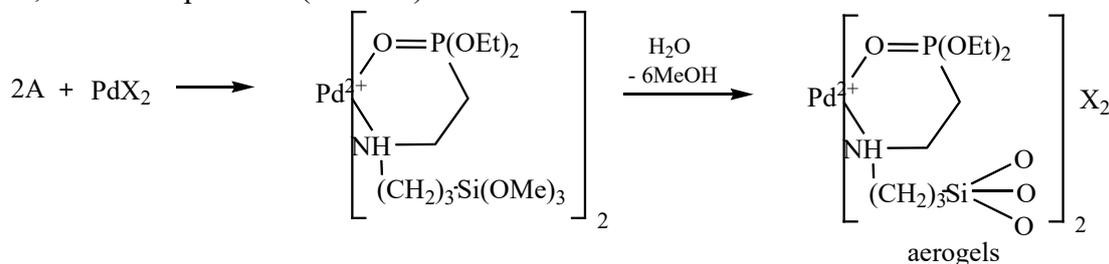


Схема 1

Аэрогели были получены методом сверхкритической сушки в CO₂, после чего образцы обработаны водородом при 120 °С, в результате происходило восстановление Pd²⁺ до Pd⁰. Применение такого подхода при получении аэрогелей, допированных палладием, позволило добиться равномерного распределения катализатора в образце. На основании данных рентгенографии и сканирующей электронной микроскопии мы сделали вывод, что восстановленный палладий не образует крупных частиц.

В работе исследована каталитическая активность образцов аэрогелей, содержащих металлический Pd. Показано, что аэрогели, содержащие палладий, обладали высокой каталитической активностью в реакции гидрирования связей C=C, но не восстанавливали ароматические углеводороды в этих условиях.

1. Dorcheh A.S., Abbasi, M.H. *J. Mater. Process. Technol.*, **2008**, 199, 10–26.
2. Akimov Y. *Instruments Exp. Tech.*, **2003**, 46, 287–299.
3. Ameen K.B., Rajasekar K., Rajasekharan, T. *Catal. Letters*, **2007**, 119, 289–295.
4. Deerattrakul V., Puengampholsrisook P., Limphirat W., Kongkachuchay P. *Catal. Today*, 2018, 314, 154–163.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 19-73-20125.

НОВЫЕ БИОКАТАЛИЗАТОРЫ НА ОСНОВЕ ПАПАИНА И ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИТОЗАНА

Сорокин А.В.^{1,2}, Ольшанникова С.С.¹, Малыхина Н.В.¹, Редько Ю.А.¹, Листишенкова Е.А.¹, Холявка М.Г.¹, Лавлинская М.С.^{1,2}, Панкова С.М.^{1,3}, Королева В.А.^{1,3}, Артюхов В.Г.¹

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

² Воронежский государственный университет инженерных технологий
394036, Россия, г. Воронеж, Проспект Революции, д. 19

³ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,
394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

andrew.v.sorokin@gmail.com

Использование высокомолекулярных полимерных носителей для иммобилизации ферментов позволяет регулировать свойства последних, например, повышать стабильность энзимов и создавать каталитические системы для многократного использования. Для носителей ферментов, применяемых в пищевых, косметических или биомедицинских технологиях, предъявляется ряд требований, среди которых особое место занимают низкая токсичность и доступность. Наиболее полно этим характеристикам отвечают природные и модифицированные полисахариды. В связи с этим целью настоящей работы является создание нового биокатализатора на основе цистеиновой протеазы папаина (КФ 3.4.22.2) и водорастворимых производных хитозана – карбоксиметилхитозана (КМХ) и *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана (ГПХ).

Ферментные препараты получали путем адсорбционной иммобилизации папаина на КМХ и ГПХ с молекулярными массами 200, 350 и 600 кДа. Содержание белка в ферментных препаратах определяли методом Лоури, а для оценки протеолитической активности был использован субстрат азоказеин.

Анализ содержания белка в ферментных препаратах показал, что наибольшее количество папаина (в мг на г носителя) сорбируется на КМХ, однако при этом фермент, вероятно, находится в каталитически невыгодной конформации, что отрицательно сказывается на его протеолитической активности, которая снижается до 9-6 % по сравнению с нативным энзимом. В случае же иммобилизации папаина на ГПХ сохраняется до 84 % активности фермента. Наибольшую удельную активность показали образцы, адсорбированные на матрице *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозана с молекулярной массой 600 кДа, в то время как наибольшее количества белка сорбируется на полимере с молекулярной массой 350 кДа.

Таким образом, установлено, что папаин, иммобилизованный на *N*-(2-гидрокси)пропил-3-триметиламмоний хитозане, может выступать в качестве эффективного биокатализатора.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 21-74-20053

СИНТЕЗ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ОСНОВАНИЙ ШИФФА НА ОСНОВЕ (ТИА)КАЛИКСАРЕНОВОЙ ПЛАТФОРМЫ И ИХ КОМПЛЕКСЫ С d,f-КАТИОНАМИ В РАСТВОРЕ И КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ ФАЗЕ

Стрельникова Ю.В.^{1,2}, Агарков А.С.^{1,2}, Князева М.В.^{1,2}, Овсянников А.С.^{1,2},
Исламов Д.Р.^{1,2}, Соловьева С.Е.^{1,2}, Антипин И.С.^{1,2}

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский
научный центр РАН, Казань, Россия

420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.

