

**ПЕРВАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ ШКОЛА ПО  
МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ ДЛЯ МОЛОДЫХ  
УЧЕНЫХ**



**г. Новосибирск, 4–9 июля 2021 г.**

# ПЕРВАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ ШКОЛА ПО МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ ДЛЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

г. Новосибирск, 4–9 июля 2021 г.

## *ОРГАНИЗАТОРЫ ШКОЛЫ*

- Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
- Новосибирский государственный университет, Институт медицины и психологии В. Зельмана
- Научный Совет РАН «Медицинская химия»
- Российское химическое общество им. Д.И. Менделеева, секция «Медицинская химия»
- Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет
- Инфраструктурный центр HealthNet НТИ

## *ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ*

Член-корр. РАН Нариман Фаридович Салахутдинов (председатель)

Директор ИМПЗ НГУ, член-корр. РАН Андрей Георгиевич  
Покровский (сопредседатель)

Зам. декана ХФ МГУ, проф. РАН Сергей Зурабович  
Вацадзе (сопредседатель)

к.х.н. Анастасия Сергеевна Соколова (ученый секретарь)

д.х.н., проф. РАН Константин Петрович Волчо

д.б.н. Михаил Владимирович Хвостов

д.х.н. Ольга Ивановна Яровая

к.х.н. Ксения Сергеевна Ковалева

к.х.н. Артем Дмитриевич Рогачев

к.х.н. Евгений Владимирович Суслов

к.х.н. Константин Юрьевич Пономарев

к.х.н. Николай Сергеевич Ли-Жуланов

к.х.н. Сергей Сергеевич Патрушев

Директор по проектам Академпарка Мария Рашитовна Галямова

Евгений Сергеевич Можайцев

Владимир Владимирович Чернышов

Елизавета Дмитриевна Гладкова

Александра Владимировна Подтуркина

Александр Сергеевич Филимонов

Алина Александровна Охина

Дмитрий Игоревич Иванкин

Лидия Борисовна Струц

Дарья Витальевна Баранова

## *НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ*

Академик Алдошин С.М.

Академик Хохлов А.Р.

Академик Бубнов Ю.Н.

Академик Цивадзе А.Ю.

Академик Белецкая И.П.

Академик Чарушин В.Н.

Академик Габибов А.Г.

Академик Чупахин О.Н.

Академик Егоров М.П.

Академик Юнусов М.С.

Академик Минкин В.И.

Член-корр. РАН Бачурин С.О.

Академик Новаков И.А.

Член-корр. РАН Варфоломеев С.Д.

Академик Пармон В.Н.

Член-корр. РАН Вахитова Ю.В.

Академик Середенин С.Б.

Член-корр. РАН Джемилев У.М.

Академик Синяшин О.Г.

Член-корр. РАН Кучин А.В.

Академик Стоник В.А.

Член-корр. РАН Нифантьев Н.Э.

Академик Трофимов Б.А.

## СПОНСОРЫ

**ГАЛАХИМ**  
+7 (495) 151-01-50  
Все для Вашей Лаборатории  
Надежность · Скорость · Качество

mailbox@galachem.ru  
www.galachem.ru



**MILLAB**  
**GROUP**

**reatorg**  
ПРОЕКТИРОВАНИЕ  
ОСНАЩЕНИЕ · СЫРЬЕ



**Reaxys**<sup>®</sup>

ВЕКТОР



**ИКА**<sup>®</sup>  
**DDIN**



**ACD/Labs**

**ХИММЕД**  
СИБИРЬ



**ДИАМ**  
современная лаборатория



## СОДЕРЖАНИЕ

МИТОХОНДРИИ, ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК МИШЕНЬ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СРЕДСТВ ПРОТИВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ А.Ю. Абрамов.....	25
СТРАТЕГИИ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ В ПОИСКЕ НОВЫХ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ С.О. Бачурин.....	26
МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ: ОТ КВАНТОВОЙ ХИМИИ К МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКЕ С.С. Борисевич.....	27
ПУТИ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ К.П. Волчо.....	28
КОМБИНИРОВАННАЯ ГЕНОТОКСИЧНОСТЬ: ЧЕМУ ОНКОЛОГ МОЖЕТ НАУЧИТЬ ИНФЕКЦИОНИСТА Д.О. Жарков.....	29
РАЗНООБРАЗИЕ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ И СИСТЕМЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ <i>IN VIVO</i> В НАУЧНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ Е.Л. Завьялов.....	30
ТЕСТИРОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ В.В. Зарубаев.....	31
АЦЕТИЛЕНОВАЯ ПАРТИЯ В ПАРТИТУРЕ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВ А.В. Иванов.....	32
НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ РАДИОНУКЛИДЫ И РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ НА ИХ ОСНОВЕ С.Н. Калмыков.....	33
ФЕРМЕНТЫ РЕПАРАЦИИ ДНК КАК ВАЖНЕЙШИЕ МИШЕНИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ АНТИРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ О.И. Лаврик.....	34
ОТ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ К ФАРМАКОЛОГИИ <i>IN SILICO</i> А.А. Лагунин.....	35
РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВА ОТ ИДЕИ ДО БОЛЬНОГО НА ПРИМЕРЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА МАКОЗИНОН В.А. Макаров.....	36
КЛЕТОЧНЫЕ МОДЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ ИНСТРУМЕНТОВ ПОИСКА МОЛЕКУЛ-МИШЕНЕЙ И ТЕСТИРОВАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С.П. Медведев.....	37

НЕОРГАНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ КАК НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ПОИСКЕ КАНДИДАТОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА	
Е.Р. Милаева .....	38
ГЛИКОНАУКИ В СОЗДАНИИ АГЕНТОВ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЛЕЧЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ	
Н.Э. Нифантьев.....	39
МЕТАБОЛОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ	
А.Г. Покровский .....	40
СЕМЕНА ПЕТРУШКИ И УКРОПА - ЦЕННОЕ СЫРЬЕ	
В.В. Семенов.....	41
СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПОИСКА И ИЗУЧЕНИЯ НОВЫХ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ	
В.А. Стоник.....	42
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	
А.Ю. Федоров .....	43
КАК СОЗДАЮТ ЛЕКАРСТВА	
В.А. Хазанов .....	44
ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ НА ЖИВОТНЫХ – ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ СТУПЕНЬ ПРОЦЕССА РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	
М.В. Хвостов.....	45
МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ – ВАЖНЕЙШЕЕ НАПРАВЛЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА	
В.Н. Чарушин, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин .....	46
ОХРАНА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ РАЗРАБОТОК В НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ ИНСТИТУТАХ	
Е.Л. Шехтман.....	47
ПРОТЕИНКИНАЗЫ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ: ТРУДНОСТИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ	
А.А. Штиль .....	48
ОПЫТ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КАЗАНСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ	
Ю.Г. Штырлин.....	49
КАК СКРЕСТИТЬ ВИЧ И ЭБОЛА ИЛИ ЗАЧЕМ НАМ НУЖНЫ ПСЕВДОВИРУСЫ	
Д.Н. Щербаков.....	50
ГЛФ, ВАЛИДАЦИЯ, БИОДОСТУПНОСТЬ И ДРУГИЕ «СТРАШНЫЕ СЛОВА» - ЗАЧЕМ И КОГДА ВСЕ ЭТО НАДО ЗНАТЬ	
О.И. Яровая.....	51

РАЗРАБОТКА СИНТЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ АЦИЛИРОВАНИЯ АРИЛГЛИКОЗИДОВ	
Д.Л. Аветян .....	53
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИССЛЕДОВАНИЮ РАЗЛИЧИЙ В АКТИВНОСТИ ЭНАНТИОМЕРОВ ЛЕКАРСТВ В СОСТАВЕ МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ	
А.А. Агеева, П.С. Кузнецова, Т.В. Лёшина .....	54
СИНТЕЗ НОВЫХ ПОЛИФТОРФЛАВОНОВ И ИХ АЗОЛИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ	
М.А. Артемьева, К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин.....	55
ПОИСК СИНТЕТИЧЕСКИХ ПУТЕЙ К ОПТИЧЕСКИ ЧИСТЫМ ДИСПИРОИНДОЛИНОНАМ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ БЕЛОК-БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ P53-MDM2	
А.А. Барашкин, В.С. Поляков, Н.Л. Шикуть, А.Д. Путилова, А.Р. Горовой, Е.К. Белоглазкина.....	56
ПРОИЗВОДНЫЕ 2-АРИЛИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОТНОШЕНИИ ОТРОПОКСВИРУСОВ	
Е.И. Басанова, П.А. Никитина, О.А. Серова, Н.И. Бормотов, Л.Н. Шишкина, Т.Ю. Колдаева, В.П. Перевалов .....	57
ГОМОЛОГИЧНАЯ МОДЕЛЬ НАТРИЙ-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕННИКА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ТРИЦИКЛИЧЕСКИМИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ	
Д.А. Белинская, Н.Н. Шестакова .....	58
СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО КЛАССА ПЛАНАРНЫХ БИЯДЕРНЫХ ФТАЛОЦИАНИНОВ С КАРБАЗОЛЬНЫМ СПЕЙСЕРОМ	
М.С. Белоусов, Т.В. Дубинина.....	59
СИНТЕЗ 2-ЭТОКСИ-3-(4-(4-ГИДРОКСИФЕНЭТОКСИ)ФЕНИЛ)-ПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ ТЕРПЕНОИДОВ	
М.Е. Блохин, С.О. Куранов, В.В. Фоменко, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов.....	60
ИДЕНТИФИКАЦИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОСНОВНОЙ ПРОТЕАЗЫ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2 МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ	
А.М. Андрианов, И.П. Босько, Ю.В. Корноушенко, А.Д. Карпенко, А.М. Юшкевич, К.В. Фурс, А.В. Тузиков .....	61
ФЕНКОСИЗАМЕЩЕННЫЕ ФТАЛОЦИАНИНОВЫЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ	
А.А. Ботнар, Н.П. Домарева, Т.В. Тихомирова, А.С. Вашурин.....	62
ПИРОКАТЕХИН-СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВАНИЯ ШИФФА: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ	

Д.А. Бурмистрова, Н.Р. Альмяшева, А.И. Поддельский, М.В. Арсеньев, А.О. Охлобыстин, И.В. Смолянинов.....	63
<b>ЭФФЕКТИВНОЕ УЛУЧШЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ИТРАКОНАЗОЛА ПУТЕМ СОКРИСТАЛЛИЗАЦИИ</b>	
Н.А. Васильев, А.О. Суров, А.П. Воронин, К.В. Дрозд, Г.Л. Перлович.....	64
<b>СИНТЕЗ МАКРОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ 1,2,3-ТРИАЗОЛА И ИЗОАЛАНТОЛАКТОНА</b>	
С.С. Патрушев, Д.О. Васильева, Э.Э. Шульц.....	65
<b>ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ ЛЕЙКОВЕРДАЗИЛОВ И ВЕРДАЗИЛОВ</b>	
А.С. Волобуева, Т.Г. Федорченко, В.В. Зарубаев.....	66
<b>РАЗРАБОТКА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНЫХ НАНО- И МИКРОНОСИТЕЛЕЙ КОМПЛЕКСНОГО СОСТАВА</b>	
Е.Н. Герасимова, Д. Антуганов, Я.В. Тараканчикова, Т.Е. Карпов, Т.В. Машель, О.О. Пельтек, А. Номине, С. Брюер, Ю.А. Кондратенко, А.Р. Муслимов, А.С. Тимин, М.В. Зюзин.....	67
<b>СИНТЕЗ ИНГИБИТОРОВ TDP-1 НА ОСНОВЕ БЕРБЕРИНА</b>	
Е.Д. Гладкова, И.В. Нечепуренко, А.Л. Захаренко, О.А. Лузина, К.П. Волчо <sup>1</sup> , О.И. Лаврик, Н.Ф. Салахутдинов.....	68
<b>СИНТЕЗ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЗОЛОТА С БИЦИКЛОФОСФИТНЫМИ ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ ГЛЮКОЗЫ</b>	
М.Р. Гончар, Е.Р. Милаева, Е.М. Матнуров, А.А. Назаров.....	69
<b>КОНЬЮГАТЫ ТАКРИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНТИАЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ АГЕНТЫ</b>	
М.В. Грищенко, Н.А. Елькина, Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, Н.В. Ковалева, Н.П. Болтнева, Е.В. Рудакова, Г.Ф. Махаева.....	70
<b>РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ «МИТОКАНОВ» НА ОСНОВЕ КОНЬЮГАТОВ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ С МИТОХОНДРИОТРОПНЫМ СОЕДИНЕНИЕМ F16</b>	
Э.В. Давлетшин, Д.А. Недопёкина.....	71
<b>СВФ-ТЕРАПИЯ: ПОКАЗАНИЯ, ЭТАПЫ ПРОЦЕДУРЫ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА</b>	
Э.О. Дармаев, Э.Ц. Будаев, В.А. Виноградов, К.В. Гунтупова, Т.Ю. Сеницына, Ю.А. Капустина, А.П. Цыбденова, Ю.С. Балханов.....	72
<b>ПИРИДИНИМИНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПАЛЛАДИЯ(II): СИНТЕЗ, ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ИНГИБИРОВАНИЕ МОНОАМИНОКСИДАЗ <i>EX VIVO</i></b>	
М.С. Денисов, О.Н. Гагарских.....	73

REDOX-АКТИВНЫЕ СЭНДВИЧЕВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ФТАЛОЦИАНИНА С РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫМИ МЕТАЛЛАМИ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТОТИПЫ БИОСЕНСОРОВ	
Н.П. Домарева, А.А. Ботнар, Д.А. Ерзунов, Т.В. Тихомирова, А.С. Вашурин .....	74
НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1,4-ДИГИДРО-[1,2,4]АЗОЛО[5,1-с][1,2,4]ТРИАЗИН-4-ОЛОВ	
Р.А. Дрокин, В.Л. Русинов .....	75
МОЩНЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИФТОРАЛКИЛ-2-АРИЛГИДРАЗОНО-3-ОКСОПРОПИОНАТНОГО СКАФФОЛДА	
Н.А. Елькина, Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, Н.В. Болтнева, Е.В. Рудакова, Г.Ф. Махаева .....	76
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ КОМПЛЕКСОВ ДИЦИАНОФЕНОКСИФТАЛОЦИАНИНА РАЗЛИЧНОГО СТРОЕНИЯ С РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ	
Д.А. Ерзунов, С.С. Тонкова, Н.П. Домарева, А.А. Беликова, А.С. Вашурин.....	77
ФОТОАФФИННЫЕ ЛИГАНДЫ ЛИПОКСИГЕНАЗ	
А.М. Журавлев, А.Б. Голованов, И.В. Иванов .....	78
СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА С ПОЛИКАТИОННЫМИ РНК-ГИДРОЛИЗУЮЩИМИ АМФИФИЛАМИ НА ОСНОВЕ 1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО[2.2.2]ОКТАНА	
Д.А. Задворных, Л.С. Королева .....	79
ГИБРИДНЫЕ ПОЛИМЕРЫ - ПОЛИОРГАНОФОСФАЗЕНЫ - МАКРОИНИЦИАТОРЫ ДЛЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ N-КАРБОКСИАНИДРИДОВ $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ	
Н.Н. Зашихина, О.А. Переведенцева, Е.Г. Коржикова-Влах .....	80
КОМПЛЕКСЫ СЕРЕБРА И ГАДОЛИНИЯ С АМФИФИЛЬНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ 1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО[2.2.2]ОКТАНА. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ	
М.Р. Ибатуллина, Е.П. Жильцова, Н.В. Кулик, А.П. Любина, С.К. Амерханова, А.Д. Волошина, Н.Х. Сафина, Л.Я. Захарова.....	81
ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МОЛЕКУЛ CAS13A В ЖИДКОСТИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЕГО ОЛИГОМЕРНОГО СОСТОЯНИЯ ПО АСМ-ДАНЫМ	
И.А. Иванова, Л.К. Курбатов, Ю.Д. Иванов, Т.О. Плешакова .....	82
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО СОЛОКСОЛОНА, НЕСУЩЕГО ИНДОЛЬНУЮ ГРУППИРОВКУ, В ОТНОШЕНИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА	
А.А. Ильина, А.В. Сенькова, О.В. Саломатина, Н.Ф. Салахутдинов, М.А. Зенкова, А.В. Марков .....	83
СОЗДАНИЕ ИНГИБИТОРОВ КАРБОАНГИДРАЗЫ С ВЫСОКИМ СРОДСТВОМ К МЕЛАНИНУ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ	

С.А. Калинин, А. Валтари, А.О. Уртти, М.Ю. Красавин.....	84
КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ VCR-AVL ТИРОЗИНАЗА	
А.М. Андрианов, А.Д. Карпенко, Ю.В. Корноушенко, И.П. Босько .....	85
МНОГОПАРАМЕТРИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В СФЕРОИДАХ HERG2	
Л.С. Ключова .....	86
N-АРОИЛГИДРАЗОНА КАМФОРА И ФЕНХОНА В КАЧЕСТВЕ ЭФФЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВИРУСА ОСПОВАКЦИНЫ	
К.С. Ковалева, А.С. Соколова, О.И. Яровая, Н.И. Бормотов, Л.Н. Шишкина, Н.Ф. Салахутдинов.....	87
АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛО[2,3-а]КАРБАЗОЛА, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ, МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ	
Д.А. Козин, М.В. Миронова, О.В. Горюнова, Л.В. Эктова, Н.И. Тихонова, В.А. Еремина, Д.В. Гусев, З.С. Шпрах, В.Ю. Решетняк, О.В. Нестерова.....	88
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ХИНОНА-ХЕЛАТОРА ЭМОДИНА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ	
П.А. Кононова, О.Ю. Селюткина, Н.Э. Поляков .....	89
ЭКСТРАКТ <i>RHODIOLA SEMENOWII</i> BORISS КАК СРЕДСТВО КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА	
Н.К. Корбозова, Т.Н. Кобылина, А. Шокан.....	90
РАЗРАБОТКА БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ HDAC/TDR1	
Т.Е. Корниенко, А.Л. Захаренко, А.Р. Мавлянбердиев, Д.С. Хачатрян, А.В. Колотаев, В.Н. Осипов, О.И. Лаврик .....	91
СОЗДАНИЕ БИОКОНЪЮГАТОВ НА ОСНОВЕ НАНОЗИМОВ БЕРЛИНСКОЙ ЛАЗУРИ	
М.Д. Кропанева, П.В. Храмов, О.И. Бурдина, М.Б. Раев .....	92
СИНТЕЗ БИС-АРИЛ $\beta$ -ЛАКТАМ СПИРОИНДОЛИН-2-ОНОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ	
Ю.В. Кузнецова, В.Е. Филатов, Л.М. Петровская, Е.К. Белоглазкина .....	93
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕКСААЗАИЗОВЮРЦИТАНА	
Д.А. Кулагина, Е.А. Киселева, С.В. Сысолятин.....	94
МИЦЕЛЛЫ, НИСОМЫ И МИКРОЭМУЛЬСИИ НА ОСНОВЕ КАРБАМАТСОДЕРЖАЩИХ ПАВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ	
Р.А. Кушназарова, А.Б. Миргородская, С.С. Лукашенко, О.А. Ленина, К.А. Петров, Л.Я. Захарова .....	95

ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2-А]ПИРИДИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ С.О. Куш, М.В. Горяева, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин .....	96
4,7-ДИГИДРО-6-НИТРОАЗОЛО[1,5-А]ПИРИМИДИНЫ: ПОЛУЧЕНИЕ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНОЙ РЕАКЦИЕЙ, МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА Д.Н. Ляпустин, Е.Н. Уломский, В.В. Федотов, В.Л. Русинов.....	97
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ СТРУКТУРА АКТИВНОСТЬ АНТИТУБУЛИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ АРИЛНИТРОМЕТАНОВ А.С. Максименко, В.П. Кислый, М.Н. Семенова, В.В. Семенов.....	98
НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 18βН-ГЛИЦИРРЕТОВОЙ КИСЛОТЫ, НЕСУЩИЕ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ И ИХ О-АЦИЛИРОВАННЫЕ АМИДОКСИМЫ: ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ <i>IN VITRO</i> И <i>IN VIVO</i> А.В. Марков, А.В. Сенькова, И.И. Попадюк, О.В. Саломатина, Е.Б. Логашенко, Н.И. Комарова, А.А. Ильина, Н.Ф. Салахутдинов, М.А. Зенкова.....	99
ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕСТЕРОИДНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА КЕТОПРОФЕНА С ИЗОМЕРАМИ ТРИПТОФАНА МЕТОДАМИ ЯМР И ХПЯ А.В. Мастова, О.Ю. Селютина, Н.Э. Поляков.....	100
РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К СИНТЕЗУ СТЕРОИДНЫХ АЗОЛОВ НА ОСНОВЕ ДИОСГЕНИНА М.Е. Миронов, С.А. Борисов, Т.В. Рыбалова, Э.Э. Шульц.....	101
СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, СОЧЕТАЮЩИХ В СВОЕЙ СТРУКТУРЕ АДАМАНТАНОВЫЙ И МОНОТЕРПЕНОВЫЙ ФРАГМЕНТЫ Е.С. Можайцев, Е.В. Суслов, Д.В. Корчагина, Н.И. Бормотов, О.И. Яровая, К.П. Волчо, О.А. Серова, А.П. Агафонов, Р.А. Максюттов, Л.Н. Шишкина, Н.Ф. Салахутдинов.....	102
ПОИСК НОВЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПСЕВДОВИРУСНЫХ ЧАСТИЦ, ЭКСПОНИРУЮЩИХ ПОВЕРХНОСТНЫЙ БЕЛОК SARS-COV-2 И ВИРУСА ЭБОЛА И МАРБУРГ Е.Д. Мордвинова, О.И. Яровая, А.С. Соколова, Д.Н. Щербаков .....	103
АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛА И 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА: СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ А.А. Мункуев, А.Л. Захаренко, Е.В. Суслов, А.А. Чепанова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов, О.И. Лаврик .....	104
БИОМЕДИЦИНСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОЛИТОПНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА КАЛИКСАРЕНОВОЙ ПЛАТФОРМЕ В СОСТАВЕ УЛЬТРАТОНКИХ ПЛЕНОК А.А. Муравьев, А.Т. Якупов, С.Л. Селектор, С.Е. Соловьева, И.С. Антипин .....	105
НОВЫЙ МЕТОД МОДИФИКАЦИИ СТРУКТУРЫ АНТИБИОТИКА ГЕЛИОМИЦИНА	

Г.Я. Надысев, А.Е. Щекотихин.....	106
5-МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ УРИДИНА: СИНТЕЗ И ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ С.Д. Негря, Д.А. Макаров, М.В. Ясько, И.Л. Карпенко, П.Н. Сольев, О.В. Ефременкова, Т.Г. Смирнова, Л.Н. Черноусова, С.Н. Андреевская, Л.А. Александрова, С.Н. Кочетков.....	107
ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ <i>N</i> -ЗАМЕЩЁННЫХ ИМИДАЗОЛОВ С ФРАГМЕНТОМ 2,6-ДИ- <i>ТРЕТ</i> -БУТИЛФЕНОЛА И ИХ КОМПЛЕКСОВ С ОЛОВОМ Е.А. Никитин, Е.М. Миронова, Д.Б. Шпаковский, Ю.А. Грачева.....	108
СИНТЕЗ, ПРОТОТРОПНАЯ ТАУТОМЕРИЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ОРТОПОКСВИРУСОВ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)-1-ГИДРОКСИИМИДАЗОЛА П.А. Никитина, Е.И. Басанова, О.А. Серова, Н.И. Бормотов, Л.Н. Шишкина, В.П. Перевалов.....	109
РАЗВИТИЕ ПОДХОДА СБЛИЖЕНИЯ БЕЛКОВЫХ МИШЕНЕЙ С ПОМОЩЬЮ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ХИМЕР Д.С. Новикова, В.Г. Трибулович.....	110
ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ЦИАНО-ЕНОН-СОДЕРЖАЩИЕ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИНГИБИТОРЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕХЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК К.В. Одаренко, А.В. Сенькова, О.В. Саломатина, Н.Ф. Салахутдинов, М.А. Зенкова, А.В. Марков.....	111
РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА ФЕРМЕНТА РЕПАРАЦИИ ДНК НА ОСНОВЕ ДЕГИДРОАБИЕТИЛАМИНА И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ А.А. Охина, А.Д. Рогачев, К.С. Ковалева, О.И. Яровая, А.Г. Покровский, Н.Ф. Салахутдинов.....	112
ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ДИ- И ТРИСУЛЬФИДОВ НА ПРОЦЕСС ОКИСЛЕНИЯ ОЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ М.А. Половинкина, В.П. Осипова, Н.Т. Берберова.....	113
ЛИГНАНЫ И АЛКАЛОИДЫ <i>HAPLOPHYLLUM DAVURICUM</i> (L.) G. DON ФЛОРЫ БУРЯТИИ А.В. Полонова, Э.Э. Шульц, В.В. Тараскин.....	114
ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ЛАБДАНОИДНЫХ АЛКИН-1,2-ДИОНОВ В СИНТЕЗЕ ТЕРПЕНОИДНЫХ ПИРАЗОЛОВ И ФУРАНОВ А.И. Полтанович, М.Е. Миронов, Т.В. Рыбалова, Э.Э. Шульц.....	116
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ УСНЕИ НИТЕВИДНОЙ И ЧАГИ С ПОМОЩЬЮ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА <i>IN VITRO</i> Н.П. Рабданова, Д.Э. Николаева, Ю.А. Капустина, А.П. Цыбденова.....	117

АГРЕГАЦИОННЫЕ И СОЛЮБИЛИЗАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ВИОЛОГЕНОВОГО КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНА И ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТА НАТРИЯ	
Ю.С. Разуваева, Р.Р. Кашапов, А.Ю. Зиганшина, А.С. Сапунова, А.Д. Волошина, Л.Я. Захарова.....	118
СИНТЕЗ НОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ С БОЛЬШИМ СТОКСОВЫМ СДВИГОМ, АДАПТИРОВАННЫХ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ	
В.И. Расколупова, Т.В. Абрамова, В.Н. Сильников.....	119
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛИДИН-2,4,5-ТРИОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ АДАМАНТАНОВЫЙ И МОНОТЕРПЕНОВЫЕ ФРАГМЕНТЫ	
Д.А. Растрепева, Е.С. Можайцев, Д.С. Баев, А.Л. Захаренко, Е.В. Суслов, К.П. Волчо, О.И. Лаврик .....	120
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСЧЕТНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАЗОВОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ МАЛЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ	
Д.А. Рычков.....	121
ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЛЮЧЕВЫХ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ, И ИЗМЕНЕНИЕ ИХ ЭКСПРЕССИИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОЛУСИНТЕТИЧЕСКОГО ТРИТЕРПЕНОИДА СОЛОКСОЛОН МЕТИЛА	
И.А. Савин, А.В. Сенькова, А.В. Марков, О.В. Саломатина, Н.Ф. Салахутдинов, М.А. Зенкова .....	122
ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДАМИ ЭПР СПЕКТРОСКОПИИ КОМПЛЕКСОВ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ С АЛЬБУМИНОМ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ В ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА	
Н.Э. Санникова, К.А. Жданова, А.С. Спицына, А.С. Чубаров, Н.А. Брагина, М.В. Федин, О.А. Крумкачева.....	123
СИНТЕЗ МОЛЕКУЛ PROTAS <sub>s</sub> НА ОСНОВЕ МУЛЬТИКИНАЗНОГО ИНГИБИТОРА КАБОЗАНТИНИБА	
А.А. Сачкова, Е.С. Щегрвина, А.Ю. Фёдоров, Д.В. Андреева, А.С. Тихомиров, А.Е. Щекотихин .....	124
ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ С УЧАСТИЕМ ХЕЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ	
О.Ю. Селютина, В.Е. Кошман, Е.А. Шелепова, Н.Э. Поляков.....	125
ПОЛУЧЕНИЕ 2,4,6-ПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ	
М.Д. Семенова, С.А. Попов, Э.Э. Шульц .....	126
СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ХРОМЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ В ПРИСУТСТВИИ НАНОКАТАЛИЗАТОРОВ	
А.Ю. Сидоренко, А.В. Кравцова, Ю.М. Ярохович, В.Е. Агабеков, И.В. Ильина, Н.С. Ли-Жуланов, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов, Д.Ю. Мурзин.....	127

МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНОВ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА	
Е.О. Синегубова, О.А. Краевая, А.В. Жиленков, П.А. Трошин, В.В. Зарубаев.....	128
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСЧЕТНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР СОЛЬВАТОМОРФОВ БЕТУЛИНА — ПРИРОДНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ВЕЩЕСТВА	
К.Д. Скакунова, Д.А. Рычков .....	129
СИНТЕЗ БОРСОДЕРЖАЩИХ НУКЛЕОЗИДОВ ДЛЯ БОРНЕЙТРОНЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА	
Т.Н. Ризебек, А.Д. Сколяпова, Е.А. Мостович.....	130
НОВЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АМИДЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАХИНОНА	
А.С. Тихомиров, В.А. Литвинова, Д.В. Андреева, Л.Г. Деженкова, Ю.Л. Володина, В.Б. Цветков, А.А. Штиль, А.Е. Щекотихин .....	131
ЦИТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА КАРБОКСИЛАТОВ ЛАНТАНА, СОДЕРЖАЩИХ ФРАМЕНТ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА	
А.Б. Трусова, Е.А. Никитин, Е.В. Латипов.....	132
МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КРЫС OXYS - МОДЕЛИ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ	
М.А. Тюменцев, Н.А. Стефанова, Н.А. Муралёва, Н.Г. Колосова.....	133
СОЗДАНИЕ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ СТРУКТУР – БЕНЗИМИДАЗОПУРИНОВ	
В.В. Федотов, Е.Н. Уломский, В.Л. Русинов.....	134
РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К СИНТЕЗУ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ИНГИБИТОРОВ TDR1 НА ОСНОВЕ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ	
А.С. Филимонов, О.А. Лузина, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов.....	135
ХЕМОСЕЛЕКТИВНЫЙ ПОДХОД К 1-ПИРИМИДИНО-7,8-(N-ФЕНИЛПИРРОЛИДИНО)-6,14-ЭНДО-ЭТЕНО-6,7,8,14-ТЕТРАГИДРООРИПАВИНАМ, ОСНОВАННЫЙ НА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ РЕАКЦИЙ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ-ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ	
А.О. Финке, М.Ю. Раваева, Д.С. Баев, Э.Э. Шульц.....	136
СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ 1,2,3-ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ С N-АЦЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ	
Л.Р. Хабибулина, Б.Ф. Гарифуллин, М.Г. Беленок, В.Е. Катаев .....	137
ОЦЕНКА СУММЫ ПОЛИФЕНОЛОВ И АНТИАЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИСТЬЕВ ОЛИВЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ЭКСТРАКЦИИ	
С.С. Хизриева, С.Н. Борисенко, Е.В. Максименко, Н.И. Борисенко .....	138
УВЕЛИЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПИОЦИАНИНА ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> С ЦЕЛЬЮ ДАЛЬНЕЙШЕЙ МОДИФИКАЦИИ	

И.Ю. Хохлова .....	139
<b>ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ИММУНОДИАГНОСТИКИ</b>	
П.В. Храмцов, М.Д. Кропанева, М.Б. Раев .....	140
<b>БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СТЕРОИДЫ В «РАЗВЕТВЛЯЮЩЕМСЯ» ПОДХОДЕ К СИНТЕЗУ НОВЫХ СТЕРОИДНЫХ АНТИЭСТРОГЕНОВ</b>	
М.О. Церфас, Ю.В. Кузнецов, И.С. Левина, И.В. Заварзин.....	141
<b>РАЗРАБОТКА ИНГИБИТОРОВ PARPS НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ</b>	
И.А. Чернышова, А.Л. Захаренко, М.М. Кутузов, Т.В. Абрамова, О.И. Лаврик.....	142
<b>НОВЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ N- И O- ОРГАНОПРОИЗВОДНЫХ ТАУРИНА: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА</b>	
А.Д. Шагина, Д.В. Тарасенко, Е.П. Крамарова, Т.А. Шмиголь, Э.М. Хамитов, С.С. Борисевич, Н.М. Киселева, В.В. Негребецкий, Ю.И. Бауков .....	143
<b>5-ХЛОРМЕТИЛИЗОКСАЗОЛЫ – УДОБНЫЕ СТРОИТЕЛЬНЫЕ БЛОКИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ</b>	
Н.С. Шатохина, Е.В. Кондрашов, Л.А. Беловежец .....	144
<b>ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ РУТЕНИЯ С ФРАГМЕНТОМ ЛОНИДАМИНА</b>	
И.А. Шутков, Ю.А. Грачева, Е.Р. Милаева, А.А. Назаров.....	145
<b>ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПЕРОКСИДЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ</b>	
И.А. Ярменко, Ю.Ю. Белякова, П.С. Радулов, С.Б. Цогоева, А.О. Терентьев.....	146
<b>ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАНДЕМА РЕАКЦИЙ АЗА-ПЕРЕГРУППИРОВКИ КУОПА И РЕАКЦИИ МАННИХА В СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОМ СИНТЕЗЕ БИ- И ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ</b>	
А.В. Ясевич, Е.Р. Лукьяненко, А.В. Куркин.....	147
<b>ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА НА ОСНОВЕ ДИПИРРОМЕТЕНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ</b>	
Ю.В. Аксенова, Р.Т. Кузнецова, Е.В. Антина, М.Б. Березин.....	149
<b>АНТРА[2,3-В]ТИОФЕН-2-КАРБОКСАМИДЫ: СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ</b>	
Д.В. Андреева, А.С. Тихомиров, Ю.Л. Володина, Л.Г. Деженкова, А.А. Штиль, А.Е. Щекотихин .....	150
<b>СОЕДИНЕНИЯ РУТЕНИЯ С АНТИОКСИДАНТНЫМИ ЛИГАНДАМИ ФЕНОЛЬНОГО ТИПА. МЕХАНИЗМ АНТИОКСИДАНТНОЙ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ</b>	
А.А. Антоненц, И.А. Шутков, Е.Р. Милаева, А.А. Назаров.....	151
<b>ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУЛЬГИНА</b>	
М.В. Ашмарина, О.Н. Чайковская, В.С. Чайдонова .....	152

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4,10-БИС(2-ЭТОКСИАЦЕТИЛ)-2,6,8,12-ТЕТРААЦЕТИЛ-2,4,6,8,10,12-ГЕКСААЗАТЕТРА-ЦИКЛО[5,5,0 <sup>3,11</sup> ,0 <sup>5,9</sup> ] ДОДЕКАНА	
А.И. Калашников, О.В. Байбакова, Л.А. Бахолдина, В.В. Еремина, С.Г. Крылова, Е.П. Зуева .....	153
РЕАКЦИИ 1,1-ДИМЕТОКСИАЦЕТАЛЯ ТРИФТОРАЦЕТИЛ ПИРУВАЛЬДЕГИДА С ЗАМЕЩЁННЫМИ ГИДРАЗИНАМИ	
Д.В. Беляев, Д.Л. Чижов, Г.Л. Русинов, В.Н. Чарушин.....	154
ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЕ ПИРОКАТЕХИНЫ С МЕТИЛЕН-ТИОЭФИРНЫМ ЛИНКЕРОМ: СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ	
Д.А. Бурмистрова, А. Галустян, М.В. Арсеньев, И.В. Смолянинов, Н.Т. Берберова.....	155
МАКРОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КАТАЛИЗАТОРЫ ПРОЦЕССОВ ПОЛУЧЕНИЯ ТИУРАМА Е	
А.С. Вашурин, О.И. Койфман .....	156
ФАРМАКОКИНЕТИКА НОВОГО ЛАКТАМСОДЕРЖАЩЕГО ПРОИЗВОДНОГО ГОМОТАУРИНА	
Д.И. Гончар, Д.А. Борозденко, А.Д. Шагина, Я.В. Голубев, Н.М. Киселева, В.В. Негребецкий .....	157
ЭЛЕКТРО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	
С.С. Гришин, В.А. Виль, А.О. Терентьев .....	158
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ, ПОСРЕДСТВОМ РЕАКЦИИ Cu-КАТАЛИЗИРУЕМОГО 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ	
М.А. Громова, Ю.В. Харитонов, Л.Г. Бурова, Т.С. Голубева, А.Г. Покровский, Э.Э. Шульц.....	159
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ ТЕРПЕНОИДОВ <i>ARTEMISIA JACUTICA</i> DROB	
Е.П. Дыленова, Т.Э. Рандалова .....	160
ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ ТЕТРААЦЕТИЛГЕКСААЗАИЗОВЮРЦИТАНА В ПРИСУТСТВИИ КОМПЛЕКСА ХЛОРИДА ФОСФОРА	
В.А. Дэрк, Л.А. Бахолдина .....	161
ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНЫХ СВОЙСТВ НОВОЙ ГРУППЫ ПРОИЗВОДНЫХ (+)-КЕТОПИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСОВ ГРИППА	
Я.Л. Есаулкова, В.В. Чернышов, О.И. Яровая, В.В. Зарубаев.....	162
СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ПАКЛИТАКСЕЛА НА ОСНОВЕ НОВЫХ БИОСОВМЕСТИМЫХ АМФИФИЛЬНЫХ БЛОК-СОПОЛИМЕРОВ	

М.Л. Левит, Н.Н. Зашихина, А.Ю. Джужа, Е.В. Катернюк, А.И. Гостев, Е.В. Сивцов, Т.Б. Тенникова, Е.Г. Коржикова-Влах .....	163
СИНТЕЗ АРИЛ-21,21,21-ТРИФТОРТЕВИНОЛОВ И УСТАНОВЛЕНИЕ АБСОЛЮТНОЙ КОНФИГУРАЦИИ ПРИ $C(20)$ М.В. Зеленцова, Е.К. Мельникова, И.В. Сандуленко .....	164
СИНТЕЗ И ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ОСПОВАКЦИНЫ ПРОИЗВОДНЫХ 2- (ГАЛОГЕНФЕНИЛ)ИМИДАЗОЛА А.Г. Иванов, Е.И. Басанова, О.А. Серова, Н.И. Бормотов, Л.Н. Шишкина, В.П. Перевалов, П.А. Никитина.....	165
РАЗНОНАПРАВЛЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АУРЕЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА ТРАНСКРИПЦИЮ ГЕНОВ А.К. Исагулиева, Н.В. Сошникова, А.А. Штиль .....	166
МЕТРИКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК К СТРЕСС-ФАКТОРУ НА ОСНОВЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ОМИКСОВ Е.М. Казакова, Е.М. Соловьева, М.В. Горшков, И.А.Тарасова .....	167
ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОГЕКСИЛФЕНОКСИФТАЛОЦИАНИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЛЮМИНОФОРЫ К.Ю. Казарян, Т.В. Тихомирова, А.А. Ботнар, А.С. Вашурин .....	168
БИСПИДИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ПЛАТФОРМА ДИЗАЙНА ЛЕКАРСТВ И КАТАЛИЗАТОРОВ М.А. Калинин, А.В. Медведько, С.З. Вацадзе.....	169
СИНТЕЗ И СВЯЗЬ СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ФАСКАПЛИЗИНА ПО ЦИКЛУ С А.В. Кантемиров, Е.В. Кантемирова, М.Е. Жидков.....	170
ИНГИБИРОВАНИЕ ИЗОФОРМ КАРБОАНГИДРАЗ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗАТИН- И ИНДОЛИН-5-СУЛЬФОНАМИДОВ С.К. Крымов, А.М. Щербаков, К.Т. Супуран, А.Е. Щекотихин.....	171
ПОИСК НОВЫХ АГОНИСТОВ FFAR1 СРЕДИ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ФЕНИЛПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ Д.А. Кузнецова, М.В. Хвостов, С.О. Куранов, О.А. Лузина, Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов.....	172
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ФЕНХИЛАМИДОВ С.О. Куранов, А.С. Соколова, Н.И. Бормотов, Л.Н. Шишкина, Н.Ф. Салахутдинов.....	173
ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ПОЛИ(АДФ-РИБОЗО)ПОЛИМЕРАЗ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ Т.А. Кургина, Р.О. Анарбаев, М.М. Кутузов, К.А. Белоусова, О.И. Лаврик.....	174

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ БЕНЗО[1,3]ОКСАЗИНОВ НА ОСНОВЕ МОНОТЕРПЕНОИДА (-)-ИЗОПУЛЕГОЛА Н.С. Ли-Жуланов, А.В. Павлова, Д.В. Корчагина, Ю.В. Гатилов, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов.....	175
СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ НАФТО[2,3- <i>F</i> ]ИНДОЛ-2-КАРБОКСАМИДОВ В.А. Литвинова, А.С. Тихомиров, Л.Г. Деженкова, А.Е. Щекотихин .....	176
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ КЛЕТОЧНОЙ БИОЛОГИИ В ПОИСКЕ НОВЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЕЙ В ТЕРАПИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ А.В. Литовченко, Е.Д. Бажанова, Ю.М. Забродская, Д.А. Ситовская .....	177
ДИЗАЙН И СИНТЕЗ МИШЕНЬ ОРИЕНТИРОВАННЫХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ ДОСТАВКИ РАДИОНУКЛИДОВ К ФОЛАТНЫМ РЕЦЕПТОРАМ А.Р. Мавлянбердиев, А.В. Колотаев, Д.С. Хачатрян .....	178
«ДИЗАЙН И СОЗДАНИЕ ТАРГЕТНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ С <i>IN VIVO</i> ГЕНЕРАТОРАМИ АЛЬФА-ЭМИТТЕРОВ» Е.Р. Малютина, А.В. Колотаев, Д.С. Хачатрян .....	179
СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА, КАМФЕЦИНА, НА ОСНОВЕ МОНО И БИЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОНОВ С.Ф. Мамедова, В.Н. Нуриев, С.З. Вацадзе .....	180
РАЗРАБОТКА СПОСОБА СИНТЕЗА D,L-ДИОКСИФЕНИЛАЛАНИНА Г.С. Мартьянов, М.А. Барабанов, А.В. Пестов .....	181
ПРОЛЕКАРСТВА ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ: ВИЧ И ГЕРПЕСВИРУСЫ А.А. Маслова, А.Л. Хандажинская, Е.С. Матюгина, К. Ванпуль, Л. Марголис, С.Н. Кочетков.....	182
ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ МЫШЕЙ В МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ Ю.В. Мешкова, О.В. Саломатина, И.И. Попадюк, И.В. Сорокина, Т.Г. Толстикова .....	183
НОВЫЕ РОССИЙСКИЕ ИЗДЕЛИЯ ДЛЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА И КУПИРОВАНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА А.С. Морозов, И.В. Бессонов .....	184
ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА ФОТОПЕРЕКЛЮЧАЕМОГО БЛОКАТОРА $K_v$ КАНАЛОВ VENAQ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВ <i>IN VITRO</i> А.Н. Ноев, А.В. Кармалина, А.Д. Плютинская, А.Ю. Бугров, А.А. Пиляев, Г. Коренев, Н.Б. Морозова, А.А. Панкратов, М.А. Грин .....	185

СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ S,N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ БИЦИКЛИЧЕСКИЙ ПРИРОДНЫЙ ФРАГМЕНТ В.В. Орешко, К.С. Ковалева, О.И. Яровая, Н.Ф. Салахутдинов.....	186
СТИМУЛ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ О.М. Осипова, Т.Б. Тенникова, Е.Г. Коржикова-Влах .....	187
ВЛИЯНИЕ КУКУРБИТ[7]УРИЛА НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ Е.А. Пашкина, А.А. Актанова, Е.А. Коваленко, В.А. Козлов.....	188
ПРОИЗВОДНЫЕ (1R, 2R, 6S)-3-МЕТИЛ-6-(ПРОП-1-ЕН-2-ИЛ)ЦИКЛОГЕКС-3-ЕН-1,2-ДИОЛА В КАЧЕСТВЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ А.В. Подтуркина, О.В. Ардашов, А.В. Павлова, Т.Г. Толстикова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов.....	189
ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ ХАЛКОНОВ А.Д. Осипова, М.А. Половинкина, В.П. Осипова, Н.Т. Берберова, А.В. Великородов.....	190
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ ДИЗААДАМАНТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ МОНОТЕРПЕНОВЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ, НА ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ К.Ю. Пономарев, А.А. Котлярова, Е.А. Морозова, Е.В. Суслов, А.В. Павлова, Т.Г. Толстикова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов.....	191
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МИКРОСЭМПЛИНГА В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ НА ЖИВОТНЫХ А.Д. Рогачев, О.И. Яровая, А.В. Ластовка, А.А. Охина, А.Г. Покровский, Н.Ф. Салахутдинов.....	192
СРАВНЕНИЕ РАСЧЕТНЫХ МЕТОДОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА МОЛЕКУЛЯРНЫХ КРИСТАЛЛОВ Д.А. Рычков.....	193
ИЗУЧЕНИЕ ДОЗОЗАВИСИМЫХ ЭФФЕКТОВ НОВОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО АГЕНТА КАМФЕЦИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕЧЕНИ КРЫС О.П. Сальникова, А.В. Фатьянова, О.И. Яровая .....	194
ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ <i>ARTEMISIA ANNUA L.</i> С.Б. Сембаева, С. Ирбаева, Г.Ж. Байсалова.....	195
БИОКОМПОЗИТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ЛОКАЛЬНО ВЫДЕЛЯЮЩИЕ НЕСКОЛЬКО ЛЕКАРСТВ, ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ Т.С. Серегина, Е.А. Филимонова, Е.В. Ивановская, И.С. Колесникова, А.Р. Сатаева, В.В. Зайцев, В.А. Дятлов .....	196

ПРОИЗВОДНЫЕ (-)-БОРНЕОЛА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА А.С. Соколова, О.И. Яровая, А.А. Штро, А.В. Галочкина, Н.Ф. Салахутдинов.....	197
СИНТЕЗ НОВОГО 10,11-ДИДЕГИДРОАНАЛОГА ЭПОТИЛОНА D Г.Р. Сунагатуллина, В.В. Лоза, М.С. Мифтахов .....	198
ИССЛЕДОВАНИЕ ФОТОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТИОСЕМИКАРБАЗОНА Dp44mT И ЕГО ХЕЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ В РЕАКЦИЯХ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНА В.А. Тимошников, А.С. Архипова, В.А. Саломатова, О.Ю. Селютина, Н.Э. Поляков.....	199
ПОЛУЧЕНИЕ АЛКАЛОИДА ФАСКАПЛИЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ КВАТЕРНИЗАЦИЕЙ ПОД УФ-ИЗЛУЧЕНИЕМ О.А. Тряпкин, М.Е. Жидков .....	200
СОЕДИНЕНИЯ ТЕРПЕНОВОЙ ПРИРОДЫ РАСТЕНИЙ РОДА ВОЛОДУШКА РЕГИОНОВ ВНУТРЕННЕЙ АЗИИ Ж.А. Тыхеев, В.В. Тараскин.....	201
РОЛЬ СУБЪЕДИНИЦ РЕМОДЕЛИРУЮЩЕГО ХРОМАТИН КОМПЛЕКСА РВАФ В АКТИВАЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ГЕНОВ А.В. Феоктистов, С.Г. Георгиева, Н.В. Сошникова.....	202
СИНТЕЗ ФОСФОНАТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[1,5-a]ПИРИДИНОВ ИЗ АЛКИНИЛФОСФОНАТОВ И.Р. Филиппов, А.Ю. Воробьев .....	203
ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМПОЗИЦИЙ ЭКСТРАКТОВ ЛЕВЗЕИ И ШРОТА КЛЮКВЫ НА УТИЛИЗАЦИЮ ГЛЮКОЗЫ У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6 Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова .....	204
СИНТЕЗ, ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ И ПРЕДСКАЗАНИЕ МИШЕНИ МЕТОДОМ ОБРАТНОГО ДОКИНГА 1,4-БЕНЗОКСАЗИН-2-ОНОВ Е.Е. Храмцова, А.Н. Масливец .....	205
ПРИМЕНЕНИЕ ГЛУБОКОЙ ЭВТЕКТИЧЕСКОЙ СМЕСИ ХЛОРИД ХОЛИНА + ГЛИЦЕРИН ДЛЯ ЭКСТРАКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ Н.С. Цветов .....	206
РАЗРАБОТКА ИНГИБИТОРОВ Tdp1 НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ А.А. Чепанова, А.Л. Захаренко, О.Д. Захарова, А.С. Филимонов, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов, О.И. Лаврик .....	207
ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ КАНАМИЦИНА А ПО 6''-ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЕ К.С. Шаповалова, А.Н. Тевяшова.....	208

**N<sup>4</sup>-АЛКИЛ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИТИДИНА КАК ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ АГЕНТЫ**

О.В. Шевченко, М.В. Ясько, С.Д. Негря, П.Н. Сольев, И.Н. Карпенко, О.В.

Ефременкова, С.Н. Кочетков, Д.А. Авданина, Г.К. Нураева, А.А. Жгун, Л.А.

Александрова .....209

# ПЛЕНАРНЫЕ ДОКЛАДЫ

## **МИТОХОНДРИИ, ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК МИШЕНЬ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СРЕДСТВ ПРОТИВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**А.Ю. Абрамов**

*Department of Clinical and Movement Neurosciences, UCL Institute of Neurology, Queen  
Square, London, e-mail: a.abramov@ucl.ac.uk*

Доклад будет посвящён выяснению роли митохондрий и окислительного стресса в механизме клеточной гибели при нейродегенеративных болезнях и поиском потенциальных специфических мишеней для защиты клеток от гибели и препятствию развития заболеваний.