²Казанский федеральный университет, Казань, Россия

420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18

Актуальной проблемой в супрамолекулярной химии является установление закономерностей формирования кристаллических структур с практическими полезными свойствами. Применение макроциклических соединений имеет ряд серьезных преимуществ по сравнению с традиционными лигандами при конструировании различных рецепторных структур, на основе которых и создаются функциональные материалы: 1) возможность введения нескольких полидентантных рецепторных фрагментов в одну молекулу и их пространственная предорганизация, 2) эффективное применение подходов молекулярной тектоники для направленного дизайна супрамолекулярных структур в кристаллической фазе, 3) практически неограниченные возможности в их декорировании различными функциональными группами [1,2].

Настоящая работа посвящена синтезу и характеристике полидентантных оснований Шиффа саленового типа и синтезу металлокомплексов на их основе, обладающими потенциально магнитными и люминесцентными свойствами. Также в результате выполнения работы была установлена структура железного (III) комплекса на основе макроцикла, содержащего саленовый координирующий фрагмент.

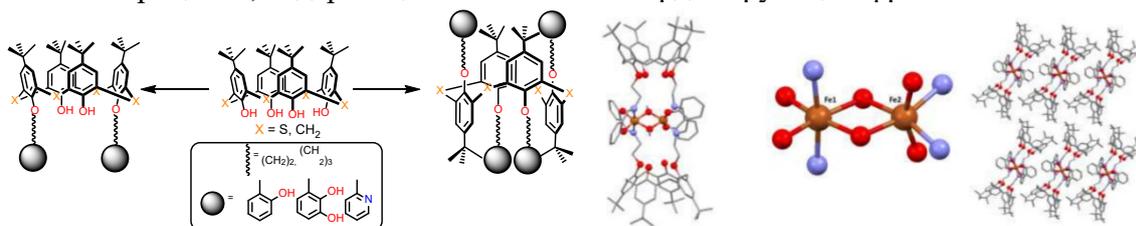


Рисунок 1. Стратегия синтеза целевых производных (тия)каликс[4]арена и полученный биядерный комплекс а) кристаллическая структура, б) координационное окружение катионов, в) кристаллическая упаковка

1. A. Ovsyannikov, S. Solovieva, I. Antipin, S. Ferlay *Coord. Chem. Rev.* 2017, 352, 151–186;
2. A.S. Ovsyannikov, S. Ferlay, E.F. Chernova, S.E. Solovieva, I.S. Antipin, M.W. Hosseini *Macroheterocycles* 2017, 10, 410-420.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект 19-03-00519.

НОВЫЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ НАНОКОНТЕЙНЕРЫ НА ОСНОВЕ АМФИФИЛЬНЫХ N-ОЛИГОЭТИЛЕНГЛИКОЛЬИМИДАЗОЛ-ПРОИЗВОДНЫХ КАЛИКС[4]АРЕНА

Султанова Э.Д.¹, Очереднюк Е.А.¹, Миронова Д.А., Бурилов В.А.¹, Антипин И.С.¹

¹Химический институт им. А.М. Бутлерова, КФУ, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Лобачевского, д. 1/29.
elsultanova123@gmail.com

В настоящее время одним из актуальных направлений исследования ученых, работающих в области супрамолекулярной химии и медицины, является создание эффективных систем для доставки лекарств с их контролируемым высвобождением в пораженную область. Развитие данного направления значительно повысит уровень существующей медицины, поскольку традиционные системы доставки лекарств зачастую вызывают множество побочных эффектов, которые в основном связаны с их неспецифическим биораспределением и неконтролируемым высвобождением препаратов.

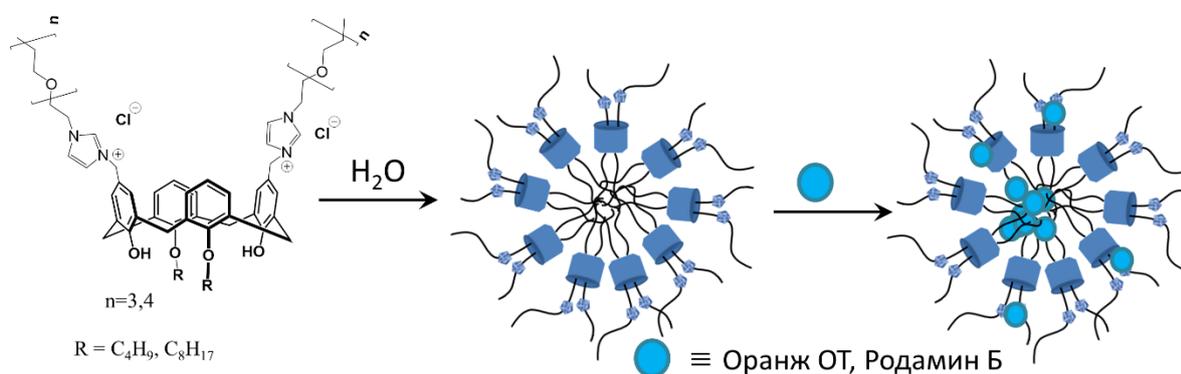


Рис.1 Агрегация и связывание красителя макроциклом

В нашей научной группе были получены амфифильные каликс[4]арены содержащие N-олигоэтиленгликольимидазольные фрагменты по верхнему ободу (Рис. 1). Изучены амфифильные характеристики данного ряда макроциклов (ККА, размеры, дзета-потенциал). Исследована солюбилизующая емкость макроциклов по отношению к двум типам красителя: гидрофильного Родамина Б и гидрофобного Оранж ОТ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 21-73-00100.

ПОЛУЧЕНИЕ НАНОРАЗМЕРНОГО ФУКОИДАНА УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ОБРАБОТКОЙ

Супрунчук В.Е.

*Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1а.
vsuprunchuk@ncfu.ru*

Среди биополимеров морского происхождения большой интерес представляют фукоиданы. Фукоидан – разветвленный сульфатированный гетерополисахарид, выделяемый из бурых водорослей, также он содержится в тканях морских ежей и морского огурца [1]. Фукоидан обладает противораковой [2], антитромботической [3], антикоагулянтной [4], антиоксидантной [5], противовирусной [6] активностью и другими фармакологически важными свойствами. Однако природный фукоидан как правило имеет высокий молекулярный вес, соответственно, большой размер молекул, что ограничивает его применение в разработке адресных систем доставки. В существующих методах снижения размера макромолекул (химический, ферментативный гидролиз) стоит вопрос о способах очистки конечного продукта. В тоже время ультразвуковая обработка не требует применения токсичных растворителей.

В ходе работы было установлено, что в результате обработки раствора фукоидана ультразвуком с частотой 20 кГц интенсивностью 133 Вт/см² наблюдается снижение размера частиц фракций фукоидана, что свидетельствует о эффективности действия ультразвука как деградирующего фактора. После 40 минут обработки раствора фукоидана гидродинамический диаметр частиц снизился от первоначального более 10 мкм до 86±33 нм. При использовании в среде обработки ПАВ, в качестве которых выступали додецилсульфат натрия и ПЭГ-400, позволило получить частицы со средним размером 118±7 и 119±14 нм соответственно уже через 20 мин ультразвукового воздействия.

Таким образом, ультразвуковая деградация является эффективным и быстрым способом получения наноразмерной фракции фукоидана, применимого в разработке лекарственных препаратов. Ультразвуковая обработка фукоидана является экологически чистым, дешевым и эффективным методом.

1. Wang Y., Xing M., Cao Q., Ji A., Liang H., Song S. *Mar. Drugs*, **2019**, *17*, 183.
2. Jin J. O., Chauhan P. S., Arukha A. P., Chavda V., Dubey A., Yadav D. *Mar. Drugs* **2021**, *19*, 1–17.
3. Cui K., Tai W., Shan X., Hao J., Li G., Yu G. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2018**, *120*, 1817–22.
4. Colliec S., Fischer A. M., Tapon-Brethaudiere J., Boisson C., Durand P., Jozefonvicz J. *Thromb. Res.*, **1991**, *64*, 143–54.
5. Wang S., Huang C., Chen C., Chang C., Huang C., Dong C., Chang J. *ACS omega*, **2020**, *5*, 32447–55.
6. Wang W., Wu J., Zhang X., Hao C., Zhao X., Jiao G., Shan X., Tai W., Yu G. *Sci. Rep.*, **2017**, *7*, 1–14.

Работа выполнена при поддержке стипендии Президента РФ молодым ученым и аспирантам № СП-1758.2021.4 «Разработка нанобиокомпозитного носителя ТАП для таргетной высокоэффективной тромболитической терапии»

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КУКУРБИТУРИЛА[5]

Тарихов Ф.Ф.^{1,2}, Гусяков А.Н.², Новолоков К.Ю.²

¹ Назарбаев университет, Нур-Султан, Казахстан
010000, Казахстан, г. Нур-Султан, пр. Кабанбай батыра, д. 53.

² Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск,
Россия
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 36.
bakibaev@mail.ru

Кукурбитурилы СВ[n] являются эффективными молекулами-хозяевами в молекулярном распознавании и имеют особенно высокое сродство к положительно заряженным или катионным соединениям. Высокие константы ассоциации с положительно заряженными молекулами приписываются карбонильным группам, которые выстилают каждый конец полости и могут взаимодействовать с катионами аналогично краун-эфирам. Взаимодействие с гостем также значительно влияет на свойства кукурбитурилов. Кавитанд образует положительно заряженное соединение включения с ионом калия или ионом гидрония, соответственно, имеют гораздо большую растворимость, чем нейтральная молекула. Кукурбитурилы также могут выступать в качестве супрамолекулярных катализаторов.

Синтез семейства кукурбитурилов СВ[n] и выделение СВ[5] из смеси осуществлен по методу, указанному в статье[1]. Необходимость системного изучения свойств СВ[5] обусловлена тем что, он является родоначальником семейства кукурбитурилов, может связывать множество мелких гостей внутри полости или снаружи через карбонильные звенья с образованием комплексов [2].

Для идентификации кукурбитурила СВ[5] и исследования его свойств в работе использованы следующие методы:

- ИК-спектроскопия;
- ЯМР-спектроскопия;
- ТГА и ДСК – методы;
- CHNS – элементный анализ;
- Сканирующий электронный микроскоп (СЭМ);
- RAMAN (SERS) – спектроскопия.

В работе обсуждаются полученные результаты, которые позволяют надежно идентифицировать СВ[5] и привести его важнейшие физико-химические характеристики.

Хотя небольшие размеры полости СВ[5] по сравнению с более крупными гомологами ограничивают его применение при инкапсуляции молекул-гостей, однако детальное изучение физико-химических свойств приближает нас к пониманию процессов образования кукурбитурилов и супрамолекулярных систем на их основе.

1. Cucurbit[n]urils (n = 5 to 8): A Comprehensive Solid State Study, David Bardelang, Konstantin A., Cryst. Growth Des. 2011, 11, 12, 5598–5614.
2. H-J. Buschmann, E. Cleve, K. Jansen, A. Wego, E. Schollmeyer (2001), “Complex Formation between Cucurbit[n]urils and Alkali, Alkaline Earth and Ammonium Ions in Aqueous Solution”. J. Inclusion Phenom. Macrosc. Chem., 40: 117-120.