## **СТРАТЕГИИ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ В ПОИСКЕ НОВЫХ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ**

**С.О. Бачурин**

*Институт физиологически активных веществ Российской академии наук, 142432,  
Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1, e-mail: bachurin@ipac.ac.ru*

## **МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ: ОТ КВАНТОВОЙ ХИМИИ К МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКЕ**

**С.С. Борисевич**

*Уфимский институт химии УФИЦ РАН, 450054 г. Уфа, проспект Октября, 71, e-mail:  
tonrel@mail.ru*

Заглянем в самое «сердце» потенциальной биологической мишени, и на атомарном уровне посмотрим, как лиганд может связываться в активном сайте и как влиять на доменные движения внутри структуры белка. На примере взаимоотношений гемагглютинаина и камфецина объясним механизм противовирусной активности последнего.

## ПУТИ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**К.П. Волчо**

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: volcho@nioch.nsc.ru*

В лекции будут рассмотрены основные подходы, применяющиеся в разработке новых низкомолекулярных лекарственных средств:

- 1) использование имеющейся биологической информации;
- 2) улучшение имеющихся лекарственных средств;
- 3) систематический скрининг;
- 4) рациональные подходы.

Будут приведены примеры и обсуждены достоинства и недостатки каждого подхода.

Во второй части лекции будут приведены некоторые примеры поиска новых лекарственных средств из собственной практики, включая разработку новых противопаркинсонических и противоопухолевых агентов.

*Автор благодарен РФФИ за финансовую поддержку (грант 19-03-00071 А).*

## **КОМБИНИРОВАННАЯ ГЕНОТОКСИЧНОСТЬ: ЧЕМУ ОНКОЛОГ МОЖЕТ НАУЧИТЬ ИНФЕКЦИОНИСТА**

**Д.О. Жарков**

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения  
Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8, e-mail:  
dzharkov@niboch.nsc.ru*

Антибиотикорезистентность - одна из главнейших проблем в современной терапии инфекционных заболеваний. Исследования последних лет выявили неожиданную связь между действием классических антибиотиков и генотоксическим стрессом у бактерий. Это дает надежду на создание эффективных комбинаций антибиотиков с агентами, подавляющими репарацию ДНК. Аналогичный подход уже зарекомендовал себя в терапии опухолей. Лекция рассказывает о путях повреждения и репарации ДНК, принципах комбинированной генотоксичности и возможности их применения к бактериям и вирусам как инфекционным агентам.

## **РАЗНООБРАЗИЕ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ И СИСТЕМЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ *IN VIVO* В НАУЧНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**Е.Л. Завьялов**

*Центр коллективного пользования «SPF-виварий», ИЦиГ СО РАН, 630090,  
Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева д. 10/2, e-mail: zavjalov@bionet.nsc.ru*

## **ТЕСТИРОВАНИЕ И РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**В.В. Зарубаев**

*Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 197101,  
Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, e-mail: zarubaev@gmail.com*

Лекция будет посвящена принципам поиска и разработки новых противовирусных препаратов с представлением конкретных примеров. Будет дана информация о способах оценки биологической активности и фармакологического потенциала химических соединений-кандидатов в противовирусные средства, о достоинствах и недостатках каждого из таких способов.

## **АЦЕТИЛЕНОВАЯ ПАРТИЯ В ПАРТИТУРЕ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВ**

**А.В. Иванов**

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, 664033, Иркутск  
Фаворского, 1, e-mail: ivanov@irioch.irk.ru*

Задача лекции - показать роль и возможности тонкого органического синтеза в создании лекарств на примере использования потенциала высоко реакционноспособной тройной связи. Будут рассмотрены наиболее удачные примеры применения ацетиленовой химии в фармразработке.

## **НОВЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ РАДИОНУКЛИДЫ И РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ НА ИХ ОСНОВЕ**

**С.Н. Калмыков**

*Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские  
горы, д. 1, стр. 3, e-mail: [stepan@radio.chem.msu.ru](mailto:stepan@radio.chem.msu.ru)*

## **ФЕРМЕНТЫ РЕПАРАЦИИ ДНК КАК ВАЖНЕЙШИЕ МИШЕНИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ АНТИРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ**

**О.И. Лаврик**

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения  
Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8, e-mail:  
lavrik@niboch.nsc.ru*

Доклад будет посвящен роли систем репарации ДНК в обеспечении стабильности структуры ДНК и основным механизмам, обеспечивающим исправление повреждений ДНК, вызываемых окислительным стрессом, ионизирующей радиацией и мутагенами окружающей среды. Эффективная работа систем репарации восстанавливает повреждения ДНК, которые направленно создаются при химио-и радиотерапии, поэтому ингибирование систем репарации является одной из важнейших стратегий при создании антираковых препаратов. Будут рассмотрены важнейшие мишени для конструирования ингибиторов, такие как поли(ADP-рибозо)полимеразы, тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы и другие потенциальные мишени, а также основные принципы и методы конструирования ингибиторов, а также и их исследований в качестве потенциальных антираковых препаратов.

## ОТ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ К ФАРМАКОЛОГИИ *IN SILICO*

**А.А. Лагунин**

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,  
119121, Россия, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр.8, e-mail:  
alexey.lagunin@ibmc.msk.ru*

В лекции будут рассмотрены подходы компьютерного конструирования лекарств и свободно доступные интернет ресурсы, которые могут быть полезны медицинским химикам при создании новых лекарственных веществ.

## **РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВА ОТ ИДЕИ ДО БОЛЬНОГО НА ПРИМЕРЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРЕПАРАТА МАКОЗИНОН**

**В.А. Макаров**

*Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»  
Российской академии наук, 119071 Российская Федерация, г. Москва, Ленинский  
проспект, дом 33, строение 2, e-mail: makarov@inbi.ras.ru*

На примере Макозинона будут рассмотрены практические подходы к поиску противомикробных соединений, их трансформация от лидирующего соединения в кандидат в лекарственное средство, вопросы регистрации лекарственной субстанции, метаболизма, примесей, разработки лекарственной формы и клинических исследований. Будут представлены критические исследования технологии в области создания противотуберкулезных препаратов.

## **КЛЕТОЧНЫЕ МОДЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЭФФЕКТИВНЫХ ИНСТРУМЕНТОВ ПОИСКА МОЛЕКУЛ-МИШЕНЕЙ И ТЕСТИРОВАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**С.П. Медведев**

*Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090, Новосибирск, пр. Академика  
Лаврентьева д. 10, e-mail: medvedev@bionet.nsc.ru*

Лекция будет посвящена современным подходам к использованию клеточных моделей в разработке и тестировании новых лекарственных соединений. В частности, будет описан опыт создания моделей нейродегенеративных заболеваний на основе дифференцированных производных индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. Кроме того, будет дан обзор способов совершенствования клеточных моделей, таких как направленное редактирование геномов (CRISPR/Cas9), использование генетически кодируемых биосенсоров патологических процессов и систем для исследования белок-белковых взаимодействий.

## **НЕОРГАНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ КАК НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ПОИСКЕ КАНДИДАТОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**

**Е.Р. Милаева**

*Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, e-mail: milaeva@org.chem.msu.ru*

Представление о базовых принципах создания структур лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла, на основе теоретических положений о взаимосвязи химической структуры молекулы лекарственного препарата и его биологической мишени, а также об основных механизмах действия лекарственных веществ, в состав молекул которых входит атом металла. Основные особенности действия металлосодержащих лекарственных препаратов, принципов создания и приемов направленной модификации структуры соединений-лидеров с использованием методов синтетической органической, неорганической и металлоорганической химии. Основной акцент будет сделан на рассмотрении взаимосвязи между химической структурой физиологически активных соединений и строением их биологических мишеней.

## **ГЛИКОНАУКИ В СОЗДАНИИ АГЕНТОВ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЛЕЧЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

**Н.Э. Нифантьев**

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, 119991,  
г. Москва, Ленинский проспект, 47, e-mail: nen@ioc.ac.ru*

В докладе будут рассмотрены принципы создания углеводных вакцин и области их применения. Будет также дан обзор работ лаборатории химии гликоконъюгатов ИОХ РАН по созданию бактериальных, грибковых и онковакцин, включая дендритноклеточные вакцины.

## МЕТАБОЛОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

**А.Г. Покровский**

*Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский государственный университет, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2, e-mail: agrok@inbox.ru*

Метаболомика появилась как наука, изучающая состав метаболома клеточных культур, тканей, биологических жидкостей или организма в целом. Метаболомом называется совокупность всех низкомолекулярных метаболитов (массой до 1 кДа), являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме. В нормальном состоянии здоровый организм можно условно охарактеризовать определенным набором метаболитов, содержание которых в ткани органа, биологической жидкости и т.д. соответствует некоторому среднему значению. При развитии заболевания происходит нарушение нормального функционирования органа или системы органов на клеточном уровне, т.е. нарушение работы метаболических цепей. Как следствие, наблюдаются отклонения в содержании определенных метаболитов, нормального для данного органа или биологической матрицы, что легло в основу разработки некоторых диагностических методов.

В представленном докладе обсуждаются проблемы создания диагностических подходов с использованием метаболомного скрининга методом ВЭЖХ-МС/МС для таких патологий как рассеянный склероз, глиобластома, послеоперационный делирий, а также перспективы применения метаболомики в создании новых лекарств.

Работа поддержана грантом Министерства науки и высшего образования РФ (проект FSUS-2020-0035).

## СЕМЕНА ПЕТРУШКИ И УКРОПА - ЦЕННОЕ СЫРЬЕ ДЛЯ СИНТЕЗА ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ВЕЩЕСТВ

**В.В. Семенов**

*Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, просп. Ленинский проспект,  
д.47, Москва, 119991, Россия, e-mail: vs@ioc.ac.ru*

Исследовано более 40 отечественных сортов петрушки и укропа. Обнаружены сорта, в эфирных маслах которых содержится 40-80% аллилполиалкоксибензолов. На заводе компании Караван (г. Краснодар), из 2,5 т выбракованных семян произведено более 100 литров CO<sub>2</sub>-экстрактов, из которых на установке ИОХ выделено суммарно около 60 кг аллилбензолов (см. Рис.). С учетом дешевизны семян (1000 долларов/тонна) стоимость по сырью 1 кг аллилбензола составляет всего 25-30 долларов/кг.



Полученные метаболиты использованы в синтезе полиалкоксизамещенных аналогов противоопухолевых веществ, выделяемых из растений Америки, Африки, Азии, а также компонентов морских губок ламелляринов, используемых в народной медицине. Получено около 200 ингибиторов полимеризации тубулина ряда хальконов, флаваноидов, комбретастатинов, фенстатинов, нафталинов, подофилотоксинов [1,2]. В тестах на зародышах морских ежей и 60 линиях раковых клеток человека показано, что они нарушают деление клеток в низких концентрациях (0.5 – 50 нм).

Аллилполиалкоксибензолы оказались также удобными синтонами для синтеза природных антиоксидантов семейства коэнзимов Q и нафтазариннов.

### Литература

1. Семенов В.В., Семенова М.Н. *Усп. хим.*, **2015**, 84 (2), 134–158.
2. Semenova M.N. Demchuk D.V. Tsyganov D.V. at al. Semenov V.V. *ACS Combinatorial Science*, **2018**, 700-721.

## СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПОИСКА И ИЗУЧЕНИЯ НОВЫХ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**В.А. Стоник**

*Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова Дальневосточного  
отделения Российской академии наук, 690022, Владивосток, Проспект 100 лет  
Владивостоку, 159, e-mail: [stonik@piboc.dvo.ru](mailto:stonik@piboc.dvo.ru)*

В лекции будут рассмотрены основные направления скрининга биологических объектов, содержащих новые природные соединения, и способы их выделения и структурного изучения. На примерах из собственной научной практики будет рассказано об экспедиционных исследованиях, биотестировании, трудных случаях разделения и очистки природных соединений, применении физико-химических и расчетных методов при определении их химического строения.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЭПИГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**А.Ю. Федоров**

*Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603950, г.  
Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23, корп. 5, e-mail: afedorovNN@ya.ru*

В докладе рассматриваются понятия геном и эпигеном, а также связь генетики и эпигенетики. Геном — это совокупность генов организма. Генетика — наука, изучающая механизмы реализации генетической информации и передачи генов потомству. Соответственно, эпигеном — совокупность специфических меток, определяющих активность генов, но не затрагивающих первичную структуру ДНК. Эпигеном раздает команды, какие гены должны работать (экспрессироваться), а какие — отдыхать (или «молчать»). Эпигенетика — научное направление, изучающее эпигенетические модификации генома, пути реализации состояний генов, их передачу в клеточных генерациях и механизмы регуляции наследственной информации в ответ на действие внешних факторов.

Будут рассмотрены понятия эпигенетических райтеров, эрайзеров и ридеров. Будут обсуждены методологии создания первых селективных ингибиторов бромодоменов ВЕТ-протеинов – эпигенетических ридеров, вовлеченных в онкогенез от создания первых академических библиотек ингибиторов ВЕТ-протеинов до предклинических испытаний.

## КАК СОЗДАЮТ ЛЕКАРСТВА

**В.А. Хазанов**

*ООО «Инновационные Фармакологические Разработки» (Ифар), 634021, г. Томск, ул.  
Елизаровых, 79/4, e-mail: 1@iphar.ru*

Лекция посвящена описанию процесса создания нового лекарства, начиная от поиска биологически активной молекулы и через разработку технологий, испытаний образцов в лабораторных и клинических условиях к решению вопроса об организации промышленного производства и вывод на рынок.

## ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ НА ЖИВОТНЫХ – ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ СТУПЕНЬ ПРОЦЕССА РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**М.В. Хвостов**

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:  
khvostov@nioch.nsc.ru*

Разработка нового препарата – это сложная междисциплинарная задача, для решения которой требуется участие множества специалистов из разных областей: биологов, химиков, программистов, врачей, чиновников здравоохранения и др. Первым этапом в этом процессе всегда является поиск соединения-лидера среди тысяч химических веществ, и включает как биологические, так и не биологические подходы. После этого начинаются доклинические испытания, основной целью которых является определение фармакодинамики, фармакокинетики и токсичности нового химического вещества. Таким образом, эти испытания призваны дать информацию об эффективности и безопасности кандидата в лекарственные препараты перед его изучением на людях в клинических исследованиях. Наибольшую полноту необходимой информации возможно получить только при использовании целого организма – лабораторного животного, поскольку ни одно исследование *in vitro* не в состоянии полностью имитировать все процессы, протекающие в живых системах. Безусловно важным является правильный выбор подходящей экспериментальной модели и типа животного для корректного изучения того или иного вещества. Чаще всего для этих задач используют различных грызунов: мышей, крыс, морских свинок и хомяков. Значительно реже используют приматов. Конечно же «рабочей лошадкой» доклинических исследований являются мыши. Это обусловлено различными факторами: геномы мыши и человека очень похожи, 99% всех генов мыши перекрываются с человеческими; с геномом мыши достаточно просто работать, что привело к созданию огромного количества линий мышей, моделирующих различные человеческие заболевания; они быстро размножаются, дают большое потомство и требуют гораздо меньших затрат на содержание, например, при сравнении с собаками или приматами. Тем не менее остаются специфические видовые различия между мышью и человеком, что может сказаться на результатах клинических исследований. Поэтому зачастую требуется проведение аналогичных исследований не только на грызунах, но и на представителях другого вида. Таким образом, доклинические испытания на животных являются для соединений-лидеров необходимым пропуском в следующую фазу разработки лекарственного препарата – клинические испытания.

### Литература

1. Honek, J. *Medical Writing*, **2017**, 26(4), 6-8.
2. Shegokar, R. *Chapter 2 - Preclinical testing – Understanding the basics first, in: Drug Delivery Aspects*, Ed.: Shegokar R., **2020**, 19-32.

## МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ – ВАЖНЕЙШЕЕ НАПРАВЛЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

**В.Н. Чарушин, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620137, г.  
Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20, e-mail: charushin@ios.uran.ru*

Один из приоритетов научно-технологического развития РФ связан с созданием и рациональным применением лекарственных препаратов, прежде всего антибактериальных. Пандемия коронавирусной инфекции показала, насколько важны противовирусные препараты. Глобальную угрозу представляет также нарастающая резистентность к антибиотикам.

Медицинская химия имеет своей целью создание лекарственных препаратов на основе данных о взаимосвязи структуры и активности веществ, а также представлений о биологических мишенях их действия. Медицинская химия является наукой интегральной, использующей данные математического моделирования, физической и квантовой химии, компьютерной химии, биохимии, молекулярной биологии, фармакологии и медицины.

Эра химиотерапии начинается от Пауля Эрлиха, лауреата Нобелевской премии 1908 г. и Фридриха Баера, основавшего в 1899 г. первое в мире фармацевтическое производство аспирина. Современное здравоохранение невозможно представить без синтетических лекарственных препаратов. Объем мирового фармацевтического рынка превышает триллион долларов, причем США и Китай занимают более половины этого рынка, а доля России является довольно скромной (менее 3%). Восстановившись после полного разгрома в 90-годы, фармпромышленность РФ уверенно демонстрирует в последнее десятилетие хорошие ежегодные темпы прироста. Принятая в 2009 г. программа «Фарма 2020» стала одной из самых успешных отраслевых программ. Улучшается структура российского фармрынка, однако доля оригинальных инновационных препаратов остается низкой, и их создание остается одной из актуальных задач медицинской химии.

Несмотря на то, что создание инновационных лекарств является очень затратным, трудоемким и рискованным (из 10 000 кандидатов до аптеки доходит один препарат), именно они определяют успех развития отрасли. Уральской научной школе химиков-органиков удалось создать целую линейку инновационных лекарственных препаратов, включая противовирусный риамилловир (триазавирин). Работы по триазавирину и другим инновационным препаратам ведутся в рамках консорциума «Медицинская химия в создании лекарств нового поколения для лечения социально-значимых заболеваний», который объединил научные коллективы 8 научных учреждений (ИОС УрО РАН, УрФУ, ИОХ РАН, ИПХФ РАН, ИФАВ РАН, ИФОХ КНЦ РАН, НИОХ СО РАН, ВГМУ). Участники консорциума решают сложные задачи создания противовирусных, антибактериальных, противоопухолевых препаратов, а также средств борьбы с нейродегенеративными заболеваниями.

Медицинская химия становится все более сложной наукой, использующей современный арсенал методов синтеза органических субстанций, растет доля энантиомерно чистых лекарств, совершенствуются представления о биомишенях и механизмах действия препаратов, а также аналитическая база исследований.

Развитие медицинской химии является важнейшим направлением фундаментальных исследований, определяющим перспективы развития отечественной фармпромышленности и готовность российского здравоохранения отвечать на глобальные вызовы. В этой связи исключительно важной является поддержка российских научных школ, работающих в области медицинской химии над созданием инновационных лекарственных средств.

**ОХРАНА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
РАЗРАБОТОК В НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИХ  
ИНСТИТУТАХ**

**Е.Л. Шехтман**

*Новосибирский государственный университет, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2,  
e-mail: e.shekhtman@g.nsu.ru*

## **ПРОТЕИНКИНАЗЫ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ: ТРУДНОСТИ ИНТЕРПРЕТАЦИИ**

**А.А. Штиль**

*Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н.Блохина, Каширское шоссе, 24, Москва, 115478, Россия, e-mail: shtilaa@yahoo.com*

Мишень-направленная (таргетная) терапия опухолей – важнейшее достижение фундаментальной науки, подтверждающее практическую эффективность на протяжении четверти века. Лекарственные воздействия на конкретный механизм позволяют существенно изменить клиническую картину, улучшить качество и продолжительности жизни пациентов. Однако, наряду с успехами, в ряде ситуаций таргетная терапия оказывается недостаточно эффективной. Означает ли последнее обстоятельство ошибочность или ограниченность стратегии в целом? Всегда ли мы уверены, что знаем терапевтическую мишень лекарства? И всегда ли выбранная мишень существенна для опухолевых клеток или те способны сопротивляться лекарственному воздействию, выживать и формировать рецидив, устойчивый ко многим воздействиям? Может ли мишень, важная на первоначальной стадии заболевания, утратить значимость в ходе лечения? Сколь избирательно воздействие на опухоль, если мишень оказывается важной и для неопухолевых клеток?

Поставленные вопросы обсуждаются на примерах протеинкиназ – наиболее часто используемых мишеней современных противоопухолевых препаратов. Возможности синтеза, вычислительной химии и биологического скрининга ингибиторов протеинкиназ позволяют получать обширные библиотеки соединений-“кандидатов” с высокой активностью в бесклеточных системах. Вероятно, проблема не в недостатке эффективных ингибиторов, а в сложности биологии опухолевой клетки: взаимозаменяемости механизмов поддержания жизнеспособности (инактивация одной мишени не препятствует функционированию обходных путей), повышенной частоте мутаций из-за нестабильности генома (снижается аффинность ингибитора к измененной структуре киназы). У протеинкиназ могут быть не менее важные неэнзиматические функции; в этих ситуациях блокирование каталитической активности протеинкиназы не позволяет получить терапевтический эффект.

Несмотря на ограничения, стратегия мишень-направленного воздействия указывает на важность междисциплинарных взаимодействий для совершенствования экспериментальных инструментов и улучшения практических результатов. Сегодня химический синтез без представления о мишени и механизме действия следует считать необоснованным. Если соединение ингибирует не одну, а ряд предсказанных мишеней, мультитаргетность может быть терапевтическим преимуществом: знание молекулярных особенностей конкретной опухоли позволяет выбрать ингибитор одной или нескольких таких особенностей (индивидуализация лечения). Необходимость инактивировать несколько механизмов не умаляет правомерность принципа таргетности; рациональный дизайн “кандидата” – выбор химотипа, молекулярное моделирование взаимодействия с мишенью (мишенями), скрининг и доказательства механизмов действия – трудный, но единственный путь.

## **ОПЫТ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КАЗАНСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**Ю.Г. Штырлин**

*Научно-образовательный центр фармацевтики Казанского федерального университета, 420008, ул. Кремлевская, д. 18 (Здание бывшего НИХИ им. А.М. Бутлерова), ул. Парижской Коммуны, д. 9., e-mail: Yuri.Shtyrlin@kpfu.ru*

## **КАК СКРЕСТИТЬ ВИЧ И ЭБОЛА ИЛИ ЗАЧЕМ НАМ НУЖНЫ ПСЕВДОВИРУСЫ**

**Д.Н. Щербаков**

*Государственный Научный Центр Вирусологии И Биотехнологии «Вектор», 630559,  
р.п. Кольцово, Новосибирская область, e-mail: scherbakov\_dn@vector.nsu.ru*

В лекции будут рассмотрены вопросы, касающиеся создания псевдовирусов и их использование для анализа антивирусной активности веществ:

- 1) основные системы псевдотипирования;
- 2) механизмы псевдотипирования;
- 3) анализ ингибиторов проникновения.

Будут приведены примеры и обсуждены достоинства различных систем.

## ГЛФ, ВАЛИДАЦИЯ, БИОДОСТУПНОСТЬ И ДРУГИЕ «СТРАШНЫЕ СЛОВА» - ЗАЧЕМ И КОГДА ВСЕ ЭТО НАДО ЗНАТЬ

О.И. Яровая

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: ooo@nioch.nsc.ru*

При проведении доклинических испытаний нового вещества первичной информацией, которую необходимо получить, является определение его фармакокинетических параметров, таких как определение зависимости концентрации вещества в крови и/или плазме от времени при разных способах введения, максимальной концентрации, периода полувыведения, клиренса, биодоступности, распределения по органам и т.д. Другой важной задачей, решаемой при исследовании фармакокинетики соединений, является поиск их основных метаболитов. Для решения указанных задач необходима разработка методов количественного определения веществ в биологических матрицах, получаемых от испытуемых животных.

Ключевым шагом, определяющим общую чувствительность метода анализа в целом, а также влияющим на скорость подготовки образца, его чистоту, достоверность полученных данных, является этап пробоподготовки. В лекции будут рассмотрены основные методы пробоподготовки. Так, наиболее распространенными методами обработки образцов биологических жидкостей для проведения анализа являются осаждение белков органическими растворителями, жидко-жидкостной экстракция, твердофазная и другие, как правило, специально разработанные с учетом специфики анализа. Перспективным способом пробоподготовки для анализа биологически активных веществ является метод анализа микроколичеств цельной крови, взятой у животного и нанесенной на специальный бумажный носитель (dried blood spot, DBS). Метод, выбранный для пробоподготовки, зависит от общей стратегии анализа.

В докладе обсуждается важность выбора ГЛФ (готовой лекарственной формы) на дальнейшие фармакокинетические параметры, влияние ГЛФ на биодоступность биологически активного соединения, современные методы детектирования субстанции в биологических жидкостях. Используемые в доклинических исследованиях методы и подходы будут проиллюстрированы практическими примерами [1,2].

Разработка и стандартизация методов, позволяющих проводить количественный анализ новых, ранее не исследованных, биологически активных соединений, является актуальной задачей не только аналитической химии, но и крайне важным аспектом при решении задач медицинской химии.

### Литература

1. Rogachev A.D., Putilova V.P., Zaykovskaya A.V., Yarovaya O.I., Sokolova A.S., Fomenko V.V., Ryankov O.V., Maksyutov R.A., Pokrovsky A.G., Salakhutdinov N.F. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2021**, 199, 114062
2. Okhina A.A., Rogachev A.D., Yarovaya O.I., Khvostov M.V., Tolstikova T.G., Pokrovsky A.G., Khazanov V.A., Salakhutdinov N.F. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2020**, 180, 113039

# УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

## РАЗРАБОТКА СИНТЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ АЦИЛИРОВАНИЯ АРИЛГЛИКОЗИДОВ

Д.Л. Аветян

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Национальный исследовательский Томский политехнический университет, e-mail: [avetyanll@gmail.com](mailto:avetyanll@gmail.com)

Ацилированные арилгликозиды — вторичные метаболиты растений, обладающих разнообразной биологической активностью при низкой токсичности [1]. Такие соединения потенциально могут применяться в медицине, и использоваться в качестве маркеров для хемотаксономических исследований [2]. Индивидуальное получение арилгликозидов из природных источников затруднено сложностью отделения от других гликозидов, балластных веществ и общим низким содержанием в органах растений, что не позволяет получать такие продукты в достаточном для исследования и производства количестве [3]. Химический синтез лишён таких недостатков, способствует применению более легкодоступных субстратов и масштабированию производства.

В этой работе мы предложили химический синтез арилгликозидов ацилированных по углеводному остатку или агликону **6-7a-c**, исходя из ацетобромоглюкозы (**1**), получаемой из глюкозы **2**, и ванилина (Рисунок 1).

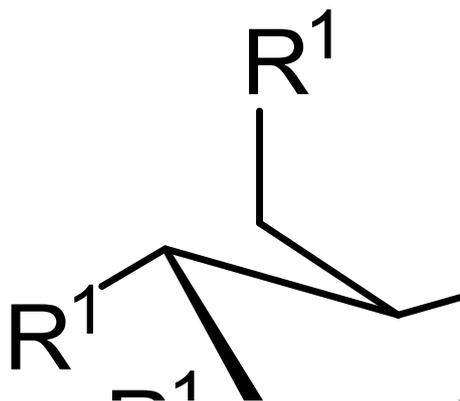


Рисунок 1. Общая схема синтеза ацилированных арилгликозидов: а — KOH, acetone/H<sub>2</sub>O; б — 1. Ac<sub>2</sub>O, HClO<sub>4</sub>, 2. PBr<sub>3</sub>, 3. H<sub>2</sub>O; в — NaBH<sub>4</sub>, CTMAB, H<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub>; д — MeONa, MeOH, е — 1. CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, solvent; 2. R<sup>a-c</sup>OH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF; ф [4] — HCl/EtOH/CHCl<sub>3</sub> (1:3:1 vol.).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-90041.

### Литература

1. Степанова, Е.В. Дисс. ... канд. хим. н.: 02.00.03, Томск, 2014, 144.
2. Lindroth, R.L., et al., *Oecologia*. **1987**, 74, 144–148.
3. Zuo, A.X. et al. *Fitoterapia*, **2010**, 81, 910–913.
4. Stepanova E. V., et al. *Carbohydr. Res.*, **2014**, 388, 105–111.

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ИССЛЕДОВАНИЮ РАЗЛИЧИЙ В АКТИВНОСТИ ЭНАНТИОМЕРОВ ЛЕКАРСТВ В СОСТАВЕ МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМ

**А.А. Агеева, П.С. Кузнецова, Т.В. Лёшина**

*Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, ул.  
Институтская, д.3, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: [al.ageeva@gmail.com](mailto:al.ageeva@gmail.com)*

Хиральные лекарства в настоящее время занимают больше половины фармацевтического рынка, при этом подавляющее большинство из них (~85%) выпускается в виде рацематов – эквимолярной смеси двух оптических изомеров (энантиомеров). Энантиомеры лекарств обладают различными, а нередко противоположными терапевтическими свойствами. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) относятся к наиболее часто употребляемым хиральным лекарствам, механизмы терапевтического действия которых хорошо изучены. Несмотря на многочисленные биохимические исследования, анализирующие одновременно целый ряд показателей, исследователям не удается выделить ключевой фактор, лежащий в основе различий в активности энантиомеров лекарств. Для того, чтобы определить какое физическое взаимодействие лекарств с ферментами и рецепторами приводит к различиям в активности энантиомеров, был развит подход, использующий элементарные процессы с переносом заряда для моделирования связывания лекарств с биомолекулами в составе модельных систем – диад с двумя хиральными центрами. Идея использованного подхода опирается на гипотезу, согласно которой причиной различий в активности энантиомеров лекарств может быть взаимодействие с другой хиральной молекулой – аминокислотным (АК) остатком, расположенным в активном сайте рецептора или фермента. При этом фермент-субстратный комплекс образует аналог диастереомера. Поэтому используемые в исследовании модельные системы – донорно-акцепторные диады с двумя хиральными центрами. Результаты исследований модельных диад, включающих (R)- и (S)-энантиомеры напроксена при помощи методов спиновой химии и оптической спектроскопии, позволили установить ряд особенностей элементарных процессов – различия в скоростях как частичного, так и полного переноса электрона (стереоселективность), а также различия в эффективности обратного переноса электрона (спиновая селективность) в парамагнитных предшественниках. Результаты исследований стереоселективности переноса электрона в диадах с энантиомерами напроксена качественно согласуются с биохимическими данными об обратимом связывании (S)-напроксена с ЦОГ-2 и большей активности (R)-напроксена в метаболизме под действием цитохрома P450. Обнаружение спиновой селективности и анализ её возможных причин указывает на различие в распределении спиновой и электронной плотности в парамагнитных интермедиатах, что, в свою очередь, может быть одной из причин различий в активности энантиомеров лекарств при связывании с АК остатками в активных сайтах ферментов и рецепторов. На примере еще одного представителя НПВП – кетопрофена была обнаружена стереоселективность процессов переноса как электрона, так и синглет-синглетной энергии по механизму Фёрстера между энантиомерами кетопрофена и АК. Совокупность полученных данных для модельных систем с участием НПВП позволяет выделить ряд физических факторов, лежащих в основе различий в активности энантиомеров лекарств.

*Исследование выполнено за счет гранта РНФ (проект № 18-13-00047).*

## СИНТЕЗ НОВЫХ ПОЛИФТОРФЛАВОНОВ И ИХ АЗОЛИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

**М.А. Артемьева, К.В. Щербаков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин**

*Институт органического синтеза УрО РАН, ул. Софьи Ковалевской, д.22, г. Екатеринбург, 620108, Россия, e-mail: artemyeva.masha@gmail.com*

Одной из актуальных задач медицинской химии в связи со сложившейся эпидемиологической ситуацией является разработка эффективных противовирусных средств. В этом аспекте производные пиранов имеют значительный потенциал, например, *занамивир* и *ланинамивир* рекомендованы для лечения больных с острым неосложнённым гриппом [1]. Среди бензопиранонов (флавонов) также найдены противовирусные агенты, например, *флакозид* [2]. Кроме того, введение азольных групп может способствовать проявлению антимикробной активности [3]. Так, противовирусный препарат *ингавирин* содержит в структуре имидазольный фрагмент [4]. В настоящей работе представлен эффективный метод синтеза полифторфлавонов **3a-c**, обсуждены особенности их реакций с азолами **4**, **5**, **8**. Показаны результаты исследования активности синтезированных флавонов в отношении вируса гриппа А(Н1N1), рассмотрена перспектива их дальнейшего изучения в качестве потенциальных противовирусных препаратов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Министерства промышленности и науки Свердловской области (проект № 20-43-660011).*

### Литература

1. Uyeki, T.M., et al. *Clin. Infect. Dis.*, **2019**, 68, 895.
2. Машковский, М.Д. Лекарственные средства, 14-е изд., Т.2, М.: Новая Волна, **2002**, 346-362.
3. Shcherbakov, K.V., et al. *J. Fluorine Chem.*, **2020**, 240, 109657.
4. Zarubaev, V.V., et al. *Pharmaceuticals*, **2011**, 4, 1518.

## ПОИСК СИНТЕТИЧЕСКИХ ПУТЕЙ К ОПТИЧЕСКИ ЧИСТЫМ ДИСПИРОИНДОЛИНОНАМ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ БЕЛОК-БЕЛКОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ P53- MDM2

**А.А. Барашкин, В.С. Поляков, Н.Л. Шикуть, А.Д. Путилова, А.Р. Горовой,  
Е.К. Белоглазкина**

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический  
факультет, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва, 119991, Россия, e-mail:  
Aleksandr.barashkin@gmail.com*

Разделение препаратов на стереоизомеры не только важная задача современной медицинской химии, но и важная рекомендация законодательства многих стран. Наиболее перспективным классом соединений ингибиторов белок-белкового взаимодействия р53-MDM2 являются спироиндолиноны, которые в своей структуре неизбежно содержат один или несколько стереоцентров. Целью данной работы является поиск путей синтеза диспироиндолинонов в оптически чистом виде.

В нашей научной группе разработаны подходы к синтезу диспироиндолинонов [2], однако продуктом является рацемическая смесь. В данной работе разработан путь разделения фармацевтического препарата на энантиомеры, с целью увеличения биологической активности.

*Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 19-33-90237 и грант № 19-03-00201.*

### Литература

1. Shvarts A., Steegenga W.T., Riteco N. *Embo J.*, **1996**, *15*, 5349-5357
2. Chumakov P.M. *Successes of Bio. Chem.*, **2007**, *47*, 3-52
3. He J., Ouyang G., Yuan Z., Tong R., Shi J., Ouyang L. *Molecules*, **2013**, *18*, 5142-5154
4. Ivanenkov Y., Vasilevski S., Beloglazkina E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2015**, *25*(2), 404

## ПРОИЗВОДНЫЕ 2-АРИЛИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОТНОШЕНИИ ОРТОПОКСВИРУСОВ

**Е.И. Басанова<sup>1</sup>, П.А. Никитина<sup>1,2</sup>, О.А. Серова<sup>3</sup>, Н.И. Бормотов<sup>3</sup>,  
Л.Н. Шишкина<sup>3</sup>, Т.Ю. Колдаева<sup>1</sup>, В.П. Перевалов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская пл., д.9, Москва, 125047, Россия, e-mail: basanova.elizavetka@mail.ru*

<sup>2</sup> *Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, ул. Вавилова д.28, г. Москва, 119334, Россия*

<sup>3</sup> *Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Новосибирская обл., р. п. Кольцово, 630559, Россия*

С момента официальной ликвидации натуральной оспы во всем мире прошел 41 год, за это время учеными были изучены геномная организация и эволюция вируса, разработаны современные методы диагностики, вакцинопрофилактики и химиотерапии оспы и других ортопоксвирусных инфекций человека. Традиционная вакцинация вирусом осповакцины приводила к тяжелым поствакцинальным осложнениям, поэтому ВОЗ рекомендовала в 1980 году прекратить её во всех странах. В связи с этим, человечество утратило иммунитет не только против натуральной оспы, но и против зоонозных ортопоксвирусных инфекций человека [1-3].

Необходимо разрабатывать новые средства специфической профилактики и лечения заболеваний, обладающих высокой активностью и низкой цитотоксичностью, для обеспечения безопасности здоровья и жизни людей [3-4].

Был синтезирован ряд производных 2-арилимидазола (Рис.1), для которых был проведён скрининг проявляемой биологической активности на культуре клеток Vero в отношении семейства ортопоксвирусов, выявлены наиболее перспективные структуры.

**Рисунок 1.** Общие формулы испытанных производных 2-арилимидазола.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.*

### Литература.

1. Barrett, J.W. et al. *Elsevier Ltd.*, **2008**, 431–446.
2. Hughes, A.L. et al. *Infect. Genet. Evol.*, **2010**, *10*, 50–59.
3. Всемирная организация здравоохранения. Научный обзор исследований вируса натуральной оспы, 1999–2010 гг. **2011**, 132.
4. Щелкунов С.Н. и др. *Вопросы вирусологии*, **2019**, *64(5)*, 206–214.

## ГОМОЛОГИЧНАЯ МОДЕЛЬ НАТРИЙ-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕННИКА ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ТРИЦИКЛИЧЕСКИМИ АНТИДЕПРЕССАНТАМИ

Д.А. Белинская, Н.Н. Шестакова

*ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,  
проспект Тореза 44, Санкт-Петербург, 194223, Россия, e-mail: d\_belinskaya@mail.ru*

Натрий-кальциевый обменник (NCX) представляет собой трансмембранный белок цитоплазматической мембраны, транспортирующий ионы кальция и натрия по механизму антипорта. В настоящее время NCX рассматривается как одна из возможных фармакологических мишеней для регуляции кальция в клетке. В наших исследованиях мы показали, что NCX может быть одной из молекулярных мишеней противоболевого действия трициклических антидепрессантов (ТСА). При разработке новых лекарственных препаратов широко применяются методы компьютерного моделирования, однако для расчетных экспериментов *in silico* необходимо знание трехмерной структуры белка-мишени. Рентгеноструктурный анализ эукариотического NCX ещё не проведен, но известна трехмерная структура NCX бактерии *Methanococcus jannaschii* (NCX\_Mj). Цель представленного исследования – методом гомологичного моделирования построить трехмерную модель катион- и лиганд-связывающих центров NCX человека и протестировать её в вычислительных экспериментах.

С помощью программы Modeller 9.24 по первичной последовательности NCX1 человека и трехмерной структуре NCX\_Mj построена трехмерная модель NCX\_Hs, моделирующая катион- и лиганд-связывающие сайты NCX1. Методом минимизации энергии улучшена ее геометрия. Качество построенной трехмерной структуры оценено по 9 показателям с помощью онлайн-сервиса MolProbity. Для тестирования полученной модели, с помощью программы Autodock Vina был проведен молекулярный докинг ТСА дезипрамина в лиганд-связывающие сайты NCX\_Mj и NCX\_Hs.

Выравнивание первичных последовательностей NCX\_Mj и NCX1 выявило, что, несмотря на низкую гомологию, функционально значимые аминокислоты практически не подверглись эволюционным изменениям. Проверка полученной трехмерной структуры с помощью программы MolProbity показала, что построенная модель NCX\_Hs не испытывает каких-либо серьезных стерических наложений, не имеет множественных нарушений в конформации аминокислотных остатков. Суммарная оценка качества MolProbity составляет 1.94: 94% структур из сравнительного набора имеют перечисленные показатели хуже, чем данная модель.

Анализ сайтов связывания катионов натрия и кальция в полученной структуре показал, что в отношении ион-связывающих центров модель NCX\_Hs хорошо согласуется экспериментальными данными. Молекулярный докинг дезипрамина выявил общие характеристики лиганд-связывающих сайтов NCX бактерии и человека: в структуре сайтов содержится отрицательно заряженная аминокислота, положительно заряженная аминокислота и несколько алифатических аминокислот. В обеих белковых молекулах дезипрамин связывается в схожей конфигурации. Сделан вывод, что структура бактериального натрий-кальциевого обменника может быть моделью для изучения механизма влияния трициклических антидепрессантов на работу NCX человека.

*Работа выполнена в рамках государственного задания № АААА-А18-118012290427-7 и при поддержке РФФИ (проект №20-515-18008).*

## СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО КЛАССА ПЛАНАРНЫХ БИЯДЕРНЫХ ФТАЛОЦИАНИНОВ С КАРБАЗОЛЬНЫМ СПЕЙСЕРОМ

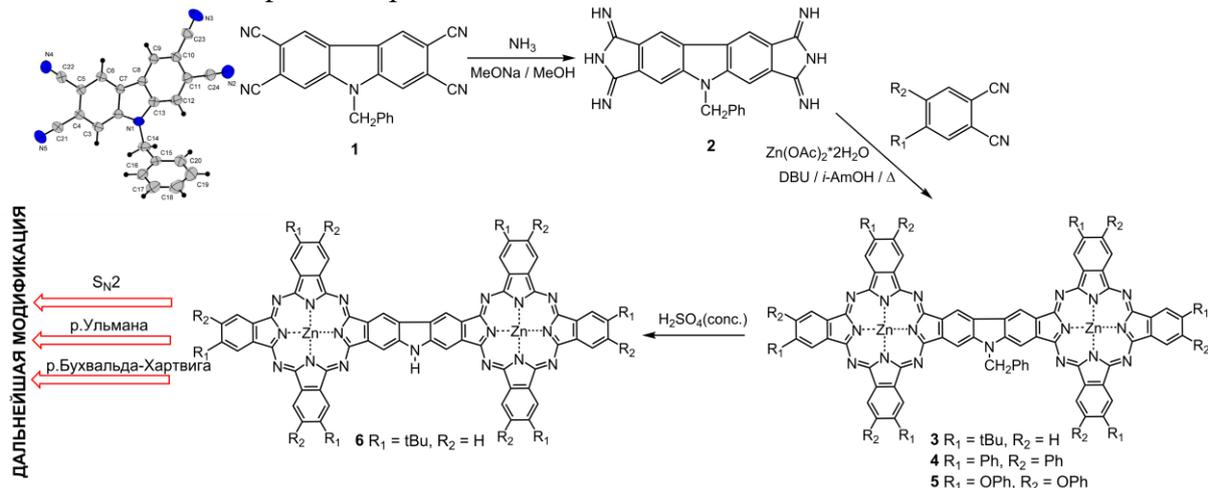
М.С. Белоусов, Т.В. Дубинина

*Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В.  
Ломоносова, 119234, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, с. 3, e-mail:  
mikbelousov99@gmail.com*

Планарные биядерные фталоцианины, аналоги порфиразинов с расширенной  $\pi$ -системой, содержат два фталоцианиновых макрокольца с общим аннелированным ароматическим мостиком. Интерес к созданию таких комплексов обусловлен возможностью их использования в качестве фотокатализаторов, фотосенсибилизаторов и комбинированных препаратов для ФДТ-терапии. Известны биядерные фталоцианины с бензольным, нафталиновым, пирозиновым спейсерами, однако комплексы, содержащие электронодонорные гетероциклические мостики с удобным сайтом для последующей функционализации не описаны в литературе.

В ходе настоящего исследования получена серия новых планарных биядерных фталоцианинов сочлененных карбазольным спейсером. Для получения целевых комплексов осуществлён синтез мостиковой компоненты – N-бензил-2,3,6,7-тетрацианокрбазола **1**. Синтез данного соединения проводился в 6 стадий исходя из ацетоуксусного эфира. Строение **1** подтверждено методом РСА.

Тетранитрил **1** переведен в форму бис(дииминоизоиндолина) **2**, являющегося более реакционноспособным в темплатной сборке макрокольца. Биядерные комплексы **3-5** получены по реакции направленной статистической конденсации с различными моно- и дизамещенными *o*-фталонитрилами с выходами вплоть до 52%.



На следующей стадии осуществлено снятие бензильной защиты с *трет*-бутилзамещённого комплекса **3**. В дальнейшем N-положение карбазольного мостика соединения **6** может быть модифицировано по реакциям нуклеофильного замещения, Ульмана и кросс-сочетания по Бухвальду-Хартвику для получения конъюгатов с наночастицами и гибридных соединений с известными лекарственными препаратами.

Основные электронные переходы в спектрах поглощения соотнесены с использованием магнитного кругового дихроизма и TD DFT расчётов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 19-73-00099.*

## СИНТЕЗ 2-ЭТОКСИ-3-(4-(4-ГИДРОКСИФЕНЭТОКСИ)ФЕНИЛ)- ПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ ТЕРПЕНОИДОВ

**М.Е. Блохин<sup>1,2</sup>, С.О. Куранов<sup>1</sup>, В.В. Фоменко<sup>1</sup>, О.А. Лузина<sup>1</sup>,  
Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия,*

<sup>2</sup>*Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова 1, Новосибирск, 630090,  
Россия, e-mail: mblokhin@nioch.nsc.ru*

В настоящее время распространение сахарного диабета 2-го типа (СД2) носит характер эпидемии. СД2 характеризуется метаболическими нарушениями, включая нарушения липидного и углеводного обменов, разной этиологии. Подсемейство ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR), считается ценными фармакологическими мишенями, активация которых может нормализовать метаболические нарушения, связанные с сахарным диабетом 2-го типа. Перспективной терапевтической стратегией является образование двойных лигандов PPAR- $\alpha$ ,  $\gamma$ , которые объединяют в одной молекуле свойства  $\alpha$ - и  $\gamma$ -агонистов, регулирующих одновременно липидный и углеводный обмены [1].

В данной работе синтезирована серия новых амидов – потенциальных двойных агонистов PPAR, которые содержат фармакофорный фрагмент известных двойных агонистов PPAR и фрагмент природных соединений – тритерпеновых кислот.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда  
Фундаментальных Исследований №19-03-00685.*

### Литература

1. Oakes N., et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2005**, 289, 938-946.

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОСНОВНОЙ ПРОТЕАЗЫ КОРОНАВИРУСА SARS-CoV-2 МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

А.М. Андрианов<sup>1</sup>, И.П. Босько<sup>2</sup>, Ю.В. Корноушенко<sup>1</sup>, А.Д. Карпенко<sup>2</sup>,  
А.М. Юшкевич<sup>2</sup>, К.В. Фурс<sup>2</sup>, А.В. Тузиков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии НАН Беларуси, ул. Купревича 5/2, г. Минск, 220141,  
Республика Беларусь

<sup>2</sup> Объединённый институт проблем информатики НАН Беларуси, ул. Сурганова 6,  
г. Минск, 220012, Республика Беларусь, [vanya\\_384@mail.ru](mailto:vanya_384@mail.ru)

Осуществлен компьютерный скрининг низкомолекулярных химических соединений, имитирующих фармакофорные свойства ингибитора X77 – высокоаффинного лиганда коронавируса SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 (PDB ID 6w63, doi: [10.2210/pdb6W63/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb6W63/pdb)). Выполнена оценка потенциальной антивирусной активности этих соединений и идентифицированы молекулы, перспективные для создания новых эффективных препаратов для терапии COVID-19. Для решения поставленной задачи были выполнены исследования, включающие следующие этапы: 1) Построение модели фармакофора, описывающей совокупность структурно-функциональных свойств ингибитора X77, обеспечивающих специфичность его взаимодействий с активным сайтом основной протеазы ( $M^{Pro}$ ) SARS-CoV-2; 2) Виртуальный скрининг молекулярных библиотек веб-сервера Pharmit (<http://pharmit.csb.pitt.edu>); 3) Отбор соединений, удовлетворяющих “правилу пяти” Липинского, накладывающего на молекулу, взаимодействующую с заданной молекулярной мишенью, условия подобия лекарству; 4) Молекулярный докинг отобранных соединений с  $M^{Pro}$  SARS-CoV-2 и анализ построенных комплексов методами молекулярной динамики; 5) Расчет величин констант диссоциации комплексов лиганд– $M^{Pro}$  и свободной энергии связывания с последующей идентификацией молекул, перспективных для разработки эффективных противовирусных препаратов. В результате проведенных исследований идентифицированы 5 соединений-лидеров (таблица 1), перспективных для синтеза и тестирования на противовирусную активность. Показано, что эти соединения могут быть использованы в качестве базовых структур для разработки эффективных лекарственных препаратов для терапии коронавирусной инфекции нового типа.

Таблица 1: Значения констант диссоциации, энтальпий и энергий связывания для идентифицированных лигандов и X77 в комплексах с основной протеазой SARS-CoV-2

Соединение	I	II	III	IV	V	X77
$K_d^1$ , (мкмоль)	0,006	0,039	0,157	2,0	2,65	0,057
$\Delta G_{DOC}^2$ , (ккал/моль)	-11,65	-10,50	-9,64	-8,07	-7,90	-10,21
$\Delta H_{PM7}^3$ , (ккал/моль)	-80,1	-96,6	-90,7	-71,4	-53,78	-62,8
$\Delta G_{MM/GBSA}^4$ , (ккал/моль)	-27,18 ± 6,53	-47,66 ± 4,33	-33,56 ± 5,88	-39,21 ± 3,83	-35,00 ± 3,71	-41,70 ± 4,28

Примечание: <sup>1</sup> Значения  $K_d$  рассчитаны по значениям скоринговой функции докинга; <sup>2</sup> Значения  $\Delta G$  являются значениями скоринговой функции докинга; <sup>3</sup> Энтальпия связывания рассчитана полуэмпирическим квантово-химическим методом PM7; <sup>4</sup> Значения свободной энергии связывания Гиббса по результатам молекулярной динамики.