КАЛИКС[4]АРЕНЫ, ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПО НИЖНЕМУ ОБОДУ 1,3-ДИКЕТОГРУППАМИ, КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ Eu^{3+} ЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ

Татарина А. Е.¹, Гимазетдинова Г. Ш.^{1,2}, Судакова С. Н.², Сякаев В. В.²,
Лапаев Д. В.³, Вацура И. М.⁴, Подъячев С. Н.², Ковалев В. В.⁴

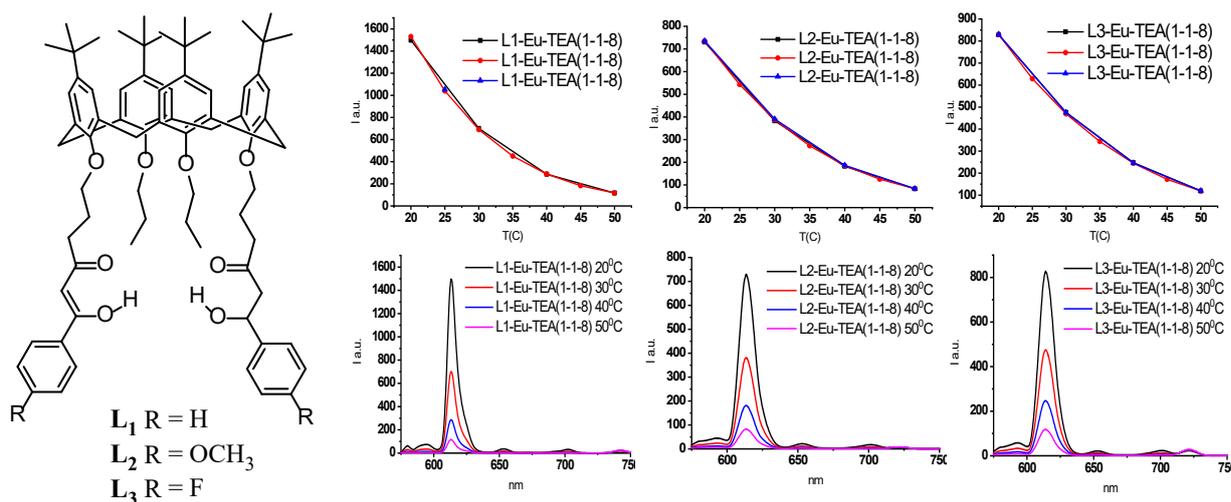
¹ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», 420015, Казань ул. К.Маркса, 68, Россия

²ИОФХ им. А.Е Арбузова, ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Казань, ул. Арбузова, 8, Россия

³Казанский физико-технический институт имени Е. К. Завойского, ФИЦ КазНЦ РАН

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 1, Россия

1,3-Дикетоны и продукты, получаемые на их основе, находят практическое применение в промышленности и медицине. 1,3-Дикетоны являются ключевыми реагентами для получения широкого ряда органических, в том числе лекарственных веществ. Одним из наиболее практически важных свойств 1,3-дикетонов является их способность к образованию хелатных комплексов различного строения со многими ионами металлов. Это свойство обуславливает их применение в координационной и супромолекулярной химии. Известно, что интенсивность люминесценции и время жизни в возбужденном состоянии лантанидных комплексов часто зависят от температуры. Особый интерес вызывают комплексы ионов лантанидов, которые проявляют температурную зависимость в диапазоне физиологических температур и могут быть использованы в качестве материала для люминесцентных термометров для измерения температур в биообъектах.



Нами была изучена температурная зависимость интенсивности Eu^{3+} люминесценции для комплексов с лигандами **1-3** в щелочных условиях в растворах ДМФА. Показано, что лиганды **1-3** являются эффективными сенсбилизаторами европиевой люминесценции, проявляющей высокую температурную чувствительность в диапазоне физиологических температур.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 21-13-00115)

ДИНАМИЧЕСКИЕ ПОВЕРХНОСТНЫЕ СВОЙСТВА ЛЕНГМЮРОВСКИХ ПЛЕНОК ФУЛЛЕРЕНА C₆₀ И ЕГО СМЕСЕЙ С АМФИФИЛЬНЫМИ ПОЛИМЕРАМИ

Носков Б.А.¹, Тимошен К.А.¹, Быков А.Г.¹

¹Санкт-Петербургский Государственный Университет
198504, Санкт-Петербург, Университетский пр., 26
borisanno@mail.ru

Применение дилатационной поверхностной реологии и оптической микроскопии в сочетании с более традиционными методами поверхностной тензиометрии, эллипсометрии и атомно-силовой микроскопии показывает, что свойства смешанных слоев фуллерена C₆₀ с поли (винилпирролидоном) (PVP) и поли (N-изопропилакриламидом) (PNIPAM) определяются полимером при низких поверхностных давлениях (ниже максимального значения для чистого монослоя полимера) и фуллереном при более высоких поверхностных давлениях. В частности, зависимости динамической поверхностной упругости от поверхностного давления для смешанных слоев имеют два локальных максимума, соответствующих полимеру и фуллерену. Эти результаты показывают, что слой состоит из двух отдельных фаз при низких поверхностных давлениях ниже характеристического значения смещения полимера от границы раздела. Хотя коллапс слоев фуллерена начинается при поверхностном давлении намного меньше 70 мН/м, некоторые участки слоев выдерживают поверхностное давление до этого значения. Высокая стабильность нанесенного слоя фуллерена и его сильная адгезия к воде могут быть объяснены гидроксильрованием молекул фуллерена там, где они контактируют с водой. Аналогичное объяснение высокой стабильности агрегатов фуллерена в объемной воде было предложено ранее. Слой фуллерена неоднороден и состоит в основном из поверхностных агрегатов размером примерно 40–60 нм в плоскости X-Y. Локальное сворачивание слоя этих агрегатов при высоких поверхностных давлениях (> 30 мН / м) приводит к полосчатым структурам, которые типичны для коллапса монослоев наночастиц.

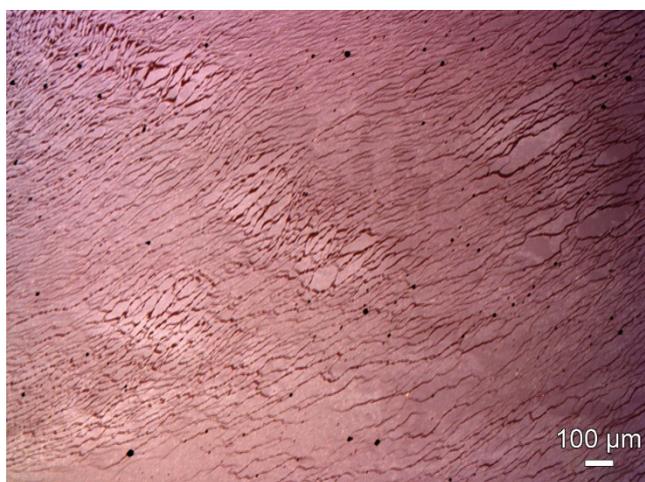


Рис.1. Микрофотография нанесенной пленки фуллерена C₆₀.

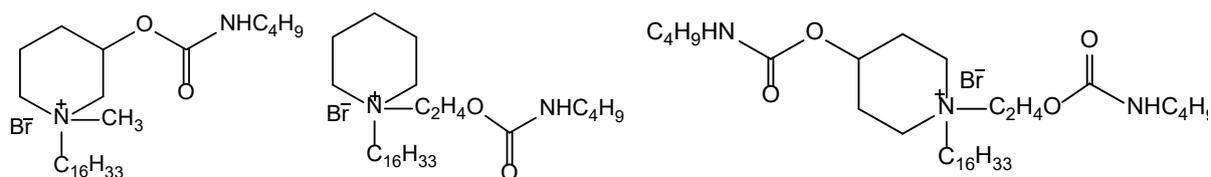
ПИПЕРИДИНИЕВЫЕ ПАВ С КАРБАМАТНЫМ ФРАГМЕНТОМ: АГРЕГАЦИЯ, СОЛЮБИЛИЗАЦИЯ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

Тырышкина А.А., Кушназарова Р.А., Кузнецов Д.М., Амерханова С.К.,
Волошина А.Д., Миргородская А.Б., Захарова Л.Я.

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский
научный центр РАН, Казань, Россия
420088, Россия, г. Казань, ул. Академика Арбузова, дом 8
ane4ka1567@mail.ru*

Области применения поверхностно-активных веществ (ПАВ) на сегодняшний день непрерывно расширяются и совершенствуются, что, в свою очередь, приводит к формулированию новых требований к их свойствам, которые можно варьировать, изменяя структуру как гидрофобной, так и гидрофильной части молекулы. Особого внимания заслуживают катионные ПАВ, которые успешно используются в качестве антимикробных агентов, супрамолекулярных катализаторов, переносчиков лекарственных средств, благодаря сродству их головных групп к отрицательно заряженным поверхностям и высокому солюбилизационному действию. Функционализация молекул ПАВ за счет введения различных заместителей в головную группу позволяет тонко регулировать их свойства, подключая дополнительные механизмы самосборки, изменяя пороги агрегации, модифицируя заряд, размер и морфологию агрегатов, позволяя создавать новые эффективные и безопасные композиции для практического приложения.

В настоящей работе были синтезированы новые пиперидиниевые катионные ПАВ, содержащие один или два карбаматных фрагмента:



Проведено систематическое исследование этих соединений, позволяющее охарактеризовать их агрегационное поведение в водных растворах: критическая концентрация мицеллообразования (ККМ), числа агрегации, заряд и размер частиц, рассчитаны адсорбционные и термодинамические параметры. Показано, что присутствие карбаматного фрагмента приводит к снижению ККМ по сравнению с незамещенными аналогами в 2-3 раза. Спектрофотометрическим методом получены количественные данные, характеризующие солюбилизационную емкость растворов исследуемых ПАВ в отношении гидрофобного красителя Оранжевый OT и противогельминтных лекарственных средств альбендазол и празиквантел. Установлено, что они проявляют высокое солюбилизационное действие, позволяющее на порядок увеличить растворимость этих веществ в водных растворах. Оценка взаимодействия амфифилов с биологическими объектами показала, что все соединения проявили выраженное антимикробное действие в отношении бактерий и грибов. При этом наблюдается не только ингибирующий эффект, но и «цидность», сопоставимая с действием лекарственных стандартов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-30012).

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СТРУКТУРЫ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСОВ ГЕРМАНИЯ С 2,3-ДИГИДРОКСИНАФТАЛИНОМ И N,N-БИДЕНТАТНЫМИ ЛИГАНДАМИ

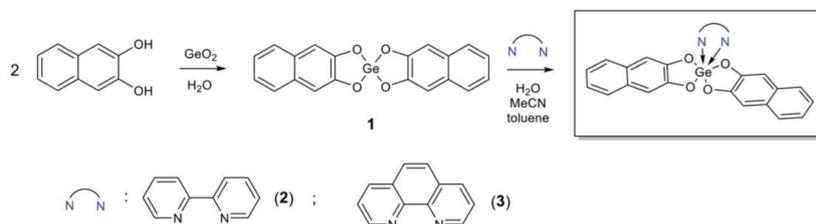
Шангин П.Г.¹, Крылова И.В.¹, Лалов А.В.¹, Акыева А.Я.¹, Саверина Е.А.¹, Буикин П.А.², Корлюков А.А.², Старикова А.А.³, Николаевская Е.Н.¹, Егоров М.П.¹, Сыроешкин М.А.¹.