## ФЕНКОСИЗАМЕЩЕННЫЕ ФТАЛОЦИАНИНОВЫЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ

**А.А. Ботнарь, Н.П. Домарева, Т.В. Тихомирова, А.С. Вашурин**

*Ивановский государственный химико-технологический университет, просп.  
Шереметевский, д.7, Иваново, 153000, Россия, e-mail: anna.filippova96@gmail.com*

Фталоцианины представляют собой планарные хромофоры, состоящие из четырех изоиндольных фрагментов, имеющие делокализованную 18  $\pi$ -электронную систему, благодаря которой наблюдается интенсивное поглощение в видимой области электромагнитного спектра порядка 620-720 нм [1]. Использование данного класса соединений в качестве фотосенсибилизаторов в фотодинамической терапии (ФДТ) является достаточно многообещающим. Так, поглощение фталоцианинов попадает в диапазон т.н. «терапевтического окна», в котором биоткани наиболее прозрачны, что обусловлено низким поглощением крови в этой области. Также металлокомплексы на основе фталоцианинов демонстрируют высокие значения квантовых выходов флуоресценции и генерации синглетного кислорода, что делает их довольно перспективными фотосенсибилизаторами. В настоящее время ведется поиск новых красителей с улучшенными характеристиками для этих целей [2].

Поэтому в настоящей работе получены комплексы фталоцианина Mg(II), Al(III), Zn(II) с R-феноксифрагментами на периферии и исследованы их спектрально-люминесцентные свойства.

При рассмотрении влияния иона металла на максимум поглощения в электронных спектрах прослеживается bathochrome смещение полосы в ряду цинк-магний-алюминий для всех исследуемых соединений в растворах тетрагидрофура и хлороформа. За счет значительного удаления от  $\pi$ -электронной системы фталоцианинового макроцикла циклогексильных и фенильных фрагментов они не оказывают влияния на максимум в электронных спектрах поглощения в растворах тетрагидрофура и хлороформа. Обнаружено, что значения квантовых выходов флуоресценции комплексов с циклогексильными фрагментами в целом на 10-25% больше, чем для макроциклов с фенильным фрагментом. Комплексы магния и алюминия обладают более долгими временами жизни флуоресценции, по сравнению с замещенными цинк фталоцианинами. Растворитель (хлороформ, тетрагидрофуран) практически не оказывает значительного влияния на флуоресцентные свойства. Таким образом, комплексы фталоцианина с циклогексильными заместителями, обладающие довольно интенсивной флуоресценцией, являются достаточно перспективными макроциклами для ФДТ, поскольку это позволит обеспечить не только реализацию фотодинамического эффекта, но и одновременно проводить флуоресцентную диагностику.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 17-73-20017).*

### Литература

1. Thomas, A. L. *Phthalocyanine research and applications*. – CRC Press, 1990.
2. Лукьянец, Е.А. *Biomedical photonics*, **2013**, 2(3), 3-16.

## ПИРОКАТЕХИН-СОДЕРЖАЩИЕ ОСНОВАНИЯ ШИФФА: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Д.А. Бурмистрова<sup>1</sup>, Н.Р. Альмяшева<sup>2</sup>, А.И. Поддельский<sup>3</sup>, М.В. Арсеньев<sup>3</sup>,  
А.О. Охлобыстин<sup>1</sup>, И.В. Смолянинов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный технический университет, ул. Татищева, д. 16,  
Астрахань, 414056, Россия, e-mail: burmistrova.da@gmail.com

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф.  
Гаузе, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1, Москва, 119021, Россия

<sup>3</sup> Институт металлоорганической химии им Г. А. Разуваева РАН, ул. Тропинина, д. 49,  
Нижний Новгород, 603137, Россия

Синтезированы новые пирокатехин-содержащие основания Шиффа **1-6** с тиофенольным, меркаптобензимидазольным и фенольным фрагментами, исследована их антирадикальная, антиоксидантная и антибактериальная активность. Для соединений **3, 4** наблюдается таутомерия между имино-тиольной и бензотиазолиновой формами.

Антирадикальную активность оценивали в реакции с ДФПГ-радикалом. Соединения **1-6** характеризуются широким диапазоном значений  $EC_{50}$  (6.2-16.0 мкмоль/л). Основание Шиффа **2** с 2-меркаптобензимидазольным фрагментом обладает наименьшей величиной  $EC_{50}$  среди исследуемых соединений. Антиоксидантную активность определяли в CUPRAC-тесте в эквивалентах Тролокса (CUPRAC<sub>ТЕАС</sub>). Значения CUPRAC<sub>ТЕАС</sub> находятся в диапазоне 0.71-2.25. Основания Шиффа **2-4**, сочетающие в своей структуре пирокатехиновый фрагмент с 2-меркаптобензимидазолом или бензотиазолином, обладают способностью к переносу двух электронов (CUPRAC<sub>ТЕАС</sub> = 2.03-2.25). Оценена антиоксидантная активность оснований Шиффа в реакции промотированного окислительного повреждения ДНК в присутствии ААРН. Соединение **2** проявляет наиболее выраженный ингибирующий эффект (32%). Наличие имино-тиольной (бензотиазолиновой) группы в соединениях **3, 4** приводит к ингибированию повреждения ДНК на 20-23%. Умеренную антибактериальную активность по отношению к *S. Aureus* проявили соединения **1-4, 6**, минимальная подавляющая концентрация (МПК) которых составила 1.22-39.06 мг/мл. Наименьшие показатели МПК (1.22-4.88 мг/мл) установлены для соединений **3** и **4**, содержащих бензотиазолиновый цикл.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 19-29-08003).

## ЭФФЕКТИВНОЕ УЛУЧШЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ИТРАКОНАЗОЛА ПУТЕМ СОКРИСТАЛЛИЗАЦИИ

**Н.А. Васильев, А.О. Суров, А.П. Воронин, К.В. Дрозд, Г.Л. Перлович**

*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, ул. Академическая, д.1, Иваново,  
153045, Россия, e-mail: nikitavasilev1995@mail.ru*

Итраконазол (ИТР) относится к группе противогрибковых препаратов триазольного ряда, который широко используется в клинической практике [1]. Итраконазол проявляет лучшую противогрибковую активность по сравнению с другими азольными противогрибковыми препаратами, включая кетоконазол, вориконазол и флуконазол. Более того, итраконазол также оказался эффективен против нескольких типов рака, а именно немелкоклеточного рака легких и рака простаты [2,3]. Однако использование ИТР часто затруднено из-за чрезвычайно низкой растворимости препарата в воде (примерно 1 нг/мл при нейтральном pH), что приводит к низкой биодоступности, вариабельной абсорбции и концентрации в плазме.

Образование сокристалла – это стратегия, которая позволяет улучшить физико-химический профиль активного фармацевтического ингредиента, путем введения приемлемого второго компонента с хорошей растворимостью в воде. Целенаправленный поиск (скрининг) сокристаллов позволил обнаружить нам два новых многокомпонентных кристалла с 4-аминобензойной кислотой и 4-гидроскибензамидом. В данной работе для идентификации и подтверждения стехиометрии полученных сокристаллов были использованы дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) и термодинамический анализ бинарных фазовых диаграмм. Термодинамика процесса сокристаллизации ИТР с выбранными коформерами также оценивалась по температурным зависимостям энергии Гиббса образования сокристаллов. Кроме того, растворимость сокристаллов в зависимости от pH была исследована с использованием эвтектических концентраций компонентов. Наконец, влияние сокристаллизации на профиль растворения - пересыщения - осаждения и скорость растворения лекарственного средства было исследовано в биорелевантных средах, имитирующих среду желудка [4].

### Литература

1. Denning D. W., Hope W. W. *Trends in microbiology*, **2010**, *18*, 195-204.
2. Aftab B. T. et al. *Cancer research*, **2011**, *71*, 6764-6772.
3. Antonarakis E. S. et al. *The oncologist*, **2013**, *18*, 163.
4. Vasilev N. A. et al. *International Journal of Pharmaceutics*, **2021**, *599*, 120441.

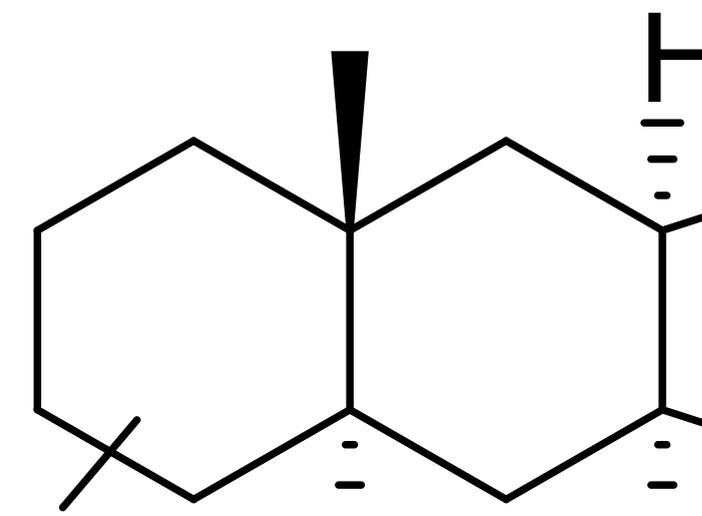
## СИНТЕЗ МАКРОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ 1,2,3-ТРИАЗОЛА И ИЗОАЛАНТОЛАКТОНА

С.С. Патрушев<sup>1,2</sup>, Д.О. Васильева<sup>1,2</sup>, Э.Э. Шульц<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: patrush@nioch.nsc.ru

<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия.

Природные и синтетические макроциклические сесквитерпеноиды представляют интересную группу соединений, обладающую ценными биологическими свойствами. В настоящей работе описан синтез макрогетероциклических производных изоалантолактона на основе Cu-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения 13-(бис(проп-2-ин-1-ил)амино)эудесманолидов с диазидами. Так, взаимодействие изоалантолактона **1** с гидрохлоридом пропаргиламина в присутствии триэтиламина привело к продукту **2** с выходом 90%. Последующее введение амина **2** в реакцию с бромистым пропаргиллом позволило получить 13-(бис(проп-2-ин-1-ил)амино)изоалантолактон **3** с выходом 65%. Cu-катализируемая реакция азид-алкин циклоприсоединения бис(проп-2-ин-1-ил)аминов **3** и **4** с диазидами привела к пяти новым макрогетероциклическим производным изоалантолактона **5-9** с выходами 15-54%. Обсуждаются пути образования продуктов реакции, а также результаты исследования противомикробной активности.



Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Новосибирской области в рамках Проекта № 19-43-543042.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ ЛЕЙКОВЕРДАЗИЛОВ И ВЕРДАЗИЛОВ

**А.С. Волобуева<sup>1</sup>, Т.Г. Федорченко<sup>2</sup>, В.В. Зарубаев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФБУН Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, ул. Мура, д. 14, г. Санкт-Петербург, 197101, Россия,  
e-mail: sasha-khrupina@mail.ru

<sup>2</sup>Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20, г. Екатеринбург, 620108, Россия

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ)—инфекционное заболевание человека с широким спектром клинических форм. Отсутствуют зарегистрированные этиотропные препараты для терапии ЭВИ, поэтому перспективен поиск противовирусных препаратов нового поколения с улучшенными характеристиками.

В данном исследовании была охарактеризована противовирусная активность новых гетероциклических соединений группы лейковердазилов и вердазилов [1] в отношении энтеровирусов на примере вирусов Коксаки В3, В4, В5. Для ряда соединений была определена селективность противовирусной активности и стадия жизненного цикла вируса как предполагаемая мишень действия соединения.

На первом этапе для исследуемых соединений определяли токсичность *in vitro* методом окрашивания нейтральным красным и цитопротективную активность при инфицировании перmissive культур клеток (ПКК) энтеровирусами (ЭВ) с помощью метилтетразолиевого теста. Значение  $CC_{50}$  (50% цитотоксическая концентрация) рассчитывали по 4-параметрической кривой (GraphPad Prism). Противовирусную активность соединений, обладающих цитопротективным действием, определяли путем предварительной инкубации ПКК с серийными разведениями соединений в нетоксических концентрациях с последующим инфицированием ЭВ. Инфекционный титр вирусного потомства через 24 часа после заражения определяли по методу Спирмена-Кербера. Значение  $EC_{50}$  (50% эффективная концентрация) рассчитывали по 4-параметрической кривой (GraphPad Prism). Определяли индекс селективности (SI) из отношения значений  $CC_{50}$  к  $EC_{50}$ . Для соединений с  $SI > 10$  проводили тест на противовирусную активность с инфицированием ПКК вирусами гриппа типа А и В и аденовирусом 5 типа. Для определения стадии жизненного цикла-мишени препарат добавляли в концентрации выше  $EC_{50}$ , но ниже  $CC_{50}$  в среду ПКК в следующие временные точки (часы) относительно добавления ЭВ (точка -1): -2, -1, 0, 1,5, 5, 6. Инфекционный титр вирусного потомства определяли по методу Спирмена-Кербера.

Из 22 исследованных соединений выраженным цитопротективным действием при инфицировании вирусами Коксаки В3, В4, В5 обладали три соединения, для двух из них значение SI в отношении ЭВ превышало 300, при этом активность в отношении аденовируса и вирусов гриппа отсутствовала. Согласно результатам теста на время добавления вируса, мишенью действия является этап связывания с клеткой. Новые лейковердазилы проявляют селективную противовирусную активность *in vitro* в отношении ЭВ группы В, что служит основанием для дальнейшей разработки соединений этого класса.

### Литература

1. Г.Н.Липунова, Т.Г. Федорченко, О.Н.Чупахин. *Успехи химии*, **2013**, 82, 701-734.

## РАЗРАБОТКА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНЫХ НАНО- И МИКРОНОСИТЕЛЕЙ КОМПЛЕКСНОГО СОСТАВА

**Е.Н. Герасимова<sup>1</sup>, Д. Антуганов<sup>2</sup>, Я.В. Тараканчикова<sup>2,3</sup>, Т.Е. Карпов<sup>2,4</sup>,  
Т.В. Машель<sup>5</sup>, О.О. Пельтек<sup>1</sup>, А. Номине<sup>1,6</sup>, С. Брюер<sup>1,6</sup>, Ю.А. Кондратенко<sup>7</sup>,  
А.Р. Муслимов<sup>2,3</sup>, А.С. Тимин<sup>2,4,8</sup>, М.В. Зюзин<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Физический факультет, Университет ИТМО, улица Ломоносова д. 9, 191002, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: elena.gerasimova@metalab.ifmo.ru

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, ул. Ленинградская, 70, п. Песочный, 197758, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Лаборатория нанотехнологий, Санкт-Петербургский академический университет, улица Хлопина 8, 194021, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет имени Петра Великого, Политехническая ул.29, 195251, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>Инженерно-исследовательский факультет, Университет ИТМО, улица Гривцова 14–16, 190000, Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup>Университет Лотарингии, IJL F-54000, Нанси, Франция

<sup>7</sup>Лаборатория кремнийорганических соединений и материалов, Институт химии силикатов им. И.В. Гребеницкова РАН, набережная Макарова 2, 199034, Санкт-Петербург, Россия

<sup>8</sup>Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, Томский политехнический университет, улица Ленина 30, 634050, Томск, Россия

В медицинской практике для лечения и диагностики онкологических заболеваний широко используются радионуклиды. Для увеличения эффективности терапии радионуклиды загружают в системы для доставки биоактивных веществ в клетки. [1]. В качестве носителя можно использовать гибридные многослойные частицы на основе карбоната кальция ( $\text{CaCO}_3$ ). Для повышения стабильности в биологических жидкостях они могут быть покрыты полимерной оболочкой человеческого сывороточного альбумина и дубильной кислоты. с помощью метода *layer-by-layer* («Слой за слоем») [2].

В этой работе мы загружали терапевтический радиоизотоп  $^{225}\text{Ac}$  и диагностический  $^{68}\text{Ga}$  в разработанные носители. Исследования *in vivo* были проведены на лабораторных крысах, в которых наблюдали пассивное биораспределение частиц с помощью ПЭТ/КТ. Микронные носители преимущественно накапливались в легких, а субмикронные, соответственно, за счет меньшего диаметра локализовались в печени и селезенке. Использование микрометровых частиц, загруженных  $^{225}\text{Ac}$  позволит осуществить терапию онкологических заболеваний легочной локализации. Действие субмикронных частиц с  $^{225}\text{Ac}$  будет направленно на лечение новообразований печени и селезенки. Микронные и субмикронные носители с радиоизотопом  $^{68}\text{Ga}$  могут использоваться для диагностики заболеваний соответствующих органов.

Авторы выражают благодарность за финансовую поддержку Российскому научному фонду (грант 19-73-30023).

### Литература

1. Peltek, O.O., et al. *J Nanobiotechnology*, **2019**, 17, 90
2. Bahrom, H., et al. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering*, **2019**, 7(23), 19142-19156.

## СИНТЕЗ ИНГИБИТОРОВ TDP-1 НА ОСНОВЕ БЕРБЕРИНА

**Е.Д. Гладкова<sup>1,2</sup>, И.В. Нечепуренко<sup>1</sup>, А.Л. Захаренко<sup>3</sup>, О.А. Лузина<sup>1</sup>,  
К.П. Волчо<sup>1</sup>, О.И. Лаврик<sup>3</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: liza95@nioch.nsc.ru

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, д. 2, Новосибирск, 630090, Россия

<sup>3</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины, просп. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия

Изохинолиновый алкалоид берберин и его производные демонстрируют широкий спектр биологической активности, включающий антибактериальные, гиполипидемические, противораковые и другие свойства. Нами впервые показано, что производные берберина могут выступать эффективными ингибиторами фермента репарации ДНК человека тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы (Tdp1), что открывает возможности использования их в качестве адъювантного компонента химиотерапии.

Нами был синтезирован и проанализирован ряд различных типов производных берберина, а также была изучена их ингибирующая активность. Было показано, что высокую ингибирующую активность в отношении Tdp1 проявляют сульфонаты и сультоны на основе берберина [1,2].

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФ 19-13-00040.*

### Литература

1. Gladkova E.D. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, **2020**, *21*, 7162-7177.
2. Gladkova E.D. et al. *Molecules*, **2021**, *26*(7), 1945.

## СИНТЕЗ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЗОЛОТА С БИЦИКЛОФОСФИТНЫМИ ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ ГЛЮКОЗЫ

**М.Р. Гончар, Е.Р. Милаева, Е.М. Матнуров, А.А. Назаров**

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Ленинские горы,  
д.1, с. 3, Москва, 119991, Россия, email: mari.kainas@yandex.ru*

Поиск альтернативы платины в металлосодержащих противоопухолевых препаратах является одной из значимых задач в современной медицинской химии. Результаты исследований показали, что комплексы золота обладают высоким потенциалом для создания новых аналогов противоопухолевых препаратов. Фосфорорганические соединения представляют собой хорошо известный класс биологически активных молекул, которые применяются в клинической практике против глаукомы, сердечно-сосудистых заболеваний, грибковых и вирусных инфекций

Данная работа направлена на синтез, характеризацию и исследование *invitro* антипролиферативной активностиметаллоорганических соединений золота с бициклофосфитными лигандами на основе глюкозы сазотистыми основаниями, введенными в положение С1.

Для увеличения стабильности новых комплексов золота была предложена замена иона хлора на бром и йод, а так же были получены новые соединения золота с фрагментом биологически активного вещества – бексаротена.

### **Рисунок 1.** Комплексы Au на основе бициклофосфитов

Антипролиферативная активность новых комплексов была изучена на раковых линиях человека (MCF-7, A549, HCT116, WI-38) с использованием МТТ-теста.

*Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 20-33-90081 и № 19-53-12042.*

## КОНЬЮГАТЫ ТАКРИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНТИАЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗНЫЕ АГЕНТЫ

М.В. Грищенко<sup>1</sup>, Н.А. Елькина<sup>1</sup>, Е.В. Щегольков<sup>1</sup>, Я.В. Бургарт<sup>1</sup>, В.И. Салоутин<sup>1</sup>,  
Н.В. Ковалева<sup>2</sup>, Н.П. Болтнева<sup>2</sup>, Е.В. Рудакова<sup>2</sup>, Г.Ф. Махаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, ул. Софьи  
Ковалевской, д. 22/20, Новосибирск, 620137, Россия, e-mail: morozmv@gmail.com

<sup>2</sup>Институт физиологически активных веществ РАН, Северный проезд, д. 1, г.  
Черноголовка, 142432, Россия

Поиск лекарственных средств против болезни Альцгеймера (БА) является важной задачей современной медицинской химии. Развитие БА связано, главным образом, с накоплением ацетилхолина в головном мозге. Кроме того, прогрессированию БА способствуют окислительный стресс и накопление  $\beta$ -амилоидов в коре головного мозга.

В докладе обсуждаются синтез и биологическая активность конъюгатов такрина как мощного ингибитора ацетилхолинэстеразы (АХЭ) с производными салициловой кислоты как фармакофорами, обладающими антиоксидантными свойствами и способностью связывать  $\beta$ -амилоиды. Синтез конъюгатов представлен на схеме.

Соединения **5a-c**, **7a-c** исследованы на ингибирующую активность по отношению к АХЭ в сравнении с действием на структурно и функционально родственные бутирилхолин- и карбоксилэстеразы. Высокую ингибирующую активность против АХЭ проявили соединения **5b** и **5c**; их  $IC_{50}$  по отношению к АХЭ составляет  $0.294 \pm 0.008$  и  $0.224 \pm 0.017$  мкМ, соответственно, что превосходит действие такрина ( $IC_{50}$   $0.601 \pm 0.047$  мкМ). Изучение антиоксидантного действия конъюгатов в АВТС и FRAP тестах показало, что для них характерно эффективное связывание свободных радикалов на уровне, сравнимом со стандартным антиоксидантом *тролоксом*.

Работа выполнена в рамках государственного задания АААА-А19-119011790130-3.

## РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ «МИТОКАНОВ» НА ОСНОВЕ КОНЬЮГАТОВ ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ С МИТОХОНДРИОТРОПНЫМ СОЕДИНЕНИЕМ F16

Э.В. Давлетшин, Д.А. Недопёкина

ФГБУ Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, просп. Октября, д. 141, Уфа,  
450075, Россия, e-mail: eldarik1996@mail.ru

С целью поиска новых, высокоэффективных и избирательно действующих противоопухолевых препаратов для медицины синтезированы первые представители аддуктов пентациклических тритерпеновых кислот (бетулин, бетулиновая, урсоловая, олеаноловая и глицирретовая кислоты) с митохондриально-нацеленным делокализованным липофильным катионным соединением **F16** (*E*-4(1*H*-индол-3-илвинил)-*N*-метилпиридиний бромид). Фрагмент липофильного мембрано-проникающего соединения **F16** использован в качестве средства избирательной доставки нативных пентациклических тритерпеноидов в митохондрии раковых клеток. Полученные конъюгаты, испытаны *in vitro* посредством проточной цитофлуорометрии на трёх опухолевых клеточных линиях человека (U937, K562 и Jurkat) и здоровых клетках фибробластах. Все новые катионные производные тритерпеновых кислот показали значительное усиление противоопухолевого действия ( $\approx$  в 100–200 раз) в сравнении со своим прототипом, бетулиновой кислотой, и продемонстрировали более высокий цитотоксический эффект в отношении линий опухолевых клеток по сравнению со здоровыми клетками фибробластами. В ряду исследуемых соединений наиболее селективными были конъюгаты **F16** с бетулином и бетулиновой кислотой с величиной индекса селективности  $\geq 10$ .



## СВФ-ТЕРАПИЯ: ПОКАЗАНИЯ, ЭТАПЫ ПРОЦЕДУРЫ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА

**Э.О. Дармаев<sup>1</sup>, Э.Ц. Будаев<sup>1</sup>, В.А. Виноградов<sup>1</sup>, К.В. Гунтупова<sup>1</sup>, Т.Ю. Сеницына<sup>1</sup>,  
Ю.А. Капустина<sup>1</sup>, А.П. Цыбденова<sup>1,2</sup>, Ю.С. Балханов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова», ул. Смолина, 24а, г. Улан-Удэ, 670000, Россия, e-mail: etigel.darmaev@mail.ru

<sup>2</sup>ООО «Малое инновационное предприятие «Байкальский центр биотехнологий», ул. Хахалова, 12а, г. Улан-Удэ, 670034, Россия

Остеоартрит, являясь наиболее распространенной патологией суставов, составляет 45-49% в общей структуре ревматологических заболеваний в России. Тенденция к старению населения, наблюдаемая во всех странах, ведет к росту обращений. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов эффективно в купировании болевых синдромов, но не стимулируют регенерацию в поврежденном хряще. Операции также связаны с рядом осложнений и ограниченным сроком службы протеза. Сниженная способность суставного хряща к восстановлению существенно ограничивает возможности лечения. Новое направление в лечении ОА связано с использованием клеточных технологий, основанных на использовании аутологичных стволовых клеток человека. Стромально-вазкулярная фракция (СВФ) липоасpirата является богатым источником не только мезенхимальных стволовых клеток, но и других типов клеток, участвующих в регенерации тканей, например предшественников эндотелиальных клеток, преадипоцитов, фибробластов, тучных клеток, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов. Стандартная процедура липосакции, широко используемая в пластической хирургии, проводится под местной анестезией и позволяет получить пул собственных клеток, активных к дифференцировке и регенерации соединительнотканых компонентов (связки, хрящи, сухожилия). После введения в пораженный сустав гетерогенной популяции ядродержащих клеток терапевтический эффект связан с продукцией цитокинов, хемокинов и других ростовых факторов, способствующих репарации поврежденных тканей [1].

Целью настоящего исследования является оценка эффективности выделения мезенхимальных стволовых клеток из стромально-вазкулярной фракции ферментативным методом и способности к дифференцировке в хондрогенном направлении *in vitro*.

Пилотные исследования подразумевают сравнительный анализ применения для ферментативной диссоциации липоасpirата коллагеназы I и IV типов, выход и экспансия выделенных стромальных клеток в культуре. Оценка способности в хондрогенном направлении полученных мезенхимальных клеток при культивировании со стимулами позволит оценить эффективность и потенциал клеточной терапии остеоартрозов.

### Литература

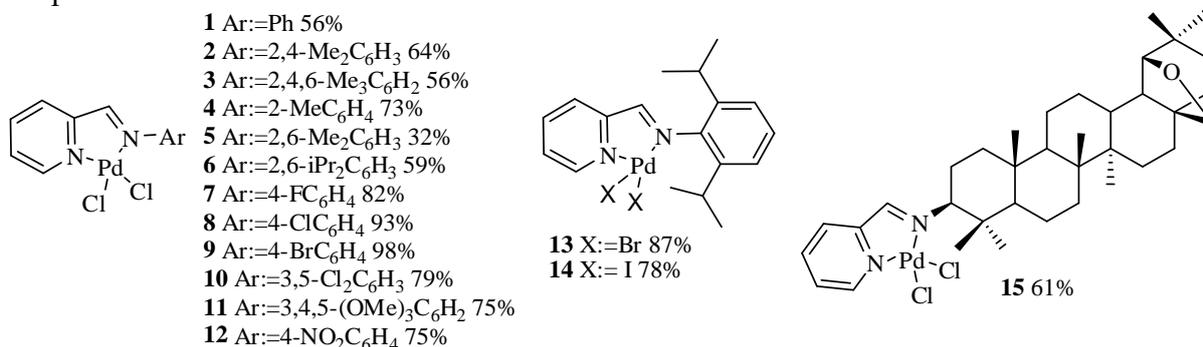
1. Шевела Е.Я. и др. *Медицинская иммунология*, 2017, 19, 779-788.

## ПИРИДИНИМИНОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ПАЛЛАДИЯ(II): СИНТЕЗ, ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ИНГИБИРОВАНИЕ МОНОАМИНОКСИДАЗ *EX VIVO*

М.С. Денисов, О.Н. Гагарских

Федеральное государственное учреждение науки Пермского федерального  
исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, ул.  
Ленина, д. 13, корп. а, Пермь, 614015, Россия, e-mail: denisov.m@itcras.ru

Ранее нами было показано, что комплексы палладия с *цис*-галогеновым координационным узлом [1] в отличие от комплексов палладия с *транс*-галогеновым координационным узлом [2,3] осуществляют ингибирование ферментов моноамин оксидаз (МАО). В ходе исследования [4] синтезирован ряд соединений **1–14**. Далее у полученных комплексов была определена МАО ингибирующая активность, в результате установлено, что только **2**, **12** и **13** осуществляют процесс ингибирования МАО (концентрация IC<sub>50</sub> составила от 13.09 до 17.66 μМ). В то же время соединения **1–14** показали отсутствие цитотоксического эффекта на клеточной линии НЕК-293 (эмбриональные клетки почки человека). Комплекс **13** дополнительно проверен на острую токсичность на мышах, тест показал отсутствие токсичности. Была измерена лиофильность комплекса **13**: logP=2.15±0.04. Значение близко к лиофильности разагелина (ЛС – ингибитор МАО-Б) logP=2.10, что подтверждает способность комплекса **13** проникать в мозг. Другим направлением нашего исследования является получение комплекса палладия с противоопухолевым эффектом. Таким образом, был синтезирован соответствующий комплекс на основе олеанана **15** и исследован на раковой клеточной линии MS (меланома кожи человека): концентрация IC<sub>50</sub> составила 24.8±2.506 μМ [5]. Большинство комплексов: **1–11**, **13** и **15** – получены *one-pot* методами из пиридинкарбальдегида; в свою очередь **12** получен из соответствующего основания Шиффа, а **14** из комплекса **6**. Комплексы **2**, **8**, **10**, **11**, **13–15** синтезированы впервые.



Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Министерства образования и науки Пермского края в рамках научного проекта №19-43-590003.

### Литература

1. Денисов, М.С. и др. *Журн. неорганической химии*, **2019**, *64*, 38-50.
2. Glushkov, V.A. et al. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2019**, *55*, 217-228.
3. Денисов, М.С. и др. *Изв. АН. Сер. хим.*, **2019**, 2039-2047.
4. Денисов, М.С. и др. *Вест. Перм. ун-ва. Сер. «Хим.»*, **2021**, *11*, 30-58.
5. Денисов, М.С. и др. *Изв. АН. Сер. хим.*, **2020**, 2013-2016.

## REDOX-АКТИВНЫЕ СЭНДВИЧЕВЫЕ КОМПЛЕКСЫ ФТАЛОЦИАНИНА С РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫМИ МЕТАЛЛАМИ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТОТИПЫ БИОСЕНСОРОВ

**Н.П. Домарева, А.А. Ботнар, Д.А. Ерзунов, Т.В. Тихомирова, А.С. Вашурин**

*Ивановский государственный химико-технологический университет. г. Иваново,  
Шереметевский проспект, д. 7, e-mail: domarevanat@gmail.com*

В последние десятилетия интенсивно развивается химия фталоцианиновых комплексов, где наиболее перспективными структурами представляются сэндвичевые молекулы с ионами лантанидов в качестве металла-комплексобразователя [1]. В подобных комплексах, имеющих два макроциклических лиганда, наблюдается сильное  $\pi$ - $\pi$  взаимодействие, которое позволяет осуществлять перенос электрона и находится в нескольких redox-формах (нейтрально-радикальной, восстановленной, окисленной), что позволяет выступать в качестве перспективных компонентов многоцветных электрохромных дисплеев, сенсоров и биосенсоров, проводниковых материалов.

Использование дифталоцианинов лантанидов с макромолекулярными структурами становится перспективным в различных областях и технике. Например, высокочувствительное обнаружение альбумина с помощью сенсорных устройств на основе дифталоцианинов позволит диагностировать воспалительные процессы, сахарный диабет, заболевание печени [2].

Поэтому целью данной работы является изучение кинетики redox-процессов для гомолептических дифталоцианиновых структур. Следует отметить, что в литературе сведения о кинетически контролируемых окислительно-восстановительных реакциях с участием дифталоцианинов немногочисленны. Так, спектрофотометрическим методом проведено исследование окислительно-восстановительных свойств двухпалубных фталоцианиновых комплексов лантанидов (Er, Yb, Lu) в зависимости от ионного радиуса металла. На первом этапе исследовано агрегационное поведение комплексов в растворе. Далее спектрально изучена способность сэндвичевых структур к redox-переходам при добавлении окислительного/восстановительного агента. На заключительном этапе были установлены кинетические зависимости и рассчитана эффективная константа процесса.

Установлено, что поскольку ион лютеция имеет самый малый радиус, это приводит более сильному  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействию двух фталоцианиновых лигандов и как следствие более полному протеканию redox-процесса при добавлении восстановителя. С другой стороны, для ионов иттербия и эрбия за счет увеличения значения ионного радиуса и увеличения расстояния между макроциклами процесс восстановления дифталоцианина протекает более затруднительно с образованием смеси нейтральных и анионных форм. Исследование кинетики модельных реакции с участием малых redox-активных агентов и дифталоцианинов позволит прогнозировать их сенсорные свойства для определения биологически важных молекул, например, альбумина.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 17-73-20017)*

### Литература

1. Pushkarev, V.E et all. *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18(29), 9046–9055.
2. Лобанов А.В. и др. *Физикохим. пов. и защ. матер.*, **2014**. 50(5), 465-465.

## НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1,4-ДИГИДРО-[1,2,4]АЗОЛО [5,1-с][1,2,4]ТРИАЗИН-4-ОЛОВ

**Р.А. Дрокин, В.Л. Русинов**

*Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина,  
620078, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, e-mail: drokinroman@gmail.com*

Азоло[5,1-с][1,2,4]триазины – структуры, принадлежащие к перспективному классу соединений, обладающие широким спектром биологической активности, так к ряду азолоазинов относится противовирусный препарат «Триазавирин» (1)[1].

Нами предложен новый метод синтеза азолоазинов (4) с использованием пуш-пульных енаминов (3).

Полученные азоло[5,1-с][1,2,4]триазинолы, не содержащие заместителя в 4-ом положении, легко вступают в реакцию с нуклеофилами образуя  $\sigma$ -аддуктов(5).

Биологическая активность синтезированных азолоазинов (4) и  $\sigma$ -аддуктов (5) определялась в ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера и в ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-33-90086.*

### Литература

1. Rusinov, V.L. et al *Russ. Chem. Bull.* **2018**, 67, 573. [*Изв. АН, сер. Хим.* **2018**, 573.]

## МОЩНЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИФТОРАЛКИЛ-2-АРИЛГИДРАЗОНО-3- ОКСОПРОПИОНАТНОГО СКАФФОЛДА

Н.А. Елькина<sup>1</sup>, Е.В. Щегольков<sup>1</sup>, Я.В. Бургарт<sup>1</sup>, В.И. Салоутин<sup>1</sup>,  
Н.В. Болтнева<sup>2</sup>, Е.В. Рудакова<sup>2</sup>, Г.Ф. Махаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>УрО РАН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского, ул. Софьи Ковалевской, 22, г. Екатеринбург, 620108, Россия, e-mail: [natali741258@mail.ru](mailto:natali741258@mail.ru)

<sup>2</sup>Институт физиологически активных веществ РАН, Северный проезд, 1, г. Черноголовка, 142432, Россия

Ингибиторы карбоксилэстеразы (CES) имеют большое инновационное значение, поскольку CES являются ключевыми ферментами гидролитического метаболизма экзо- и эндогенных соединений, содержащих сложноэфирную или амидную группу. С целью поиска ингибиторов этого класса нами разработаны методы модификации остова полифторалкил-2-арилгидразоно-3-оксоэфиров **2**. Реализован синтез 2-арилгидразоно-3-полифторалкил-3-оксобутановых кислот **2** в результате деалкилирования их алкиловых эфиров **1** под действием  $AlBr_3$ . Предложен способ получения трифторметилсодержащих 2-арилгидразоно-3-оксоэфиров **5**, содержащих остаток высшего или природного спирта, через азосочетание солей арилдиазония с литиевыми солями оксоэфиратов **2**, уже содержащих фрагмент такого спирта.

Исследование эстеразного профиля синтезированных соединений **3** и **5** выявило их высокую антикарбоксилэстеразную активность (ингибирование CES при 20 мМ до 92.5%). Для эфиров гераниола и адамантола выявлена наномолярная активность и высокая селективность в отношении человеческой карбоксилэстеразы 2 (hCES2), тогда как эфиры борнеола и изоборнеола оказались более активными и селективными против изомерной hCES1. Кроме того, все исследуемые соединения обладают радикал-связывающими свойствами (TEAC до 1.97) и низкой острой токсичностью. Молекулярного докинг показал специфическое связывание соединений **3** и **5** в каталитическом активном центре CES.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ 20-03-00312.*

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ КОМПЛЕКСОВ ДИЦИАНОФЕНОКСИФТАЛОЦИАНИНА РАЗЛИЧНОГО СТРОЕНИЯ С РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫМИ ЭЛЕМЕНТАМИ

**Д.А. Ерзунов, С.С. Тонкова, Н.П. Домарева, А.А. Беликова, А.С. Вашурин**

*Ивановский государственный химико-технологический университет, Шереметевский пр-т, 7, Иваново, 153000, Россия, e-mail: demon\_erz@mail.ru*

Фталоцианинаты редкоземельных металлов представляют собой особую подгруппу соединений данного класса ввиду высокой специфичности проявляемых свойств, а, как следствие, и сфер их применения. Получение подобных комплексов открывает возможности применения люминесцентно активных атомов ввиду снятия квантовых запретов на проявление высокоэнергетических процессов испускания света, которые, в свою очередь, предоставляют возможность использования материалов на основе таких соединений в качестве высокоэффективных сенсбилизаторов 2-го поколения. Структура используемого лиганда оказывает сильное влияние на описываемые свойства получаемых координационных соединений. Таким образом, важным фактором является моделирование структуры используемого лиганда с учетом природы заместителей для полного раскрытия энергетического потенциала вводимого люминесцентно активного центра.

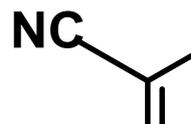


Схема 1. Синтез фталоцианинатов редкоземельных металлов с цианофеноксильными заместителями

В работе представлены данные получения и исследования свойств фталоцианинатов редкоземельных элементов моно- и двухпалубного строения с цианофеноксильным замещением на периферии. Соединения получали посредством конденсации в высококипящем растворителе (Схема 1, i) и темплатного сплавления (Схема 1, ii), причем в первом случае целевые объекты не были обнаружены ввиду протекания полимеризационных процессов. Комплексы были выделены и очищены используя колоночную и гель-проникающую хроматографию. Структура доказана методами ЯМР, ИК спектроскопии, элементного анализа, MALDI-TOF масс-спектрометрии. Изучены спектральные свойства, найдены максимумы поглощения в видимой области и коэффициенты экстинкции, определены концентрационные диапазоны агрегационной устойчивости комплексов в различных органических растворителях. Для сэндвичевых структур изучена кинетика редокс процессов, протекающих при добавлении гидразина или брома и рассчитаны константы данных процессов. Для монофталоцианинатов исследованы спектрально-люминесцентные свойства, определены квантовые выходы флуоресценции и времена ее жизни. Для комплексов обоих типов показано влияние структуры периферического заместителя и центрального атома металла на проявляемые свойства.

*Работа выполнена при поддержке РНФ, проект 17-73-20017.*

## ФОТОАФФИННЫЕ ЛИГАНДЫ ЛИПОКСИГЕНАЗ

**А.М. Журавлев, А.Б. Голованов, И.В. Иванов**

*ФГБОУВО МИРЭА – Российский технологический университет, Институт Тонких Химических Технологий им. М.В. Ломоносова, проспект Вернадского, д. 86, Москва, 119571, Россия, e-mail: [alekshur95@yandex.ru](mailto:alekshur95@yandex.ru)*

Липоксигеназы (ALOXs) представляют собой негемовые железосодержащие диоксигеназы, которые окисляют полиненасыщенные жирные кислоты до соответствующих гидропероксидов. Геном человека включает шесть функциональных ALOX-генов (ALOX5, ALOX12, ALOX12B, ALOX15, ALOX15B, ALOXE3), кодирующих 6 различных ALOX-изоформ. Среди всех ALOX млекопитающих, ALOX5 человека и ALOX15 кролика, являются наиболее хорошо охарактеризованными изоферментами. ALOX15 играет двойственную роль в патофизиологии про- и противовоспалительных процессах [1], причем изучение основных механизмов, которые находятся в основе аллостерической регуляции ALOXs, занимает важное значение в области патогенеза сердечно-сосудистых, неопластических и воспалительных заболеваний, в особенности хронических обструктивных болезней легких. За последние годы, было обнаружено явление аллостерической регуляции активности ALOXs, которое явилось новым этапом в области исследований данных ферментов [2]. Аллостерическая регуляция имеет двойной фармакологический потенциал - молекулярные эффекторы, меняя каталитическую активность основных биосинтетических ферментов в пользу одного или другого субстрата без их полной инактивации позволят провести более точную регуляцию биосинтеза липидных противовоспалительных медиаторов.

Для изучения механизма аллостерической регуляции ферментативной активности ALOX15 мы подготовили серию производных RS75091 (производное коричной кислоты, которое было использовано для кристаллизации комплекса ингибиторов ALOX15 кролика) с использованием реакции Соногаширы - соединения на основе региоизомерных бромоциннаматов с защищенными ацетиленовыми спиртами. Объемная пентафторфенильная часть, связанная либо с орто -, либо с метаэтилинцинаматами через алифатический спейсер, существенно не изменяет ингибирующие свойства RS75091. Эти данные указывают на то, что гидроксированные 2- и 3-алкинилцинаматы могут быть подходящими кандидатами для включения ароматической линкерной группы, такой как тетрафторфенилазиды, для анализа фотоаффинности, который необходим для прогнозирования информации о биоактивности известных ингибиторов и получения структурных данных об архитектуре активных центров изоферментов ALOX, позволяя изучить аллостерический механизм взаимодействия комплекса ALOX-лиганд.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ, проект № 19-54-12002.*

### Литература

1. Sultan, M., Ben-Shushan, D., Peled, M., Kamari, Y., Isman, S., Barshack, I., Kuban, R. J., Kühn, H., Harats, D., & Shaish, A. *Advances in Medical Sciences*, **2020**, 65(1), 111–119.
2. Ivanov, I.; Heydeck, D.; Hofheinz, K.; Roffeis, J.; O'Donnell, V. B.; Kuhn, H.; Walther, M. *Arch Biochem Biophys*, **2010**, 503(2), 161-74.

## **СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА С ПОЛИКАТИОННЫМИ РНК-ГИДРОЛИЗУЮЩИМИ АМФИФИЛАМИ НА ОСНОВЕ 1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО[2.2.2]ОКТАНА**

**Д.А. Задворных<sup>1,2</sup>, Л.С. Королева<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, д.2, Новосибирск,  
630090, Россия, e-mail: d.zadvornyykh@g.nsu.ru*

<sup>2</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.8, Новосибирск, 630090, Россия*

В связи с появлением новых штаммов бактерий, устойчивых практически ко всем известным антибиотикам, в настоящее время резко возросла потребность в новых антибактериальных препаратах, способных воздействовать на антибиотикоустойчивые штаммы микроорганизмов.

Ранее в Лаборатории органического синтеза ИХБФМ СО РАН были получены поликатионные амфифилы на основе 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (ДАВСО), которые показали высокую противомикробную активность путем воздействия на две мишени: расщепление РНК и нарушение целостности мембран. Широкоиспользуемый антибиотик ципрофлоксацин подавляет процесс репликации. Для снижения вероятности возникновения резистентности в данной работе предлагается синтезировать серию конъюгатов поликатионных амфифилов с ципрофлоксацином, способных воздействовать на три мишени одновременно.

Были разработаны методы синтеза и получены димеры, содержащие два остатка ДАВСО и ципрофлоксацина. Соединения отличаются природой линкерной группы между остатками ДАВСО и расстоянием между остатками ДАВСО и антибиотиком. Структуры подтверждены методами ЯМР и масс-спектрометрии. Исследована биологическая активность полученных молекул на грамположительных и грамотрицательных штаммах бактерий, и изучена кинетика действия наиболее эффективного соединения.

*Работа выполнена при финансовой поддержке ПФНИ ГАН 2013–2020 №АААА-А17-117020210021-7.*

## ГИБРИДНЫЕ ПОЛИМЕРЫ - ПОЛИОРГАНОФОСФАЗЕНЫ - МАКРОИНИЦИАТОРЫ ДЛЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ N-КАРБОКСИАНГИДРИДОВ $\alpha$ -АМИНОКИСЛОТ

**Н.Н. Зашихина<sup>1</sup>, О.А. Переведенцева<sup>2</sup>, Е.Г. Коржикова-Влах<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, Большой пр. В.О., д. 31, г. Санкт-Петербург, 199004, Россия, email: nzashihina@bk.ru*

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский пр., 26, 190013, Санкт-Петербург, Россия*

Растущий интерес и интенсивный поиск новых биосовместимых и биodeградируемых материалов с настраиваемыми и контролируемыми свойствами, предназначенных для биомедицины и биоинженерии, привели к разработке и исследованию новых гибридных полимеров – полиорганofосфазенов. Полиорганofосфазены представляют собой гибридные полимеры, состоящие из неорганической цепи полифосфазена и органических заместителей, связанных с атомами фосфора. Выбор заместителей играет ключевую роль, поскольку позволяет регулировать физические, химические и биологические свойства полимера, такие как гидрофильность, биосовместимость и скорость биodeградации полимера [1,2].

В данной работе были синтезированы гибридные полиорганofосфазены, в которых органические заместители представляют собой производные аминокислот (этиловые эфиры глицина, аланина и фенилаланина), а также содержат первичную аминогруппу. Такие полимеры можно рассматривать как перспективные макроинициаторы для дальнейшей полимеризации N- карбоксиангидридов  $\alpha$ -аминокислот с целью получения на их основе гибридных сополимеров полифосфазен-*графт*-полипептид.

На основе синтезированных в работе полимеров были получены полимерные частицы, гидродинамический размер которых варьировался от 90 до 230 нм (в воде). Увеличение доли гидрофобной аминокислоты (аланина или фенилаланина) приводило к уменьшению гидродинамического размера частиц, что, вероятно, связано компактизацией частиц вследствие гидрофобных взаимодействий. Полученные частицы характеризовались значениями  $\zeta$ -потенциала в пределах -20- -36 мВ и коэффициентом полидисперсности (PDI) < 0.35.

Продуктами деградации синтезированных полимеров являются легко метаболизируемые аммиак, фосфаты и смесь аминокислот. Была изучена скорость гидролитической деградации полимеров, содержащих различные соотношения этиловых эфиров глицина и аланина. Скорость деградации оценивали по накоплению в системе фосфатов. Образец с более высоким содержанием гидрофобной аминокислоты обладал меньшей скоростью деградации.

Было проведено инкапсулирование цитостатического вещества – доксорубина в полученные частицы и изучена кинетика его высвобождения.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 20-73-00222.*

### Литература

1. Pang, X. et al. *Biomaterials* **2010**, 31, 3745–3754.
2. Allcock, H.R. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* **2006**, 16, 277–294.

## КОМПЛЕКСЫ СЕРЕБРА И ГАДОЛИНИЯ С АМФИФИЛЬНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ 1,4-ДИАЗАБИЦИКЛО[2.2.2]ОКТАНА. СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

М.Р. Ибатуллина, Е.П. Жильцова, Н.В. Кулик, А.П. Любина, С.К. Амерханова, А.Д. Волошина, Н.Х. Сафина, Л.Я. Захарова

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, ул. Академика Арбузова, д.8, г. Казань, 420088, Россия, e-mail: marina\_ibatullina@mail.ru*

Амфифильные комплексы переходных металлов являются разновидностью поверхностно-активных веществ (ПАВ), обладающих рядом полезных свойств, которые превосходят характеристики обычных ПАВ (солюбилизационная, биологическая активность). В связи с этим нами осуществлён синтез новых комплексов нитратов серебра и гадолиния с гексадецильным производным 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO) (Рис. 1). Состав и структура комплексов доказаны методами ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии, элементным и рентгеноструктурным анализами.



Рис. 1. Схема синтеза комплексов на основе DABCO с серебром и гадолинием.

Комплексы обладают высокой бактериостатической и фунгистатической активностью: на штаммах грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis* и грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* они в 4 раза эффективнее по сравнению с лигандом и в 9 раз по сравнению с норфлоксацином. На штамме грибов *Candida albicans* комплекс с серебром в 2 раза активнее кетоконазола. Бактерицидная и фунгицидная активность соединений выражена менее ярко. Установлена высокая антимикробная активность лиганда и комплексов на метициллин-резистентных штаммах *S. aureus*, сопоставимая с амоксициллином и ципрофлоксацином, или превышающая таковую на два порядка. Причём, явная селективность комплекса с  $\text{Ag}^+$  проявляется на штаммах *S. aureus*, выделенных из организма больных хроническим тонзиллитом, в то время как препараты сравнения малоактивны. Гемолитическая активность соединений проявляется в дозировках, в 41-46 раз превышающих минимальные ингибирующие концентрации для штаммов *S. aureus*. Цитотоксичность лиганда и комплексов на линии нормальных клеток эмбриона легкого WI38 и печени Chang liver также характеризует высокую селективность в отношении золотистого стафилококка (в 44-62 раза), что свидетельствует о высоком практическом потенциале данных соединений в качестве новых антимикробных агентов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, грант № 19-73-30012.*

## ВИЗУАЛИЗАЦИЯ МОЛЕКУЛ CAS13A В ЖИДКОСТИ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЕГО ОЛИГОМЕРНОГО СОСТОЯНИЯ ПО АСМ-ДАНЫМ

**И.А. Иванова, Л.К. Курбатов, Ю.Д. Иванов, Т.О. Плешакова**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича», ул. Погодинская, д. 10, стр.8, 119121, Москва, Россия, e-mail: i.a.ivanova@bk.ru*

Ферменты Cas13 широко используются в генетических технологиях, обеспечивая платформу для транскриптомной инженерии и будущих терапевтических разработок [1]. Информация о структурных свойствах, олигомерном состоянии системы CRISPR/Cas13a и ее отдельных компонентов, дополняют представления о механизме взаимодействия с РНК и позволяют усовершенствовать дизайн существующих технологий.