¹Институт органической химии Российской академии наук им. Н.Д.Зелинского, Россия, 119991, г. Москва, Ленинский просп., д. 47.

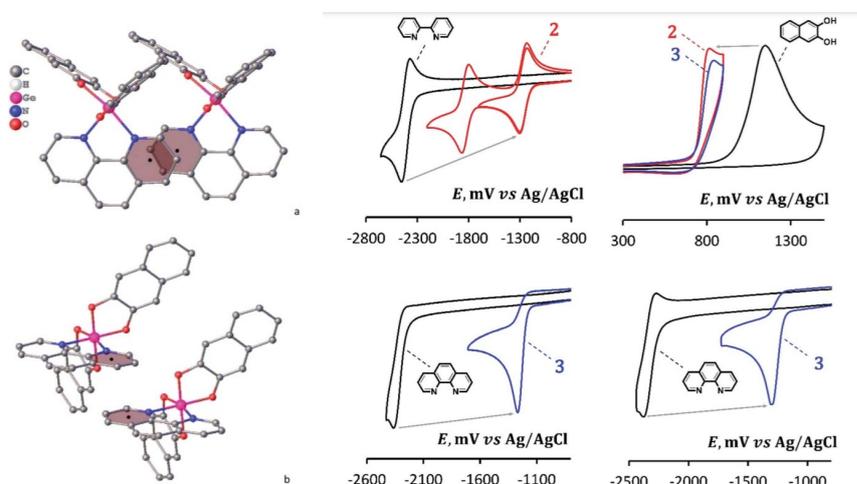
²Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова, Россия, 119991, г. Москва, ул.Вавилова., д. 28.

³Институт физической и органической химии, Южный федеральный университет, Россия, 344090, Ростов-на-Дону, просп. Стачки, 194/2

Использование редокс-активных лигандов является эффективным способом воздействия на электрохимические и фотохимические свойства элементоорганических соединений и регулирования их активности в различных химических реакциях. Нами было проведено исследование производных германия с 2,3-дигидроксинафталином и бидентатными N-лигандами: бипиридином и фенантролином, в которых под действием атома германия происходят значительное изменение редокс-активности N-лигандов.



Комплекс с фенантролином был описан с использованием рентгеноструктурного анализа, показавшего наличие супрамолекулярной структуры в виде стеклинга молекул за счет образования связей между ароматическими фрагментами.



Строение соединений было подтверждено методами ЯМР (¹H, ¹³C), электрохимическая активность изучена методом цикловольтамперометрии, изменение редокс-потенциала восстановления предсказано квантовохимическими расчетами, подтверждено УФ-спектрометрией и коррелирует с электрохимической активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 20-73-10234

ПРИМЕНЕНИЕ ИМПУЛЬСНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ CARR-PURCELL-MEIBOOM-GILL ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ПОДВИЖНОСТИ КОМПЛЕКСА ПИЛЛАР[5]АРЕНА С ТИОКТОВОЙ КИСЛОТОЙ

Шарипова Л.В., Хайрутдинов Б.И., Зуев Ю.Ф.

Казанский институт биофизики и биохимии ФИЦ КазНЦ РАН

Разработка принципов конструирования новых полифункциональных рецепторов, способных к молекулярному распознаванию биологически значимых субстратов является одним из быстро развивающихся направлений супрамолекулярной химии. В качестве объекта исследования выбран новый класс макроциклических соединений - пиллар[5]арен, особенностью которого являются уникальные соединения, обладающие высокой симметричностью, жёстким каркасом, планарной хиральностью, способные образовывать комплексы «хозяин-гость».

Целью работы является изучение внутримолекулярной подвижности водного раствора декааммониевой соли 4,8,14,18,23,26,28,31,32,35-дека(карбоксиметокси)-пиллар[5]арена (далее пиллар[5]арена 1), инкапсуляция в полость пиллар[5]арена 1 тиоктовой кислоты, регулирующей аэробные процессы энергообразования в клетке.

В рамках данной работы изучен методами ЯМР спектроскопии комплекс пиллар[5]арена 1 с тиоктовой кислотой. Используя:

- последовательность импульсов CPMG (Carr-Purcell-Meiboom-Gill), позволяющей определить константу скорости химического обмена, была охарактеризована подвижность протонов гуанидинового фрагмента пиллар[5]арена 1 в комплексе с тиоктовой кислотой;

- температурную зависимость константы скорости химического обмена определены термодинамические параметры конформационного обмена протонов гуанидинового фрагмента пиллар[5]арена 1.

ДЕНДРИМЕРЫ ПЕРВОЙ ГЕНЕРАЦИИ НА ПЛАТФОРМЕ ТИАКАЛИКС[4]АРЕНА: СИНТЕЗ И СВЯЗЫВАНИЕ С ДНК

Шиабиев И.Э., Падня П.Л., Мостовая О.А., Стойков И.И.