В работе использован белок Cas13a, полученный от *Leptotrichia buccalis*. Раствор белка ( $C = 10^{-6}$  М) был нанесен на поверхность свежесколотой слюды и инкубировался при комнатной температуре в течение 3 минут. После чего поверхность была отмыта проточно деионизованной водой. Визуализация единичных молекул Cas13a проводилась на атомно-силовом микроскопе Dimension FastScanBio™ (Bruker, США) с использованием жидкостной ячейки. Определение олигомерного состояния белка было проведено в соответствии с [2].

На основе обработанных изображений, полученных в результате циклов АСМ сканирования, построены графики функции распределения объектов по высотам  $\rho(h)$ . Анализ значений высот визуализированных объектов показал содержание как и мономерных ( $h_{\max} 2,2 \pm 0,2$  нм;  $\Delta h_{1/2} = 0,9$  нм), так и олигомерных (молекулы высотой более 3,2 нм) форм белка на поверхности при измерениях в описанных выше условиях, что согласуется с литературными данными [3]. Изменения олигомерного состояния необходимо учитывать при исследовании функционального цикла системы CRISPR/Cas13a.

*Работа выполняется в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021 - 2030 годы).*

### Литература

1. Konermann S. et al. *Cell*, **2018**, 173, 3, 665-676.
2. Ivanov Y.D. et al, *Soft Matter*, **2012**, 8, 4602-4608.
3. Zhang C. et al. *Cell*, **2018**, 175, 1, 212-223.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО СОЛОКСОЛОНА, НЕСУЩЕГО ИНДОЛЬНУЮ ГРУППИРОВКУ, В ОТНОШЕНИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**А.А. Ильина<sup>1,3</sup>, А.В. Сенькова<sup>1</sup>, О.В. Саломатина<sup>1,2</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>2</sup>,  
М.А. Зенкова<sup>1</sup>, А.В. Марков<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:  
humanity2206@mail.ru*

<sup>2</sup>*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,  
просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия*

<sup>3</sup>*Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, д. 1, Новосибирск,  
630090, Россия*

В настоящей работе в результате *in silico* скрининга серии новых амидов солоксолона был выявлен ряд соединений, потенциально способных проникать через гематоэнцефалический барьер и обладающих низкой аффинностью к Р-гликопротеину (АТФ-зависимому насосу, откачивающему ксенобиотики из мозга обратно в системный кровоток). Исследование цитотоксичности отобранных соединений в отношении клеток глио- и нейробластом человека и мыши выявило высокий уровень их противоопухолевого потенциала (медианная  $IC_{50} = 1.7-2.1$  мкМ).

Дальнейший анализ механизма действия лидерного производного Jil-7, несущего индольную группу, показал его выраженную апоптоз-индуцирующую активность (экстернализация фосфатидилсерина, активация каспаз-3/-7, повышение митохондриального мембранного потенциала). Кроме этого, было установлено, что Jil-7 в нетоксичных концентрациях обладает антиметастатическим потенциалом – инкубация клеток глиобластомы U118 и U87 в присутствии Jil-7 приводило к достоверному подавлению подвижности клеток и увеличению уровня их адгезии к коллагеновой подложке. Противоопухолевая активность Jil-7, выявленная *in vitro*, была далее валидирована на ксенографтной модели глиобластомы U87 на бестимусных мышах линии Nude. Было показано, что семикратное внутривентральное введение Jil-7 в дозе 20 мг/кг приводило к замедлению роста первичного опухолевого узла и снижению численной плотности митозов в опухолевой ткани в 4,9 и 4 раза по сравнению с контролем, соответственно.

Кроме этого, была показана способность Jil-7 модулировать процессы, ассоциированные с дегенеративными заболеваниями мозга. В частности, было установлено, что Jil-7 в нетоксичных концентрациях (а) обладает цитопротекторной активностью на модели  $H_2O_2$ - и менадион-стимулированных клеток U87 (окислительный стресс), повышая уровень экспрессии антиоксидантных генов *GCLC*, *GCLM*, *HMOX1* и *NQO1*, и (б) достоверно стимулирует нейритогенез на модели клеток нейробластомы человека KELLY, приводя к увеличению количества и длины нейритов.

*Исследование поддержано грантом РФФ №17-75-20120.*

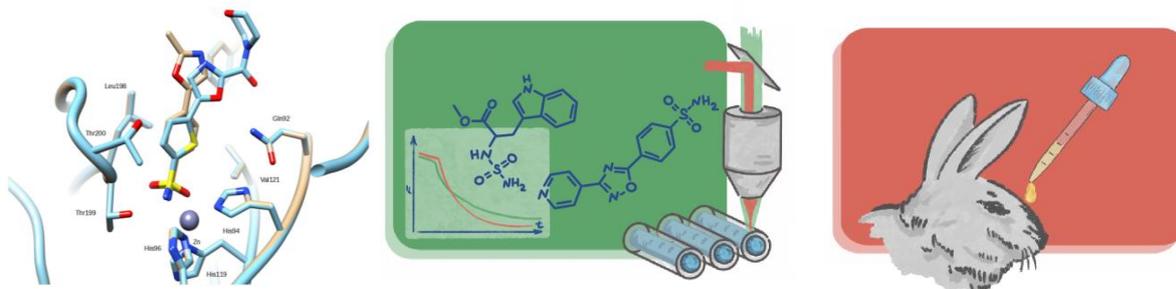
## СОЗДАНИЕ ИНГИБИТОРОВ КАРБОАНГИДРАЗЫ С ВЫСОКИМ СРОДСТВОМ К МЕЛАНИНУ ДЛЯ ТЕРАПИИ ГЛАУКОМЫ

С.А. Калинин<sup>1</sup>, А. Валтари<sup>2</sup>, А.О. Уртти<sup>1,2</sup>, М.Ю. Красавин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт химии, Санкт-Петербургский Государственный Университет, 198504, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетский пр-т, д. 26.

<sup>2</sup>School of Pharmacy, University of Eastern Finland, 70211, Finland, Kuopio, Yliopistonranta, 1C, E-mail: s.kalinin@spbu.ru

Меланин – высокомолекулярный пигмент, распространенный в коже, волосах и некоторых тканях глаза человека. Связывание с меланином может существенно влиять на фармакокинетику офтальмологических препаратов [1]. Недавно было показано, что примерно 30% химического пространства малых молекул способно связываться с меланином и накапливаться в пигментированных тканях [2]. Ингибиторы II изоформы карбоангидразы используются в клинике для снижения внутриглазного давления в терапии глаукомы [3]. Существенным недостатком всех существующих противоглаукомных препаратов является необходимость частого введения, что существенно влияет на качество жизни пациентов и приводит к несоблюдению режима дозирования [4]. Учитывая, что сайт действия ингибиторов карбоангидразы находится в пигментированном цилиарном теле глаза, мы предположили, что разработка ингибиторов II изоформы карбоангидразы, обладающих высоким сродством к меланину, позволит создавать более совершенные противоглаукомные препараты с увеличенной длительностью действия.



Для проверки гипотезы мы оценили афинность к меланину более 50 ранее разработанных нами наномолярных ингибиторов II изоформы карбоангидразы [5]. В настоящий момент проводится сравнение фармакодинамических и фармакокинетических профилей соединений с высокой и низкой афинностью к меланину на животных моделях глаукомы. Данная работа является первым исследованием, посвященным целенаправленному созданию лекарственных кандидатов с высоким сродством к меланину.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (мегагрант № 14.W03.31.0025).

### Литература

1. Jakubiak, P. *et al. J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 10106–10115.
2. Jakubiak, P. *et al. Mol. Pharmaceut.* **2019**, *16*, 4890–4901.
3. Scozzafava, A. & Supuran, C. T. *Subcell. Biochem.* **2014**, *75*, 349–359.
4. Robin, A. L. & Muir, K. W. *Expert Rev. Ophthalmol.* **2019**, *14*, 199–210.
5. Kalinin, S. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 115086.

## КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ BCR-ABL ТИРОЗИНКИНАЗЫ

А.М. Андрианов<sup>1</sup>, А.Д. Карпенко<sup>2</sup>, Ю.В. Корноушенко<sup>1</sup>, И.П. Босько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии НАН Беларуси, ул. Академика Купревича, д.5/2,  
Минск, 220141, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Объединённый институт проблем информатики НАН Беларуси, ул. Сурганова д.6, г.  
Минск, 220012, Республика Беларусь, e-mail: rfe.karpenko@gmail.com

Открытие природы ингибирования опухолевых процессов малыми органическими молекулами изменило принципы разработки лекарственных соединений для противоопухолевой терапии. Последние достижения в этой области связаны с созданием низкомолекулярных ингибиторов протеинкиназ – органических соединений, проявляющих направленное патогенетическое действие. В настоящей работе осуществлен *in silico* дизайн 38 потенциальных ингибиторов протеинкиназ с мультикиназным профилем на основе производных 2-ариламинопиримидина. Методами молекулярного моделирования оценен потенциал их ингибиторной активности в отношении нативной и мутантной (T<sub>315</sub>I) Bcr-Abl тирозинкиназы – фермента, играющего ключевую роль в патогенезе хронического миелоидного лейкоза, характеризующегося неконтролируемым ростом миелоидных клеток в периферической крови и костном мозге. В результате выполненных исследований идентифицированы 5 соединений-лидеров (рисунок 1), проявляющих, согласно расчетным данным, высокую аффинность связывания с нативной и мутантной Abl-киназой. Показано, что сконструированные методами молекулярного моделирования соединения представляют собой перспективные базовые структуры для разработки новых эффективных противоопухолевых препаратов.

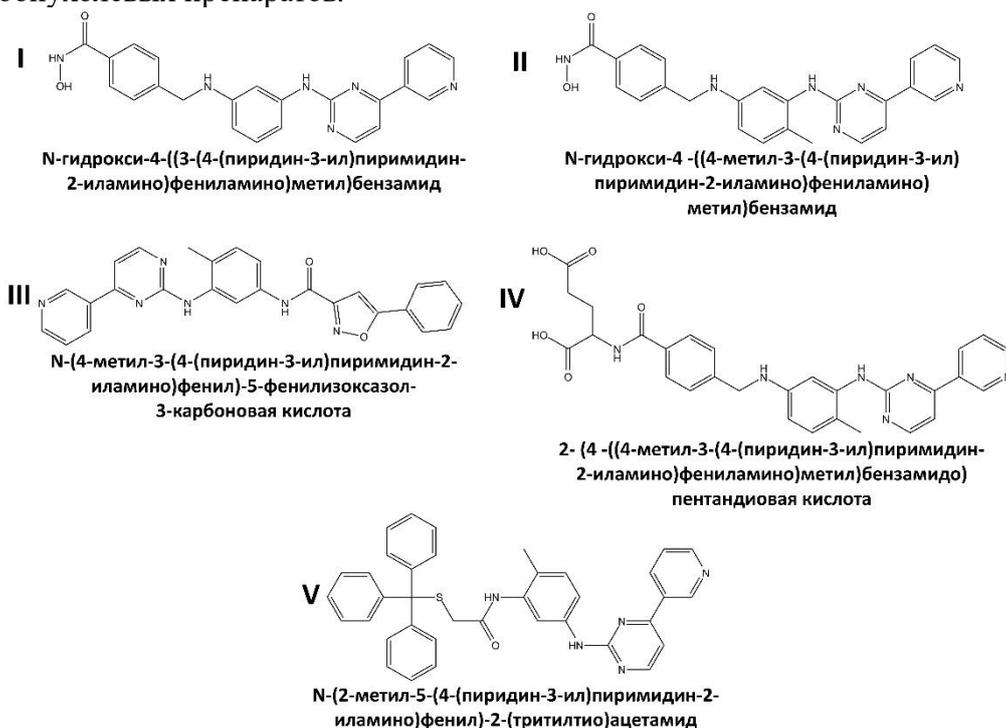


Рисунок 1: Химические структуры идентифицированных соединений – потенциальных ингибиторов Abl-киназы.

## МНОГОПАРАМЕТРИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В СФЕРОИДАХ HepG2

Л.С. Ключова

*Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики — структурное подразделение ФИЦ ФТМ, ул. Тимакова д. 2/12, г. Новосибирск, 630117, Россия, e-mail: klyushovals@mail.ru*

Модели *in vitro* позволяют использовать человеческие клетки, что может лучше отражать воздействие на человека, чем модели *in vivo* [1]. Стандартные двумерные (2D) модели *in vitro* включают ограниченную межклеточную передачу сигналов, которая является важным аспектом клеточных ответов после воздействия химических соединений. Таким образом, модели *in vitro* с клетками, расположенными в трехмерной (3D) структуре, лучше имитируют ответы у людей. Гепатоциты, растущие в сфероидах, стали широко используемой трехмерной моделью, в которой монодисперсные клетки самоорганизуются в сферическую конформацию в результате предотвращения адгезии к культуральному субстрату. Клеточная линия гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 часто используется из-за доступности, неограниченного роста клеток и высокой воспроизводимости результатов. По сравнению с 2D-культурами, сфероиды HepG2 обладают высокой активностью специфичных для печени функций, например экспрессии ферментов цитохрома P450 [2].

Данное исследование было направлено на изучение цитотоксической активности перспективных потенциальных противоопухолевых препаратов – смешаннолигандных комплексов Cu(II), Co(II) и Mn(II) на основе полипиридинов и 5-фенилтетразола [3] – в 2D- и 3D-культурах HepG2. В качестве 3D-модели были использованы сфероиды. Для исследования и сравнения токсикологических реакций 2D- и 3D-моделей HepG2 монослой и сфероидальная культура подвергались воздействию исследуемых соединений или известных противоопухолевых препаратов. Цитотоксичность определяли методом многопараметрического скрининга (HCS, high content screening), сочетающего автоматическую флуоресцентную микроскопию с количественным анализом изображений [4, 5].

В результате исследования было показано, что тестируемые соединения обладают дозозависимой цитотоксической активностью в отношении клеток HepG2. Были обнаружены значительные различия в чувствительности при сравнении ответа 2D- и 3D-культур. Цитотоксичность нескольких исследуемых комплексов значительно превосходит клинически одобренные препараты цисплатин и карбоплатин как в двумерной, так и в трехмерной моделях.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-34-90129.*

### Литература

1. Kyffin, J.A. et al. *Toxicol. In Vitro*, **2018**, 48, 262-275.
2. Shah, U.A. et al. *Mut. Res.*, **2018**, 825, 51-58.
3. Eremina, J.A. et al. *Inorg. Chim. Acta.*, **2019**, 487, 138–144.
4. Mattiazzi, U.M. et al. *Trends Cell Biol.* **2016**, 26(8), 598–611.
5. Sirenko, O. et al. *Assay Drug Dev. Technol.* **2015**, 13(7), 402–414.

## **N-АРОИЛГИДРАЗОНЫ КАМФОРЫ И ФЕНХОНА В КАЧЕСТВЕ ЭФФЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВИРУСА ОСПОВАКЦИНЫ**

**К.С. Ковалева<sup>1</sup>, А.С. Соколова<sup>1</sup>, О.И. Яровая<sup>1</sup>, Н.И. Бормотов<sup>2</sup>, Л.Н. Шишкина<sup>2</sup>,  
Н.Ф. Салахутдинов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: kseniya.kovaleva3103@yandex.ru*

<sup>2</sup>*ФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора, г. Кольцово, 630559, Россия.*

Вирус натуральной оспы (ВНО) был элиминирован из окружающей среды благодаря программе глобальной ликвидации и сейчас официально хранится только в двух лабораториях: в ГНЦ «Вектор» (Россия) и в Центре по контролю и профилактике заболеваний (США). При этом в связи с прекратившейся с 1980 г. всеобщей вакцинацией против ВНО в настоящее время более половины населения Земли лишено противооспенного иммунитета. Вместе с тем, угроза возникновения оспы существует. Опасность для человека представляют и другие ортопоксвирусы, например, вирусы оспы обезьян и оспы коров, которые циркулируют в популяциях животных, эволюционируют, распространяются и периодически вызывают вспышки заболеваний среди людей. В связи с этим, поиск новых эффективных противооспепных агентов, особенно обладающих иным механизмом действия, является важной задачей медицинской химии и вирусологии. Природные соединения, в частности монотерпеноиды, являются перспективными исходными молекулами для поиска новых противовирусных препаратов [1]. Нами была получена библиотека соединений N-ароилгидразонов на основе каркасных терпеноидов (+)-камфоры и (-)-фенхона.

Для синтезированной библиотеки **1a-h**, **2a-h** был проведен первичный скрининг в отношении вируса осповакцины коллегами из ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор». Синтезированные соединения проявили активность в отношении вируса осповакцины в микромолярных концентрациях, также некоторые соединения показали активность на вирусе натуральной оспы.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных исследований (N 20-33-70067).*

### Литература

1. Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. *Успехи химии*, **2021**, 90, 4, 488-510.

## АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛО[2,3-а]КАРБАЗОЛА, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ДЕЙСТВИЕМ, МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

**Д.А. Козин<sup>1,2</sup>, М.В. Миронова<sup>1</sup>, О.В. Горюнова<sup>1</sup>, Л.В. Эктова<sup>1</sup>,  
Н.И. Тихонова<sup>1</sup>, В.А. Еремина<sup>1</sup>, Д.В. Гусев<sup>1</sup>, З.С. Шпрах<sup>1,2</sup>, В.Ю. Решетняк<sup>2</sup>,  
О.В. Нестерова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское шоссе,  
д. 24, г. Москва, 115478, Россия, e-mail: kozin1993@inbox.ru,

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский  
университет), ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия.

В лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России синтезирован ряд производных индоло[2,3-а]карбазола, обладающих выраженным противоопухолевым действием [1]. С целью их стандартизации как лекарственных веществ проведено подтверждение структуры полученных соединений методом ИК-спектроскопии.

В полученных спектрах выявлен ряд полос поглощения, характеризующих как ядро индоло[2,3-а]карбазола, так и функциональные группы, характерные для отдельных соединений. ИК-спектрам всех указанных выше соединений свойственны валентные колебания при 1722, 1757 (соединения 1,2) или 1745 см<sup>-1</sup>(соединения 3,4,5), что характерно для С=О связей малеимидного фрагмента. В ИК-спектрах всех исследованных соединений также наблюдались полосы поглощения в диапазоне 3670-2500 см<sup>-1</sup>, указывающие на наличие гидроксильных и карбоксильных групп [2]. В ИК-спектрах препаратов **1** и **2** наблюдались полосы поглощения при 3304 см<sup>-1</sup>, характерные для NH-группы. ИК-спектр соединения **2** имел две интенсивные полосы поглощения деформационных колебаний при 744 и 736 см<sup>-1</sup>. В ИК-спектрах соединений **3,4,5** выявлены полосы валентных колебаний С-Н связей фрагментов аминокислот при 2969 и 2924 см<sup>-1</sup>, которые перекрываются с широкой полосой валентных колебаний гидроксильных групп. В области 1323-1321 см<sup>-1</sup> ИК-спектров соединений **3,4,5** можно наблюдать узкую полосу поглощения, характерную для метильной группы при атоме азота гетероцикла. Полученные данные могут быть использованы при стандартизации полученных веществ как фармацевтических субстанций.

### Литература

1. Ektova, L.V. et al. *Pharm Chem J.*, **2019**, 53, 604–609.
2. Голубева И.С., и др. *Российский биотерапевтический журнал.* **2018**, 17, 2, 71-77.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ХИНОНА-ХЕЛАТОРА ЭМОДИНА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ

**П.А. Кононова, О.Ю. Селютина, Н.Э. Поляков**

*Институт химической кинетики и горения им В. В. Воеводского СО РАН, ул. Институтская, 3, Новосибирск, Новосибирская обл., 630090, Россия, e-mail: kononova\_polina@bk.ru*

Эмодин (6-метил-1,3,8-тригидроксиантрахинон, рис.1) – природное соединение с широким спектром биологической активности, в том числе противоопухолевой активностью. Один из механизмов действия эмодина – изменение клеточного окислительно-восстановительного равновесия путем генерации свободных радикалов, что может приводить к запуску цепной реакции перекисного окисления липидов. В процессе перекисного окисления липидов меняются физические свойства клеточных мембран, что в конечном итоге может привести к гибели клетки. Целью данной работы было исследовать влияние эмодина на процессы перекисного окисления липидов. Исследования проводились в модельных системах: мицеллах линолевой кислоты и бицеллах DLPC/DHPC (1,2-дилауроил-sn-глицеро-3-фосфохолин/1,2-дигексаноил-sn-глицеро-3-фосфохолин). Генерация свободных радикалов запускалась по реакции Фентона, в ходе которой ионы Fe(II) окисляются пероксидом водорода до ионов Fe(III), в результате чего образуется гидроксильный радикал. Было также изучено влияние на данный процесс природного антиоксиданта - аскорбиновой кислоты. Для наблюдения за кинетикой стадии инициации перекисного окисления липидов использовалась ЯМР-спектроскопия.

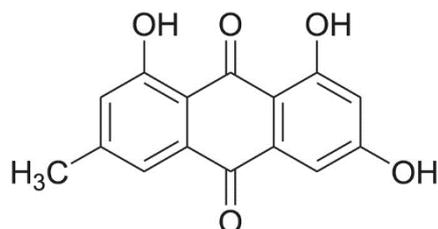


Рисунок 1. Структурная формула эмодина

Эксперименты показали, что комплексы эмодина с Fe(II) демонстрируют окислительную активность, в мицеллах линолевой кислоты происходит существенное ускорение реакции в присутствии эмодина, в бицеллах скорость реакции меняется несущественно. Более того, в присутствии аскорбиновой кислоты происходит увеличение скорости реакции перекисного окисления линолевой кислоты в системе, содержащей комплексы эмодина с ионами железа. Методами ЭПР и оптической спектроскопии показано, что влияние аскорбиновой кислоты на систему, содержащую эмодин, происходит за счет протекания радикальной реакции между аскорбиновой кислотой с эмодином.

## ЭКСТРАКТ *RHODIOLA SEMENOWII* BORISS КАК СРЕДСТВО КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПОТИРЕОЗА

**Н.К. Корбозова<sup>1,2</sup>, Т.Н. Кобылина<sup>1</sup>, А. Шокан<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>РГП на ПХВ Институт генетики и физиологии КН МОН РК, проспект Аль-Фараби  
93, Алматы 050060, Казахстан, e-mail: Naz-ik@mail.ru

<sup>2</sup>Казахский Национальный университет им. Аль-Фараби, проспект Аль-Фараби 71,  
Алматы 050060, Казахстан

Заболевания, связанные с недостаточной функцией щитовидной железы (ЩЖ), занимают ведущие позиции в структуре заболеваемости населения (Некрасова и др., 2013). Современные принципы коррекции гипотиреоидных состояний практически не зависят от патогенеза. Заместительная терапия тиреоидными гормонами способствует прогрессированию заболеваний других органов и систем, в том числе развитию ишемии миокарда, нарушению репродуктивной функции, депрессиям, а передозировка опасна развитием миокардиодистрофии и остеопенией (Махрамов и р., 2016). Цель данного исследования - оценка влияния экстракта *R. semenowii* на гематологические и биохимические показатели крови крыс при экспериментальном гипотериозе.

Исследования проводились на 3-х месячных нелинейных белых крысах-самцах с массой тела 200-250г. Животные содержались в клетках группами по 2-3 особи в стандартных условиях вивария. В состав водного экстракта из корня *R. semenowii* входили флавоноиды - 74,8%, кумарины - 11,7%, фенолоксиолы - 6,1%, полисахариды - 7,4%. Основным биологически активным компонентом флавоноидов являлся родиофлавонозид. На первом этапе эксперимента моделировали гипотиреоз путем ежедневного энтерального введения животным мерказолила в дозировке 10мг на 100г массы тела животного. На втором этапе для оценки эффективности экстракта животным с подтвержденным гипотиреозом ежедневно в течение 28 дней энтерально вводили экстракт *R. semenowii* как в чистом виде, так и в сочетании с йодидом калия из расчета 1 мг на 100г массы тела. После завершения эксперимента проводили гематологические и биохимические исследования, в том числе исследовали уровни гормонов ТТГ (тиреотропного гормона), свободного Т4 (тироксина), свободного Т3 (трийодтиронина) и ТГ(тиреоглобулин). Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Выявлено, что уровень свободного Т4 в контрольной группе составил  $6,46 \pm 0,63$  пмоль/л. После лечения показалеь возрос до  $10,98 \pm 1,06$  пмоль/л ( $p < 0,001$ ). Содержание Т3 составляло  $3,41 \pm 0,39$  пмоль/л в контрольной группе, а после лечения уровень свободного Т3 возрос до  $5,46 \pm 0,62$  пмоль/л ( $p < 0,001$ ). Коррекция экстрактом *R. semenowii* с добавлением йодида калия, привела к снижению уровня свободного Т4 с  $6,46 \pm 0,63$  до  $13,18 \pm 1,28$  пмоль/л ( $p < 0,001$ ). Кроме того, были выявлены статистически достоверные различия ( $p < 0,001$ ) в гематологических показателях, отмечено возрастание общего количества лейкоцитов, тромбоцитов, но в то же время эти параметры находились в пределах физиологической нормы. По показателям липидного, углеводного и белкового обмена статистически значимых различий не выявлено.

Таким образом, установлен лечебный эффект экстракта *R. semenowii*, выраженный в нормализации уровня гормонов гипофиза и ЩЖ и не оказывающий влияния на гематологические и биохимические показатели крови экспериментальных животных.

## РАЗРАБОТКА БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ HDAC/TDP1

**Т.Е. Корниенко<sup>1</sup>, А.Л. Захаренко<sup>1</sup>, А.Р. Мавлянбердиев<sup>2</sup>, Д.С. Хачатрян<sup>2,3</sup>,  
А.В. Колотаев<sup>2,3</sup>, В.Н. Осипов<sup>2</sup>, О.И. Лаврик<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.8, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:*

*[t.kornienko1995@gmail.com](mailto:t.kornienko1995@gmail.com)*

<sup>2</sup>*НИЦ «Курчатовский институт» – ИРЕА, Богородский вал, 3 Москва, 107076, Россия*

<sup>3</sup>*НИЦ «Курчатовский институт», пл. Академика Курчатова, 1, Москва, 123182,  
Россия*

Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) – один из наиболее важных ферментов репарации ДНК, который играет ключевую роль в устранении повреждений ДНК, вызванных клинически используемыми противоопухолевыми препаратами, и других типов повреждений. Tdp1 восстанавливает повреждения ДНК на 3'-конце, в частности, повреждения ДНК, создаваемые топоизомеразой 1 (Top1) [1]. Таким образом, Tdp1 подавляет действие ингибиторов Top1, являющихся довольно эффективными противораковыми препаратами, и является возможной причиной лекарственной резистентности некоторых видов рака [2,3].

Гистондеацетилазы (HDAC) – класс эпигенетических ферментов, удаляющих ацетильные группы из N-ацетил-лизиновых аминокислот на гистонах, позволяя гистонам плотно оборачивать ДНК. Более плотная упаковка ДНК уменьшает её доступность для транскрипционных факторов, что приводит к транскрипционной репрессии и увеличению риска онкотрансформации клеток. Таким образом, гистондеацетилазы играют важнейшую роль в развитии опухолей и являются мишенью для противораковых препаратов [4]. Ингибирование HDAC может способствовать связыванию ингибиторов Top1 с хроматином и, таким образом, усиливать чувствительность опухолевых клеток к терапии.

Ингибиторы HDAC и Tdp1 являются сенситизаторами опухолей к противоопухолевым препаратам, их объединение в одном соединении является довольно перспективной идеей, поскольку использование ингибиторов Tdp1, HDAC и Top1 предположительно повысит эффективность лечения различных типов раковых заболеваний.

В качестве потенциальных бифункциональных ингибиторов были выбраны производные хиназолина и тиазола. По результатам скрининга ингибирующих способностей соединений в отношении Tdp1 с помощью флуоресцентного биосенсора выявлен ряд соединений, обладающих выраженным ингибирующим действием (полуингибирующие концентрации в микромолярном и субмикромолярном диапазоне).

*Работа выполнена за счет средств федерального бюджета РФ (№. 0245-2021-0009).*

### Литература

1. Захаренко и др., *Биоорганическая химия*. **2018**, *44*, 3–21.
2. Dexheimer, et al. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 381–389.
3. Beretta, et al. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1500–1508.
4. Guerrant, et al. *Bioorg Med Chem Lett.* **2013**, *23*, 3283–3287.

## СОЗДАНИЕ БИОКОНЬЮГАТОВ НА ОСНОВЕ НАНОЗИМОВ БЕРЛИНСКОЙ ЛАЗУРИ

**М.Д. Кропанева<sup>1,2</sup>, П.В. Храмцов<sup>1,2</sup>, О.И. Бурдина<sup>2</sup>, М.Б. Раев<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУН ПФИЦ УрО РАН «Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН», ул. Голева, д.13, г. Пермь, 614081, Россия, e-mail: kropanevamasha@gmail.com

<sup>2</sup>ФГАОУВО Пермский государственный национальный исследовательский университет, ул. Букирева, д.15, г. Пермь, 614068, Россия

Нанозимы берлинской лазури являются перспективной альтернативой пероксидазе хрена, используемой в качестве метки в иммуноферментном анализе - золотом стандарте лабораторной диагностики [1]. Российскими учеными из МГУ был предложен метод синтеза нанозимов берлинской лазури на основе восстановления перекисью водорода смеси солей трехвалентного железа ( $\text{FeCl}_3$  и  $\text{K}_3\text{FeC}_6\text{N}_6$ ), проявляющих более высокую каталитическую активность в сравнении с нанозимами, полученными традиционным методом [2]. В ходе предварительных исследований мы установили, что предлагаемый [2] метод синтеза нанозимов не позволяет точно контролировать размеры нанозимов, а его технологические аспекты малоизучены.

Целью исследования была разработка воспроизводимого метода синтеза нанозимов берлинской лазури разного размера и создание на их основе биоконъюгатов с распознающими молекулами для иммуноанализа.

Нанозимы берлинской лазури получали согласно методу, описанному в статье [2], с небольшими модификациями. В ходе синтеза оценивали изменение pH среды, оптическую плотность растворов, размеры и дзета-потенциал формирующихся нанозимов. Специфическую (пероксидазоподобную) активность оценивали, руководствуясь материалами, описанными в статье [3].

В ходе проведенных исследований показано, что добавление при синтезе нанозимов берлинской лазури лимонной и щавелевой кислот позволяет получать нанозимы разного размера (от 60-350 нм). Определено, что с повышением размеров нанозимов берлинской лазури их специфическая (пероксидазоподобная) активность снижается. Полученные данные были использованы при синтезе партий нанозимов разного размера в увеличенном масштабе, а также для создания биоконъюгатов на основе нанозимов берлинской лазури с распознающими молекулами (стрептавидин, моноклональные антитела против ПСА) и последующей оценке их функциональной активности методом дот-иммуноанализа на нитроцеллюлозе и иммуноанализа в полистирольных планшетах в сэндвич-формате.

*Исследования выполнены при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-75-00029).*

### Литература

1. Huang, Y. et al. *Chem. Rev.*, **2019**, *119*, 4357-4412.
2. Komkova, M.A. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 11302-11307.
3. Jiang, B. et al. *Nat. Protoc.*, **2018**, *13*(7), 1506-1520.

## СИНТЕЗ БИС-АРИЛ $\beta$ -ЛАКТАМ СПИРОИНДОЛИН-2-ОНОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ

**Ю.В. Кузнецова, В.Е. Филатов, Л.М. Петровская, Е.К. Белоглазкина**

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва, 119991, Россия, e-mail: ulenkaiulenska@mail.ru*

В настоящее время одним из активно развивающихся направлений таргетной терапии онкологических заболеваний является применение низкомолекулярных ингибиторов белок-белкового взаимодействия. Среди уже известных ингибиторов p53-MDM2 межбелкового взаимодействия можно выделить спироиндолиноны – класс соединений, содержащих идолин-2-оновый фрагмент.

Согласно результатам молекулярного моделирования соединения класса бис-арил спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионон обладают высокой афинностью в сайте связывания MDM2. Наличие в молекуле индолинового ядра, имитирующего триптофановому фрагменту p53, а также спироконъюгированной с  $\beta$ -лактамным циклом структуры, позволяет рассматривать данные соединения как потенциальный противоопухолевый лекарственный препарат.

Целью настоящей работы является синтез бис-арил спиро[азетидин-2,3'-индолин]-2',4-дионон путем one-pot синтеза с использованием TsCl как активирующего сореагента и исследование их антипролиферативных свойств. Большое внимание также уделяется реакции имин-кетенового циклоприсоединения по Штаудингеру и синтетическим возможностям данного метода, в особенности, зависимость диастереоселективности образования продуктов от условий проведения реакции: температурного режима, полярности растворителя, электронных свойств заместителей.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №19-33-90282.*

### Литература

1. Sheng, C., Georg G.I., *Springer Singapore*, **2018**.
2. Filatov V. et al. *RSC Adv.*, **2020**, *10*, 14122-14133.

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ГЕКСААЗАИЗОВЮРЦИТАНА

Д.А. Кулагина<sup>1</sup>, Е.А. Киселева<sup>2</sup>, С.В. Сысолятин<sup>1</sup>

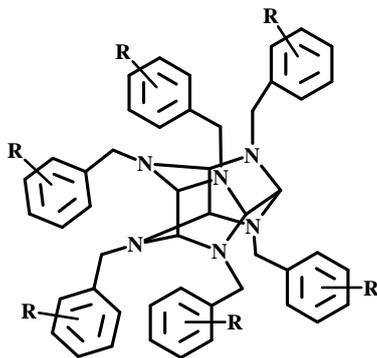
<sup>1</sup>Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Социалистическая, д.1, Бийск, 659322, Россия, e-mail: imbiri@ramblert.ru

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, пр. Ленина, д.3, г. Томск, 634028, Россия,

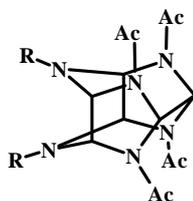
Различные производные гексаазаизовюрцитана, относящиеся к классу каркасных полициклических аминов способны проявлять различную биологическую активность.

Так некоторые производные 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана являются биологически активным соединением, проявляя свойства антиконвульсантов с противотревожной активностью [1], а ряд производных 2,4,6,8,10,12-гексабензил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана проявляют себя выраженными ингибиторами холинэстеразы [2].

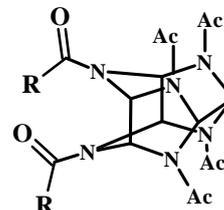
Нами разработан ряд производных 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана проявляющих высокую анальгетическую и противосудорожную активность, а также препараты с антигипоксической и ноотропной активностью по уровню воздействия сравнимые с применяемыми лекарственными препаратами [3-6]. Были разработаны методы ацилирования 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазаизовюрцитана с получением моно- и диацильных производных, Биологическая активность определена в процессе скрининговых испытаний на животных.



Ингибиторы холинэстеразы



Противосудорожные



Анальгетики и антигипоксанты

### Литература

1. Толстикова, Т.Г. и др. *Химия в интересах устойчивого развития* **2010**, *18*, 511-516.
2. Gialih, L. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2003**, 2887-2890.
3. Lopatina, K.A. et al. *Siberian journal of oncology*, **2020**, *19*, 76-81.
4. Kulagina, D.A. et al. *Pharm. Chem J.*, **2021**, *54*, 1140-1144.
5. Пат. Российская Федерация 2684107 (**2018**).
6. Bryushinina, O.S. et al. *Bull. of Exp. Biology and Medicine*, **2021**, *170*, 448-452.

## **МИЦЕЛЛЫ, НИСОМЫ И МИКРОЭМУЛЬСИИ НА ОСНОВЕ КАРБАМАТСОДЕРЖАЩИХ ПАВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

**Р.А. Кушназарова, А.Б. Миргородская, С.С. Лукашенко, О.А. Ленина, К.А.  
Петров, Л.Я. Захарова**

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский  
научный центр РАН, ул. Академика Арбузова, д.8, Казань, 420088, Россия,  
e-mail: ruwana1994@mail.ru*

Развитие фармакологии и биотехнологий привело к поиску и созданию новых систем инкапсулирования и доставки лекарственных веществ. Исследования последних лет показали, что объекты супрамолекулярной химии – амфифильные соединения могут служить основой для создания различных типов наноконтейнеров (мицеллы, нано- и микроэмульсии, ниосомы, липосомы и т.д.), обладающих способностью удерживать в своей структуре молекулы лекарства, предохраняющих препарат от негативного влияния среды, обеспечивающих их адресную доставку и пролонгированное действие.

В настоящей работе были исследованы супрамолекулярные системы на основе новых катионных ПАВ, содержащих карбаматный фрагмент в молекуле, отличающихся длиной углеводородного радикала и строением головной группы, характеризующихся низким порогом агрегации. Отмечена значительная солюбилизационная емкость индивидуальных мицеллярных растворов этих соединений, а также бинарных систем на основе карбаматсодержащих ПАВ и Твин 80 по отношению к гидрофобным противовоспалительным лекарственным соединениям индометацину и мелоксикаму, позволяющая в 15-30 раз улучшить их растворимость в водных средах. Переход от мицеллярных систем к микроэмульсиям и ниосомам, содержащим катионные ПАВ с карбаматным фрагментом и Твин 80, позволяет не только увеличить растворимость индометацина, но и повысить его стабильность, защищая от гидролитической деструкции.

Было испытано противовоспалительное действие биосовместимых микроэмульсий на основе олеиновой кислоты, карбаматсодержащих ПАВ, Твин 80, этанола, загруженных индометацином (0.5% вес.) *in vivo*. Показано, что при их нанесении на воспаленные участки кожи они проявили высокое терапевтическое действие: наблюдаемый в этом случае отклик на каррагинан-индуцированное воспаление у крыс приблизительно в три раза слабее, чем в нелеченой контрольной группе. Более того отек проходит полностью уже за 4-5 часов, тогда как в контрольной группе за сутки уменьшается лишь наполовину. Полученные данные открывают новые перспективы применения этих систем для нужд медицины и фармакологии.

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

## ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2- А]ПИРИДИНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

**С.О. Куш, М.В. Горяева, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, ул. С.  
Ковалевской/Академическая, 22/20, г. Екатеринбург, 620990, Россия,  
e-mail: kso@ios.uran.ru*

Поиск противовирусных агентов является актуальной задачей на сегодняшний день. Известные противовирусные препараты *ингавирин* и *нобазит* содержат в своей структуре остов имидазола и пиридина, соответственно. Мы разработали способ получения аналогов гибридного строения – имидазо[1,2-*a*]пиридинов, которые также являются перспективными структурами для создания противовирусных веществ [1]. Недавно нами для синтеза гексагидроимидазо[1,2-*a*]пиридинов предложено использовать трехкомпонентную циклизацию полифторалкил-3-оксоэфиров, метилкетонов и этилендиамина [2].

В докладе обсуждаются возможности использования альдегидов вместо метилкетонной компоненты в трехкомпонентном синтезе имидазо[1,2-*a*]пиридинов. Показано, что варьирование полифторалкильного заместителя в 3-оксоэфирном и альдегидном реагентах позволяет получать гетероциклы различного строения. Приводятся данные по биологической активности синтезированных соединений в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), а также по их цитотоксичности.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-33-90261).*

### Литература

1. Lhassani, M. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **1999**, *34*, 271-274.
2. Goryaeva, M.V. et al. *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, *28*, 6306-6314.

## **4,7-ДИГИДРО-6-НИТРОАЗОЛО[1,5-А]ПИРИМИДИНЫ: ПОЛУЧЕНИЕ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНОЙ РЕАКЦИЕЙ, МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ И ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Д.Н. Ляпустин, Е.Н. Уломский, В.В. Федотов, В.Л. Русинов**

*Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина,  
ул. Мира 19, Екатеринбург, 620002, Россия, e-mail: lyapustin.danil@yandex.ru*

Интерес к получению различных пиримидиновых структур связан с широкой областью применений азотсодержащих гетероциклов. Среди них присутствуют высокоэнергоемкие соединения, металлокомплексы, соединения с хорошими фотофизическими свойствами, а также лекарственные препараты. 6-Нитроазоло[1,5-а]пиримидины, являясь изостерами пуриновых оснований, нередко проявляют высокую биологическую активность в отношении важных рецепторов, ответственных за актуальные заболевания. Поскольку синтетические приемы для создания подобных структур являются немногочисленными и давно известными, актуальным представляется разработка современных подходов.

Взаимодействие аминоазолов **1**, морфолинонитроалкенов **2** и альдегидов **3** при катализе кислотами происходит по двум различным направлениям: при использовании уксусной кислоты при комнатной температуре образуется 4,5,6,7-тетрагидро-6-нитро-5-R'-7-морфолиноазоло[1,5-а]пиримидин **6**, который при нагревании в этой же кислоте претерпевает перегруппировку с отщеплением морфолина; при использовании борфторида эфирата в спирте при комнатной температуре первоначально образуется нитроалкиновый интермедиат **4**, который быстро взаимодействует с молекулой аминоазола **1** с образованием соответствующего енамина **5**. Таким образом, исследуемая мультикомпонентная реакция приводит к искомым 4,7-дигидроазоло[1,5-а]пиримидинам **7**, несмотря на используемый катализатор и реакционный путь. Полупродукты **5** и **6** были выделены и охарактеризованы, что позволило выдвинуть предположения о механизме протекающих процессов.

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ СТРУКТУРА АКТИВНОСТЬ АНТИТУБУЛИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ АРИЛНИТРОМЕТАНОВ

А.С. Максименко<sup>1</sup>, В.П. Кислый<sup>1</sup>, М.Н. Семенова<sup>2</sup>, В.В. Семенов<sup>1</sup>

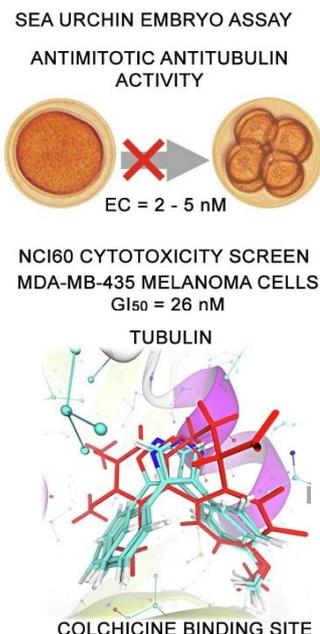
<sup>1</sup>Институт Органической Химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ленинский пр, 47, Москва, 119991, Россия, e-mail: chem.annamaks@gmail.com

<sup>2</sup>Институт Биологии Развития им. Н.К. Кольцова РАН, ул Вавилова, 26, Москва, 119334, Россия.

Антитубулиновые соединения являются хорошо известными антираковыми (таксол), а также антигельминтными препаратами и обладают другими видами активности. В связи с этим представляют ценность работы, включающие изучение координации молекул кандидатов в активном сайте тубулина. Благодаря разработанному коллегами из Института Биологии Развития РАН методу анализа антитубулиновой активности удалось провести измерение активности синтезированных соединений и надежно установить механизм их действия. В рамках работы был получен ряд соединений, проявляющий наномольную активность, а также селективность в отношении клеточных линий рака меланомы (MDA-MB-435).

Целевые изоксазолы получали по 4х стадийной схеме, на первой стадии замещенные арилнитрометаны получали окислением оксимов, далее конденсацией с метильными основаниями Шиффа получали нитростильбены **4**. Их реакция с кватернизованными пиридиниевыми солями приводила к образованию изоксазолин-N-оксидов **5**, которые в щелочных условиях рециклизовались в соответствующие 5-незамещенные изоксазолы **6**. Полученные таким образом изоксазолы проявляли высокую антитубулиновую активность, а нитростильбены **4**, в меньшей степени, но тоже были активны в используемом тесте.

Исследование связывания методом молекулярного моделирования позволяет получить величины  $\Delta H$  и константы связывания для исследуемых соединений [1]



### Литература

1. Stroylov, V.S. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2020**, 30, 127608

## НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 18 $\beta$ H-ГЛИЦИРРЕТОВОЙ КИСЛОТЫ, НЕСУЩИЕ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ И ИХ О-АЦИЛИРОВАННЫЕ АМИДОКСИМЫ: ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ *IN VITRO* И *IN VIVO*

**А.В. Марков<sup>1</sup>, А.В. Сенькова<sup>1</sup>, И.И. Попадюк<sup>2</sup>, О.В. Саломатина<sup>1,2</sup>, Е.Б. Логашенко<sup>1</sup>, Н.И. Комарова<sup>2</sup>, А.А. Ильина<sup>1</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>2</sup>, М.А. Зенкова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.8, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: andmrkv@gmail.com

<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия

Несмотря на большое количество работ, свидетельствующих о значительном усилении биоактивности природных соединений в результате введения в их структуру оксадиазол-содержащих заместителей, оксадиазол-несущие пентациклические тритерпеноиды практически не исследованы. В настоящей работе нами был синтезирован и охарактеризован ряд новых производных 18 $\beta$ H-глицирретовой кислоты (ГЛК), содержащих в положении С-30 различные 1,2,4-оксадиазол-содержащие группы, и их О-ацилированные амидоксими, изучен их противоопухолевый и противовоспалительный потенциал *in silico*, *in vitro* и *in vivo*.

Скрининг цитотоксичности новых производных ГЛК на панели опухолевых клеток и нетрансформированных фибробластов выявил 3-пиридин-замещенные оксадиазол-содержащие производные ГЛК (**5f-h**) как наиболее селективные в отношении клеток рака шейки матки человека KB-3-1 и HeLa и дуоденальной карциномы человека HuTu-80 ( $IC_{50}^{\text{медиана}} = 4,7$  мкМ,  $SI^{\text{медиана}} > 10,6$ ). Дальнейший анализ биоактивности лидерного соединения **5f** показал его способность вызывать гибель модельных клеток HeLa в результате индукции апоптоза, сопровождающегося падением митохондриального мембранного потенциала и активацией каспаз-3/-7. Помимо проапоптогенного эффекта, **5f** в нетоксичных концентрациях эффективно блокировал клоногенный потенциал клеток HeLa и их подвижность *in vitro*. Выраженная противоопухолевая активность **5f** была далее валидирована на метастатической модели мышины меланомы B16: было установлено, что пятикратная внутрибрюшинная инъекция **5f** в дозе 50 мг/кг эффективно снижала количество поверхностных метастаз в легких мышей в 3,4 раза по сравнению с контролем, не вызывая системной токсичности.

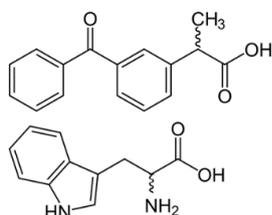
Учитывая, что ГЛК обладает выраженным противовоспалительным потенциалом, на следующем этапе работы мы сконцентрировали внимание на анализе противовоспалительных свойств ее новых производных. Для этого на первом этапе мы проанализировали структуры новых производных ГЛК с помощью хемоинформатической платформы PASS Online и выявили соединение-лидер **3d**, несущий в положении С30 амидоксим пивалевой кислоты, обладающий наиболее высоким противовоспалительным потенциалом. Данные *in silico* были далее валидированы на клеточных и животных моделях. Соединение **3d** эффективно блокировало продукцию провоспалительных медиаторов TNF $\alpha$  и NO на модели IFN $\gamma$ -стимулированных макрофагов *in vitro* и ингибировало развитие каррагинан-индуцированного острого отека лап и перитонита *in vivo* (50 мг/кг). С помощью network pharmacology анализа далее было установлено, что противовоспалительная активность **3d** может быть связана с его прямым взаимодействием с нейтрофильной эластазой, тромбином и матриксной металлопротеиназой MMP-9.

Работа поддержана грантом РФФ №17-75-20120.

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕСТЕРОИДНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА КЕТОПРОФЕНА С ИЗОМЕРАМИ ТРИПТОФАНА МЕТОДАМИ ЯМР И ХПЯ

**А.В. Масто́ва, О.Ю. Селютина, Н.Э. Поляков**

*Институт химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского СО РАН,  
Институтская 3, г. Новосибирск, 630090, Россия. E-mail: mastova-anna99@yandex.ru*

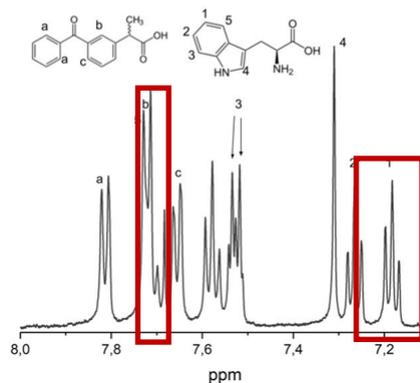
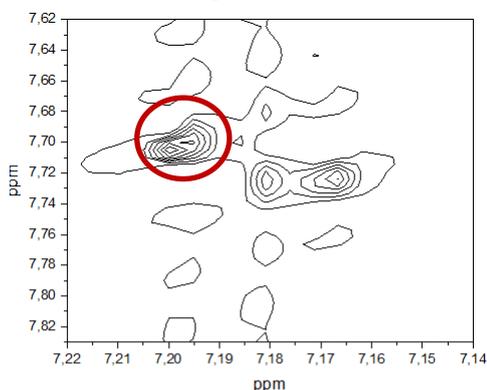


**Рисунок 1. Структуры  
кетопрофена и триптофана**

Кетопрофен (КП, рис. 1) - нестероидный противовоспалительный препарат с обезболивающим и жаропонижающим действием, ингибирующий ферменты циклооксигеназы-1 и -2 (ЦОГ). Хотя противовоспалительная роль двух энантиомеров КП не полностью охарактеризована, известно, что R-КП является в 100-1000 раз более слабым ингибитором ЦОГ, чем S-энантиомер *in vitro*. В качестве модели взаимодействия КП с активными центрами клеточных рецепторов и ферментов было изучено фотоиндуцированное взаимодействие КП со стереоизомерами аминокислоты триптофана (Trp). Особый интерес представляет изучение стереоселективности этих процессов в модельных липидных мембранах (бицеллах).

Методы ЯМР и ХПЯ (химическая поляризация ядер) выявили различия во взаимодействии КП с изомерами Trp в буферном растворе и в мембранной системе. Метод ROESY выявил взаимодействие между протонами КП и L- и D-Trp в бицеллах (рис.2). Кроме того, было обнаружено взаимодействие между протонами: Trp и липидов, а также КП и липидов, что указывает на включение молекул Trp и KP в бицеллы.

Наблюдение эффектов ХПЯ при фотоиндуцированном взаимодействии КП с L- и D-Trp в бицеллах является доказательством радикального механизма данной реакции. Показано, что S-кетопрофен стереоселективно взаимодействует с изомерами триптофана в гетерогенной среде: в дезоксигенированной системе с L-Trp интегральная интенсивность пика СН<sub>2</sub>-групп липидов снизилась на 28%, а в системе с D-триптофаном - на 15%. Кроме того, было установлено, что насыщение образца кислородом приводит к увеличению интенсивности ХПЯ и ускорению окисления липидов. Таким образом, фотоиндуцированное образование кетильного радикала КП может быть причиной фототоксичности КП.



**Рисунок 2. Спектр ROESY смеси S-КП + L-Trp в бицеллах (верхний) и фрагмент 1D <sup>1</sup>H ЯМР спектра (нижний).**

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 18-13-00047-П).*

## РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К СИНТЕЗУ СТЕРОИДНЫХ АЗОЛОВ НА ОСНОВЕ ДИОСГЕНИНА

**М.Е. Миронов, С.А. Борисов, Т.В. Рыбалова, Э.Э. Шульц**

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:  
mmironov@nioch.nsc.ru*

Стероид спиростанового ряда диосгенин **1** (25(R)-спирост-5-ен-3 $\beta$ -ол) широко распространен в растениях семейств Fabaceae (Бобовые) и Dioscoreaceae (Диоскорейные) и проявляет разнообразную биологическую активность, включая антивирусные, антитромботические, сосудорасширяющие, антидиабетические, иммуностимулирующие, антихолестеринемические, противовоспалительные и противоопухолевые свойства [1]. Введение дополнительных азольных заместителей в структуру стероида **1** по различным положениям спиростанового остова приводит к значительному усилению базовых фармакологических функций [2,3]. В настоящей работе предложен новый подход к синтезу тетразамещенных стероидных пиразолов **5-7** посредством реакции гетероциклизации спиростановых алкинилгидразонов **2-4** и 1,4-бензохинона с функционализацией диосгенина **1** по С(3)-гидроксигруппе. Также разработан путь синтеза 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов **10-22**, включающих дополнительный гетероциклический фрагмент по положению С(7) спиростанового остова, с использованием реакции 1,3-диполярного азид-олефинового циклоприсоединения при катализе соединениями меди (II) халконов, на основе ароматических альдегидов и ацетофенонов, с азидоспиртом **9**, полученным азидолизом эпоксида **8**.

### Литература

1. Parama, D. Et al.. *Life Sci*, **2020**, *260*, 118182.
2. Hou, Y., et al. *Steroids.*, **2021**, *171*, 108852.
3. Mironov, et. al. *Steroids.*, **2019**, *151*, 108460.

## СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, СОЧЕТАЮЩИХ В СВОЕЙ СТРУКТУРЕ АДАМАНТАНОВЫЙ И МОНОТЕРПЕНОВЫЙ ФРАГМЕНТЫ

**Е.С. Можайцев<sup>1</sup>, Е.В. Суслов<sup>1</sup>, Д.В. Корчагина<sup>1</sup>, Н.И. Бормотов<sup>2</sup>, О.И. Яровая<sup>1</sup>,  
К.П. Волчо<sup>1</sup>, О.А. Серова<sup>2</sup>, А.П. Агафонов<sup>2</sup>, Р.А. Максютгов<sup>2</sup>, Л.Н. Шишкина<sup>2</sup>,  
Н.Ф. Салахутдинов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: mozh@nioch.nsc.ru

<sup>2</sup>Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», 630559,  
Россия, Новосибирская область, р.п.Кольцово.

Исходя из соответствующих монотерпеновых спиртов и карбонильных производных был получен ряд монотерпеновых аминов. Их взаимодействием с хлорангидридами 1- и 2-адамantanкарбоновых кислот были синтезированы амиды 1- и 2-адамantanкарбоновых кислот. Также были получены адамantanсодержащие изоцианаты и изотиоцианаты, присоединение к которым монотерпеновых аминов привело к соответствующим мочевинам и тиомочевинам. Также, исходя из некоторых монотерпеновых спиртов были синтезированы соответствующие 1- и 2-адамantanзамещенные уретаны и тиоуретаны с использованием различных синтетических подходов.

Для амидов **1б-л**, **2б**, **в**, **д**, **е** было продемонстрировано наличие активности по отношению к ортопоксвирусам, в частности, было показано, что эти соединения проявляют активность по отношению к вирусу осповакцины с индексом селективности (SI) от 5 до 1123. Наиболее активные соединения (**1б**, **1д**, **2б**, **2д**) были также исследованы на наличие активности также по отношению к вирусу оспы коров (SI от 30 до 406) и вирусу оспы мышей (SI от 39 до 707).

## ПОИСК НОВЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПСЕВДОВИРУСНЫХ ЧАСТИЦ, ЭКСПОНИРУЮЩИХ ПОВЕРХНОСТНЫЙ БЕЛОК SARS-COV-2 И ВИРУСА ЭБОЛА И МАРБУРГ

**Е.Д. Мордвинова<sup>1,2</sup>, О.И. Яровая<sup>1</sup>, А.С. Соколова<sup>2</sup>, Д.Н. Щербаков<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, 1, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: mordvinova97@mail.ru

<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия

<sup>3</sup>ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, р. п. Кольцово, 630559, Россия

Одной из главных задач медицинской химии является разработка новых терапевтических препаратов, особенно в условиях пандемии коронавирусной инфекции. Работа с особо опасными вирусами (такие как вирус Эбола, Марбург, коронавирус SARS-CoV) возможна лишь в лабораториях с высоким уровнем биобезопасности. Использование псевдовиральных систем позволяет сделать исследования более безопасными и упростить поиск ингибиторов.

Целью данной работы является подбор условий для получения псевдовиральных частиц коронавируса SARS-CoV-2, а также поиск новых ингибиторов поверхностного гликопротеина коронавируса и филловиралов.

В ходе исследования методами генной инженерии были сконструированы 3 варианта плазмиды, содержащих варианты поверхностного белка S коронавируса: ph-S (полноразмерный ген белка S), ph-S-delta18 (ген белка S с делецией 18 пар нуклеотидов), ph-lid-S-delta 18 (ген белка S с делецией 18 пар нуклеотидов и заменной лидерной последовательностью). Были получены псевдовиральные частицы коронавируса на основе дефектного вируса везикулярного стоматита и лентивирусной системы. Функциональная активность полученных частиц была исследована на разных клеточных линиях (Caco-2, Huh7, HEK293, VeroE6), наибольшее значение люминесценции наблюдалось на клетках HEK293T, 150 тысяч относительных люминесцентных единиц.

Проведен скрининг 30 новых соединений (производные камфоры и изоборнеола), синтезированных в лаборатории физиологически активных соединений НИОХ СО РАН. Производные камфоры и изоборнеола являются перспективными ингибиторами филловиралов [1]. Была определена токсичность (CC<sub>50</sub>) в отношении клеток HEK293T и способность ингибировать проникновение (IC<sub>50</sub>) псевдовиралов коронавируса и филловиралов (Эбола, Марбург). Сложноэфирные производные (-)-изоборнеола показали SI в диапазоне от 7 до 17 в ингибировании поверхностного белка S коронавируса, а гетероциклические производные камфоры значение SI достигали 45. В отношении гликопротеина филловиралов были протестированы производные камфоросульфокислоты, камфорной и кетопиновой кислоты. Данные соединения показали выраженную эффективность в ингибировании поверхностного белка филловиралов.

*Работа поддержана грантом РФФИ (N 20-04-60038).*

### Литература

1. Sokolova, A.S. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 207, 112726.

## АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛА И 1,3,4-ТИАДИАЗОЛА: СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ

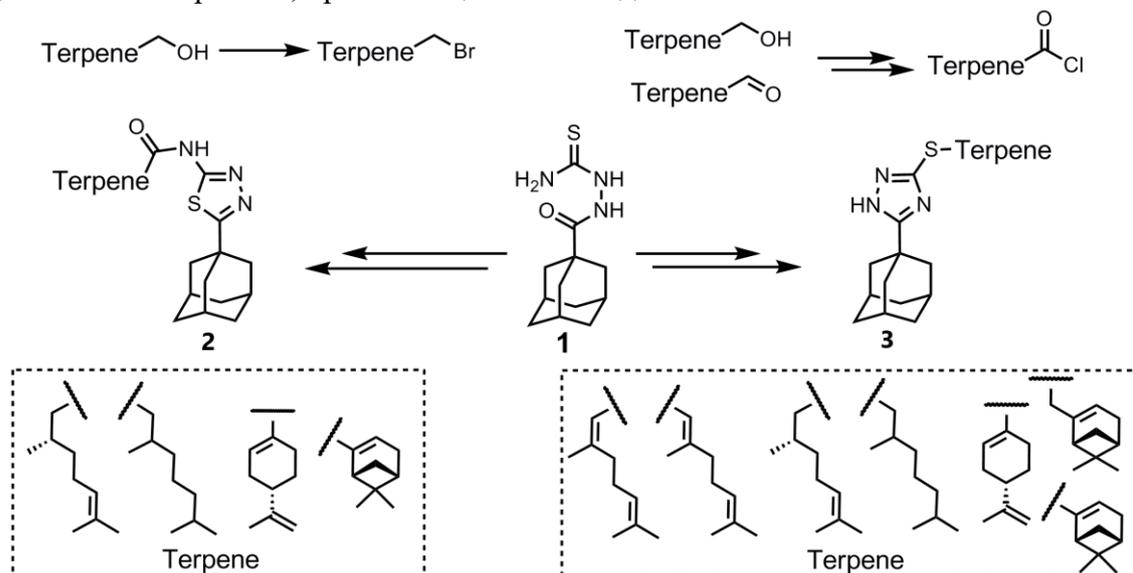
**А.А. Мункуев<sup>1</sup>, А.Л. Захаренко<sup>2</sup>, Е.В. Суслов<sup>1</sup>, А.А. Чепанова<sup>2</sup>,  
К.П. Волчо<sup>1</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1</sup>, О.И. Лаврик<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: amunkuev@nioch.nsc.ru

<sup>2</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.8, Новосибирск, 630090, Россия

Структурная модификация природных метаболитов, обладающих разнообразной биологической активностью, является одним из наиболее широко применяемых подходов к разработке новых лекарственных препаратов в медицинской химии [1]. Также значительное распространение нашел метод, основанный на использовании соединений, содержащих в своей структуре известные фармакофорные группы, например адамантановый фрагмент [2] и др.

В попытке объединить данные направления, нами было синтезировано соединение **1**, циклоконденсацией которого в различных средах были соответствующие производные 1,3,4-тиадиазола **2** и 1,2,4-триазола **3**, последующая модификация которых монотерпеноидными остатками, имеющими ациклическое, моноциклическое или бициклическое строение, привела к целевым соединениям.



Синтезированные соединения были исследованы на их ингибирующую активность в отношении фермента Tdp1, который является перспективной мишенью для противораковой терапии. Было найдено, что все соединения проявляют ингибирующую активность в отношении данного фермента в микромолярном/субмикромолярном диапазоне концентраций. Наибольшую активность продемонстрировали соединения, имеющие в своем составе 3,7-диметилгептильный фрагмент, а также производные, полученные на основе бициклического остова  $\alpha$ -пинена.

### Литература

1. Newman D.J. et al. *Nat. Prod.*, **2012**, 75(3), 311-35.
2. Wanka L. et al. *Chem. Rev.*, **2013**, 113(5), 3516-3604.

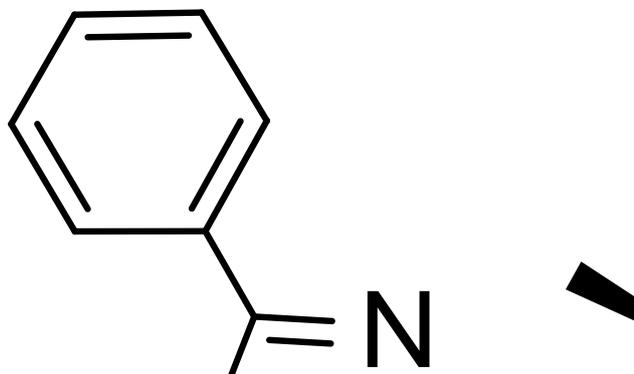
## БИМЕДИЦИНСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПОЛИТОПНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НА КАЛИКСАРЕНОВОЙ ПЛАТФОРМЕ В СОСТАВЕ УЛЬТРАТОНКИХ ПЛЕНОК

**А.А. Муравьев<sup>1</sup>, А.Т. Якупов<sup>2</sup>, С.Л. Селектор<sup>3</sup>, С.Е. Соловьева<sup>1</sup>, И.С. Антипин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, ул. Арбузова, д.8, Казань, 420088, Россия, e-mail: antonm@iorg.ru  
<sup>2</sup>Казанский федеральный университет, ул. Кремлевская, д.18, г. Казань, 420008, Россия  
<sup>3</sup>Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Ленинский пр., д.31, Москва, 119071, Россия

Дизайн политопных рецепторов на макроциклической платформе является очевидным и широко используемых в литературе подходом для создания высокоэффективных фармакофорных соединений с низкой терапевтической дозой и чувствительных биосенсоров. В связи с этим актуальным является исследование комплексообразующих свойств подобных соединений в монослоях Ленгмюра – удобной системе для моделирования взаимодействий на «мягких» поверхностях (например, клеточные мембраны).

В данной работе представлены результаты формирования истинных монослоев Ленгмюра на основе серии политопных гетероциклических (терпиридилных **1** и пиразольных **2**) рецепторов стереоизомеров (тия)каликсарена, а также тиакаликскраун-эфирных конъюгатов **3,4** на границе раздела фаз вода–воздух. Совокупностью методов поверхностного давления и поверхностного потенциала и УФ-видимой спектроскопии поглощения при отражении на границе раздела фаз вода–воздух, атомно-силовой микроскопии на твердой подложке и спектрофотометрического/флуоресцентного/ЯМР-титрования установлены характеристики монослоев и структурные факторы, влияющие на связывание моделей ДНК пиразолильными рецепторами **1**, люминесцентных лантанид-ионов терпиридинами **2** [1] и ферментов и биологически значимых катионов металлов краун-эфирными конъюгатами **3,4** [2,3].



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 20-33-90124).

### Литература

1. Muravev, A.A. et al. *Russ. Chem. Bull.*, **2020**, 69, 339-350.
2. Muravev, A.A. et al. *Supramol. Chem.*, **2016**, 28, 589-600.
3. Muravev, A.A. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, **2021**, 22, 3535.

## НОВЫЙ МЕТОД МОДИФИКАЦИИ СТРУКТУРЫ АНТИБИОТИКА ГЕЛИОМИЦИНА

**Г.Я. Надысев, А.Е. Щекотихин**

*ФГБНУ «НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», ул. Большая Пироговская, дом 11, строение 1, г. Москва, 119021, Россия, Heliomycin@yandex.ru*

Одной из основных задач медицинской химии сегодня является получение новых синтетических и полусинтетических химиотерапевтических агентов, обладающих помимо высокой биоактивности, ещё и низкой токсичностью. С этой целью в НИИНА им. Г.Ф. Гаузе были предложены новые методы модификации антибиотика гелиомицина (**1**), выделенного там же в 1958 году, один из которых заключается в замещении предварительно алкилированных гидроксигрупп соединения (**2**) различными аминокислотами, например этилендиамином или диаминопропаном [1]. Таким образом была получена и описана серия новых производных гелиомицина общей формулы **3**, содержащих от одной до трёх аминокислотных групп (схема).

Соли синтезированных производных обладают хорошей растворимостью в воде и органических средах, что позволяет проводить углубленные исследования их биологической активности. Структуры соединений подтверждены спектрометрическими методами. В настоящее время, на основе полученных результатов, рассматривается возможность введения и более объёмных заместителей по 3, 5 или 7 – положению.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-53-52008 МНТ\_а.*

### Литература

1. А.Е. Щекотихин, Г.Я. Надысев, Л.Г. Деженкова, Н.А. Пожарская, патент РФ 2670763 С1 (2018).

## 5-МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ УРИДИНА: СИНТЕЗ И ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

**С.Д. Негря<sup>1</sup>, Д.А. Макаров<sup>1</sup>, М.В. Ясько<sup>1</sup>, И.Л. Карпенко<sup>1</sup>, П.Н. Сольев<sup>1</sup>,  
О.В. Ефременкова<sup>2</sup>, Т.Г. Смирнова<sup>3</sup>, Л.Н. Черноусова<sup>3</sup>, С.Н. Андреевская<sup>3</sup>,  
Л.А. Александрова<sup>1</sup>, С.Н. Кочетков<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, ул. Вавилова, д. 32,  
Москва, 119991, Россия, e-mail: S2375N@yandex.ru

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.  
Гаузе, ул. Большая Пироговская, д. 11, Москва, 119435, Россия

<sup>3</sup>Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Яузская аллея, д. 2,  
Москва, 107564, Россия

К настоящему времени большинство патогенных микроорганизмов выработало лекарственно-устойчивые штаммы, на которые современные лекарства не действуют. Очевидна необходимость в создании новых классов противобактериальных препаратов, проявляющих активность против новых штаммов, и направленных на новые мишени.

Ранее в ИМБ РАН была получена серия производных 2'-дезоксинуридинов, содержащих протяженные алкильные заместители по С-5 положению пиримидинового основания. Данные аналоги нуклеозидов проявили заметную противотуберкулезную активность, однако обладали крайне низкой водорастворимостью, что затрудняло дальнейшее исследование их биологических свойств [1]. Для изучения их активности против других штаммов микроорганизмов, были синтезированы водорастворимые формы, которые также эффективно ингибировали рост ряда грамположительных бактерий [2,3].

Для проведения сравнительного анализа противомикробной активности производных дезокси- и рибонуклеозидов нами были получены соответствующие рибоаналоги 5-замещенных нуклеозидов (1,2). Также, с целью расширения ряда потенциальных ингибиторов роста бактерий, был разработан синтез 5-замещенных уридинов, содержащих в качестве линкера сульфидную (3), сульфоксидную (4) или сульфонную группу (5). Соединения эффективно ингибировали рост ряда грамположительных бактерий, включая резистентные штаммы *Mycobacterium tuberculosis* (10-40 мкг/мл, 20-90 мкМ) и *Staphylococcus aureus* (40-100 мкг/мл, 80-230 мкМ), и при этом не проявляли цитотоксического действия в данном диапазоне концентраций.

*Работа проводилась при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-04-00536.*

### Литература

1. Shmalenyuk, E.R. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 4874-4884.
2. Negrya, S.D. et al. *J. Antibiot.*, **2020**, *73*, 236-246.
3. Негря С.Д. и др. *Молекулярная биология*, **2021**, *55*, 164-176.

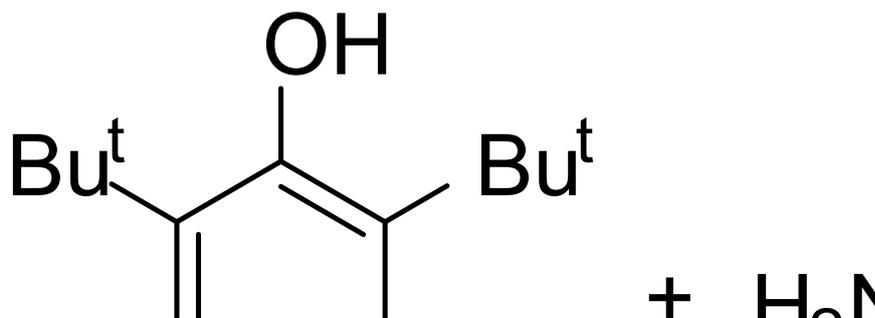
## ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ *N*-ЗАМЕЩЁННЫХ ИМИДАЗОЛОВ С ФРАГМЕНТОМ 2,6-ДИ-*ТРЕТ*-БУТИЛФЕНОЛА И ИХ КОМПЛЕКСОВ С ОЛОВОМ

Е.А. Никитин, Е.М. Миронова, Д.Б. Шпаковский, Ю.А. Грачева

*Химический факультет, Московский государственный университет имени  
М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы 1с3,  
e-mail: evgeny.a.nikitin@yandex.ru*

Резистентность различных форм рака к препаратам платины является серьёзной проблемой, препятствующей эффективной терапии. В этой связи, дизайн и разработка новых металлосодержащих фармакологических агентов являются крайне актуальными.

Оловоорганические соединения  $R_nSnX_{4-n}$  известны своими цитотоксическими свойствами [1]. Введение различных лигандов в их структуру позволяет управлять физиологической активностью потенциальных препаратов. Пространственно-затруднённые фенолы обладают выраженными цитопротекторными свойствами и могут оказывать смягчающее действие, нивелируя токсический эффект фармакологического агента. Целью работы является синтез комплексных соединений олова, содержащих фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Получена серия соединений **1-8** и охарактеризована методами ЯМР-, ИК-спектроскопии, MALDI-TOF, рентгеноструктурным и элементным анализом.



Антиоксидантные свойства соединений оценены *in vitro* – как сродство к одноэлектронному переносу в ходе CUPRAC-теста и как способность к перехвату свободных радикалов в ДФПГ-тесте. Показано, что производные лиганда **2** являются более эффективными цитопротекторами, чем комплексы с лигандом **1**.

Цитотоксичность соединений была оценена в ходе стандартного МТТ-теста на клеточных линиях MCF-7 (рак молочной железы) и HCT116 (рак толстой кишки). Показано, что введение трифенилолова в структуру соединения значительно повышает его токсичность.

Выявлено соединение-лидер **5** с значением  $IC_{50}=5.6$  нМ для линии MCF-7. Дополнительные испытания продемонстрировали активность этого комплекса на клеточных линиях HCT116p53KO с делецией гена p53 и SKOV-3/CDDP резистентной к цисплатину, а также *ex vivo* на образцах глиобластомы, полученной от пациентов.

Таким образом, полученная серия соединений может рассматриваться в качестве кандидатов на роль потенциальных противоопухолевых препаратов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№ 19-33-90236; № 20-03-00471).*

### Литература

1. E. Milaeva, et al. *Pure and Applied Chemistry*. **2020**, 92, 1201-1216.

## СИНТЕЗ, ПРОТОТРОПНАЯ ТАУТОМЕРИЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ОРТОПОКСВИРУСОВ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АРИЛ(ГЕТАРИЛ)-1- ГИДРОКСИИМИДАЗОЛА

**П.А. Никитина<sup>1,2</sup>, Е.И. Басанова<sup>1</sup>, О.А. Серова<sup>3</sup>, Н.И. Бормотов<sup>3</sup>,  
Л.Н. Шишкина<sup>3</sup>, В.П. Перевалов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская пл.,  
д. 9, Москва, 125047, Россия e-mail: [polinandrevna@yandex.ru](mailto:polinandrevna@yandex.ru)

<sup>2</sup>Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, ул. Вавилова,  
28, Москва, 119991, Россия

<sup>3</sup>Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», р.п.  
Кольцово, Новосибирская обл., 630559, Россия

Ранее нами было показано, что 1-гидрокси-2-(2-гидроксифенил)имидазолы ингибируют активность вируса осповакцины - представителя ортопоксвирусов, к которым относится вирус натуральной оспы [1]. В продолжении этого исследования был синтезирован ряд производных 1-гидроксиимидазола **1**, содержащих в положении 2 ароматические и гетероароматические фрагменты (Схема 1). На основании проведённого скрининга были выявлены несколько соединений-лидеров, обладающих низкой цитотоксичностью и хорошей вирусингибирующей активностью в отношении ортопоксвирусов (вируса осповакцины, оспы коров, оспы мышей).

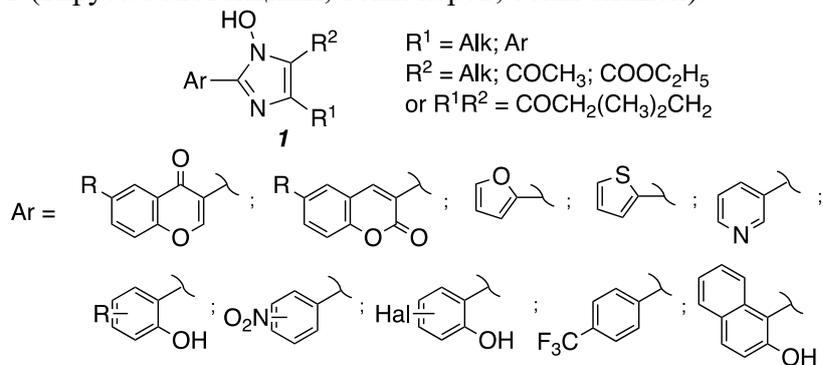


Схема 1

1-Гидроксиимидазолы могут существовать в форме двух прототропных таутомеров: в N-гидроксиформе (**a**) и в форме N-оксида имидазола (**b**) [2] (Схема 2).

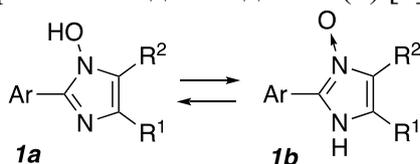


Схема 2

На данном этапе исследования однозначной зависимости между преобладающей таутомерной формой 1-гидроксиимидазола и проявляемой противовирусной активностью выявить не удалось.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

### Литература

1. Никитина П.А. и др. *Изв. АН. Серия химическая*, **2019**, №3, 634-637.
2. Никитина П.А., Перевалов В.П. *ХГС*, **2017**, 53 №2, 123-149.

## РАЗВИТИЕ ПОДХОДА СБЛИЖЕНИЯ БЕЛКОВЫХ МИШЕНЕЙ С ПОМОЩЬЮ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ХИМЕР

**Д.С. Новикова, В.Г. Трибулович**

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский просп., д.26, Санкт-Петербург, 190013, Россия, e-mail: dc.novikova@gmail.com*

Идеи объединения двух активных фрагментов в одной молекуле развивались академиком Н.С. Зефириным, стоявшим у истоков медицинской химии в нашей стране. Его исследования в области бивалентных модуляторов АМРА рецептора [1] и гетеробивалентных соединений [2] стали первыми в отечественной литературе, описывающими создание химерных структур в современном понимании. В настоящее время химерная молекула получила особое развитие в контексте раковых заболеваний: на ее основе была создана концепция PROTAC (PRoteolysis TArgeting Chimeras) [3].

PROTAC – это современная противораковая стратегия, использующая ориентированные на протеолиз химерные структуры. Данные структуры являются гетеробифункциональными малыми молекулами, состоящими из трех частей: лиганда целевого белка; лиганда, связывающегося с E3-убиквитин лигазой; линкера, соединяющего два лиганда. Применение такой системы способствует убиквитинилированию и последующей протеасомной деградации целевого белка. Исследования показывают, что PROTAC обладают лучшей селективностью по сравнению с классическими ингибиторами функции белка [4,5]. Фактически, PROTAC представляет собой быстрый и обратимый химический нокаун, обладающий явными преимуществами по сравнению с инструментами генного редактирования.

В клеточных условиях белки претерпевают большое количество пост-трансляционных модификаций, которые в конечном итоге влияют на их функционирование. Подобная предпосылка позволяет рассматривать химерные молекулы в более широком, чем заложено в концепции PROTAC, понимании – как химический инструмент, позволяющий изменять субстратную специфичность различных модифицирующих ферментов. В лаборатории «Молекулярная фармакология», мы разрабатываем предложенный подход относительно АМФ-активируемой протеинкиназы (АМФК) – ключевого регулятора энергетического баланса, вовлеченного во множественные сигнальные каскады. Имея в распоряжении разработанные нами активаторы АМФК [6], мы создаем химерные структуры, позволяющие сделать тот или иной клеточный эффект активации АМФК преимущественным.

*Работа выполнена при поддержке стипендии Президента РФ (СП-2008.2021.4).*

### Литература

1. Lavrov, M.I. et al. *Dokl. Biochem. Biophys.*, **2015**, 464, 322-324.
2. Nurieva, E.V. et al. *Mendeleev Commun.*, **2020**, 30, 706-708.
3. Khan, S. et al. *Oncogene*, **2020**, 39, 4909-4924.
4. Remillard, D. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 6, 5738-5743.
5. Salami, J. et al. *Commun. Biol.*, **2018**, 1, 100.
6. Novikova, D.S. et al. *ChemMedChem*, **2020**, 15, 2521-2529.

## ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ЦИАНО-ЕНОН-СОДЕРЖАЩИЕ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИНГИБИТОРЫ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕХЕНХИМАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

**К.В. Одаренко<sup>1,2</sup>, А.В. Сенькова<sup>1</sup>, О.В. Саломатина<sup>1,3</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>3</sup>,  
М.А. Зенкова<sup>1</sup>, А.В. Марков<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, пр.  
Академика Лаврентьева, д.8, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:  
[k.odarenko@yandex.ru](mailto:k.odarenko@yandex.ru)*

<sup>2</sup>*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет  
(НГУ), ул. Пирогова, д. 2, Новосибирск, 630090, Россия*

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

К настоящему времени накоплено большое количество данных, свидетельствующих о выраженном ингибирующем эффекте полусинтетических тритерпеноидов, несущих циано еноновую фармакофорную группу, в отношении подвижности и инвазионных свойств опухолевых клеток. Несмотря на это, влияние данных соединений на эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) опухолевых клеток, ассоциированный с усилением злокачественности опухолевого роста и метастазированием, остается малоизученным.

Целью данного исследования являлась оценка способности циано-енон-содержащих производных глицирретовой (солокосолон метил (СМ), СГ-199) и дезоксихолевой (ПИ-153, ПИ-156) кислот ингибировать процесс ЭМП опухолевых клеток.

Проведенный скрининг модулирующего эффекта исследуемых соединений на подвижность клеток меланомы мыши В16 и аденокарциномы легких человека А549 *in vitro* выявил лидерное соединение СМ, достоверно ингибирующее миграционные характеристики обеих клеточных линий. Далее на модели TGF- $\beta$ -стимулированных клеток А549 было установлено, что СМ (0,5 мкМ) эффективно ингибирует процесс ЭМП, блокируя изменение клеточной морфологии, снижая подвижность и инвазивность клеток и смещая экспрессию маркеров ЭМП в сторону эпителиального фенотипа (даун-регуляция фибронектина и виментина, ап-регуляция Е-кадгерина). Полученные данные далее были валидированы на мышинной модели метастазирующей меланомы В16. Нами было показано, что шестикратное внутрибрюшинное введение СМ (25 мг/кг) достоверно снижало количество поверхностных метастазов в легких мышей в 2,6 раза по сравнению с контролем, а также модулировало экспрессию ЭМП-ассоциированных маркеров в метастатических узлах, ап-регулируя Е-кадгерин и даун-регулируя матриксную металлопротеиназу ММР-9, играющую важную роль в метастазировании опухолевых клеток. Далее с помощью network pharmacology подхода были выявлены потенциальные белковые мишени СМ матриксные металлопротеиназы ММР-2 и ММР-9 и киназа JNK1, связанные с его анти-ЭМП активностью, которые далее были верифицированы с помощью молекулярного докинга.

*Исследование поддержано грантом РФФ №17-75ё-20120.*

## РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА ФЕРМЕНТА РЕПАРАЦИИ ДНК НА ОСНОВЕ ДЕГИДРОАБИЕТИЛАМИНА И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

А.А. Охина<sup>1,2</sup>, А.Д. Рогачев<sup>1,2</sup>, К.С. Ковалева<sup>1,2</sup>, О.И. Яровая<sup>1,2</sup>,  
А.Г. Покровский<sup>2</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН, просп. Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия

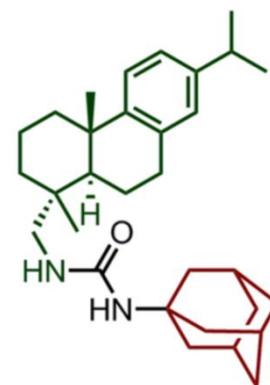
<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, ул. Пирогова, д.1, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: alina.okhina@mail.ru

За последние десять лет показатель заболеваемости онкологией вырос на 20%. Поиск ингибиторов ключевых ферментов репарации ДНК - перспективная область медицинской химии, направленная на разработку эффективных методов лечения онкологических заболеваний. Злокачественная глиома представляет собой пример такого заболевания с низким показателем выживаемости для пациентов. Прогноз составляет до 15 месяцев, а пятилетняя выживаемость лишь у 25-30%. Одним из направлений терапии опухолей является ингибирование ферментов репарации ДНК опухолевых клеток, например, тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1).

В лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН было получено вещество KS-389, являющееся производным дегидроабиетиламина и 1-аминоадамантина. Введение этого соединения животным с привитыми опухолями показало синергетический эффект против клеток глиобластомы при введении вместе с темозоломидом. При этом оно обладает низкой токсичностью [1].

Данная работа посвящена разработке методик количественного определения агента KS-389 в цельной крови мыши и гомогенатах тканей для дальнейшего изучения его фармакокинетического профиля, распределения по основным органам и возможности прохождения веществом гематоэнцефалического барьера. Были подобраны хроматографические и масс-спектрометрические условия анализа агента KS-389, разработаны методики его количественного определения KS-389 в цельной крови мыши и тканях мозга, печени и почек методом ВЭЖХ-МС/МС.

С применением разработанных методик было обнаружено, что при внутрибрюшинном введении KS-389 мышам в виде суспензии с tween-80 в физиологическом растворе в дозе 5 мг/кг максимальное значение концентрации вещества в крови достигается через 1-2 часа. Через 6 часов после введения вещества животным его присутствие в крови практически не наблюдается. Также было показано, что соединение проникает в мозг здоровых животных, что свидетельствует о его возможности преодоления гематоэнцефалического барьера. Кроме того, вещество было обнаружено в печени и почках животных.



### Литература

1. Kovaleva, K. et al. *Journal of Natural Products*, **2019**, 82, 2443-2450

## ВЛИЯНИЕ ОРГАНИЧЕСКИХ ДИ- И ТРИСУЛЬФИДОВ НА ПРОЦЕСС ОКИСЛЕНИЯ ОЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

М.А. Половинкина<sup>1</sup>, В.П. Осипова<sup>1</sup>, Н.Т. Берберова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр ЮНЦ РАН, просп. Чехова, д.41, г. Ростов-на-Дону, 344006, Россия, e-mail: polovinkina.ast@gmail.com

<sup>2</sup>Астраханский государственный технический университет, ул. Татищева д.16, г. Астрахань, 414056, Россия

Окислительный стресс, вызванный дисбалансом между образованием активных форм кислорода и их элиминацией, играет значительную роль в старении клеток, вызывая их повреждение и гибель [1,2]. Для борьбы с окислительным стрессом широко применяются антиоксиданты различного строения. Природные олигосульфиды обладают выраженной биологической активностью и могут играть важную роль в формировании защитных систем организма, выполняя антиоксидантную функцию [3].

В работе оценена ингибирующая активность сераорганических соединений **1-10** (дифенилтрисульфид (**1**), бис(2-метоксифенил)дисульфид (**2**), 4,4'-дигидроксифенилдисульфид (**3**), дифенилдисульфид (**4**), бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)дисульфид (**5**); дибензилдисульфид (**6**); дибутилдисульфид (**7**), ди-*трет*-бутилдисульфид (**8**), диаллилдисульфид (**9**), метилпропилтрисульфид (**10**)) по уровню накопления первичных гидропероксидов (LOOH) и вторичных продуктов, дающих окрашенные комплексы с тиобарбитуровой кислотой (TBARS), в процессе неферментативного окисления *цис*-9-октадеценовой (олеиновой) кислоты при барботировании кислородом воздуха в течении 3 часов при 65°C.

Для всех исследованных сераорганических соединений установлена ингибирующая активность, кроме дибутилдисульфида **7**, проявляющего прооксидантное действие в процессе накопления вторичных карбонильных продуктов пероксидного окисления *цис*-9-октадеценовой (олеиновой) кислоты.

Соединение	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
LOOH, $k_0/k_1$	0.78±0.15	0.86±0.11	0.61±0.13	0.79±0.11	0.49±0.05	0.89±0.12	0.95±0.15	0.83±0.13	0.87±0.17	0.77±0.09
TBARS, % ингибирования	21.0±0.18	42.9±0.76	39.0±0.49	24.6±0.29	73.1±1.30	3.4±0.11	-9.2±0.19	32.3±0.37	10.6±0.25	20.7±0.23

$k_0$  и  $k_1$  – константы скорости реакции псевдопервого порядка накопления LOOH в контрольном опыте и в присутствии исследуемых соединений, соответственно.

Отмечено, что природа органического радикала (алифатический, ароматический) и количество атомов серы в структуре сульфидов не оказывают существенного влияния на их антиоксидантную активность. Наибольшее ингибирующее действие в отношении как первичных, так и вторичных продуктов неферментативного окисления олеиновой кислоты характерно для бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенил)дисульфида **5**, что, предположительно, объясняется синергизмом противопероксидного и антирадикального действий за счёт наличия в структуре атомов серы(II) и 2,6-ди-*трет*-бутилфенольных фрагментов.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 20-13-00084.

### Литература

1. Baeri, M., et al. *Mol. Cell. Biochem.*, **2017**, 441(12), 1-13.
2. Bou-Teen, D. et al. *Free Radical Biology and Medicine*, **2021**, 167, 109-124.
3. Prosenko, A.E. et al. *Russian Journal of Applied Chemistry*, **2003**, 76(2), 248-252.

## ЛИГНАНЫ И АЛКАЛОИДЫ *HAPLOPHYLLUM DAVURICUM* (L.) G. DON ФЛОРЫ БУРЯТИИ

А.В. Полонова<sup>1</sup>, Э.Э. Шульц<sup>2</sup>, В.В. Тараскин<sup>1</sup>

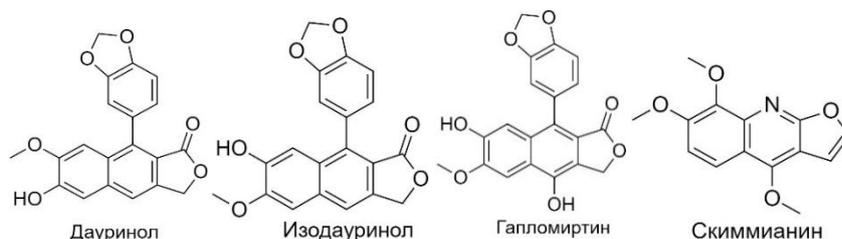
<sup>1</sup>Байкальский институт природопользования СО РАН, ул. Сахьянова 6, г. Улан-Удэ, 670047, Россия, e-mail: [shinigami\\_n@mail.ru](mailto:shinigami_n@mail.ru)

<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, пр. Академика Лаврентьева 9, Новосибирск, Россия.

Поиск соединений-лидеров для создания новых эффективных антибактериальных, противовирусных, нейропротекторных и противоопухолевых лекарственных средств остается одной из главных задач медицинской химии. Методология исследований предполагает тотальный скрининг, конструирование новых соединений и модификацию известных лекарственных средств или природных биологически активных веществ. Из всех классов природных соединений, наибольший интерес представляют алкалоиды и полифенольные соединения, ввиду их доступности и структурного разнообразия.

Одним из растений, содержащих указанные группы биологически активных веществ и произрастающих на территории Республики Бурятия является цельнолистник даурский (*Haplophyllum davuricum* (L.) G. Don) семейства Рутовые (*Rutaceae*). В народной и тибетской медицине данный вид применялся индивидуально и в составе сборов при различных кожных заболеваниях и как противоопухолевое средство [1]. Популяции флоры Республики Бурятия ранее не изучались. Целью данной работы явилось исследование состава лигнанов и алкалоидов цельнолистника даурского.

Нами показано, что растение является богатым источником лигнанов. Из экстрактов в индивидуальном виде выделены лигнаны – дауринол, изодауринол, гапломиртин и алкалоид – скиммианин. Гапломиртин и изодауринол выделены из данного вида впервые.



Для выделенных соединений были установлены возможные спектры биологической активности при помощи онлайн-сервиса PASS Online[2]. Согласно полученным данным ( $p_a/p_i > 0,7$ ), выделенные соединения, относящиеся к группе лигнанов, могут проявлять антиаллергическое, противоопухолевое, противопротозойное действие, а также выступать в качестве стимуляторов протеолитических ферментов и ингибиторов захвата нейротрансмиттеров. Для алкалоида скиммианина предсказана противоопухолевая, вазопротекторная и ингибиторная активность в отношении  $\alpha$ -амилазы. Полученные результаты позволили наметить направления дальнейших фитохимических и фармакологических исследований.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых № МК-501.2019.4.

### Литература

- Jensen, O. et al. *J. of Ethnopharmacology*, **2006**, 105, 241-245.
- Филимонов Д.А. и др. *Химия гетероциклических соедин.*, **2014**, 50(3), 444-457.



## ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ЛАБДАНОИДНЫХ АЛКИН-1,2-ДИОНОВ В СИНТЕЗЕ ТЕРПЕНОИДНЫХ ПИРАЗОЛОВ И ФУРАНОВ

А.И. Полтанович<sup>1,2</sup>, М.Е. Миронов<sup>1,2</sup>, Т.В. Рыбалова<sup>1</sup>, Э.Э. Шульц<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д. 9, Новосибирск, 630090, Россия

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, д. 1, 630090, Россия  
e-mail: a.poltanovich@g.nsu.ru

Фурановый дитерпеноид лабданового ряда фломизоиковаая (15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриен-18-овая) кислота **1**, для которой известно наличие анальгетической активности [1], представляет значительный интерес как объект изучения синтетических трансформаций для получения новых фармакологических агентов. Ранее нами была проделана работа по исследованию химических модификаций метилового эфира фломизоиковой кислоты **2** с введением кетопиразольного фрагмента по атому С-16. В качестве продуктов реакции были селективно получены дитерпеноидные 1,5-диарил-3-кетопиразолы, которые *in vivo* показали анальгетическую активность, сравнимую с эффектом нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака натрия [2]. Так как реакция гетероциклизации лабданоидных алкин-1,2 дионов с арилгидразинами оказалась удобным методом введения гетероциклов в молекулу, данная работа была продолжена. В настоящей работе были получены региоизомерные 1,3-диарил-5-кетопиразолы **7-13** с выходами 21-46%. А также были найдены условия гетероциклизации алкинилкетогидразонов **14-20** с образованием дополнительного фуранового цикла с арилдиазеновым заместителем. Полученные дитерпеноидные фуранодиазены **21-27** были выделены с выходами 21-50%.

### Литература

1. Shul'ts E.E., Mironov M.E., Kharitonov Yu.V. *Chem. Nat. Compd.*, **2014**, 50, 2-21
2. Mironov M.E., Poltanovich A.I., Rybalova T.V. et al. *Russ. Chem. Bull.*, **2020**, 69, 537-546

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ УСНЕИ НИТЕВИДНОЙ И ЧАГИ С ПОМОЩЬЮ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

**Н.П. Рабданова, Д.Э. Николаева, Ю.А. Капустина, А.П. Цыбденова**

ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова»,  
Медицинский институт, ул. Октябрьская д.36 а, г. Улан-Удэ, 670002, Россия,  
[nrabdanova@list.ru](mailto:nrabdanova@list.ru)

Известно, что применение биологически активных соединений растительного происхождения в медицине имеет ряд преимуществ по сравнению с синтетическими лекарственными препаратами. Особый интерес исследователей привлекают экстракты растений, грибов, лишайников, что объясняется их высокой биологической активностью [1]. К таким фитоагентам можно отнести – Чагу (*Inonotus obliquus* (Pers.) Pilat) и Уснею нитевидную (*Usnea utilissima* Stirt.). Уснея нитевидная представляет особый интерес для быстрого и эффективного заживления кожного покрова, благодаря противомикробным и противовоспалительным свойствам, что обусловлено химическим составом лишайника – усниновая кислота, полифенолы [2]. Чага широко применяется в народной медицине как противоопухолевое и детоксикационное средство, эффективность связывают с активностью инотодиола, траметеноловой кислоты, содержащихся в лекарственном сырье березового гриба [3]. Поиск эффективных цитостатиков и соединений, способствующих регенеративной активации организма, расширяется. Природные сырьевые компоненты не только лекарственных растений, но и других фитосоединений на эффективность и безопасность мало изучены.

Цель настоящей работы: определить безопасность водных экстрактов уснеи нитевидной и чаги на культивируемые мезенхимальные стволовые клетки человека.

Для достижения поставленной цели решали следующие задачи:

1. установить морфофункциональные особенности мезенхимальных стволовых клеток пупочного канатика человека *in vitro*;
2. оценить цитотоксичность водных растворов уснеи и чаги на культуре мезенхимальных стволовых клеток пупочного канатика человека;
3. выявить оптимальную концентрацию водных экстрактов растений для экспансии клеток.

Материалы и методы: культивирование клеток в питательной среде DMEM с глюкозой и глутамином, содержащей 10 % фетальной бычьей сыворотки, водное экстрагирование уснеи и чаги.

Результаты: 1. определены морфофункциональные особенности мезенхимальных стволовых клеток человека *in vitro*: размеры от 50-130 мкм, фибробластоподобные, веретинovidные с отростками, адгезивны к культуральному пластику;

2. установлено отсутствие цитотоксического действия 0,1–0,001% водных растворов уснеи и чаги на культуре мезенхимальных стволовых клеток пупочного канатика человека;

3. выявлена пролиферативная активность мезенхимальных стволовых клеток человека при культивировании с 0,1 – 0,001% водных растворов уснеи и чаги в среде культивирования.

### Литература

1. Семкина О. А. и др. *Вестник РУДН. Фундаментальная медицина*, **2014**, 16.
2. Капустина Ю. А. и др. *Вестник БГУ*, **2019**, 63.
3. Шашкина М. Я. и др. *Российский биотерапевтический журнал*, **2005**, 59.

## АГРЕГАЦИОННЫЕ И СОЛЮБИЛИЗАЦИОННЫЕ СВОЙСТВА СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ВИОЛОГЕНОВОГО КАЛИКС[4]РЕЗОРЦИНА И ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТА НАТРИЯ

**Ю.С. Разуваева<sup>1,2</sup>, Р.Р. Кашапов<sup>1,2</sup>, А.Ю. Зиганшина<sup>1</sup>, А.С. Сапунова<sup>1</sup>, А.Д. Волошина<sup>1</sup>, Л.Я. Захарова<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, ул. Академика Арбузова, д.8, Казань, 420088, Россия, e-mail: julianner@mail.ru*

<sup>2</sup>*ФГБОУ ВО Казанский национальный исследовательский технологический университет, ул. К. Маркса, д.68, Казань, 420015, Россия*

Использование супрамолекулярных ансамблей в качестве систем доставки липофильных лекарственных препаратов позволяет увеличить их растворимость и, следовательно, биодоступность при физиологическом рН и без применения неполярных органических растворителей. Использование амфифильных макроциклических производных каликс[4]аренов и каликс[4]резорцинов вместо традиционных амфифилов придает наноконтейнерам ряд преимуществ благодаря возможности модификации агрегатов биологически активными, стимул-чувствительными и нацеливающими лигандами за счет их ковалентного присоединения к ободам макроцикла или благодаря нековалентному комплексообразованию с полостью макроцикла. В данной работе было исследовано влияние добавок додецилсульфата натрия (ДСН) на агрегационные и солюбилизационные свойства метилвиологеновых кавитандов на основе каликс[4]резорцинов (ВКР) с алкильными хвостами различной длины на нижнем ободе.