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, 420111, г. Казань, ул. Кремлёвская 29/1
shiabiev.ig@yandex.ru

Значение ДНК в современной супрамолекулярной и медицинской химии трудно переоценить. Спектр её применения чрезвычайно широк: от катализа до генной инженерии. Одновременно с этим необходимо получать соединения, способные эффективно связываться с ДНК. Используется как возможность связывания с ДНК, сопровождающееся нарушением структуры биополимера и снижением транскрипции (для лечения онкологических заболеваний), так и возможность связывания ДНК с целью её компактизации (для доставки генетического материала в клетку) [1]. Так, комплексы нуклеиновых кислот с положительно заряженными молекулами активно используются при разработке ДНК-вакцин и препаратов на основе ДНК для лечения ряда заболеваний [2]. Широкое применение ДНК актуализирует и направление исследований, посвящённое разработке систем хранения ДНК. К методам хранения ДНК относят заморозку, на сегодняшний день являющуюся основным методом, и химическую инкапсуляцию, интенсивно развивающуюся в последние годы. Очевидно, что структура ДНК может сохраняться наиболее близко к нативной при связывании за счёт электростатических взаимодействий, поэтому для хранения ДНК — это наиболее удобный метод.

Дендримеры, представляя собой молекулы с высокой плотностью положительных зарядов на поверхности, образуют комплексы с ДНК (дендриплексы), а их способность при варьировании рН вызывать осмотическое набухание и разрыв эндосомальной мембраны несомненно важна для осуществления трансфекции генетического материала [3]. В качестве ядер дендримеров для связывания ДНК перспективно использовать макроциклические соединения. Среди макроциклов особое внимание необходимо уделить тиакаликсарену, выгодно отличающемуся лёгкостью функционализации и получения разнообразных стереоизомерных форм, что позволит фиксировать связывающие группы в пространстве, обеспечивая высокую избирательность в связывании биомолекул.

В настоящей работе разработан удобный метод получения дендримеров первой генерации с тиакаликс[4]ареновым ядром конфигурациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат*. Взаимодействие полученных соединений с ДНК из молок лосося привело к образованию ассоциатов размером до 200 нм, что было установлено методами УФ спектроскопии, ДРС и ПЭМ. Полученный дендример на платформе тиакаликсарена в конфигурации *конус* стабилизировал ДНК и препятствовал её деградации.

1. Rodriguez-Gascon A., Pozo-Rodriguez A., Solinís M.A. *Int. Journ. of Nanomedicine*, **2014**, *9*, 1833.
2. Portugal J., Barcelo F. *Curr. Med. Chem.*, **2016**, *23*, 4108-4134.
3. Palmerston-Mendes L., Pan J., Torchilin V.P. *Molecules*, **2017**, *22*, 1401.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ №21-73-20067.

ДИАРИЛИДОНИЕВЫЕ СОЛИ КАК ЭКОЛОГИЧНЫЕ ОРГАНОКАТАЛИЗАТОРЫ В РЕАКЦИИ ТИПА КНОРРА

Юнусова С.Н.¹, Болотин Д.С.¹

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7–9
s.n.yunussova@gmail.com

В последнее десятилетие органокатализ находится в центре внимания учёных ввиду значительных преимуществ органических катализаторов над металлокомплексными катализаторами, включая, в частности, их более низкую токсичность, меньшее пагубное воздействие на окружающую среду и низкую чувствительность к воздуху и влаге. Стремительно растущий интерес ученых сосредоточен на изучении катализаторов, каталитическая активность которых реализуется за счёт нековалентных взаимодействий с субстратом. И если ранее в центре внимания находились катализаторы, являющиеся донорами водородных связей, то в последние года фокус сместился в сторону субстратов, являющихся донорами галогенных связей (ГС).

Недавно было обнаружено, что соли диарилиодония, могут служить в качестве эффективных органокатализаторов, использующих ГС, каталитическая активность которых даже выше, чем у других хорошо зарекомендовавших себя органокатализаторов на основе производных иода(I). Учитывая многообещающие каталитические свойства солей диарилиодония и малое количество опубликованных примеров, их применения в гомогенном органокатализе, дальнейшее исследование их активности является актуальной задачей.

В данной работе мы исследовали каталитическую активность ряда солей диарилиддония и провели сравнение их активности с другими донорами ГС в модельной реакции получения *N*-ацилпиразолов из *N*-ацетилгидразидов и ацетилацетона [1]. Использование соли диарилиодония позволяет провести эту реакцию в мягких условиях без использования кислот.

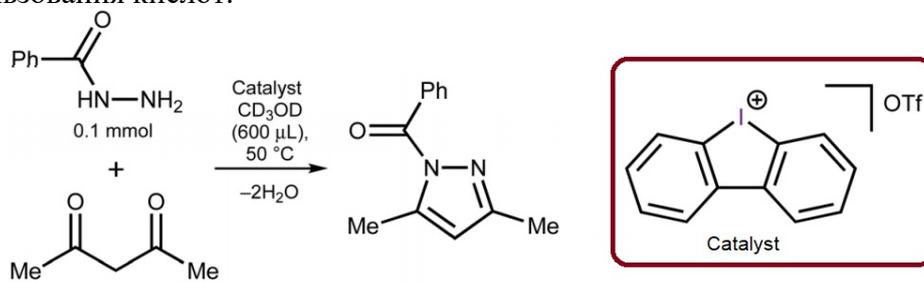


Схема синтеза *N*-ацилпиразолов из *N*-ацетилгидразидов и ацетилацетона.

Чтобы понять механизм активации субстратов диарилиодониевой солью были проведены ЯМР ¹H титрование и квантово-химические расчёты, которые свидетельствуют о том, что каталитическая активность иодониевых солей обусловлена электрофильной активацией карбонильной группы ацетилацетона.