Виологеновые макроциклы обладают хорошей растворимостью, способностью к агрегации и низкой токсичностью. Обнаружено, что морфология и функциональная активность агрегатов в растворах зависят от структуры фрагментов нижнего обода. Исследование смешанных систем ВКР-ДСН показало, что на агрегационные и солюбилизационные свойства агрегатов в смешанных системах влияют как соотношение компонентов ВКР:ДСН, так и концентрация супрамолекулярной системы в целом. Агрегаты, образуемые индивидуальными макроциклами и смешанными композициями ВКР-ДСН, были исследованы в качестве наноконтейнеров для гидрофобных и гидрофильных веществ. Данные агрегаты способны инкапсулировать гидрофильный противораковый препарат доксорубицин, солюбилизовать гидрофобные антиоксиданты, а также одновременно оба компонента. При инкапсуляции доксорубицина в агрегаты ВКР-ДСН наблюдается снижение его токсичности по отношению к здоровым клеткам и усиление противоопухолевой активности. Таким образом, наноразмерный диапазон, способность к связыванию различных субстратов и низкая токсичность систем на основе ВКР показывает перспективы их применения в качестве систем для доставки лекарственных препаратов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 17-73-20253.*

## СИНТЕЗ НОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ С БОЛЬШИМ СТОКСОВЫМ СДВИГОМ, АДАПТИРОВАННЫХ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

**В.И. Расколунова<sup>1,2</sup>, Т.В. Абрамова<sup>1</sup>, В.Н. Сильников<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, пр. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: v.raskolupova@mail.ru*  
<sup>2</sup>*Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, 1, Новосибирск, 630090, Россия*

В разработке флуорофоров огромный интерес представляют производные 4,4-дифтор-4-бор-3а,4а-диаза-8-индацена (BODIPY). Благодаря высокой фотостабильности, нейтральному суммарному заряду и высокому квантовому выходу флуоресценции, BODIPY-красители могут быть применимы в качестве хемосенсоров, лазерных материалов и молекулярных зондов [1]. Поскольку в настоящий момент использование таких соединений затруднено ввиду низкого значения сдвига Стокса (для большинства известных BODIPY он составляет 15-40 нм), необходима разработка новых красителей с большим стоксовым сдвигом. Для флуорофоров высокое значение этого параметра предпочтительно, так как при прочих равных условиях определяет чувствительность детекции сигнала. Нами был синтезирован BODIPY-краситель со значением сдвига Стокса 90 нм, что в несколько раз превышает значения этого параметра для большинства известных BODIPY-производных. Для этого был использован подход аннелирования BODIPY-красителя π-системой другого флуорофора содержащего 7-диалкиламинокумариновый фрагмент (сдвиг Стокса около 100 нм) [2]. Объединение этих двух хромофорных систем привело к батохромному сдвигу полос поглощения и флуоресценции и увеличению значения сдвига Стокса. Отличительной особенностью синтезированного нами BODIPY-красителя является наличие карбоксигруппы, присоединенной к одному из пиррольных колец с помощью алкильного линкера, что позволяет ковалентно присоединять флуорофор к биомолекулам-мишеням по аминок группам.

Исследование свойств синтезированного нами BODIPY-красителя выявило ряд преимуществ над уже известными флуорофорами – эмиссия на длине волны 680 нм, в области максимальной прозрачности биологических тканей, высокий сдвиг Стокса и фотостабильность, что делает полученное соединение мощным инструментом визуализации и предполагает перспективность его применения в биохимических исследованиях.

*Исследование поддержано проектом базового бюджетного финансирования ПФНИ ГАН 2013-2020 № АААА-А17-117020210021-7 и грантом РФФ № 19-74-20123.*

### Литература

1. Loudet, A. et al. *Chem. Rev.*, **2015**, *107*, 4891-4932.
2. Bochkov, A.Y. et al. *Chem. Comm.*, **2014**, *49*, 11653-11655.

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛИДИН-2,4,5-ТРИОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ АДАМАНТАНОВЫЙ И МОНОТЕРПЕНОВЫЕ ФРАГМЕНТЫ

Д.А. Растрепяева<sup>1</sup>, Е.С. Можайцев<sup>1</sup>, Д.С. Баев<sup>1</sup>, А.Л. Захаренко<sup>2</sup>, Е.В. Суслов<sup>1</sup>,  
К.П. Волчо<sup>1</sup>, О.И. Лаврик<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:  
drastrepayeva@nioch.nsc.ru

<sup>2</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины, просп. Академика  
Лаврентьева, д.8, Новосибирск, 630090, Россия

Из литературы известно, что производные адамантана, монотерпенов и парабановых кислот проявляют выраженную биологическую активность, поэтому объединение в одной структуре трех этих фрагментов представляется перспективным для получения новых биологически активных соединений, что является основной задачей медицинской химии.

В результате работы были получены производные имидазолидин-2,4,5-триона **1-3** и 2-тиоксоимидазолидин-4,5-диона **4** сочетающие адамантановый и монотерпеновые фрагменты. Для этого предварительно был осуществлен синтез ряда веществ-предшественников, а именно 1-адамантил изоцианата **5** и изотиоцианата **6**, 3,7-диметилноктиламина-1 **7**, фенхиламина **8** и амина из периллилового спирта **9**. Взаимодействие синтезированных аминов с полученными изоцианатами и изотиоцианатами привело к образованию соответствующих мочевины **10-12** и тиомочевины **13-15**, последующая обработка которых оксалилхлоридом позволила получить целевые продукты: производные парабановой **1-3** и тиопарабановой кислоты **4**. Соединения **10-15** и **1-4** были получены впервые и ранее не были описаны в литературе.

Одной из биологических мишеней, выбранной для изучения полученных веществ, стал фермент репарации ДНК человека тирозил-ДНК-фосфодиэстераза (Tdp1), являющийся перспективной мишенью для противоопухолевой терапии.

Для мочевины и тиомочевины с 3,7-диметилноктилом, сотрудниками ЛБХФ ИХБФМ СО РАН было показано наличие ингибирующей активности по отношению к Tdp1 с IC<sub>50</sub> 8,0±2,1 мкМ и 7,25±1,9 мкМ. Полученные данные подтверждаются результатами компьютерного моделирования связывания лиганд-фермент, выполненные с.н.с. ЛФИ к.б.н. Баевым Д. С. Интересно отметить, что производные имидазолидин-2,4,5-триона и 2-тиоксоимидазолидин-4,5-диона показали более низкие значения энергии связывания, что может свидетельствовать о более высокой активности по отношению к Tdp1, однако *in vitro* производные парабановой и тиопарабановой кислот в настоящее время ещё испытаны не были.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСЧЕТНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАЗОВОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ МАЛЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ МОЛЕКУЛ

Д.А. Рычков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, ул. Кутателадзе, д.18,  
Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: rychkov.dennis@gmail.com*

<sup>2</sup>*Новосибирский Государственный Университет ул. Пирогова д.2, г. Новосибирск,  
630090, Россия.*

Значительная часть лекарственных средств применяется в твердой фазе, прежде всего в виде таблетированных форм. Чаще всего это кристаллические формы индивидуальных лекарственных веществ или, реже, их со-кристаллы, сольваты или гидраты. Значительная часть органических молекул может образовывать не одну, а сразу несколько форм, определяющих многие физико-химические свойства будущего лекарства [1]. Так, растворимость, скорость растворения, стабильность и другие свойства во многом определяются именно кристаллической структурой [2]. Модификация кристаллической формы, в том числе получение и стабилизация полиморфных модификаций – широко применяемый метод в разработке современных лекарств, а слабый контроль фазовых переходов уже неоднократно приводил к серьезным последствиям [3,4].

Получение новых форм и определение их относительной стабильности является сложной задачей, т.к. разница в энергиях кристаллических решеток обычно не превышает 5 кДж/моль [5]. Экспериментальные методы для определения стабильности, такие как ДСК или РФА, не всегда можно применить к определенным системам. Что еще более важно, эти методы чаще всего помогают установить факт метастабильности определенной формы, но не отвечают на вопрос о ее причинах на молекулярном уровне.

В этой работе показано, как применение расчетных методов позволяет решить данную задачу на различных системах. Приводится большой объем литературных данных, а также примеры исследования полиморфных модификаций биологически активных веществ с использованием методов молекулярной механики и ТФП при нормальных и экстремальных условиях [6,7]. Сформулированы основные подходы и методы расчетов для определения фазовой и структурной стабильности, причин фазовых переходов на молекулярном уровне, а также предсказательная сила расчетных методов.

### Литература

1. Bernstein J. *Polymorphism in Molecular Crystals*. New York: Oxford University Press, **2002**, 14(1), 410
2. Llinàs A., Goodman J.M. *Drug Discov. Today*. **2008**, 13(5–6), 198–210.
3. Bauer J., et.al. *Pharm. Res.* **2001**, 18(6), 859–866.
4. Dunitz J.D., Bernstein J. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28(4), 193–200.
5. Cruz-Cabeza A.J. et.al. *Chem. Soc. Rev. Royal Society of Chemistry*, **2015**, 44(23), 8619–8635.
6. Mazurek A.H., et.al. *Pharmaceutics*. **2020**, 12(5), 415.
7. Rychkov D.A. *Crystals*. **2020**, 10(2), 81.

## ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЛЮЧЕВЫХ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ, И ИЗМЕНЕНИЕ ИХ ЭКСПРЕССИИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОЛУСИНТЕТИЧЕСКОГО ТРИТЕРПЕНОИДА СОЛОКСОЛОН МЕТИЛА

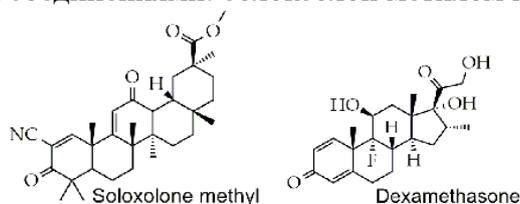
**И.А. Савин<sup>1</sup>, А.В. Сенькова<sup>1</sup>, А.В. Марков<sup>1</sup>, О.В. Саломатина<sup>1,2</sup>,  
Н.Ф. Салахутдинов<sup>2</sup>, М.А. Зенкова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.8, Новосибирск 630090, Россия, e-mail: [keshya\\_savin@mail.ru](mailto:keshya_savin@mail.ru)

<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск 630090, Россия

Острое повреждение легких является специфической формой воспаления легких, характеризующейся повреждением альвеол, отеком, а также легочным и системным воспалением. Острое повреждение легких может быть вызвано различными раздражителями, однако, в настоящее время, наиболее актуальным причинным фактором является вирус SARS-CoV-2.

Для анализа молекулярных механизмов острого повреждения легких был проведен биоинформатический анализ баз данных полногеномного микрочипирования и отобраны потенциальные гены мастер-регуляторы острых воспалительных процессов в легких. Данные биоинформатического анализа были валидированы с помощью qRT-PCR на *in vivo* модели ЛПС-индуцированного острого повреждения легких. Для оценки вовлеченности идентифицированных мастер-регуляторов в развитие воспалительных изменений в легких, анализ экспрессии данных генов проводили на фоне терапии противовоспалительными соединениями: солоксолон метилом и дексаметазоном.



Солоксолон метил является полусинтетическим производным 18 $\beta$ H-глицирретовой кислоты и обладает выраженной противовоспалительной активностью, сопоставимой с действием дексаметазона: введение мышам данных соединений снижало количество лейкоцитов в бронхоальвеолярной жидкости, а также уровень про-воспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$  и И-1 $\beta$ ) в ткани легких.

При развитии острого повреждения легких, наиболее значительно повышалась экспрессия генов, кодирующих про-воспалительные цитокины (И-6, Scl2), генов, регулирующих межклеточные взаимодействия (Timp1, Elane), генов, участвующих в иммунном ответе и воспалении в целом (Serpine1, Socs3, Ptx3). В то же время наблюдалось снижение экспрессии гена Cat, кодирующего каталазу. Введение соединений снижало экспрессию up-регулируемых генов, и повышало экспрессию down-регулируемого гена Cat в тканях легких.

Таким образом, идентифицированные гены могут служить как потенциальными мишенями при разработке средств терапии острого повреждения легких, так и использоваться в качестве прогностических маркеров, в том числе при инфекции SARS-CoV-2.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ №19-74-30011.*

## ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДАМИ ЭПР СПЕКТРОСКОПИИ КОМПЛЕКСОВ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ С АЛЬБУМИНОМ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ В ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ РАКА

**Н.Э. Санникова<sup>1</sup>, К.А. Жданова<sup>2</sup>, А.С. Спицына<sup>1,3</sup>, А.С. Чубаров<sup>4</sup>,  
Н.А. Брагина<sup>2</sup>, М.В. Федин<sup>1</sup>, О.А. Крумкачева<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Институт “Международный Томографический Центр” СО РАН, Новосибирск,  
630090, Российская Федерация, email: sannikova.epr@gmail.com*

<sup>2</sup>*МИРЭА - Российский технологический университет, Москва, 119571,  
Российская Федерация*

<sup>3</sup>*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,  
Новосибирск, 630090, Российская Федерация*

<sup>4</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,  
Новосибирск, 630090, Российская Федерация*

Амфифильные мезо-арилзамещенные порфирины и их комплексы с металлами представляют значительный интерес с точки зрения медицинского применения, а именно как модельные соединения для фотодинамической терапии (ФДТ). С этой целью синтезированы симметричные катионные порфирины с терминальными пиридиниевыми группировками на коротких алкильных спейсерах и их комплексы с Zn(II) и Cu(II). В качестве референсного порфирина использовался порфирин TmPyP4. Исследуемые порфирины склонны к агрегации в физиологических средах, однако могут диссоциировать в мономерную форму из-за их взаимодействия с белками плазмы. Человеческий сывороточный альбумин (ЧСА) является наиболее распространенным белком в плазмекрови, имеющим несколько сайтов связывания и являющимся эффективным транспортом для амфифильных фотосенсибилизаторов. Важно, что свойства, значимые для ФДТ для комплексов с альбумином существенно зависят от локализации фотосенсибилизаторов на белке.

В этой работе с помощью метода импульсной дипольной ЭПР спектроскопии LaserIMDv в сочетании с другими методами были определены локализация и характеристики сайтов связывания катионных порфиринов с ЧСА. Было получено распределение по расстояниям между фотовозбужденным триплетом фотосенсибилизатора и селективно введенным в альбумин нитроксильным радикалом; а также определена эффективность генерации синглетного кислорода порфиринами с использованием спиновой ловушки в водных средах. Было установлено, что исследуемые катионные порфирины имеют множество сайтов связывания: сайт в субдомене IB (доминирующий для большинства исследуемых порфиринов), сайт Sudlow I и Sudlow II. Для большинства порфиринов синглетный кислород, образующийся в ходе фотолиза, приводит к дестабилизации белка. Исключением из этой тенденции является только порфирин с наиболее короткой длиной алкильного спейсера, наибольшая доля которого в комплексе локализуется в двух других сайтах связывания белка. Также дестабилизации ЧСА в процессе фотолиза в комплексе с данным порфирином не обнаружено.

Таким образом, варьируя длину алкильного спейсера, можно влиять на место расположения порфирина в белке и его функциональные свойства.

*Работа выполнена при поддержке РФФ № 20-73-10239.*

## СИНТЕЗ МОЛЕКУЛ PROTACs НА ОСНОВЕ МУЛЬТИКИНАЗНОГО ИНГИБИТОРА КАБОЗАНТИНИБА

**А.А. Сачкова<sup>1</sup>, Е.С. Щегравина<sup>1</sup>, А.Ю. Фёдоров<sup>1</sup>, Д.В. Андреева<sup>2</sup>, А.С. Тихомиров<sup>2</sup>,  
А.Е. Щекотихин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, пр. Гагарина, д. 23, г. Нижний Новгород, 603022, Россия, e-mail: nastia.sachkova@yandex.ru

<sup>2</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр.1, г. Москва, 119021, Россия

Бифункциональные молекулы PROTACs (PROteolysis TArgeting Chimeras) имеют в своем составе два лиганда. Один обеспечивает связывание с целевым патогенным белком, а другой - с убиквитинлигазой. Убиквитинлигаза в свою очередь промотирует связывание целевого белка с убиквитином и его последующее расщепление в протеасоме. Были синтезированы молекулы PROTACs, где в качестве лиганда, связывающегося с целевым патогенным белком, выступают производные мультикиназного ингибитора кабозантиниба. Полученное по описанной в литературе методике [1] производное кабозантиниба (CabOH), содержащее гидроксильную группу, было успешно модифицировано – в две стадии введена карбоксильная группа, необходимая для связывания с аминогруппой, входящей в состав второй части молекулы. В качестве второго компонента, лиганда для убиквитинлигаз, были использованы ингибиторы белков фон Гиппеля-Линдау (VHL) [2-3] и cereblon (CRBN) [4]. В дальнейшем планируется изучение биологической активности полученных соединений.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (№ 19-13-00158)  
Литература

1. US7579473B2.
2. WO2017184995.
3. Steinebach, C. et al. *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 1821-1824.
4. Zhang, F. et al. *Bioorg Med Chem.*, **2020**, 28, 115228.

## ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ С УЧАСТИЕМ ХЕЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ

**О.Ю. Селютин<sup>1,2</sup>, В.Е. Кошман<sup>1</sup>, Е.А. Шелепова<sup>1</sup>, Н.Э. Поляков<sup>1,2</sup>**

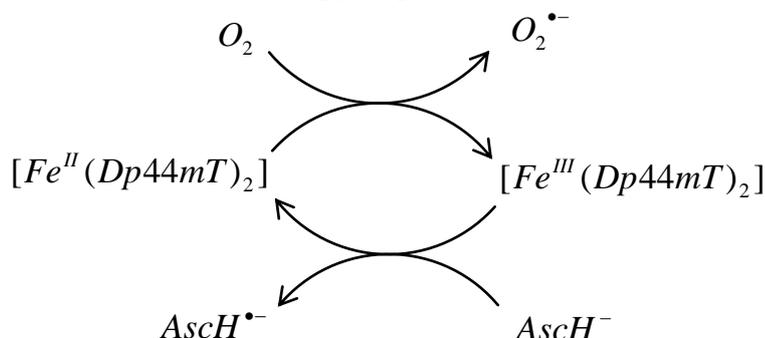
<sup>1</sup>Институт химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского СО РАН,  
Институтская, 3, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: olga.gluschenko@gmail.com

<sup>2</sup>Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, ул. Кутателадзе, 18, г.  
Новосибирск, 630090, Россия

Тиосемикарбазоны обладают широким спектром химической и биологической активности (противовирусной, антибактериальной, противораковой и т. д.), что делает их объектом внимания ученых из различных областей науки. Хотя основным механизмом их противораковой активности считается ингибирование рибонуклеотид редуктазы, последние исследования подчеркивают большую роль окислительного стресса в противоопухолевой активности тиосемикарбазонов. Данный аспект их биологической активности мало изучен в настоящее время и представляет большой интерес для медицинской химии.

В данной работе были исследованы процессы перекисного окисления липидов с участием хелатных комплексов тиосемикарбазонов Dp44mT (Di-2-pyridylketone-4,4,-dimethyl-3-thiosemicarbazone) и DpC (Di-2-pyridylketone-4-cyclohexyl-4-methyl-3-thiosemicarbazone) с ионами железа и меди. Методами <sup>1</sup>H ЯМР, молекулярной динамики и оптической спектроскопии было изучено взаимодействие хелатных комплексов Dp44mT и DpC с липидной мембраной, их роль в реакции перекисного окисления ненасыщенных липидов и роль аскорбиновой кислоты в данном процессе. В качестве модельных систем использовались мицеллы линолевой кислоты и бицеллы DHPC/DLPC.

Установлено, что комплексы Dp44mT с железом проявляют антиоксидантную активность, в то время как комплексы с медью проявляют прооксидантную активность. Обнаружено, что аскорбиновая кислота существенно увеличивает активность комплексов Dp44mT с железом. Оптические данные позволяют сделать вывод о том, что усиление активности комплексов в присутствии аскорбиновой кислоты может происходить из-за изменения их структуры.



Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 20-33-70019).

## ПОЛУЧЕНИЕ 2,4,6-ПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

М.Д. Семенова, С.А. Попов, Э.Э. Шульц

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:  
mariasemenova@nioch.nsc.ru*

Пиримидиновые системы зарекомендовали себя как важный фармакофор, проявляя широкий спектр биологической активности, такой как противоопухолевая, противовоспалительная и противовирусная [1]. Нами разработан подход к синтезу производных бетулоновой кислоты, содержащих 6-арилпиримидиновый заместитель. В качестве исходного соединения использовали тритерпеновый ацетилен **1** [2], реакцией кросс-сочетания которого с хлорангидридами бензойных кислот **2a-c** в стандартных условиях реакции Соногоширы (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, CuI, Et<sub>3</sub>N, толуол, атмосфера аргона) синтезировали соответствующие алкинилкетоны **3a-c** (выход 75-89%). Конденсация алкинилкетонов **3a-c** с гидрохлоридами ацетамида **4a**, гуанидина **4b** или бензамидина **4c** в присутствии карбоната калия в ацетонитриле синтезировали соответствующие гибридные соединения **5 a-i**, содержащие тритерпеновый и пиримидиновый структурные фрагменты.

Обсуждаются данные по взаимосвязи структура-противовоспалительная активность новых производных бетулоновой кислоты. Получены данные по ингибированию роста опухолевых клеток человека новыми соединениями.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-90237).*

### Литература

1. Ahmed, N.M. et al. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, **2019**, *34*, 1110-1120.
2. Vasilevsky, S.F. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 5164-5169.

## СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ХРОМЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ В ПРИСУТСТВИИ НАНОКАТАЛИЗАТОРОВ

**А.Ю. Сидоренко<sup>1</sup>, А.В. Кравцова<sup>1</sup>, Ю.М. Ярохович<sup>1</sup>, В.Е. Агабеков<sup>1</sup>, И.В. Ильина<sup>2</sup>,  
Н.С. Ли-Жуланов<sup>2</sup>, К.П. Волчо<sup>2</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>2</sup>, Д.Ю. Мурзин<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Институт химии новых материалов НАН Беларуси, 220141, ул. Скорины, 36, Минск, Беларусь, [mixa@ichmn.basnet.by](mailto:mixa@ichmn.basnet.by)

<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия

<sup>3</sup>Университет Åbo Akademi, 20500, Biskopsgatan 8, Турку, Финляндия

Эффективным подходом к синтезу новых соединений с высоким фармацевтическим потенциалом является каталитические реакции природных терпеноидов [1]. Например, замещенные хроменолы, образующиеся при конденсации (-)-изопулегола и *n*-мента-1,8-диен-5,6-диола (диола) с альдегидами обладают высокой анальгетической активностью [1]. Основной проблемой при получении таких веществ является невысокий выход целевых продуктов, который может быть значительно увеличен за счет применения селективных катализаторов [1].

Реакции конденсации изопулегола, диола с различными карбонильными соединениями были впервые изучены в присутствии кислотно-модифицированных галлузитовых нанотрубок (рис. 1) в качестве нанокатализаторов. Выход целевых хроменовых соединений (71,0 – 92,0%), обладающих высоким анальгетическим и противовирусным действием значительно превышал таковой на других типах катализаторов (монтмориллониты, кислоты Льюиса и Бренстеда) [2,3]. Селективность по 4*R*-изомеру тиофенил-замещенного октагидро-2*H*-хроменолола с выраженной противоболевой активностью была выше (80,0%), чем суммарный выход диастереомеров на коммерческом алюмосиликате К-10 [2].

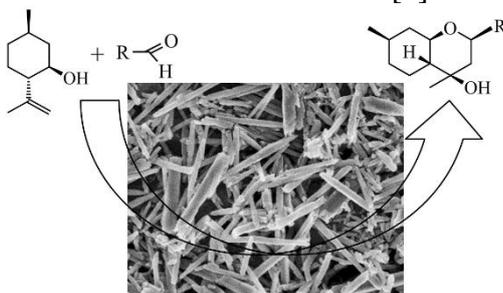


Рис. 1. Галлузитовые нанотрубки в качестве катализаторов синтеза 2*H*-хроменов

Тандемная реакция Принса-Риттера изопулегола, бензальдегида и ацетонитрила была изучена в присутствии SO<sub>3</sub>H-функционализированных углеродных нанотрубок [4]. Выход 4-амидооктагидро-2*H*-хромена (83,0%) в мягких условиях был значительно выше, чем в присутствии токсичной трифторметансульфоновой кислоты.

Таким образом, модифицированные галлузитовые и углеродные наноматериалы являются очень эффективными катализаторами для синтеза соединений с фармацевтическим потенциалом.

### Литература

1. Patrusheva, O.S., et al. *Russ. Chem. Rev.*, **2018**, 87, 771–796.
2. Sidorenko, A.Yu. et al. *ChemCatChem*, **2018**, 10, 3950 – 3954.
3. Sidorenko, A.Yu. et al. *J. Catal.*, **2019**, 380, 145 – 152.
4. Sidorenko, A.Yu. et al. *ChemCatChem*, **2020**, 12, 2605 – 2609

## МЕХАНИЗМЫ ИНГИБИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНОВ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА

**Е.О. Синегубова<sup>1</sup>, О.А. Краевая<sup>2</sup>, А.В. Жиленков<sup>2</sup>, П.А. Трошин<sup>2</sup>, В.В. Зарубаев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, ул. Мира, д.14, Санкт-Петербург, 197101, Россия, e-mail: sinek489@gmail.com*

<sup>2</sup>*Институт проблем химической физики РАН, пр. ак. Семенова, д.1, Черноголовка 142432, Россия*

Высокий потенциал генетической изменчивости вирусов гриппа реализуется быстрой селекцией лекарственно-устойчивых штаммов. Некоторые противовирусные препараты уже стали неэффективными вследствие мутаций в геноме вируса, приводящих к его резистентности. Поэтому поиск новых противовирусных препаратов и разработка альтернативных подходов к лечению гриппа остаются актуальными задачами до настоящего времени. Известно, что водорастворимые производные фуллеренов обладают различными биологическими и фармакологическими свойствами, включая противогриппозную активность.

Было проведено исследование противовирусной активности химических соединений на основе фуллеренов, синтезированных с использованием реакций хлорфуллеренов с различными С-, N-, и S-нуклеофилами. Всего было изучено 166 соединений этого класса. Эксперименты проводили на культуре эпителиальных клеток почек собаки (MDCK) с использованием вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Вирус культивировали в течение 72 ч в присутствии исследуемых соединений в диапазоне концентраций 4–300 мкг/мл, после чего определяли инфекционность вирусного потомства и оценивали цитотоксичность исследуемых веществ при помощи реакции гемагглютинации и МТТ-теста, соответственно. На основании полученных данных рассчитывали 50 % цитотоксическую концентрацию (CC<sub>50</sub>), 50% ингибирующую концентрацию (IC<sub>50</sub>) и индекс селективности (SI) для каждого из изучаемых веществ. Нами были определены 5 соединений-лидеров.

Механизмы ингибирующей активности соединений-лидеров были изучены в тестах на время добавления. Зараженные клетки инкубировали с соединениями-лидерами на разных этапах цикла репродукции вируса. Снижение инфекционного титра вирусного потомства было наиболее выражено при одновременной инкубации клеток с вирусом и препаратом (минус 1–0 ч), а также на ранних стадиях вирусного цикла (0–2 ч после инфицирования). Полученная временная характеристика активности соединений-лидеров позволяет предположить, что механизм действия новых производных фуллеренов основан на ингибировании ранних этапов вирусной репродукции, в том числе процесса сорбции вируса на клетки при контакте препарата с внеклеточными вирионами. В тестах на антирецептор-связывающую и антифузогенную активности была подтверждена способность данных соединений блокировать ранние этапы цикла репродукции вируса гриппа.

Таким образом, мишенью действия данной группы соединений является гемагглютинин вируса гриппа, ответственный за прикрепление к клеточной мембране и проникновение в клетку. Результаты данного исследования способствуют пониманию механизма действия исследуемых соединений и позволяют определить схему их применения на этапе исследований *in vivo*. *Результаты получены при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-13-00411).*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РАСЧЕТНЫХ МЕТОДОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ СТРУКТУР СОЛЬВАТОМОРФОВ БЕТУЛИНА — ПРИРОДНОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ВЕЩЕСТВА

К.Д. Скакунова<sup>1,2</sup>, Д.А. Рычков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный университет, факультет естественных наук, ул. Пирогова, д.1, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: skakunova.kseniya@mail.ru

<sup>2</sup>Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, ул. Кутателадзе, д.18, Новосибирск, 630128, Россия, e-mail: rychkov.dennis@gmail.com

Большое количество природных соединений способны к проявлению полиморфизма и сольватоморфизма. При сольватоморфизме (псевдополиморфизме) кристаллические структуры одного вещества различаются в том числе своим элементарным составом за счет включения молекул растворителя. Известно, что различие кристаллических структур может оказывать значительное влияние на свойства соединения в твердом состоянии. Более того, наличие молекул растворителя в сольватоморфах может значительно увеличивать токсичность лекарственного вещества. Таким образом, для создания новых лекарственных препаратов необходимо всестороннее изучение кристаллических форм вещества, включая полиморфные модификации, соли, сокристаллы, гидраты и сольваты [1]. Именно поэтому в настоящее время существует и продолжает развиваться подход использования расчетных методов для характеристики, количественной оценки и предсказания различных свойств твердых фармацевтически значимых веществ.

Объект исследования в данной работе – бетулин – пентациклический тритерпеновый спирт люпанового типа, получаемый из коры березы. Он обладает выраженной биологической активностью как противовоспалительное, противоопухолевое, противовирусное средство, в связи с чем широко исследуется в последнее время. В настоящий момент физико-химические свойства бетулина изучены недостаточно. В литературе отсутствует информация о его кристаллической структуре, а структуры сольватоморфов описаны исключительно кристаллографически [2]. Цель работы – исследование молекулярной и кристаллической структуры бетулина и его соединений расчетными методами, систематизация ранее полученных данных о сольватоморфах и их интерпретация с точки зрения энергий взаимодействия.

В работе проведен сравнительный анализ известных структур сольватных форм бетулина. Произведен расчет оптимизированной структуры молекулы в вакууме, построены энергетические профили, из которых выявлено девять возможных конформеров молекулы. Выполнен статистический анализ методом построения карт полного взаимодействия (FIM). Рассчитаны энергии связей и кристаллических решеток известных структур бетулина. Выполнен кристаллоструктурный анализ с использованием энергетических характеристик. Проанализированы данные о природе образования существующих форм, предложены классы органических веществ для получения новых форм.

### Литература

1. Brittain, H.G. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. vol 192. Informa Healthcare USA, Inc.; 2016.
2. Дребушак Т.Н. и др. *Журнал структурной химии*, 2020;61(8):1328-1334.

## СИНТЕЗ БОРСОДЕРЖАЩИХ НУКЛЕОЗИДОВ ДЛЯ БОРНЕЙТРОНЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА

Т.Н. Ризебек, А.Д. Сколяпова, Е.А. Мостович

*Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, д.1, Новосибирск, 630090,  
Россия, e-mail: sad.orellab@gmail.com*

Эффективность и специфичность борнейтронзахватной терапии (БНЗТ) рака во многом зависит от точной доставки  $^{10}\text{B}$  в опухолевые клетки. Определяющим признаком раковых клеток является активное клеточное деление, а способность раковых клеток включать при репликации нуклеотидные аналоги в ДНК лежит в основе механизма действия таких противоопухолевых химиотерапевтических лекарств, как тиогуанин, флударабин, кладрибин и гемцитабин. Таким образом, борсодержащие нуклеозиды представляются идеальными агентами для селективной доставки  $^{10}\text{B}$  в раковые клетки, где они были бы стабильно интегрированы в ДНК.

Бор-обогащенные кластеры - карбораны, благодаря легкости их химической модификации и устойчивости к гидролитической и ферментативной деградации, зарекомендовали себя как перспективные агенты для БНЗТ. Азидопропилкарборан получали в три стадии из *o*-карборана. Оксетановый цикл нуклеофильно раскрывали действием литий-*o*-карборана с образованием гидроксипропилкарборана. По реакции Аппеля получали соответствующий бромпропилкарборан, из которого действием азид натрия получали целевой *o*-карборансодержащий азид.

Для синтеза *o*-карборанового производного дезоксицитидина (dC) на первой стадии окислительным йодированием *m*CPBA/I<sub>2</sub> в DMF получали иодид dC. Последний вводили в реакцию кросс-сочетания Соногаширы катализируемую Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>/CuI, NEt<sub>3</sub> в THF, получая ацетиленовое TMS-производное dC. Снятие TMS-защитной группы проводили в метаноле при комнатной температуре действием K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Финальной стадией терминальный ацетилен dC превращали в производное триазина с *o*-карборановым остовом путем азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемого системой CuSO<sub>4</sub>/аскорбат натрия.

Созданные на основе предложенного подхода библиотеки борированных дезоксинуклеозидных производных, будут исследованы на клеточных культурах опухолевых клеток.

*Работа выполнена при поддержке РФФ № 19-74-20069.*

## НОВЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АМИДЫ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАХИНОНА

**А.С. Тихомиров<sup>1</sup>, В.А. Литвинова<sup>1</sup>, Д.В. Андреева<sup>1</sup>, Л.Г. Деженкова<sup>1</sup>,  
Ю.Л. Володина<sup>2</sup>, В.Б. Цветков<sup>3</sup>, А.А. Штиль<sup>2</sup>, А.Е. Щекотихин<sup>1</sup>**

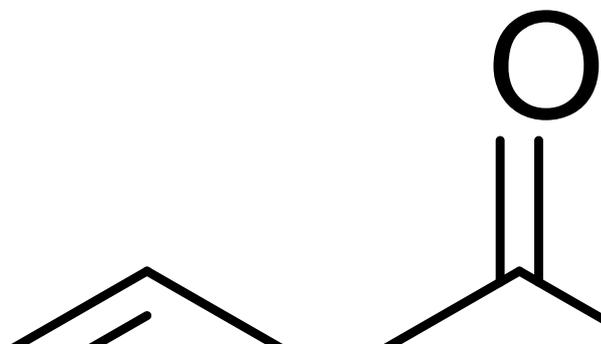
<sup>1</sup>НИИНА им. Г.Ф. Гаузе, ул. Б. Пироговская, д. 11, Москва, 119021, Россия

<sup>2</sup>НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Каширское ш., д. 24, Москва, 115478, Россия

<sup>3</sup>МГМУ им. И.М. Сеченова, ул. Трубецкая, д. 8с2, Москва, 119922, Россия, e-mail:  
tikhomirov.chem@gmail.com

Амиды гетероциклических производных антрахинона – перспективные кандидаты для разработки новых противоопухолевых средств [1,2]. Оптимизация отдельных элементов структуры показала важность роли гетероциклического ядра [1], поэтому следующим шагом в анализе взаимосвязи структура-активность стало расширение гетероциклического ядра с пяти- (пиррол, фуран, тиофен) до шестичленного (пиридин, хромен).

Разработаны оригинальные схемы синтеза и получена серия новых биоизостерных производных на основе антрахинона, аннелированного с пиридином, пиридоном и хроменом, в третьем положении которых находится карбоксамидная группа. Скрининг антипролиферативной активности соединений-гетероциклов на клетках аденокарциномы молочной железы MCF-7 показал, что лишь в случае пиридино-антрахинона (нафтохинолин) расширение гетероцикла сохраняет ( $IC_{50} = 2.3 \mu M$ ) противоопухолевый потенциал класса. Более того, нафтохинолин **1** в отличие от индольного аналога преодолевает Р-гликопротеин-опосредованную резистентность клеток лейкоза K562/4. Изучение причин этого явления методами молекулярной биологии и компьютерного моделирования показало, что нафтохинолин **1**, связываясь в М-сайте Р-гликопротеина, не является субстратом и не выводится из опухолевых клеток. Тестирование нафтохинолина **1** на модели внутрибрюшинно перевитого лимфолейкоза мыши P388 выявило достоверный противоопухолевый эффект.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70209.

### Литература

1. Tikhomirov, A.S. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 199, 112294.
2. Tikhomirov, A.S. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, accepted.

## ЦИТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА КАРБОКСИЛАТОВ ЛАНТАНА, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ 2,6-ДИ-ТРЕТ- БУТИЛФЕНОЛА

**А.Б. Трусова<sup>1</sup>, Е.А. Никитин<sup>1</sup>, Е.В. Латипов<sup>1,2</sup>**

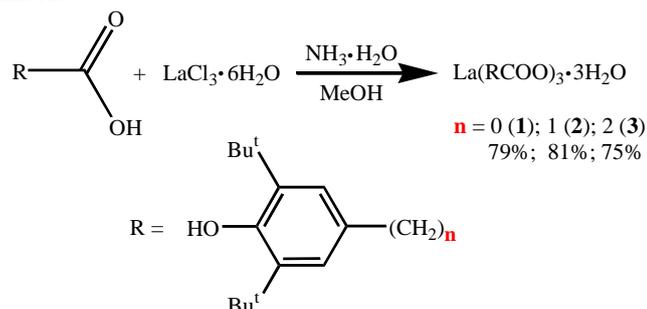
<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, ул. Колмогорова, д.1, Москва, 119234, Россия, e-mail: alla.trusova.fnm@gmail.com

<sup>2</sup>ОРИМНС, Институт нанотехнологий и микроэлектроники РАН, Ленинский проспект, д.32А, г. Москва, 119991, Россия

Окислительным стрессом называется нарушение баланса антиоксидантов и прооксидантов в клетке в сторону последних. Терапевтическое и профилактическое применение цитопротекторов при этом состоянии необходимо для предотвращения необратимых повреждений биологического субстрата. Пара-замещённые пространственно-затруднённые фенолы используются в качестве миметиков витамина Е, обладающих доказанным антиоксидантным действием [1].

Соединения редкоземельных элементов проявляют физиологическую активность [2]. Препараты лантана («Эплан») обладают противовоспалительным и защитным действием, применяются в качестве нетоксичных бактерицидных агентов. Это позволяет предложить лантан в качестве компонента цитопротекторных агентов.

Целью работы является синтез комплексных соединений лантана, содержащих антиоксидантный фрагмент 2,6-ди-трет-бутилфенола. Полученная серия карбоксилатов La (**1-3**) охарактеризована термогравиметрией, элементным анализом, ИК и ЯМР спектроскопией.



Радикал-связывающая активность полученных карбоксилатов оценена как способность взаимодействовать с  $\text{O}^{2\cdot-}$ , генерируемым при ферментативном окислении ксантина до мочевиной кислоты (NBT-тест), а также как средство к восстановлению стабильного радикала 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (ДФПГ-тест). Синтезированные соединения значительно лучше перехватывают свободные радикалы, чем лиганды. Способность комплексов **1-3** вступать в реакции одноэлектронного восстановления измерена в ходе SUPRAC-теста. Исследуемые карбоксилаты оказались на 3 порядка активнее витамина С, а также являются умеренными ингибиторами окисления полиненасыщенных жирных кислот.

Полученные результаты позволяют предложить исследуемую серию соединений для дальнейших испытаний в качестве перспективных гибридных цитопротекторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№19-33-90236).

### Литература

1. Nikitin E.A., Shpakovsky D.B. et al. *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 11240-11242.
2. Antonenko T.A., Shpakovsky D.B. et al. *Inorganica Chimica Acta.*, **2017**, 455, 276-282.

## **МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У КРЫС OXYS - МОДЕЛИ УСКОРЕННОГО СТАРЕНИЯ**

**М.А. Тюменцев, Н.А. Стефанова, Н.А. Муралёва, Н.Г. Колосова**

*Институт Цитологии и Генетики СО РАН, пр. ак. Лаврентьева 10, г. Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: landselur@bionet.nsc.ru*

Митохондриальная дисфункция рассматривается как недостающее звено между старением мозга и болезнью Альцгеймера (БА) – наиболее распространенной формой деменции – но влияние митохондриальной дисфункции на переход от здорового старения к БА остается недостаточно изученным. Мы исследовали механизмы развития митохондриальной дисфункции и их влияние на инициацию или прогрессию патологических молекулярных каскадов БА на крысах OXYS, у которых спонтанно развиваются все основные признаки БА.

Мы показали, что митохондрии мозга крыс OXYS демонстрируют изменения трафика в отростках нейритов на раннем постнатальном этапе (P0-P20). На доклинической стадии развития признаков БА (возраст 1,5 мес.), до развития поведенческих нарушений, гибели нейронов или накопления белковых агрегатов, митохондрии мозга крыс OXYS характеризуются снижением активности дыхательной цепи, изменениями митохондриальной динамики и взаимодействия с ЭПР.

Мы подтвердили ключевую роль митохондриальной дисфункции в патофизиологии БА с помощью митохондриального антиоксиданта пластохинонилдецилтрифенилфосфония (SkQ1). Мы показали, что у крыс OXYS данный препарат способен замедлять развитие нейродегенеративных изменений за счет улучшения структурно-функционального состояния митохондрий. Так, пероральное введение SkQ1, начатое на доклинической стадии развития признаков БА, снижает выраженность поведенческих нарушений, а также снижает накопление токсических форм A $\beta$  и гиперфосфорилирование тау-белка у крыс OXYS в возрасте 23 мес. Кроме того, применение SkQ1 с 12 до 18 мес. (стадия, аналогичная предменции) за счет улучшения структуры и функции митохондрий предотвращало гибель нейронов и повреждение синапсов, снижало уровень A $\beta$ 1-42 и гиперфосфорилирование тау-белка в гиппокампе крыс OXYS, улучшая способность к обучению и память. Более того, SkQ1 может снизить выраженность некоторых признаков БА у крыс OXYS даже на поздней стадии. Важно, что профилактическое и терапевтическое действие SkQ1 во всех случаях связано с улучшением структурно-функционального состояния митохондрий.

SkQ1 был разработан как антиоксидант для противодействия окислительному повреждению митохондрий. Ожидается, что эффекты SkQ1 опосредованы снижением генерации активных форм кислорода (АФК). Однако на фоне патологических структурных изменений митохондрий гиппокампа у крыс OXYS мы не обнаружили повышения продукции АФК митохондриями головного мозга или значительного изменения экспрессии генов, связанных с окислительным стрессом, в возрастах, когда признаки БА у крыс OXYS манифестируют и активно прогрессируют (5 и 24 мес.).

Таким образом, митохондриальная дисфункция, опосредует или, возможно, даже инициирует патологические молекулярные каскады AD-подобной патологии у крыс OXYS и может считаться предиктором раннего развития поздней формы AD у людей.

*Работа поддержана грантом РНФ 19-15-00044*

## СОЗДАНИЕ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ СТРУКТУР – БЕНЗИМИДАЗОПУРИНОВ

**В.В. Федотов, Е.Н. Уломский, В.Л. Русинов**

*Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н.  
Ельцина, 620078, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28,  
[victor0493@mail.ru](mailto:victor0493@mail.ru)*

Азолопиримидины, содержащие узловой атом азота, являются привилегированной группой гетероциклических структур вследствие широкого спектра полезной биологической активности [1]. Важными представителями азолопиримидинов являются их бензанелированные аналоги - бензимидазо[1,2-*a*]пиримидины. В результате исследований в направлении функционализации азолопиримидинов было показано, что введение нитрогруппы положительно сказывается на биологической активности соединений данного ряда. Кроме того, наличие данного структурного фрагмента, помимо самостоятельной ценности, открывает возможности к построению поликонденсированных гетероциклических систем пуринового ряда, которые привлекают значительное внимание исследователей из-за их ценных биологических свойств.

Нами разработан эффективный PASE-метод синтеза соответствующих бензимидазопуринов, исходя из коммерчески доступных аминокбензимидазолов через образование промежуточных нитробензимидазопиримидинов путем мультикомпонентной реакции и дальнейшее образование целевых продуктов методом *one pot* восстановительной автоароматизации и циклоконденсации имидазольного фрагмента.

Полученные таким методом конвергентные бензимидазопурины обладают фотофизическими свойствами и представляют интерес с точки зрения биологической активности.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-90161.*

### Литература

1. Brase S. Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry. Design, Synthesis, Evaluation; RSC: Cambridge, 2015.

## РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К СИНТЕЗУ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ИНГИБИТОРОВ TDP1 НА ОСНОВЕ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ

**А.С. Филимонов, О.А. Лузина, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов**

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: alfil@nioch.nsc.ru*

Одним из перспективных направлений в терапии онкологических заболеваний является борьба с защитной системой раковых клеток. Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза (Tdp1) играет решающую роль в репарации повреждений ДНК, образующихся под действием противоопухолевых препаратов, в частности препаратов группы камптотецина, что делает её перспективной мишенью при лечении рака.

Основной вторичный метаболит лишайников – усниновая кислота, относящаяся к полифенолам, проявляет противовирусные, антибиотические и противораковые свойства [1]. Ранее было показано, что синтезированные на основе усниновой кислоты соединения **1** обладают высокой ингибирующей активностью по отношению к Tdp1 [2]. Несмотря на подтверждённую активность этих соединений *in vitro* и *in vivo*, в ходе фармакологических испытаний выявился ряд недостатков, основными из которых является их нестабильность при хранении, вызванная, по-видимому, наличием гидразонового фрагмента в молекуле.

В настоящей работе были разработаны подходы к синтезу и синтезированы первые представители производных усниновой кислоты, в которых гидразонотиазольный фрагмент заменен на другие структурные фрагменты, обогащённые гетероатомами: амидотиазольный (соединение **2**), тиофеновый (соединение **3**) и тиадиазинный (соединение **4**).

*Работа по замене гидразонового линкера на амидный выполнена при поддержке гранта РФФ 19-13-00040. Работа по замене гидразонотиазольного фрагмента на другие гетероциклические фрагменты выполнена при поддержке проекта НИР НИОХ СО РАН АААА-А21-121011490014-4.*

### Литература

1. Luzina, O.A. et al. *Bioorg. Chem.* **2016**, 42(2), 129-149.
2. Zakharenko, A.L., et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 161, 581-593.
3. Filimonov, A.S.; et al. *Molecules*, **2019**, 24, 3711.

## ХЕМОСЕЛЕКТИВНЫЙ ПОДХОД К 1-ПИРИМИДИНО-7,8-(N-ФЕНИЛПИРРОЛИДИНО)-6,14-ЭНДО-ЭТЕНО-6,7,8,14-ТЕТРАГИДРООРИПАВИНАМ, ОСНОВАННЫЙ НА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ РЕАКЦИЙ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ-ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ

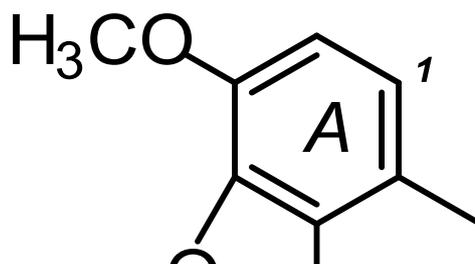
А.О. Финке<sup>1</sup>, М.Ю. Раваева<sup>2</sup>, Д.С. Баев<sup>1</sup>, Э.Э. Шульц<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,  
просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:  
chem.finke@gmail.com

<sup>2</sup>Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского, просп. Академика  
Вернадского, д.4, Симферополь, 295007, Россия

Разработано два подхода к получению  $\alpha,\beta$ -ацетиленовых кетонов по положению C-1 7,8-[N-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротebaина **1**. Первый подход основан на реакции кросс-сочетания 1-этинил-7,8-[N-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротebaина **3** с хлорангидами замещенных кислот. Альтернативный метод получения алкинилкетонов заключается в реакции карбонилирования 1-иод-7,8-[N-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротebaина **2** с терминальными ацетиленами с использованием в качестве источника монооксида углерода (CO) гексакарбонила молибдена. Циклоконденсация полученных алкинонов **4-8** с амидами приводит к соответствующим пиримидиновым производным **9-21**. Найдены условия O-деметилирования 1-пиримидино-7,8-[N-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротebaинов **12, 18, 19** для перехода к 1-пиримидино-7,8-[N-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидроорипавинам **22-24**.

Получены данные по анальгетической активности пиримидиновых производных на модели «tail flick» в дозах 1, 5 и 10 мг/кг.



Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект №19-33-90084).

## СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ 1,2,3-ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ НУКЛЕОЗИДОВ С N-АЦЕТИЛ-D-ГЛЮКОЗАМИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

Л.Р. Хабибулина, Б.Ф. Гарифуллин, М.Г. Беленок, В.Е. Катаев

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН, г. Казань, ул. Академика Арбузова, 8, 420088, Россия, e-mail: leysanchick@gmail.com*

Аналоги нуклеозидов – это соединения, имеющие структурное сходство с нуклеозидами, входящие в состав ДНК или РНК. Как класс лекарственных средств эти соединения используются в клинической практике уже более 50 лет, в том числе и для лечения вирусных инфекций [1]. Однако лишь недавно были получены биологически активные аналоги нуклеозидов с гексапиранозным гликозидным фрагментом вместо нативного рибофуранозного [2,3,4].

В рамках данной работы синтезирована серия аналогов пиримидиновых нуклеозидов с остатком N-ацетил-D-глюкозамина и 1,2,3-триазоловым фрагментом (схема 1):

Схема 1 – Синтез 1,2,3-триазолсодержащих аналогов на основе урацила, тимина, 6-метилурацила и N-ацетил-D-глюкозамина.

Для соединений **1f-4f** была определена противовирусная активность в отношении вируса гриппа H1N1. Синтезированные соединения продемонстрировали умеренную активность и при этом высокий коэффициент селективности (SI>5). Наилучшую противовирусную активность продемонстрировало соединение **1f** (IC<sub>50</sub>=56 мМ).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-13-00003).*

### Литература

1. Katherine L. et al. *Antiviral Research*, **2018**, 154, 66-86.
2. Hawata M.A. et al. *Russian J. of Gen. Chem.*, **2018**, 88(8), 1734-1744.
3. Elkanzi N.A.A. et al. *Russian J. of Gen. Chem.*, **2019**, 89(9), 1896-1904.
4. Tolan H.E.M. et al. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **2020**, 39(5), 649-670.