1. Sevilya N. Yunusova, Alexander S. Novikov, Natalia S. Soldatova, Mikhail A. Vovk and Dmitrii S. Bolotin. *RSC Advances*, **2021**, *11*, 4574–4583.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 20-73-10013)

ОЦЕНКА КРИТИЧЕСКОГО ПАРАМЕТРА УПАКОВКИ В РЯДАХ АМФИФИЛЬНЫХ СОПОЛИМЕРОВ ТИРОЗИНА И ЭТИЛЕНОКСИДА

Якимов Н.П.¹, Дец Е.А.¹, Мелик-Нубаров Н.С.¹

¹Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1
nikolai.iakimov@chemistry.msu.ru

Амфифильные блок-сополимеры активно применяются в медицине в качестве носителей для доставки лекарств. В зависимости от химической природы блоков и соотношения их масс, подобные полимеры при помещении в водную среду способны формировать агрегаты различной формы и размера, что определяет возможные области их применения. Теоретически тип получающихся агрегатов можно предсказать, исходя из состава блок-сополимера, с помощью предложенного J. Israelachvili критического параметра упаковки P_c [1]. Данный подход активно применяется для коллоидных систем на основе низкомолекулярных ПАВ. Однако, для полимерных систем расчет P_c представляет собой гораздо более сложную задачу, которую в большинстве исследований не решают, ограничиваясь лишь качественной закономерностью эволюции типов частиц с изменением молекулярной массы одного из блоков. Данная работа посвящена изучению свойств водных дисперсных систем, образованных блок-сополимерами полиэтиленоксида и политирозина, а также возможности их количественного описания с помощью теории Israelachvili.

В ходе полимеризации с раскрытием цикла нами были синтезированы блок-сополимеры, содержащие полиэтиленоксидные и политирозиновые блоки различной длины. Водные дисперсии сополимеров получали путем медленного разбавления водой их растворов в ДМФА и последующего диализа против фосфатно-солевого буферного раствора (рН = 7.4). С помощью просвечивающей электронной микроскопии, динамического и статического светорассеяния были определены форма и размер полученных полимерных агрегатов. По мере увеличения длины гидрофобного блока тип образующихся частиц менялся по пути: сферические мицеллы – фибриллы – везикулы – полимерные наночастицы.

Для расчета критического параметра упаковки необходимо знать три величины: объём (V) и длину гидрофобного блока (L) и площадь поперечного сечения гидрофильного блока (S_H). Для нахождения S_H полиэтиленоксидных блоков различной длины на основе опубликованных данных мы выявили корреляционное уравнение, связывающее S_H со степенью полимеризации полиэтиленоксида и массой гидрофобного блока. [2] Исходя из предположения плотной упаковки политирозинового блока объём V был приравнен к его объёму Ван-дер-Ваальса. Длина L была рассчитана из модели статистического клубка. Полученные параметры P_c для различных сополимеров хорошо согласовались с экспериментально определенными типами дисперсий.

1. Israelachvili J, Mitchell D.J., Ninham B.W. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1976**, 2. 72: 1525–1568.
2. Iakimov N.P., Zotkin M.A., Dets E.A., Abramchuk S.S., Arutyunian A.M., Grozdova I.D., Melik-Nubarov N.S. *Colloid Polymer Sci.*, **2021**, 1 - 13.

ЗОЛОТОЙ СПОНСОР

ДИА•М
современная лаборатория

www.dia-m.ru
заказ on-line

Диаэм – с 1988 года поставляет лабораторное оборудование и реагенты для научных исследований и решения прикладных задач. Каталог Диаэм - насчитывает более 700 тысяч наименований.

Ключевые направления:

- микрофлюидные технологии для разработки методов адресной доставки молекул и экспериментальной химии, Dolomite
- оборудование для генетического анализа: ПЦР, секвенирование по Сэнгеру, NGS, нанопоровое секвенирование, кариотипирование и т.д.

В портфолио Диаэм представлена продукция ведущих мировых производителей: Abcam, Affimetrix, Applied Biosystems, Binder, BiOptic, Bio-Rad, Corning, Dolomite Microfluidics, Eppendorf, Illumina, Ion Torrent, Lexogen, Omixon, Oxford Nanopore, Panasonic (Sanyo), Sage Sciences, Sigma-Aldrich, Thermo Fisher Scientific, Qiagen.

ISBN 978-5-9500371-6-0

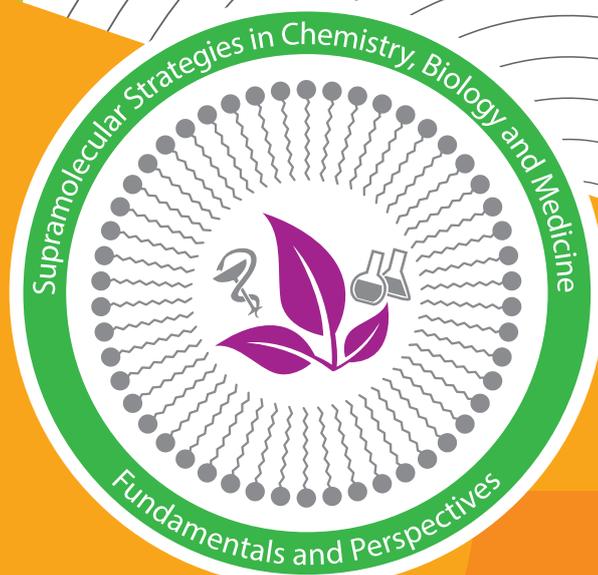


9 785950 037160

Золотой спонсор:

ΔΙΑ•M
современная лаборатория

www.dia-m.ru
заказ on-line



Kazan 2021