## ОЦЕНКА СУММЫ ПОЛИФЕНОЛОВ И АНТИАЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ЛИСТЬЕВ ОЛИВЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДАХ ЭКСТРАКЦИИ

С.С. Хизриева, С.Н. Борисенко, Е.В. Максименко, Н.И. Борисенко

*Научно-исследовательский институт физической и органической химии  
Южного федерального университета, Ростов-на-Дону, Россия  
e-mail: hizrieva@sfedu.ru*

В последние годы растет число работ нацеленных на поиск новых фармацевтических субстанций для лечения различных нейродегенеративных заболеваний, таких, например, как болезнь Альцгеймера (БА), на основе вторичных растительных метаболитов [1]. Одной из таких перспективных групп растительных метаболитов являются полифенолы, источником которых является растительное сырье и отходы сельхозпроизводства.

В представленной работе среда субкритической воды (СБВ) [2] использована для получения (в температурном диапазоне от 100 до 220°C) экстрактов из листьев оливы (*Olea europaea* L.) (ЛО) [3] – многочисленных отходов производства оливкового масла. Антиоксидантное и нейропротекторное действие растительных экстрактов зависит от его качественного и количественного состава. Полифенольные производные в листьях оливы [4] представлены пятью основными группами фенольных соединений: олеуропозиды, флавоны, флавонолы (рутин), флаван-3-олы (катехин) и замещенные фенолы. Известно, что полифенолы оливы обладают антихолинэстеразной активностью [5]. Поэтому в данной работе проведена оценка количественного содержания суммы полифенолов с применением метода Фолина-Чокальтеу [6] в экстрактах ЛО, полученных традиционным способом и в среде СБВ, а также изучена антиацетилхолинэстеразная (анти-АХЭ) активность полученных экстрактов *in vitro* с применением метода Элмана [7].

Показано, что сумма полифенолов (в пересчете на галловую кислоту) в экстракте ЛО, полученном в СБВ при 220°C больше (70,4 мг/г сырья), чем в экстракте, полученном традиционным способом (42,6 мг/г сырья). Продемонстрировано, что раствор экстракта ЛО, полученный в СБВ при 220°C, обладает наилучшим эффектом ингибирования АХЭ в отличие от экстракта, полученного традиционным способом. Полученные данные указывают на то, что анти-АХЭ активность экстрактов ЛО определяется суммарным содержанием полифенолов в полученных экстрактах.

Результаты исследования открывают перспективы широкого использования экстрактов листьев оливы при разработке фармсубстанций для профилактики БА.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №19-33-90211-Аспиранты.*

### Литература

1. Roy, A. *Int. J. Complement. Alt. Med.*, **2018**, *11*, 205–208.
2. Галкин А.А., Лунин В.В. *Успехи химии*, **2005**, *74*, 24–40.
3. Максименко Е.В. и др. *СКФ-ТП.*, **2020**, *15*, 67–72.
4. Vogel, P. et al. *Nutr. Hosp.*, **2015**, *31*, 1427–1433.
5. Omar, S.H. et al. *Fitoterapia*, **2018**, *128*, 118–129.
6. Тутельян В.А. и др. *Фед. центр госсанэпиднадзора Минздрава России*, **2004**, 124.
7. Ellman, G.L. et al. *Biochem. Pharma.*, **1961**, *7*, 88–95.

## УВЕЛИЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПИОЦИАНИНА ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* С ЦЕЛЬЮ ДАЛЬНЕЙШЕЙ МОДИФИКАЦИИ

И.Ю. Хохлова

*Национальный Исследовательский Томский Политехнический Университет,  
пр. Ленина, 30, г. Томск, 634050, Россия, e-mail: xoxlova.iu@gmail.com*

Феназиновые соединения привлекают интерес многих исследовательских групп. Феназины можно рассматривать как молекулярный каркас для получения ряда перспективных субстанций. Проводятся исследования феназиновых производных как препаратов, оказывающих цитотоксическое действие на опухолевые клетки, как противомикробных субстанций против многих групп патогенов (бактерии, грибы, простейшие) [1,2]. Феназиновые соединения показывают эффективность в борьбе с биопленками микроорганизмов, вызывающих хронические заболевания [4].

Источником природных феназинов служат бактерии рода *Streptomyces* и *Pseudomonas*, продуцирующие широкий ряд соединений [3]. При этом продуценты могут производить комплекс из нескольких феназиновых производных, каждое в небольшом количестве, требующих многостадийного выделения и разделения. Из всех продуцентов выделяется *Pseudomonas aeruginosa*, 95% штаммов данного вида являются стабильным продуцентом пиоцианина. Процесс выделения пиоцианина из культуральной жидкости относительно других феназинов простой и не требует сложного оснащения, дорогих и сложных реагентов. Пиоцианин обладает окислительно-восстановительной активностью, его действие основано на способности генерировать внутри клетки активные формы кислорода (АФК), оказывая цитотоксическое действие на опухолевые и бактериальные клетки, а также пиоцианин может использоваться и в качестве биосенсора и микробных топливных элементах.

Химический синтез феназиновых производных проходит в несколько стадий: сборка феназинового каркаса и дальнейшая модификация, часто с невысокими выходами [2]. Биотехнологический метод получения феназинового каркаса имеет преимущества: вещество получается целиком из простых субстратов, в процессе используется меньшее количество токсичных и дорогих веществ. Для увеличения содержания пиоцианина в культуральной жидкости были использованы биотехнологические способы, такие как подбор условий культивирования (аэрации и температуры) и введение глицерина в питательную среду. Введение глицерина в питательную среду увеличивает содержание пиоцианина с 0,289 мкг/мл до 0,363 мкг/мл. Снижение температуры культивирования с 37 до 30 °С показало небольшое повышение содержания пиоцианина на среде с глицерином и не вызвали значимых изменений на среде без глицерина. Аэрация положительно влияет на выработку пиоцианина, что соответствует аэробной природе продуцента.

Биотехнологическим способом удалось увеличить в два раза (с 0,289 мкг/мл до 0,615 мкг/мл по совокупности воздействия условий культивирования) содержание в культуральной жидкости пиоцианина, и получить доступный каркас для дальнейшей химической модификации.

### Литература

1. Conda-Sheridan M. et al. *J. of Med. Chem.* **2010**, 53 (24), 8688-8699
2. Kohatsu H. et al. *Organic Letters*, **2019**, 21 (18), 7311-7314
3. Laursen J.B. et al. *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 1663-1686
4. Huigens R. W. III et al. *ChemBioChem* **2019**, 20, 2885 -2902

## ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ДЛЯ ИММУНОДИАГНОСТИКИ

**П.В. Храмцов<sup>1,2</sup>, М.Д. Кропанева<sup>2</sup>, М.Б. Раев<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Балтийский федеральный университет им. И. Канта, ул. Александра Невского, 14, г. Калининград, 236041, Россия, e-mail: khramtsov Pavel@yandex.ru*

<sup>2</sup>*Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, ул. Голева, 13, г. Пермь, 614081, Россия*

Разработан метод синтеза флуоресцентных наночастиц на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА) и люминесцентных комплексов лантанидов [1]. В основе синтеза лежит метод десольватации: добавления к раствору белка плохого растворителя при перемешивании. Снижение растворимости белка приводит к агрегации его молекул и образованию наночастиц.

К раствору бычьего сывороточного альбумина в воде добавляли раствор флуоресцентных комплексов лантанидов в этаноле (Рис. 1). Частицы стабилизировали глутаральдегидом, отмывали фосфатным буфером, после чего к суспензии наночастиц добавляли G белок стрептококков, специфичный к IgG млекопитающих.

При помощи синтезированных флуоресцентных конъюгатов проводили детекцию противостолбнячных антител в сыворотке крови человека методом дот-иммуноанализа.



Рис. 1 Флуоресценция наночастиц в ультрафиолете

### Литература

1. Hagan, A.K., Zuchner, T. *Anal Bioanal Chem.*, **2011**, *400*, 2847-2864.

## БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СТЕРОИДЫ В «РАЗВЕТВЛЯЮЩЕМСЯ» ПОДХОДЕ К СИНТЕЗУ НОВЫХ СТЕРОИДНЫХ АНТИЭСТРОГЕНОВ

**М.О. Церфас, Ю.В. Кузнецов, И.С. Левина, И.В. Заварзин**

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук,  
Ленинский проспект, д.47, Москва, 119991, Россия, e-mail: maria-tserfas@mail.ru*

В лаборатории химии стероидных соединений ИОХ РАН был разработан новый тип стероидных антиэстрогенов – 3,20-дигидрокси-19-норpregна-1,3,5(10)-триенов [1]. Для определения структурных фрагментов этих соединений, влияющих на профиль биологической активности, было предложено исследование по оценке биологических результатов модификации боковой цепи в 16- и 17-положениях стероида.

Было показано, что получаемый из эстрона **1** сопряженный нитрил **4** является универсальным исходным для синтеза стероидов как с прегнановым ядром **5a**, так и для получения 17-бензоил- **5b** и 17-формилэстратетраенов **5c** [2]. Из этих соединений в несколько стадий были получены целевые 16,17-циклогексано- (**7**) и циклопропаностероиды **9**, а также стероиды **11**, не содержащие дополнительных заместителей в кольце D.

Высокая активность сопряженной 16,17-связи стероидного нитрила **4** позволила также в одну стадию реакцией с метил-, этил- и фенилмагнийбромидами в присутствии бромида меди (I) получить ряд 16 $\alpha$ -замещенных 20-оксастероидов **12**, восстановление-деметилирование которых привело к целевым дигидроксистероидам **13**.

Таким образом, использование в качестве ключевых исходных бифункциональных стероидных соединений – сопряженных нитрилов и кетонов – позволяет реализовать «разветвляющийся» подход к синтезу наборов 16,17-модифицированных стероидов.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 19-03-00-246.*

### Литература

1. Kuznetsov, Yu.V.; Levina, I.S.; Scherbakov A.M.; et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *143*, 670–682.
2. Церфас М.О., Кузнецов Ю.В., Левина И.С. и др. *Изв. РАН, сер. хим.*, **2019**, *12*, 2350–2354.

## РАЗРАБОТКА ИНГИБИТОРОВ PARPs НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**И.А. Чернышова<sup>1</sup>, А.Л. Захаренко<sup>2</sup>, М.М. Кутузов<sup>2</sup>, Т.В. Абрамова<sup>2</sup>, О.И. Лаврик<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, ул. Пирогова, д.1, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: [chernyshova0305@gmail.com](mailto:chernyshova0305@gmail.com)

<sup>2</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.8, Новосибирск, 630090, Россия

*Актуальность и цель исследования:* Ядерные поли (АДФ-рибозо) полимеразы 1 и 2 (PARP1 и PARP2) являются перспективными мишенями для противоопухолевой терапии, основанной на повреждении ДНК, так как эти ферменты являются центральными компонентами процессов репарации [1]. Их ингибирование, предположительно, может усилить терапевтический эффект используемых в настоящее время химиопрепаратов. Несколько ингибиторов PARPs уже используются для лечения BRCA-дефицитного рака. Однако фармацевтическое применение существующих ингибиторов все еще ограничено из-за наличия побочных эффектов, резистентности опухолей к ингибиторам и/или недостаточной эффективности в сочетании с традиционной химиотерапией [2]. Поэтому разработка новых структурных классов соединений с повышенной эффективностью, пониженной токсичностью и более высокой биодоступностью остается актуальной задачей.

Ранее было показано, что конъюгаты АДФ и морфолиновых нуклеозидов являются ингибиторами PARP1 и PARP2 [3]. Продолжая это исследование, в данной работе были исследованы 2'-аминометилморфолиновые и 2'-аминометилморфолинглициновые нуклеозиды. Интерес к данным соединениям обусловлен тем, что морфолин является хорошо известным фармакофором, широко используемым в многочисленных лекарственных средствах [4]. Предполагается, что соединения на его основе могут послужить отправной точкой для разработки перспективных терапевтических молекул, особенно с точки зрения селективности и безопасности.

*Используемые методы:* Скрининг соединений проводился по скорости включения радиоактивной метки в кислотонерастворимый продукт реакции.

*Результаты:* Выявлен ряд соединений, обладающих выраженным ингибирующим действием; показано, что наиболее активные ингибиторы PARP1/2 не токсичны для клеток линии HeLa, что указывает на их собственную безопасность.

*Вывод:* Изученные соединения можно использовать для разработки на их основе более эффективных ингибиторов PARP1 и PARP2. Терапевтическим эффектом таких веществ может быть увеличение активности химиопрепаратов, повреждающих ДНК, которые используются в клинической практике.

*Работа поддержана грантом РФФИ № 18-04-00352 и бюджетным финансированием ИХБФМ СО РАН по проекту АААА-А17-117020210022-4.*

### Литература

1. Palazzo L., & Ahel I., *Biochemical Society Transactions*, **2018**, 46, 1681-1695.
2. Ohmoto A. & Yachida S., *OncoTargets and Therapy*, **2017**, 10, 5195-5208.
3. Sherstyuk Y. V. et al. *International Journal of Molecular Sciences*, **2020**, 21, 214.
4. Naim, M.J. et al., *Int. J. Pharmacol. Pharmaceut. Sci.* **2015**, 3, 40-51.

## НОВЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ *N*- И *O*-ОРГАНОПРОИЗВОДНЫХ ТАУРИНА: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА

А.Д. Шагина<sup>1</sup>, Д.В. Тарасенко<sup>1</sup>, Е.П. Крамарова<sup>1</sup>, Т.А. Шмиголь<sup>1</sup>, Э.М. Хамитов<sup>2</sup>,  
С.С. Борисевич<sup>2</sup>, Н.М. Киселева<sup>1</sup>, В.В. Негребецкий<sup>1</sup>, Ю.И. Бауков<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия, e-mail: nasya.shagina@gmail.com

<sup>2</sup>УФИХ РАН, лаборатория физико-химических методов анализа, 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71, Россия

Депрессия является одним наиболее распространенных и трудно поддающихся лечению заболеваний, приводящему к серьезным проблемам со здоровьем, в тяжелых случаях – к самоубийству [1,2]. Актуальности данному заболеванию придает и «постковидный синдром», включающий ряд когнитивных нарушений, в числе которых: тревожность, апатия и деменция. Основной подход в лечении депрессии включает сочетание лекарственных препаратов, психотерапии и, при необходимости, иных видов лечения.

Нами синтезирован ряд новых потенциально биологически активных соединений на основе *N*- и *O*-органопроизводных аминосульфокислот и проведен поиск среди них соединений-лидеров (рис. 1), обладающих мультитаргетным действием, направленным, в т. ч., на снижение антидепрессивной и противовоспалительной активностей.

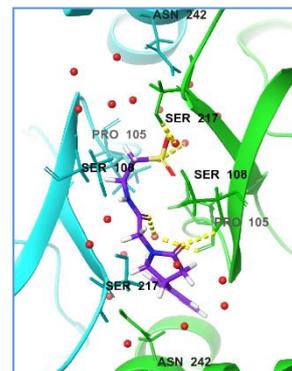


Рис. 1. *N*- и *O*-органопроизводные аминосульфокислот      Рис. 2. PDB код 2AL5 [3]

Среди представленных на рис. 1 структур – соединение на основе 4-фенилпирролидона и таурина (рис. 2), проявившее антиишемическую и антидепрессивную активности [4]. По результатам компьютерного моделирования в ЛСД АМРА рецептора полученное соединение хорошо связывается в активном сайте рецептора в качестве позитивного аллостерического модулятора (рис. 2).

*Данная работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 21-73-20250).*

### Литература

1. Kroning, M. et al. *J. of Christ. Nurs.* **2016**, 33(2), 78–86.
2. Kalin, N. H. *Am. J. Psychiatry.* **2020**, 177(10), 877–880.
3. Jin, R. et al. *J. Neurosci.* **2005**, 25 (39), 9027–9036.
4. Тарасенко Д.В. и др. *Патент РФ № 2711655.*

## 5-ХЛОРМЕТИЛИЗОКСАЗОЛЫ – УДОБНЫЕ СТРОИТЕЛЬНЫЕ БЛОКИ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ

Н.С. Шатохина, Е.В. Кондрашов, Л.А. Беловежец

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН, 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского д. 1, Россия, e-mail: shatohina.nina94@yandex.ru

В последние десятилетия происходит быстрое появление антибиотико-резистентных форм патогенных микроорганизмов, что требует постоянного поиска новых эффективных антибактериальных средств [1]. В медицинскую практику давно вошли антимикробные препараты, содержащие изоксазольный цикл, такие как *сульфафуразол*, *сульфаметоксазол*, а также *оксациллин*. Хорошо известно, что изоксазольный фрагмент является носителем фармакофорных свойств [2], благодаря чему он входит в состав молекул многих лекарственных субстанций, в том числе антибактериального действия [3].

Недавно на основе легкодоступных альдоксимов и 2,3-дихлор-1-пропена мы предложили простой однореакторный способ получения 3-органил-5-(хлорметил)-изоксазолов [4] – ценных строительных блоков для медицинской химии. Благодаря наличию  $\text{CH}_2\text{Cl}$ -группы бензильного типа они легко реагируют с N-, O-, S-нуклеофилами, что позволяет ввести изоксазолил-метиленовый фрагмент в различные молекулы. Так, реакцией 5-(хлорметил)изоксазолов с аминокпропилсилатранами мы получили изоксазолил-силатрановые гибриды [5], которые оказывают более выраженное антибактериальное действие на тестовые микроорганизмы (*E. Durans* и *B. Subtilis*), в сравнении с гентамицином.

Продолжая поиск новых антибактериальных агентов на основе предлагаемых строительных блоков, мы получили ряд водорастворимых конъюгатов изоксазолов с аминокислотами, аминами и сераорганическими соединениями:

Для некоторых соединений обнаружены чрезвычайно низкие (60-150 нг/мл) минимальные ингибирующие концентрации (МИК) в отношении исследованных микроорганизмов. Данные первичного скрининга говорят о высоком потенциале использования этих соединений в медицине, а также о необходимости проведения дополнительных расширенных исследований (определение токсичности, спектра антимикробного действия, в том числе на патогенные и госпитальные штаммы).

### Литература

1. Ефименко Т.А. и др. *Антибиотики и химиотерапия*, **2019**, 64 (5-6), 64-68.
2. Sysak A. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 137, 292-309.
3. Zhu J. et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2018**, 26, 3065-3075.
4. Kondrashov E. V. et al. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55(12), 1228–1232.
5. Adamovich S. N. et al. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, 34, e5976.

## ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСОВ РУТЕНИЯ С ФРАГМЕНТОМ ЛОНИДАМИНА

**И.А. Шутков, Ю.А. Грачева, Е.Р. Милаева, А.А. Назаров**

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы,  
д.1/3, Москва, 119991, Россия, e-mail: ia.shutkov@gmail.com*

В поиске новых неплатиновых противоопухолевых соединений наилучший потенциал продемонстрировали соединения рутения. Соединения рутения не обладают кросс-резистентностью по отношению к платиновым препаратам, проявляют меньшую общую токсичность и имеют отличный от платиновых препаратов механизм действия. Среди рутениевых соединений-лидеров можно отметить координационные соединения Ru(III) NAMI-A и НКР1339 и металлоорганические соединения Ru(II) RAPTA-C и RAED-C, которые первыми вошли в клинические испытания. Однако, в современной медицинской и бионеорганической химии активно продолжается поиск новых перспективных противоопухолевых соединений рутения, в том числе и аналогов соединений-лидеров.

Представленная работа посвящена аналогам соединения NAMI с имидазол-модифицированными лигандами с различной длиной линкера, соединяющего рутениевый и органический фармакофорные фрагменты, содержащими биологически активный фрагмент – лонидамин (ингибитор аэробного гликолиза). Также важной частью является изучение механизма противоопухолевой активности, полученные соединения были изучены в расширенных биологических испытаниях. В данной работе будут представлены результаты изучения клеточного цикла, апоптоза/некроза и каспазной активности, накопления соединений в клетке, ингибирования тиоредоксин редуктазы, а также результаты изучения цитотоксичности соединений *in vitro* на библиотеке клеточных линий рака человека, стабильности и липофильности.

Было показано, что соединения проявляют активность в диапазоне низких микромолярных концентраций, активность увеличивается с увеличением длины линкера. Соединения приводят к запуску апоптоза опухолевых клеток и приводят к активации ядерных каспаз, а также являются эффективными ингибиторами тиоредоксин редуктазы.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ 19-33-90069 и 19-03-00394.*

## ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПЕРОКСИДЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

**И.А. Ярёмченко<sup>1</sup>, Ю.Ю. Белякова<sup>1</sup>, П.С. Радулов<sup>1</sup>, С.Б. Цогоева<sup>2</sup>, А.О. Терентьев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ленинский проспект 47,  
Москва, 119991, Россия, e-mail: [yaremenko@ioc.ac.ru](mailto:yaremenko@ioc.ac.ru)*

<sup>2</sup>*Organic Chemistry Chair I and Interdisciplinary Center for, Molecular Materials (ICMM),  
Friedrich-Alexander University of, Erlangen–Nürnberg, Nikolaus Fiebiger-Straße 10, 91058  
Erlangen, Germany*

В последнее десятилетие циклические органические пероксиды являются объектами интенсивных исследований химиков и фармакологов. Открытие природного пероксида артемизинина, обладающего противомалярийными свойствами послужило мощным импульсом к созданию биологических активных веществ на основе полусинтетических и синтетических пероксидов. Установлено, что циклические пероксиды обладают противомалярийной, противопаразитарной, противораковой, противовирусной и фунгицидной активностью.

В цикле работ нашей группы разработаны подходы к синтезу циклических пероксидов различных классов на основе ди- и трикарбонильных соединений [1-5].

Установлено, что циклические пероксиды проявляют высокую цитотоксичность и селективность по отношению к раковым клеткам [6-8], антипаразитарную [9-10] и противовирусную [11] активность. Более того, открыт новый класс фунгицидов для защиты растений – циклические пероксиды [12]. Ни один из применяемых в агрохимии фунгицидов не содержит пероксидный фрагмент. Кроме того циклические пероксиды ингибируют рост энтомопатогенного гриба *Ascospaera apis*, который наносит огромный урон пчелосемьям [13].

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 21-43-04417) и DFG (grant TS87/23-1).*

### Литература

1. Yaremenko, I.A. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6634-6648.
2. Yaremenko, I.A. et al. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4734-4751.
3. Vil', V.A. et al. *Chem. Het. Comp.* **2020**, *56*, 722-726.
4. Yaremenko, I.A. et al. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4402-4426.
5. Gomes, G.D. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4955-4959.
6. Coghi, P. et al. *Chemmedchem* **2018**, *13*, 902-908.
7. Yaremenko, I.A. et al. *Chemmedchem* **2020**, *15*, 1118-1127.
8. Frohlich, T. et al. *Chemmedchem* **2020**, *15*, 1473-1479.
9. Ingram, K. et al. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8700-8711.
10. Cowan, N. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 5175-5181.
11. Capci, A. et al. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 12019-12026.
12. Yaremenko, I.A. et al. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 4734-4751.
13. Yaremenko, I.A. et al. *Molecules* **2020**, *25*, 1954.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТАНДЕМА РЕАКЦИЙ АЗА- ПЕРЕГРУППИРОВКИ КОУПА И РЕАКЦИИ МАННИХА В СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОМ СИНТЕЗЕ БИ- И ТРИЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

**А.В. Ясевич, Е.Р. Лукьяненко, А.В. Куркин**

*Химический факультет Московского государственного университета имени  
М.В.Ломоносова, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, химический факультет, Москва,  
119991, Россия, e-mail: [anton.iasevich@chemistry.msu.ru](mailto:anton.iasevich@chemistry.msu.ru)*

Разработка новых эффективных методов синтеза насыщенных би- и полициклических производных пиррола является, несомненно, важной задачей, поскольку данные фрагменты содержатся во многих известных алкалоидах, в лекарственных средствах [1]. В настоящий момент особое внимание уделяется высокоэффективным стереоконтролируемым стратегиям синтеза, в результате которых удается получить с высоким выходом и высокой стереоселективностью новые насыщенные гетероциклические соединения, содержащие различные функциональные группы. Новые насыщенные би- и полициклические гетероциклические системы (трехмерные кольцевые системы) востребованы в медицинской химии, поскольку данные молекулы обладают необходимой подвижностью, которая позволяет им лучше взаимодействовать с биологической мишенью [2].

Целью данной работой стала разработка нового стереоконтролируемого подхода к синтезу трехмерных кольцевых гетероциклических систем, содержащих в своей структуре фрагмент пирролидина, на основе использования тандема реакций аза-перегруппировки Коупа и реакции Манниха [3]. Получаемые при этом высокофункционализированные производные пирролидина, в том числе и оптически активные, будут использованы в качестве строительных блоков в синтезе новых би- и трициклических систем [4].

### Литература

1. Stockdale T.P., Williams C.M., *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, 44, 7737-7763
2. Aldeghi M., Malhotra S., Selwood D.L., Chan A.W., *Chem. Biol. Drug Des.*, **2014**, 83, 450-461
3. Earley W.G., Jacobsen J.E., Madin A., Meier G.P., O'Donnell C.J., Oh T., Old D.W., Overman L.E., Sharp M.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127(51), 18046-18053
4. Yasevich A.V., Lukyanenko E.R., Kurkin A.V., Rybakov V.B., CCDC 1972545: Experimental Crystal Structure Determination, **2019**

# СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

## ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА НА ОСНОВЕ ДИПИРРОМЕТЕНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ

**Ю.В. Аксенова<sup>1</sup>, Р.Т. Кузнецова<sup>1</sup>, Е.В. Антина<sup>2</sup>, М.Б. Березин<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Национальный исследовательский Томский государственный университет, просп. Ленина, д.36, Томск, 634050, Россия, e-mail: juliya1711@rambler.ru*

<sup>2</sup>*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, ул. Академическая, д.1, Иваново, 153045, Россия*

Известно, что олигопиррольные соединения широко распространены в природе и играют ведущую роль во многих биохимических процессах (фотоморфогенез, фотосинтез, перенос кислорода кровью, клеточное дыхание, антиоксидантная защита и многие другие) [1]. Дипиррометеновые комплексы являются простейшими представителями хромофорных соединений с открытоцепной олигопиррольной структурой. И хотя красители дипиррометенового класса известны, прежде всего, как интенсивно флуоресцирующие и генерирующие лазерное излучение соединения [2], введение в лиганд различных заместителей (прежде всего тяжелых атомов галогенов) может значительно изменять проявляемые свойства. Полученные таким образом новые свойства молекул открывают дополнительные перспективы применения дипиррометеновых красителей, в частности, для успешного использования в фотодинамической терапии (ФДТ) при борьбе с инфекционными и онкологическими заболеваниями.

Развитие и становление фотодинамической терапии тесно связано с разработкой фотосенсибилизаторов, обладающих стабильной флуоресценцией, необходимой для диагностики опухоли, и эффективной фотосенсибилизированной генерацией синглетного кислорода для разрушения опухолевых клеток. Наряду с ныне существующими в ФДТ препаратами на основе порфиринов активно исследуется возможность использования новых соединений – дипиррометеновых комплексов с р- и d- элементами. Они обладают более эффективным по сравнению с порфиринами поглощением и излучением в видимой области спектра, а в зависимости от качества и числа заместителей в лиганде их производные могут изменять эффективность интеркомбинационной конверсии, что делает возможным участие дипиррометенатов в создании фотосенсибилизаторов синглетного кислорода на их основе.

В данной работе использовался косвенный метод определения квантового выхода синглетного кислорода, образованного при облучении в полосе поглощения молекул фотосенсибилизаторов (галогенпроизводных дипиррометенов), основанный на химическом взаимодействии молекулы-«ловушки»  $^1\text{O}_2$  (1,3-дифенилбензофуран) в основном электронном состоянии с синглетно-возбужденным кислородом. В результате проведенных исследований было показано, что наиболее эффективно генерирует синглетный кислород дибром-аза-замещенный борфторидный дипиррометеновый комплекс, на основе которого могут создаваться фотосенсибилизаторы для ФДТ.

*Результаты исследования были получены при поддержке РФФИ (проект № 19-53-51005).*

### Литература

1. Антина Е.В. и др. *Химия билирубина и его аналогов*, **2008**, 346 с.
2. Perez-Ojeda M.E. et al. *Opt. Mater. Exp.*, **2011**, 1, 243-251.
3. Kuznetsova R.T. et al. *J. Photochem. Photobiol. A.*, **2018**, 354, 147-154.

## АНТРА[2,3-В]ТИОФЕН-2-КАРБОКСАМИДЫ: СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВЯЗИ СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ

Д.В. Андреева<sup>1</sup>, А.С. Тихомиров<sup>1</sup>, Ю.Л. Володина<sup>2</sup>, Л.Г. Деженкова<sup>1</sup>,  
А.А. Штиль<sup>2</sup>, А.Е. Щекотихин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИНА им. Г.Ф. Гаузе, ул. Б. Пироговская, д.11, Москва, 119021, Россия,

<sup>2</sup>НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Каширское шоссе, д.24, Москва, 115478, Россия,  
e-mail: [andreeva.chemie@gmail.com](mailto:andreeva.chemie@gmail.com)

Гетероарен-конденсированные антрацендионы являются перспективным классом для поиска новых химиотерапевтических средств. В частности, амиды антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (например, **1**) обладают антипролиферативным действием и ингибируют топоизомеразу 1, вызывая апоптоз опухолевых клеток [1]. Для дальнейшего изучения связи структура-активность в ряду гетероаренантрахинонов были синтезированы антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамиды и проведено сравнение биологических свойств новых производных с их 3-изомерными аналогами.

4,11-Дигидроксиантра[2,3-*b*]тиофен-2- и 4,11-дигидрокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновые кислоты **2** и **3** были получены из коммерчески доступных реагентов в 10 и 7 стадий, соответственно, используя оригинальные схемы синтеза [2, 3]. Реакцией кислот **2** и **3** с первичными и вторичными циклическими аминами в присутствии реагента пептидного синтеза РувОР была получена серия из 13 амидов. Антипролиферативные свойства (МТТ-тест) новых веществ оценивали на линиях опухолевых клеток Саран-1, NCI-H460 и HL60. Наиболее активными соединениями оказались антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамиды **4** и **5**, содержащие (*S*)-3-аминопирролидиновый фрагмент. Обнаружено, что изменение положения карбоксамидной группы с 3 на 2 (соединение **4**) приводит к усилению активности в 3-5 раз; введение метильной группы в положение 3 антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоксамидов (соединение **5**) снижает цитотоксичность. В отличие от 3-изомерного аналога **1** индукция апоптоза опухолевых клеток амидом **4** не связана с действием на ДНК и топоизомеразу 1, а реализуется через повреждения митохондрий.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых ученых (МК-222.2021.1.3).*

### Литература

1. Tikhomirov, A.S. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 199, 112294.
2. Shchekotikhin, A.E. et al. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2007**, 43, 439–444.
3. Andreeva, D.V. et al. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2018**, 54, 612–617.

## СОЕДИНЕНИЯ РУТЕНИЯ С АНТИОКСИДАНТНЫМИ ЛИГАНДАМИ ФЕНОЛЬНОГО ТИПА. МЕХАНИЗМ АНТИОКСИДАНТНОЙ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ

**А.А. Антоненц, И.А. Шутков, Е.Р. Милаева, А.А. Назаров**

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Ленинские горы  
д.1, с.3, Москва, 119991, Россия, e-mail: antonets.anastasia.a@gmail.com*

Соединения рутения демонстрируют широкое разнообразие возможных механизмов антипролиферативного действия. В частности, гибель опухолевых клеток может достигаться за счет способности комплексов рутения индуцировать возникновение состояния окислительного стресса. Однако при реализации подобного механизма здоровые клетки также могут быть подвержены повреждениям. Для предотвращения негативного влияния комплексов рутения на здоровые клетки представляет интерес дизайн гибридных соединений, содержащих рутениевый центр и антиоксидантный фрагмент, способный выполнять защитную функцию в здоровых клетках.

В представленной работе были получены координационные соединения Ru(III) типа NAM1 и металлоорганические соединения Ru(II) с антиоксидантными лигандами, представленными пространственно-затрудненными фенолами. Расстояние между фенольным и рутениевым фрагментами варьировалось за счет использования линкеров различной длины.

Полученные соединения охарактеризованы с использованием методов ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Была изучена антипролиферативная активность соединений *in vitro* с использованием МТТ-теста, полученные значения концентраций полуингибирования ( $IC_{50}$ ) лежат в диапазоне микромолярных концентраций, было показано, что увеличение длины имидазольного линкера приводит к повышению активности исследуемых соединений. Антиоксидантная активность соединений исследовалась с использованием методов CUPRAC и DPPH, результаты свидетельствуют о том, что введение рутениевого фрагмента способствует значительному увеличению антиоксидантной активности по отношению к исходным органическим лигандам.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ №19-13-00084.*

## ОПТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СУЛЬГИНА

**М.В. Ашмарина<sup>1</sup>, О.Н. Чайковская<sup>1</sup>, В.С. Чайдонова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Национальный исследовательский Томский Государственный Университет, 36, пр. Ленина, 634050, Томск, Россия, [mariaashmarina6@gmail.com](mailto:mariaashmarina6@gmail.com), [tchon@phys.tsu.ru](mailto:tchon@phys.tsu.ru)

<sup>2</sup>Федеральное Бюджетное Учреждение Здравоохранения "Центр Гигиены и Эпидемиологии в Республике Хакасия", 66, пр. Ленина 655017, Абакан, Россия, [krayvlada0523@mail.ru](mailto:krayvlada0523@mail.ru)

Сульгин (сульфагуанидин)  $C_7H_{10}N_4O_2S$  – антибиотик из группы сульфаниламидов, структурная формула которого приведена на рисунке 1, используется при лечении кишечных инфекций у животных, также может применяться в качестве профилактики [1]. Противомикробное бактериостатическое средство. Механизм действия обусловлен антагонизмом с парааминобензойной кислотой и конкурентным угнетением дигидроптероатсинтетазы. После приема внутрь сульгин абсорбируется из пищеварительного тракта, в результате чего возникает высокая бактериостатическая концентрация в кишечнике [2]. Попадая через продукты питания в организм человека, антибиотик может вызывать аллергические реакции, развитие бактериорезистентности. Поэтому важно контролировать остаточное количество антибиотиков в пище.

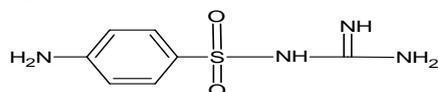


Рис. 1. Структурная формула сульгина

Для разработки флуоресцентного метода анализа остаточного количества сульгина в пищевых продуктах были изучены спектры поглощения и флуоресценции с помощью приборов VARIAN Cary 5000 Scan UV-VIS-NIR и VARIAN Cary Eclipse (AgilentTech., США-Нидерланды-Австралия). Обнаружено, что сульгин имеет максимумы поглощения в воде в области 197, 208 и 259 нм, а при возбуждении 250 нм – максимум флуоресценции в области 350 нм. Показано, что в растворах при концентрации сульгина выше  $5 \cdot 10^{-5}$  М образуются димеры.

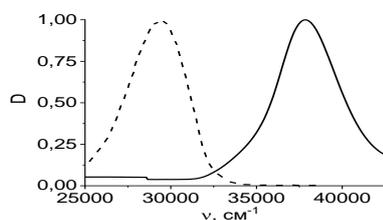


Рис. 2. Нормированные спектры поглощения и флуоресценции сульгина в этаноле

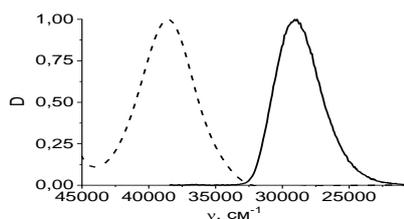


Рис. 3. Нормированные спектры поглощения и флуоресценции сульгина в воде

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-32-90116.

### Литература

- Frugeri, P.M. et al. *Analytical Letters*, **2018**, 51(10), 1492-1504.
- Сизова Т.Н., *Большая Медицинская Энциклопедия (БМЭ)*, под редакцией Петровского Б.В., 3-е издание, том 24.

## СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4,10-БИС(2-ЭТОКСИАЦЕТИЛ)-2,6,8,12- ТЕТРААЦЕТИЛ-2,4,6,8,10,12-ГЕКСААЗАТЕТРА- ЦИКЛО[5,5,0,0<sup>3,11</sup>,0<sup>5,9</sup>] ДОДЕКАНА

А.И. Калашников<sup>1</sup>, О.В. Байбакова<sup>1</sup>, Л.А. Бахолдина<sup>1</sup>, В.В. Еремина<sup>1</sup>,  
С.Г. Крылова<sup>2</sup>, Е.П. Зуева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения  
Российской академии наук, ул. Социалистическая, 1, г. Бийск, 659322, Россия,  
e-mail:olka\_baibakova@mail.ru*

<sup>2</sup>*«Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины  
имени Е.Д. Гольдберга» Томского НИМЦ, г. Томск, 634028, пр. Ленина,3, Россия*

Боль включает в себя чрезвычайно сложный и взаимосвязанный ряд сигнальных и модуляторных путей нервной системы, начинающихся на периферии и передаваемых через спинной мозг в структуры мозга [1]. Современные обезболивающие, как правило, не обеспечивают универсального обезболивания, а также имеют ограничения к назначению [2]. Поэтому необходимо разрабатывать новые эффективные неопиоидные анальгетические средства для терапии болевого синдрома различной этиологии.

В ИПХЭТ СО РАН ведутся работы по поиску и синтезу соединений, являющихся производными 2,4,6,8,10,12-гексаазаизоворцитана, обладающих разным спектром биологической активности [3].

Нами впервые синтезировано вещество 4,10-ди(этоксиацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло [5,5,0,0<sup>3,11</sup>,0<sup>5,9</sup>]додекан. Отработана методика синтеза и подобраны оптимальные условия, позволяющие получать целевой продукт с выходом 78 % и содержанием основного вещества 99,99 % (ВЭЖХ).

Строение 4,10-ди(этоксиацетил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло [5,5,0,0<sup>3,11</sup>,0<sup>5,9</sup>]додекана подтверждено физико-химическими методами исследования на базе Бийского регионального центра коллективного пользования «Центр синтеза и исследований высокоэнергетических соединений и специальных материалов» СО РАН. В НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга при проведении экспериментальных исследований выявлена выраженная анальгетическая активность данного вещества в сравнении с референс-препаратом Трамадолом [4]. Полученные положительные результаты биологических исследований позволяют сделать вывод о перспективности продолжения работ в выбранном направлении и синтезе новых производных на основе каркасных полиамидов.

*Работа выполнена в рамках базового проекта №0308-2019-0016 «Разработка методов синтеза и технологий получения лекарственных веществ и материалов».*

### Литература

1. Peirs C., et al. *Science*, **2016**, 354, 578-584.
2. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*, **2008**, 1206.
3. Патент РФ № 2565766, **20.10.2015**.
4. Патент РФ № 2736936, **23.11.2020**.

## РЕАКЦИИ 1,1-ДИМЕТОКСИАЦЕТАЛЯ ТРИФТОРАЦЕТИЛ ПИРУВАЛЬДЕГИДА С ЗАМЕЩЁННЫМИ ГИДРАЗИНАМИ

Д.В. Беляев<sup>1,3</sup>, Д.Л. Чижов<sup>1</sup>, Г.Л. Русинов<sup>1,2,3</sup>, В.Н. Чарушин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН, ул. Софьи Ковалевской, д. 22, Екатеринбург, 620137, Россия, e-mail: D734698@yandex.ru

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», ул. Мира д.19, г. Екатеринбург, 620002, Россия

<sup>3</sup>УНИИФ - филиал ФГБУ "НМИЦ ФПИ" Минздрава России, 22-го Партсъезда, д. 50, г. Екатеринбург, 620039, Россия

Получение новых производных пиразола представляет несомненный интерес для медицинской и агрохимии. В тоже время, хорошо известно, что введение в молекулу органического соединения атомов фтора или фторалкильных группировок часто позволяют получить соединения с уникальными свойствами, не присущими нефторированным аналогам.

Ранее нами были описаны новые фторсодержащие строительные блоки 1,1-диметоксиацетали полифторацетилпирувальдегидов [1]. В настоящем исследовании мы изучили реакции соединения **1** с метил- и фенилгидразином.

При осуществлении реакции **1** с выбранными гидразинами в метаноле при комнатной температуре преимущественно (>90%) образуются 5-гидроксипиразолины **2a,b**, которые далее дегидратируются в пиразолы **4a,b** под действием гидрохлорида пиридина в метаноле. Для получения региоизомерных пиразолов **3** реакцию **1** с гидразинами проводили в трифторэтаноле при комнатной температуре. В результате был получен только пиразол **3a**, образование пиразола **3b** не наблюдалось. Полученные пиразолы **4a,b** и **3a** были превращены в соответствующие карбальдегиды **5a,b** и **6a**, которые могут быть с успехом использованы для направленного синтеза соединений с потенциальной биологической активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Гос. Задание №АААА-А19-119012490007-8).

### Литература

1. Chizhov, D.L. et al. *J. Fluor. Chem.*, **2017**, 199, 39-45

## ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫЕ ПИРОКАТЕХИНЫ С МЕТИЛЕН-ТИОЭФИРНЫМ ЛИНКЕРОМ: СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

Д.А. Бурмистрова<sup>1</sup>, А. Галустян<sup>1</sup>, М.В. Арсеньев<sup>2</sup>, И.В. Смолянинов<sup>1</sup>,  
Н.Т. Берберова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Астраханский государственный технический университет, ул. Татищева, д. 16,  
Астрахань, 414056, Россия, e-mail: burmistrova.da@gmail.com

<sup>2</sup>Институт металлоорганической химии им Г. А. Разуваева РАН, ул. Тропинина, д. 49,  
Нижний Новгород, 603137, Россия

Ранее были получены биологически активные пирокатехин-тиоэфиры, атом серы в которых непосредственно соединен с ароматическим кольцом [1-3]. В настоящей работе синтезированы новые пространственно-затрудненные пирокатехины с метилен-тиоэфирным линкером **1-7** на основе реакции 3,5-ди-*трет*-бутил-6-метоксиметилпирокатехина [4] и тиолов, оценена их антирадикальная и антиоксидантная активность.

Антирадикальную активность соединений определяли по реакции с ДФПГ-радикалом. Полученные значения ЕС<sub>50</sub> варьируются в диапазоне 12.0-21.2 мкмоль/л в зависимости от природы заместителя при атоме серы. Для соединений **2**, **3** и **5** с фрагментами фенилуксусной кислоты, фенола и тиазолина соответственно значение ЕС<sub>50</sub> (12.0-13.2 мкмоль/л) указывает на их высокую антирадикальную активность, число превращенных молекул радикала в среднем составляет 2. Исследуемые тиоэфиры умеренно ингибируют процесс промотируемого окислительного повреждения ДНК в реакции с ААРН на 27-68%. Наибольшую антиоксидантную активность проявляет пирокатехин **6** с бензотиазольным фрагментом. По результатам CUPRAC-теста исследуемые соединения являются одноэлектронными донорами в отличие от реакции с ДФПГ-радикалом.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 20-13-00084.*

### Литература

1. Смолянинов, И.В. и др. *Изв. АН. Сер. хим.*, **2016**, 12, 2861.
2. Smolyaninov, I.V. et al. *Monatsh. Chem.*, **2018**, 149, 1813.
3. Burmistrova D.A. et al. *ChemistrySelect*, **2020**, 5, 14515.
4. Arsenyev, M.V. et al. *Mendeleev Commun.*, **2016**, 26, 552.

## МАКРОГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КАТАЛИЗАТОРЫ ПРОЦЕССОВ ПОЛУЧЕНИЯ ТИУРАМА E

**А.С. Вашурин, О.И. Койфман**

*Ивановский государственный химико-технологический университет, просп.  
Шереметевский, д.7, Иваново, 153000, Россия, e-mail: vashurin@isuct.ru*

Современные технологии производства лекарственных препаратов требуют развития химических подходов, направленных как на повышение выхода целевых субстанций в процессе синтеза, так и на увеличение степени их чистоты. Необходимость такого подхода обусловлена повышением эффективности производства за счет снижения количества стадий, связанных с очисткой целевых продуктов, что в конечном счете уменьшает затраты на производство и стоимость готовых форм. В этой связи все большее внимание уделяется процессам с участием эффективных катализаторов.

Следует отметить, что в биологии и фармацевтической химии такие процессы занимают лидирующие позиции [1]. Так, например, синтез 1,1',1'',1'''-[дисульфанидилбис(карбонотиоилнитрило)]тетраэтана (дисульфирам, тиурам E), применяемого в качестве компонента препаратов для лечения различных заболеваний, в том числе алкогольной зависимости и болезни Альцгеймера [2], может быть реализован путем окисления соответствующего мономера в дисульфид по схеме:

Использование катализаторов на основе комплексов *d*-металлов с замещенными фталоцианина позволяет повысить селективность процесса, а также степень чистоты получаемого дисульфида. Важной задачей в данном случае является придание фталоцианиновым макроциклам растворимости в водных средах и создание условий, препятствующих конкуренции растворителя и субстрата за координационный центр макроцикла в процессе катализа.

В докладе обсуждается влияние природы фталоцианинового макроцикла, а именно, функционального состава и природы периферического окружения макроциклического остова на каталитические свойства комплексов Co(II), Cu(II), Zn(II), Ni(II) в процессе окисления N,N-диэтилдитиокарбамата натрия в соответствующий дисульфид. Кроме того, дается комплексная оценка влияния агрегационного поведения рассматриваемых металлофталоцианинов [4] на их каталитические свойства в жидкофазных системах и в составе гибридных материалов [5,6].

*Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ проект 17-73-20017.*

### Литература

1. Skrott, Z. et al. *Nat. Chem.* **2017**, 552, 194-199.
2. Reinhardt, S. et al. *Sci. Reports*, **2018**, 8, art. n. 1329.
3. Вашурин, А.С. *Изв. АН. Серия Химическая*, **2016**, 65, 220-228.
4. Филиппова, А.А. и др. *ЖНХ*, **2020**, 78, 243-251.
5. Vashurin, A.S. et al. *Macroheterocycl.*, **2018**, 11, 11-20.
6. Koifman, O.I. et al. *Macroheterocycl.*, **2020**, 13, 311-467.

## ФАРМАКОКИНЕТИКА НОВОГО ЛАКТАМСОДЕРЖАЩЕГО ПРОИЗВОДНОГО ГОМОТАУРИНА

**Д.И. Гончар, Д.А. Борозденко, А.Д. Шагина, Я.В. Голубев, Н.М. Киселева,  
В.В. Негребцкий**

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, д.1, г. Москва, 117997, Россия, e-mail: daria.gonchar.1999@mail.ru*

**Введение:** В фармацевтической отрасли сильно развивается сфера разработки лекарственных препаратов. На 2021 год в России зарегистрировано более 10 тысяч торговых наименований отечественных производителей и количество лекарственных препаратов на рынке от российских фармацевтических компаний только увеличивается [1]. В РНИМУ им. Н. И. Пирогова было синтезировано новое соединение на основе гомотаурина, содержащее в своем составе лактамное кольцо (лабораторный шифр 5-18) [2]. Для проведения исследований по определению биологической активности и фармакодинамики данного вещества, необходимо установить режим дозирования и определить основные фармакокинетические параметры.

**Цель работы:** Определить основные фармакокинетические параметры нового лактамсодержащего производного гомотаурина (5-18).

**Материалы и методы:** В эксперименте использовались половозрелые крысы-самцы Wistar (n=24) и самец и самка кроликов советская шиншилла. Фармакокинетику 5-18 изучали в течение 24 часов после однократного внутривенного введения. По результатам предварительного тестирования поведенческой активности была выбрана доза вещества 100 мг/кг. Забор крови осуществляли через 15 и 30 минут; 2, 4, 8, 12, 24 часа. Концентрации исследуемого вещества в образцах плазмы животных определяли с помощью метода ВЭЖХ с использованием УФ и МС- детекторов. Калибровочные кривые были построены с использованием сток растворов 5-18 и плазмы интактных животных.

**Результаты:** Были рассчитаны фармакокинетические параметры исследуемого вещества при его внутривенном введении, которые приведен в таблице. Фармакокинетические кривые описываются уравнением  $C=A*\exp(-at)+B*\exp(-bt)$ .

Параметры	T <sub>1/2</sub> мин	AUC(0→∞) мин*нг/мл	Cl, мл/мин	Vd, мл	MRT, мин
Показатель	308.2	3049	32.79	14613.8	307.2

Табл. – Основные фармакокинетические параметры 5-18 после однократного внутривенного введения животным.

**Вывод:** Таким образом, вещество 5-18 в дозе 100 мг/кг следует вводить не чаще одного раза в 12 часов.

*Данная работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 20-03-00858.*

### Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств. Официальный реестр: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
2. Патент № 2741910 С2 Российская Федерация, МПК С07D 207/27, А61К 31/4015, А61Р 9/10.

## ЭЛЕКТРО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

**С.С. Гришин<sup>1,2</sup>, В.А. Виль<sup>1</sup>, А.О. Терентьев<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН*

<sup>2</sup>*Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева*

*E-mail: greench007@mail.ru*

В настоящее время органический электросинтез является одной из наиболее бурно развивающихся областей органической химии. Одним из важных достоинств электросинтеза является возможность получать различные соединения без использования агрессивных химических окислителей и восстановителей, применяемых в традиционных синтетических методах органической химии. Органический электросинтез уже нашел широкое применение при создании новых, более экологичных и атом-эффективных подходов к C-H функционализации, окислительному кросс-сочетанию и дифункционализации ненасыщенных связей. В последнее время появляется всё больше работ, посвященных электрохимическому синтезу гетероциклических структур, которые играют ключевую роль в органической и медицинской химии.

В нашей работе предложен электрохимический метод синтеза N-гетероциклических соединений, который основан на окислительном циклоприсоединении ненасыщенных азотсодержащих субстратов к простым эфирам. Отличительной особенностью предложенного метода является то, что склонные к восстановлению соединения, содержащие кратную связь, углерод-азот не подвергаются катодному восстановлению, в то время как циклические простые эфиры, которые традиционно используются в органической электрохимии в качестве растворителей, окисляются на аноде с образованием циклических эфиров енолов.

Ключевым открытием в данной работе является то, что циклические простые эфиры выступают в качестве реагентов, а не инертных растворителей, которые обычно используются в органическом электросинтезе. Предлагаемый подход открывает большие возможности для электрохимической активации соединений, ранее считавшихся инертными, для синтеза различных N-гетероциклов в электрохимических условиях.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (Проект 21-13-00205).*

## СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ, ПОСРЕДСТВОМ РЕАКЦИИ Cu-КАТАЛИЗИРУЕМОГО 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

**М.А. Громова<sup>1</sup>, Ю.В. Харитонов<sup>2</sup>, Л.Г. Бурова<sup>3</sup>, Т.С. Голубева<sup>4</sup>,  
А.Г. Покровский<sup>4</sup>, Э.Э. Шульц<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский государственный педагогический университет, ул. Вилюйская, д.28,  
Новосибирск, 630126, Россия, e-mail: timoshenko\_m\_a@mail.ru

<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия

<sup>3</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Красный пр-т., д.52,  
Новосибирск, 630091, Россия

<sup>4</sup>Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, д.1, Новосибирск,  
630090, Россия

Изопимаровая кислота **1** обладает широким спектром биологического действия [1]. Известно, что производные изопимаровой кислоты по карбоксильной функции обладают умеренной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток человека [2, 3]. В данной работе предложен подход к получению новых гетероциклических производных дитерпеноида **1**, ключевой стадией которого является Cu-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение.

CuAAC-реакцией N-пропаргильных производных изопимаровой кислоты с азидобензойными кислотами, бис-алкилазидами получены соответствующие 1,2,3-триазолы **2-4**. Внутримолекулярная циклизация дитерпена, содержащего терминальный ацетилен у аминокислотной последовательности и азидобензол, получали макрогетероциклические соединения типа **5**. Полученные соединения ингибировали рост опухолевых клеток человека, выявлены соединения-лидеры, проявляющие активность в концентрации IC<sub>50</sub> 5-17 мкМ. Терпеноидные *meta*-1,2,3-триазолилбензойная **2** и *para*-1,2,3-триазолилбензойная **3** кислоты проявили активность против штаммов *S. aureus* (МИК <50 мкг/мл).

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-60043.*

### Литература

1. Толстикова Г.А. и др. Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология. Гео. **2011**, 396.
2. Liu J. et al. *Chin. J. Org. Chem.*, **2017**, 37, 731-738.
3. Gromova M.A. et al. *Chem. Nat. Compd.* **2019**, 55, 52-58.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНЕ ТЕРПЕНОИДОВ *ARTEMISIA JACUTICA* DROB

**Е.П. Дыленова<sup>1</sup>, Т.Э. Рандалова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Байкальский институт природопользования СО РАН, ул. Сахьяновой, д.6, Улан-Удэ  
,670047, Россия, e-mail: edylenova@mail.ru

<sup>2</sup>Бурятский государственный университет им. Доржи Банзарова, ул. Смолина, д.  
24а, Улан-Удэ, Россия.

Полынь якутская (*Artemisia jacutica* Drob.) - это восточно-сибирский эндемик, широко применяемый в народной медицине Якутии для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта. В связи с высоким содержанием хамазулена эфирное масло обладает выраженным противовоспалительным, антибактериальными, ранозаживляющим свойствами [1, 2].

Объектом исследования служила трава *A. jacutica*, собранная в фазу цветения в окрестностях с. Ширинга Еравнинского района Республики Бурятия в 2015-2020 гг.

Эфирные масла *A. jacutica* представляют собой жидкости темно-синего цвета. Выход составил 0,50-1,36% в пересчете на воздушно-сухое сырье. Методом газохромато-масс-спектрометрии определен компонентный состав. Всего обнаружено 59 соединений, преимущественно моно- и сесквитерпеноиды, причем содержание последних (92,64-97,02%) значительно выше, чем монотерпеноидов (2,95-7,06%). Анализ полученных данных за 2015-2020 гг. показал, что в составе эфирных масел нерил-2-метилбутаноат (3,40-10,22%), нерил-гексаноат (1,06-6,45%),  $\gamma$ -эвдесмол (25,39-47,11%) и хамазулен (23,56-47,77%) являются константными компонентами, среди которых доминируют  $\gamma$ -эвдесмол и хамазулен (содержание выше 40%).

На сегодняшний день все чаще применяют экологически безопасный метод извлечения БАВ – сверхкритическую флюидную экстракцию (СКФЭ-СО<sub>2</sub>). Нами изучен состав летучей фракции выделенного углекислотного экстракта из *A. jacutica*. В наибольшем количестве содержатся  $\gamma$ -эвдесмол, матрикарин и хризантеил 2-метилбутаноат. Методом ТСХ идентифицирован арглабин в углекислотном экстракте. Методом ВЭЖХ-УФ определено его количественное содержание, что составило 0,38±0,01%. Также проведен анализ количественного определения суммы сесквитерпеновых лактонов в пересчете на арглабин методом кислотно-основного титрования в траве *A. jacutica*. Содержание составило 1,09 ± 0,05%.

Разработан способ получения настойки из травы *A. jacutica*: степень измельчения сырья - 0,5 мм, экстрагент - этанол 50%, соотношение сырье:экстрагент - 1:5, продолжительность экстракции - 60 мин при постоянном встряхивании или настаиванием в течение 7 сут. Синергический эффект отдельных компонентов настойки *A. jacutica*, в том числе терпеновой природы, обуславливает антирадикальную активность. Методом ДФПГ-теста выявлено, что полученная настойка обладает выраженной антирадикальной активностью. IC<sub>50</sub> составил 2,0 мкл/мл.

*Работа выполнена в рамках программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук и при финансовой поддержке гранта БГУ 2021 г.*

### Литература

1. Ханина, М.А и др. *Химия растительного сырья*, **1999**, 3, 63-78.
2. Randalova, T. E. et al. *Czech Chem. Soc. Symp. Ser.*, **2015**, 13, 169-173.

## ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ АЦИЛИРОВАНИЯ ТЕТРААЦЕТИЛГЕКСААЗАИЗОВЮРЦИТАНА В ПРИСУТСТВИИ КОМПЛЕКСА ХЛОРИДА ФОСФОРА

В.А. Дэрк, Л.А. Бахолдина

*Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения  
Российской академии наук, ул. Социалистическая, д.1, г. Бийск, 659322, Россия, e-mail:  
[vladimir.derk.found@yandex.ru](mailto:vladimir.derk.found@yandex.ru)*

В настоящее время производные 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5.5.0.0<sup>5,9</sup>.0<sup>3,11</sup>]додекана (ТАИВ, тетраацетилгексаазаизовюрцитан) представляют интерес с точки зрения применения в медицине [1]. Ацилирование ТАИВ является способом функционализации с целью получения лекарственных кандидатов [2]. Вторичные аминогруппы ТАИВ реагируют преимущественно с сильными ацилирующими агентами. Хлорангидриды кислот являются самыми активными ацилирующими агентами, однако хлорангидриды некоторых соединений являются крайне нестабильными. Таким образом, поиск катализаторов, которые позволяют проводить ацилирование ТАИВ карбоновыми кислотами является актуальной задачей. Конденсирующие свойства в реакции N-ацилирования проявляют комплексы галогенидов фосфора с 4-диметиламинопиридином. Комплекс хлорида фосфора (V) получали по методике, описанной в работе [3].

Исследование реакции ацилирования проводили на примере уксусной и бензойной кислот на базе Бийского регионального центра коллективного пользования «Центр синтеза и исследований высокоэнергетических соединений и специальных материалов» СО РАН. Комплекс хлорида фосфора (V) с двумя молекулами 4-диметиламинопиридина проявляет каталитические свойства. При ацилировании уксусной кислотой образуется моно- и дипроизводные ТАИВ, в реакционной смеси остается также исходный ТАИВ. При ацилировании ТАИВ бензойной кислотой образуется преимущественно монопроизводное, при этом исходный ТАИВ полностью вступает в реакцию за 3 ч.

*Работа выполнена в рамках базового проекта №0308-2019-0016 «Разработка методов синтеза и технологий получения лекарственных веществ и материалов».*

### Литература

1. Лопатина К.А. и др. *Сибирский онкологический журнал*, **2020**, 19, 2, 76-81.
2. Kulagina D.A. et al. *Mendeleev Communications*, **2016**, 26, 2, 139-140.
3. Pipko S. E. et al. *Heteroatom Chemistry*, **2008**, 2, 171-177.

## ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНЫХ СВОЙСТВ НОВОЙ ГРУППЫ ПРОИЗВОДНЫХ (+)-КЕТОПИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСОВ ГРИППА

**Я.Л. Есаулкова<sup>1</sup>, В.В. Чернышов<sup>2</sup>, О.И. Яровая<sup>2</sup>, В.В. Зарубаев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, ул. Мира, д. 14, Санкт-Петербург, 197101, Россия, e-mail: IanaEsaulkova@gmail.com

<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Лавреньева 9

В современном мире разработка противовирусных препаратов становится особенно острой проблемой, стоящей перед научным сообществом. Вирус гриппа обладает высоким эпидемическим потенциалом благодаря высокой его изменчивости обусловленной сегментированной структурой его генома. Часто в качестве кандидатов на роль противовирусных соединений используют природные соединения и их производные. В данной работе были исследованы производные монотерпеноида камфоры, а именно азотсодержащие соединения на основе (+)-кетопиновой кислоты.

Целью данной работы являлся поиск соединений, обладающих противогриппозными свойствами в отношении двух штаммов вируса гриппа в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. В работе были использованы 83 соединения, синтезированных в Новосибирском институте органической химии, клеточная линия MDCK (клетки почки собаки Madin-Darby), вирусы гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и A/Anhui/1/2013 (H7N9) и белые беспородные мыши.

Основным методом, использованным для скрининга соединений, явился тест на определение цитопротективных свойств изучаемых соединений при помощи метилтетразолиевого красителя, приобретающего фиолетовую окраску в присутствии жизнеспособных клеток. Клетки заражались вирусом гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) в присутствии соединения, после чего фиксировалось, сохраняли ли они свою жизнеспособность. На основе полученных данных высчитывали 50% цитотоксическую концентрацию (– такую концентрацию исследуемого соединения, в присутствие которой 50% клеток погибают) и 50% ингибирующую концентрацию (– такую концентрацию исследуемого соединения, в присутствие которой репликативная активность вируса снижалась на 50%). Таким образом, в библиотеке химических соединений выявили 29 соединений-лидеров, не оказывающих пагубного воздействия на клетки и понижающих активность вируса в них.

Соединения-лидеры были протестированы в отношении цитопротективной активности в присутствии вируса гриппа A/Anhui/1/2013 (H7N9) аналогичным способом. Лучшие из соединений-лидеров были использованы в эксперименте *in vivo*, чтобы оценить наличие у соединений протективных свойств на организменном уровне, когда мышью, зараженных вирусом гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) подвергали воздействию соединения-лидера. Затем оценивали смертность мышью, динамику изменения их веса и титр вируса гриппа в их легких.

По результатам исследования можно сделать вывод, что данная группа соединений является перспективной для поиска противовирусных препаратов, и требуется дальнейшее исследование их биологической активности.

## СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ПАКЛИТАКСЕЛА НА ОСНОВЕ НОВЫХ БИОСОВМЕСТИМЫХ АМФИФИЛЬНЫХ БЛОК-СОПОЛИМЕРОВ

М.Л. Левит<sup>1</sup>, Н.Н. Зашихина<sup>1</sup>, А.Ю. Джужа<sup>1,2</sup>, Е.В. Катернюк<sup>1,2</sup>, А.И. Гостев<sup>3</sup>,  
Е.В. Сивцов<sup>3</sup>, Т.Б. Тенникова<sup>2</sup>, Е.Г. Коржикова-Влах<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Институт высокомолекулярных соединений РАН, Большой пр. В.О., д. 31, Санкт-Петербург, 199004, Россия  
nzashihina@bk.ru*

<sup>2</sup>*Санкт-Петербургский государственный университет, Университетский проспект, д. 26, Петергоф, Санкт-Петербург, 198504, Россия*

<sup>3</sup>*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет), Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013, Россия*

В данной работе методом контролируемой радикальной полимеризации с обратимой передачей цепи синтезирована серия амфифильных блок-сополимеров. В качестве гидрофильного блока выступали поли(виниламид янтарной кислоты) (ПВАЯК) или поли(2-деокси-N-метакриламидо-D-глюкоза) (ПМАГ), а в качестве гидрофобного блока – поли(О-холестерилметакрилат) (ПХМАК). Все полученные сополимеры были охарактеризованы на предмет подтверждения состава, определения молекулярной массы и дисперсности. Анализ проводился с использованием набора физико-химических методов, таких как эксклюзионная хроматография (ЭЖХ), <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопия и ИК-спектроскопия. Молекулярные массы сополимеров не превышали 20000, а дисперсность 1.5.

Полученные сополимеры обладали способностью к самоорганизации в водных средах с образованием упорядоченных структур различной морфологии. Анализ размеров полученных наночастиц оценивался методами динамического рассеяния света и просвечивающей электронной микроскопии. Размеры полученных полимерных частиц в сухом состоянии лежали в диапазоне от 10 до 50 нм, а в водной среде от 60 до 390 нм в зависимости от состава сополимера. Индекс полидисперсности полученных частиц не превышал 0.3.

Полученные полимерные частицы были протестированы на предмет цитотоксичности с использованием нескольких клеточных линий (BEAS-2B – эпителиальные клетки легких человека, НЕК 293 – клетки почек эмбриона человека и А549 – карцинома легкого человека). Все образцы были нетоксичны вплоть до концентрации 1 мг/мл в течение 24 ч и до концентрации 0.5 мг/мл в течение 72 ч (СТВ-тест). Методом проточной цитофлуориметрии с использованием макрофагов линии J774A.1 было установлено, что эффективность захвата макрофагами наночастиц на основе ПВАЯК-*b*-ПХМАК и ПМАГ-*b*-ПХМАК была ниже, чем для широко используемых систем на основе поли(молочной кислоты) и ее сополимера с ПЭГ.

Для наилучших образцов сополимеров проведено инкапсулирование цитостатической субстанции – паклитаксела. Показано, что после инкапсулирования в полимерные наночастицы лекарственная субстанция сохраняла биологическую активность на уровне близком к свободному цитостатику (клеточная линия А549). Отсутствие цитотоксичности у полученных полимерных частиц, их низкий захват макрофагами, стабильность в различных средах, а также эффективность действия инкапсулированных форм на их основе, определяют перспективность разработанных систем доставки паклитаксела для дальнейших испытаний *in vivo*.

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

## СИНТЕЗ АРИЛ-21,21,21-ТРИФТОРТЕВИНОЛОВ И УСТАНОВЛЕНИЕ АБСОЛЮТНОЙ КОНФИГУРАЦИИ ПРИ C(20)

М.В. Зеленцова, Е.К. Мельникова, И.В. Сандуленко

*Институт элементоорганических соединений им А.Н. Несмеянова РАН, ул. Вавилова  
д.28, Москва, 119334, Россия, e-mail: zelentsova.maria@gmail.com*

Тевинолы **1a** и орвинолы **1b** [1] относятся к важнейшим типам лигандов опиоидных рецепторов и являются основой ряда лекарственных средств. Их физиологическая активность зависит, помимо прочих структурных факторов, от абсолютной конфигурации при атоме углерода C(20) [2].

Известно, что введение атомов фтора в физиологически активные соединения изменяет профиль их физиологической активности и выраженность эффекта [3]. Поэтому большой интерес представляет получение фторсодержащих орвинолов и их предшественников – фторсодержащих тевинолов – для последующего изучения влияния атомов фтора на взаимосвязь структура-активность.

Исходя из единственного предшественника **2** [4] нами был получен ряд фторсодержащих арилзамещенных тевинолов **3-6** в виде смесей C(20)-эпимеров.

Сравнительный анализ  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектров реакционных смесей показал, что сигналы  $\text{CF}_3$ -группы эпимерных спиртов **3-6** имеют мало различающиеся химические сдвиги (около  $-68$  м. д. или около  $-73$  м. д.). Очень близкие значения химических сдвигов в разных соединениях свидетельствуют об одинаковом пространственном окружении  $\text{CF}_3$ -групп в них, что в случае эпимерных соединений указывает на одинаковую абсолютную конфигурацию соответствующего хирального центра. Для проверки этой гипотезы нами были выделены эпимеры спиртов **3-6**, у которых химические сдвиги  $\text{CF}_3$ -группы в  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектре находятся в области  $-68$  м. д. (выходы 28-40%) Рентгеноструктурный анализ этих эпимеров показал, что все они имеют S-конфигурацию при хиральном центре C(20). Известно также, что химические сдвиги сигналов  $\text{CF}_3$ -группы в  $^{19}\text{F}$  ЯМР спектрах эпимеров соединения **7** составляют  $-68.50$  м. д. для 20S-эпимера и  $-73.61$  м. д. для 20R-эпимера [4]. Соответственно, сигналы с химическими сдвигами около  $-73$  м. д., наблюдаемые в спектрах  $^{19}\text{F}$  ЯМР смесей эпимеров спиртов **3-6**, принадлежат минорным 20R-изомерам.

Таким образом, абсолютная конфигурация хирального центра при C(20) в арил-21,21,21-трифтортевинолах может быть установлена на основании величины химического сдвига  $\text{CF}_3$ -группы в их спектрах  $^{19}\text{F}$  ЯМР.

### Литература

1. Bentley K.W. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 3273-3280.
2. Hutchins C.W. et al. *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 773-777.
3. Purser S. et al. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 32, 320-330.
4. Sandulenko I.V. et al. *ChemistrySelect.*, **2016**, 5, 1004-1005.

## СИНТЕЗ И ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ОСПОВАКЦИНЫ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(ГАЛОГЕНФЕНИЛ)ИМИДАЗОЛА

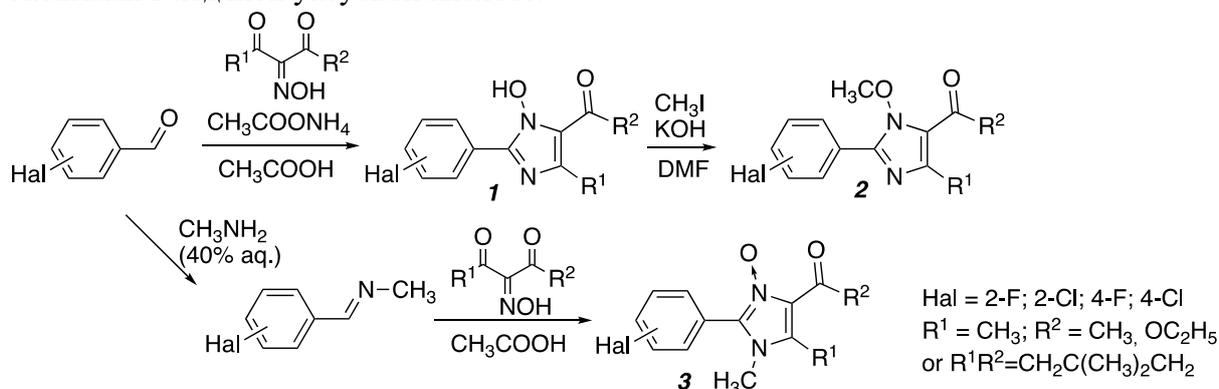
А.Г. Иванов<sup>1</sup>, Е.И. Басанова<sup>1</sup>, О.А. Серова<sup>2</sup>, Н.И. Бормотов<sup>2</sup>, Л.Н. Шишкина<sup>2</sup>,  
В.П. Перевалов<sup>1</sup>, П.А. Никитина<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская пл., д. 9, Москва, 125047, Россия e-mail: tonu-68@mail.ru, polinandrevna@miustr.ru

<sup>2</sup>Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», р.п. Кольцово, Новосибирская обл., 630559, Россия

<sup>3</sup>Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, ул. Вавилова, 28, Москва, 119991, Россия

В продолжение нашего поиска структур, обладающих противовирусной активностью в отношении ортопоксвирусов [1] был синтезирован ряд новых производных имидазола **1-3**, содержащих в положении 2 галогенфенильный фрагмент. 1-Гидроксиимидазолы **1** были получены конденсацией фтор- или хлорбензальдегидов с исходными оксимами и ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте. Метилирование **1** йодистым метилом в ДМФА в присутствии гидроксида калия приводит преимущественно к 1-метоксиимидазолам **2**. 3-Оксиды 1-метилимидазола **3** были получены конденсацией предварительно синтезированных оснований Шиффа с оксимами в ледяной уксусной кислоте.



Новые производные 2-(галогенфенил)имидазола были испытаны на наличие противовирусной активности в отношении вируса осповакцины на культуре клеток Vero. Производные 1-гидроксиимидазола **1**, содержащие в положение 2 2-галогенфенильный заместитель (R = 2-F; 2-Cl) в большинстве своём не цитотоксичны, но и не проявляют значимой вирусингибирующей активности. В ряду 2-(4-галогенфенил)имидазолов (R = 4-F; 4-Cl) 1-гидроксиимидазолы **1** проявляют более высокую ингибирующую активность, чем 1-метоксиимидазолы **2**, при этом цитотоксичность данных соединений, по-видимому, зависит от набора заместителей в положениях 4 и 5 имидазольного цикла. Для наиболее перспективного соединения в данном ряду (**1**, Hal = 4-Cl; R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) индекс селективности (SI) составляет 82,9.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

### Литература

1. Никитина, П.А. и др. *Изв. АН. Серия химическая*, **2019**, №3, 634-637.

## РАЗНОНАПРАВЛЕННОЕ ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АУРЕЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА ТРАНСКРИПЦИЮ ГЕНОВ

А.К. Исагулиева<sup>1,2</sup>, Н.В. Сошникова<sup>2</sup>, А.А. Штиль<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков  
имени Г.Ф. Гаузе, ул. Большая Пироговская 11с1, Москва, 119021, Россия,  
e-mail: kia2303@ya.ru

<sup>2</sup>ФГБУН Институт биологии гена РАН, ул. Вавилова 34/5, 119334, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБНУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н.Блохина, Каширское шоссе, 24, 115478, Москва, Россия

Антибиотики группы ауреоловой кислоты - оливомицин (**I**) и его полусинтетическое производное оливаמיד (N,N-диметиламиноэтилаид 1'-дез-(2,3-дигидрокси-N-бутироил)-1'-карбоксоливомицина А) (**II**) связываются с GC-богатыми областями ДНК. Хромофорная часть антибиотика располагается в малой бороздке и взаимодействует с аминогруппой гуанина, а олигосахаридные цепи образуют межмолекулярные связи с сахарофосфатным остовом, что дополнительно стабилизирует комплекс антибиотик-дуплекс. Для связывания **I** требуется не менее 4-х G/C-нуклеотидов; на константу связывания влияет состав и порядок таких GC-квартетов [1]. Антибиотики этого класса способны не только подавлять, но и активировать экспрессию генов [2,3], однако механизмы двойственности регуляции генной экспрессии неясны. Присутствие GC-богатых областей (CpG-островки) особенно характерно для регуляторных областей генов, в частности, промоторов. Для исследования влияния GC-квартетов в промоторе *c-Myc* – важной мишени **I** и **II** – на регуляцию этого онкогена нами сконструирован вектор, несущий люциферазный (Luc) репортер под минимальным промотором цитомегаловируса (CMVtr). На линии клеток НЕК293Т-CMVtr-Luc с конститутивной экспрессией указанного вектора и линии аденокарциномы кишки НСТ116 методами количественной RT-PCR и иммунопреципитации хроматина показано, что ингибирование транскрипции посредством **I** и **II** обусловлено связыванием соединений со всеми доступными GC-участками гена-репортера и остановкой РНК-полимеразы II. Поскольку различная направленность действия **I** и **II** может объясняться молекулярным контекстом, исследована зависимость ингибирования или активации отдельных генов при действии **I**. Эффекты на транскрипцию выявляются при действии субмикромольных концентраций **I** и **II**. Таким образом, производные ауреоловой кислоты оказывают разнонаправленное влияние на транскрипцию по всему геному, регулируя, в том числе, гены, важные для выживания и пролиферации опухолевых клеток.

### Литература

1. Beniaminov, A.D. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, **2020**, *21*, 5299.
2. Чеглаков, И.Б. и др. *ДАН*, **2010**, *435*, 554-556.
3. Sleiman, S. F., et al. *J. Neurosc.*, **2011**, *31*, 6858–6870.

## МЕТРИКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК К СТРЕСС-ФАКТОРУ НА ОСНОВЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ОМИКСОВ

**Е.М. Казакова<sup>1</sup>, Е.М. Соловьева<sup>2</sup>, М.В. Горшков<sup>1,2</sup>, И.А.Тарасова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Институтский переулок д.9, г. Долгопрудный, 141701, Россия,  
e-mail: kazakova.em@phystech.edu*

<sup>2</sup>*Институт энергетических проблем химической физики им В.Л.Тальрозе ФИЦ ХФ  
РАН, Ленинский проспект д.38 к.2, г. Москва, 119334, Россия*

Клеточные модели продолжают оставаться важнейшими инструментами биологов при разработке новых препаратов в области медицины и биотехнологии. Так, комплексная оценка чувствительности злокачественных клеток к абиотическому стрессу, например, при обработке химиопрепаратами, представляет собой основу подбора персонализированной терапии, способной повысить эффективность лечения пациентов. В этих целях целесообразно определять панель маркеров, которые комплементарно характеризуют свойства клеток *in vitro*: морфологические изменения, выживаемость, жизнеспособность, пролиферативные свойства и цитотоксичность.

С развитием ультрабыстрых способов панорамного протеомного анализа, имеющийся спектр биотестов целесообразно дополнить количественной характеристикой чувствительности клеток к стрессу по совокупности молекулярных признаков, которая учитывает число дифференциально регулированных белков (ДРБ) и значимость количественных изменений. Такая метрика должна количественно определять “амплитуду” молекулярного ответа по наблюдаемым продуктам биохимических реакций, избавив пользователя от технических особенностей отбора ДРБ. Для успешной разработки такой метрики в первую очередь необходимо решить ряд методических проблем протеомного анализа, связанных с замещением отсутствующих значений, нормировкой данных и отбором ДРБ.

В данной работе, на примере восьми клеточных моделей, отличающихся экспериментальным дизайном, был разработан и апробирован метод отбора ДРБ на основе анализа плотности распределения кратных изменений концентрации и статистической значимости, а также оптимизированы критерии и стратегия замещения отсутствующих значений в наборах протеомных данных. Показано, что предложенные методики работы с данными и отбора дифференциально регулированных признаков являются универсальными и могут быть применены для анализа данных в количественной протеомике.

## ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОГЕКСИЛФЕНОКСИФТАЛОЦИАНИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЛЮМИНОФОРЫ

К.Ю. Казарян, Т.В. Тихомирова, А.А. Ботнарь, А.С. Вашурин

*Ивановский государственный химико-технологический университет, просп.  
Шереметевский, д.7 Иваново, 153000 Россия, e-mail: kristina@kazaryan.su*

В настоящем сообщении приведены данные о синтезе и спектрально-люминесцентных свойствах металлокомплексов тетразамещенных фталоцианинов и их металлокомплексов с магнием и цинком.

Для синтеза фталоцианинов наиболее простым и эффективным способом является нитрильный. В связи с этим на первом этапе работы были получены 3-циклогексилфеноксид- (1) и 4-циклогексилфеноксидфталонитрилы (2). На следующем этапе работы взаимодействием синтезированных фталонитрилов (1-2) с ацетатами магния и цинка, или хлоридом алюминия при температуре 185-190°C в присутствии мочевины синтезировали соответствующие металлокомплексы (3-4) (схема 1).

### Схема 1

Изучены спектральные свойства синтезированных фталоцианинов в органических растворителях. Показано влияние природы металла, местоположение заместителя и растворителя на положение основной полосы. Обнаружено, что при переходе от комплексов магния к цинку происходит bathochromное смещение основной полосы поглощения.

Установлено, что местоположение заместителя в макрокольце оказывает значительное влияние на характер электронных спектров. Так, периферически замещенные комплексы магния и цинка в растворе хлороформа и толуола имеют полосу поглощения при 745 нм, свидетельствующую о присутствии в растворе J-агрегатов.

Флуоресцентное поведение синтезированных соединений изучалось в растворах хлороформа и тетрагидрофурана. Спектры поглощения и спектры возбуждения для неагрегированных растворов макроциклов схожи и имеют практически одинаковые максимумы поглощения, т.е. конфигурация макромолекул в процессе возбуждения не изменяется. Периферически замещенные металлокомплексы обладают более выраженными флуоресцентными свойствами по сравнению с периферически замещенными макроциклами.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №17-73-20017) с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ФГБОУ ВО «ИГХТУ».*

## БИСПИДИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ПЛАТФОРМА ДИЗАЙНА ЛЕКАРСТВ И КАТАЛИЗАТОРОВ

**М.А. Калинин<sup>1</sup>, А.В. Медведько<sup>1</sup>, С.З. Вацадзе<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, ул. Ленинские горы д.1, стр.3,  
Москва, 119234, Россия, e-mail: chem.kalinin@gmail.com

При создании лекарств и катализаторов применяется метод «скрининга». До сих пор нет четких правил для дизайна катализаторов или лекарственных средств, и каждый раз исследователи должны анализировать большие массивы данных, подбирая структурную формулу вещества и изучая изменение активности молекулы.

Биспидины хорошо подходят для анализа зависимости активности лекарства и/или катализатора от тех или иных изменений в молекуле. Так можно варьировать (рис.1) центры **red**, **green** и **blue** для получения уникальных фармакологических, каталитических и физических свойств. Например, при введении в центр **red** фенила растворимость полученного биспидина в воде понижается по сравнению с диметильным производным. Центры **green** и **blue** можно использовать для введения асимметрического атома углерода, получения хелатирующей функции или присоединения молекулы к линкеру для адресной доставки лекарства.

В докладе будет представлен синтетический путь модификации биспидинов, а также разобрано применение в медицине и катализе полученных соединений.

*Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант № 19-73-20090).*

## СИНТЕЗ И СВЯЗЬ СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ФАСКАПЛИЗИНА ПО ЦИКЛУ С

**А.В. Кантемиров<sup>1</sup>, Е.В. Кантемирова<sup>1</sup>, М.Е. Жидков<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Дальневосточный федеральный университет, п. Аякс, 10, о. Русский, г. Владивосток,  
690922, Россия, email t0ym45ter@gmail.com

Гетероциклическая система 12*H*-пиридо[1,2-*a*; 3,4-*b'*]дииндола является структурной основой нескольких морских алкалоидов. Красный пигмент фаскаплизин и его встречающиеся в природе аналоги были синтезированы несколькими группами, и на сегодняшний день было сообщено о более чем десяти синтезах, среди которых только один позволяет получать производные по циклу С в положении 7 [1].

Ранее нами был разработан способ синтеза замещенных по положению 6 фаскаплизинов на основе изатина и карбонильных соединений.

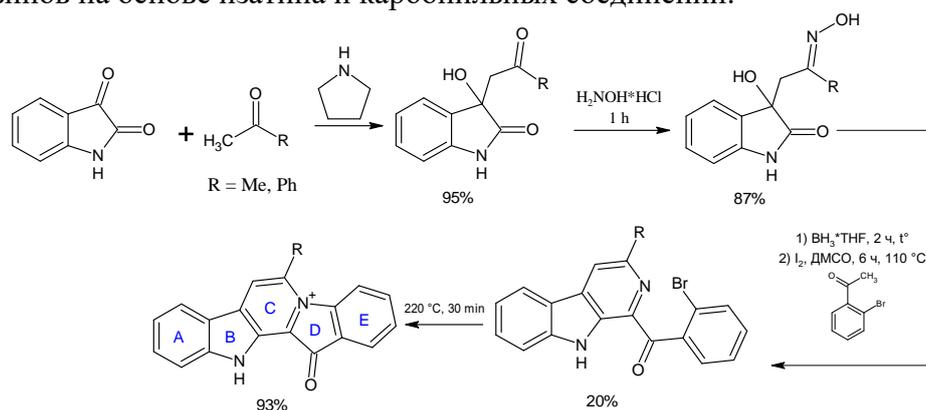


Рисунок 1 – Синтез замещенных фаскаплизинов по положению 6

Для полученных соединений были проведены испытания их биологической активности по отношению к нескольким линиям клеток рака простаты (PC-3, 22Rv1, DU145, LNCaP, VCaP), по результатам которым было показано, что 7-фенилфаскаплизин [1] проявляет наибольшую активность и является самым селективным. Любопытным представляется тот факт, что 6-метилфаскаплизин обладает лучшей селективностью в сравнении с 7-метилфаскаплизином.

	Фаскаплизин	7-фенилфаскаплизин	7-этилфаскаплизин	7-метилфаскаплизин	6-метилфаскаплизин
Среднее IC <sub>50</sub> по отношению к опухолевым клеткам	0.56	0.31	0.88	1.11	2.18
Среднее IC <sub>50</sub> по отношению к здоровым клеткам	0.58	0.43	0.76	0.91	2.68
Селективность	1.03	1.40	0.86	0.82	1.23

### Литература

1. Zhidkov, M. E. et al. *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 59, 708-711.

## ИНГИБИРОВАНИЕ ИЗОФОРМ КАРБОАНГИДРАЗ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗАТИН- И ИНДОЛИН-5-СУЛЬФОНАМИДОВ

**С.К. Крымов<sup>1</sup>, А.М. Щербаков<sup>2</sup>, К.Т. Супуран<sup>3</sup>, А.Е. Щекотихин<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1, Москва 119021, Россия, e-mail:

*krymov.s.k@gmail.com*

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Каширское шоссе, 24, Москва 115422, Россия

<sup>3</sup>Департамент NEUROFARBA, секция фармацевтических и нутрицевтических наук, Университет Флоренции, Флоренция, Италия

В организме человека обнаружено 15 различных изоформ карбоангидраз (КА), 12 из них имеют катион  $Zn^{2+}$  в активном сайте и катализируют реакции гидратации углекислого газа до гидрокарбоната и протона. IX и XII изоформы преимущественно экспрессируются в раковых клетках, а их ингибирование приводит к снижению кислотности опухолевой среды, замедляет рост и метастазирование опухоли *in vivo* [1]. Помимо этого, опубликованы данные об экспрессии I, II изоформ в клетках злокачественных гематологических и солидных новообразований [2,3].

Синтезированные производные изатин- **1** и индолин-5-сульфонамидов **2** были изучены в качестве антипролиферативных агентов и ингибиторов КА I, II, IX и XII (таблица 1). В качестве сравнения использовался известный селективный ингибитор КА IX на основе 1-аминоиндан-5-сульфонамида **3** [4].

**Таблица 1**

Соединение	Ki(nM)				IC <sub>50</sub> (μM)	
	hCA I	hCA II	hCA IX	hCA XII	MCF-7	K562
1	53.7	4.8	194.9	13.2	10.2	8,0
2	268.1	9.1	1330.2	41.3	18.4	Н.Т.
3	770	490	3.5	Н.Т.	>50	20.0

Соединения **1**, **2** обладают высоким сродством к II и XII изоформам, а также подавляют рост опухолевых клеток при низких микромолярных концентрациях, превосходя препарат сравнения **3**.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (№20-13-00402).*

### Литература

1. Supuran, C.T. et al. *Future Med. Chem.*, **2015**, 7, 1407–1414.
2. Leppilampi, M. et al. *Clin. Cancer Res.*, **2002**, 8, 2240–2245.
3. Bekku, S. et al. *Hepatogastroenterology*, **2000**, 47, 998–1001.
4. Thiry, A. et al. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 2743–2749.

## ПОИСК НОВЫХ АГОНИСТОВ FFAR1 СРЕДИ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ФЕНИЛПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

Д.А. Кузнецова, М.В. Хвостов, С.О. Куранов, О.А. Лузина, Т.Г. Толстикова,  
Н.Ф. Салахутдинов

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,  
просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:  
[kuznetsova@nioch.nsc.ru](mailto:kuznetsova@nioch.nsc.ru)

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является серьезной медико-социальной проблемой для здоровья человека, поскольку его темпы роста неуклонно возрастают. Для лечения СД2 применяются несколько классов гипогликемических препаратов, однако каждый из них имеет свои побочные эффекты, что ограничивает их клиническое применение [1]. В связи с этим необходимо улучшение лекарственной терапии СД2, в частности, за счет поиска новых гипогликемических средств. Особый интерес для разработки новых гипогликемических препаратов представляет рецептор свободных жирных кислот – 1 (FFAR1), активация которого стимулирует секрецию инсулина глюкозо-зависимым образом, предотвращая развитие гипогликемии [2]. За последние несколько лет было открыто множество агонистов FFAR1.

Ранее было показано, что соединение **1**, совмещающее в своей структуре фрагмент ФПК с фрагментом, полученным из камфоры, проявляет активность в тестах *in vitro* и обладает гипогликемическим эффектом в тесте *in vivo* на мышах [3].

В данной работе мы исследовали гипогликемические свойства новых структурных аналогов соединения **1**, в которых варьировался терпеновый фрагмент.

Для выявления среди вновь синтезированных веществ соединений с гипогликемической активностью был использован оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) на мышах, с помощью которого было обнаружено, что соединение **2**, также содержащее борнильный фрагмент, дозозависимо снижает уровень глюкозы в крови мышей после перорального введения в дозах 10 и 30 мг/кг. Далее соединения **1** и **2** исследовали на животной модели СД2 (мыши линии C57Bl/6<sup>Ay</sup>) в дозе 30 мг/кг в течение 2-х недель. По окончании эксперимента был обнаружен достоверный гипогликемический эффект соединения **2**. При проведении биохимического исследования крови и гистологического исследования печени животных было выявлено, что введение **1** способствует снижению общего холестерина и липопротеидов высокой плотности, а также приводит к разрешению жировой дистрофии печени, которая является типичной для этой линии животных.

Таким образом, был обнаружен новый структурный аналог **1**, обладающий гипогликемическим действием – соединение **2**, а у самого соединения **1** была обнаружена способность восстанавливать нормальную функцию печени и нормализовать липидный обмен у животных с метаболическим синдромом.

### Литература

1. Joseph M. Pappachan, et al. *Molecular Aspects of Medicine*, **2019**, 66, 3-12.
2. Hara T. *Handbook of Experimental Pharmacology*, **2017**, 236, 1-16.
3. Sergey O. Kuranov, et al. *Bioorganic Chemistry*, **2020**, 99, 103830.

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ФЕНХИЛАМИДОВ

**С.О. Куранов<sup>1</sup>, А.С. Соколова<sup>1</sup>, Н.И. Бормотов<sup>2</sup>, Л.Н. Шишкина<sup>2</sup>,  
Н.Ф. Салахутдинов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:

[skuranov@nioch.nsc.ru](mailto:skuranov@nioch.nsc.ru)

<sup>2</sup>ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора

Инфекционные заболевания представляют собой одну из основных проблем здравоохранения и, как следствие, приносят большой ущерб для национальной экономики и мировой экономики в целом.

Производные терпеноидов являются эффективной платформой для синтеза противовирусных препаратов [1].

Исходя из коммерчески доступного (-)-фенхона **1** были синтезированы экзо- и эндофенхиламины **2**, при реакции которых с различными ароматическими, гетероароматическими и алифатическими карбоновыми кислотами были получены целевые фенхиламиды **3,4**.

Синтезированные соединения **3,4** были исследованы на противовирусную активность в отношении вируса осповакцины и других представителей ортопоксвирусов.

Выявлено соединение-лидер, которое проявило активность в микромолярной концентрации ( $IC_{50} = 2.49 \mu M$ ) и продемонстрировало низкую токсичность ( $SI > 123$ ).

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда  
Фундаментальных исследований (N 20-33-70067).*

### Литература

1. Яровая, О.И., Салахутдинов, Н.Ф. *Успехи химии*, **2021**, 90, 488-510.

## ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ПОЛИ(АДФ-РИБОЗО)ПОЛИМЕРАЗ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

**Т.А. Кургина, Р.О. Анарбаев, М.М. Кутузов, К.А. Белоусова, О.И. Лаврик**

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.8, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:  
t.a.kugina@gmail.com*

Поли(АДФ-рибозо)полимераза 1 (PARP1) – один из ферментов, регулирующий активность системы репарации ДНК. PARP1 связывается с повреждением ДНК, например, односторонним разрывом, и каталитически активируется. ДНК при этом выступает в роли кофактора. При этом фермент катализирует синтез поли(АДФ-рибозы), используя в качестве субстрата NAD<sup>+</sup> и осуществляя таким образом посттрансляционную модификацию различных белков, в том числе самого себя. Принято считать, что отрицательно заряженный полимер поли(АДФ-рибозы) приводит к диссоциации PARP1 с ДНК за счёт электростатического отталкивания.

Данный фермент рассматривается как перспективная мишень для создания противораковых препаратов [1]. В настоящее время, четыре препарата-ингибитора PARP1/PARP2 одобрены FDA для терапии злокачественных опухолей. Однако при применении ингибиторов PARP1 может возникать устойчивость раковых опухолей к терапии. Эта проблема требует не только разработки новых препаратов-ингибиторов, но и фундаментальных исследований PARP1 и его взаимодействия с другими белками.

Ранее мы разработали тест-систему для определения активности PARP1 в реальном времени [2]. Для исследования активности PARP1 использовался метод флуоресцентной спектроскопии. В качестве ДНК-субстрата использовался короткий ДНК-дуплекс, несущий повреждение, и флуорофор карбоксифлуоресцеин на 3' конце одной из цепей дуплекса. С помощью флуоресцентной метки мы детектируем активность PARP1 в реальном времени, поскольку она позволяет следить за анизотропией флуоресценции. Уровень анизотропии отражает размер комплекса, образующегося при связывании ДНК с белком, а также позволяет отслеживать диссоциацию этого комплекса при поли(АДФрибозил)ировании. Данный метод может использоваться для скрининга ингибиторов PARP1 и определения констант IC50 [3]. Мы модифицировали эту тест-систему для наблюдения активности PARP1 на нуклеосомах *in vitro*. Нуклеосома представляет собой ДНК-белковый комплекс, состоящий из ДНК длиной 147 п.н., «намотанной» на гистоновый октамер. Этот подход может позволить провести скрининг ингибиторов PARP1 в условиях, приближенных к структуре хроматина. Предложенным методом мы изучили взаимодействие PARP1 с интактной нуклеосомой и нуклеосомой с поврежденной ДНК, а также действие некоторых ингибиторов PARP1 на модельной ДНК.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-44-543001.*

### Литература

1. Spiegel, J.O. et al. *DNA Repair (Amst)*, **2021**, 03-125.
2. Kurgina, T.A. et al. *Anal Biochem.*, **2018**, 91-97.
3. Nilov, D. et al. *Int J Mol Sci.* **2020**.

## СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ БЕНЗО[1,3]ОКСАЗИНОВ НА ОСНОВЕ МОНОТЕРПЕНОИДА (-)- ИЗОПУЛЕГОЛА

**Н.С. Ли-Жуланов, А.В. Павлова, Д.В. Корчагина, Ю.В. Гатилов, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов**

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: [lizhulanov@mail.ru](mailto:lizhulanov@mail.ru)*

Оксазины, гетероциклические соединения, содержащие один атом азота и один атом кислорода в шестичленном цикле, являются объектом повышенного интереса специалистов по медицинской химии в последние десятилетия [1]. Это особенно явно проявляется в отношении производных 1,3-оксазина из-за широкого профиля проявляемой ими биологической активности, например, противоопухолевой, антибактериальной, противогрибковой и др.

Мы обнаружили что с помощью реакции Риттера между монотерпеноидом (-)-изопулеголом и набором алифатических и ароматических нитрилов в присутствии концентрированной серной кислоты можно получать хиральные производные 1,3-оксазинов с выходами 35-80 %. В тоже время мы показали, что проведение реакции между (-)-изопулеголом и бензилцианидом **1** в присутствии трифторметансульфо кислоты  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  позволяет повысить выход целевого продукта **2** с 40 % в присутствии  $\text{H}_2\text{SO}_4$  до 60 %.

Поиск новых анальгетиков с высокой активностью и низкой токсичностью является важной задачей современной медицинской химии. Известно, что некоторые гетероциклические соединения, полученные из (-)-изопулегола, обладают анальгетической активностью [2]. В нашей работе мы обнаружили, что производное 1,3-оксазина **2** проявляет анальгетическую активность в тестах *in vivo* в дозе 10 мг/кг, значительно увеличивая время нахождения животного на горячей пластинке до появления болевых ощущений, и не уступает по эффективности препарату сравнения диклофенаку натрия взятому в той же дозе.

Литература

1. D.S. Zinad et al., *Chem. Biol. Drug Des.* **2020**, 95, 16.
2. E. Nazimova et al., *Med. Chem. Res.* **2016**, 25(7), 1369-1383.

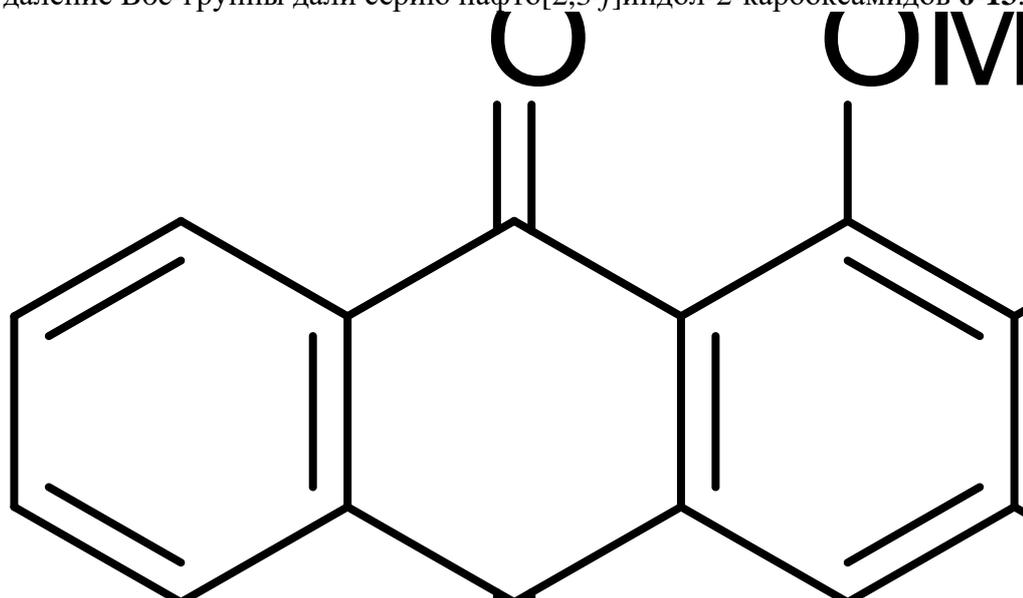
## СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ НАФТО[2,3-*F*]ИНДОЛ-2-КАРБОКСАМИДОВ

**В.А. Литвинова, А.С. Тихомиров, Л.Г. Деженкова, А.Е. Щекотихин**

НИИНА им. Г.Ф. Гаузе, ул. Большая Пироговская, д.11, Москва, 119021, Россия,  
e-mail: [va.litvinova@list.ru](mailto:va.litvinova@list.ru)

Гетероциклические производные антрацен-9,10-диона (гетероаренантрахиноны) перспективны для поиска и разработки новых противоопухолевых лекарств [1,2]. Нафто[2,3-*f*]индол-3-карбоксамиды эффективно подавляют рост опухолевых клеток, ингибируя топоизомеразу 1 [2], а некоторые соединения этого ряда проявили терапевтический эффект *in vivo* на модели лимфолейкоза Р388 мыши. Одним из направлений дальнейшей модификации стало изменение положения амидной группы с 3 на 2, что позволит расширить знания о закономерностях между биологическими свойствами и строением нафтоиндолов.

Для получения амидов на основе нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоновой кислоты была разработана схема аннелирования гетероцикла, включающая стадии окислительного расщепления енамина **1**, последующего взаимодействия альдегида **2** с илидом фосфора, восстановления нитрогруппы с  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  и внутримолекулярной циклизации под действием ТВАФ. Щелочной гидролиз и расщепление метоксигрупп, а также конденсация кислоты с Вос-защищенными циклическими диаминами в присутствии РувОР и удаление Вос-группы дали серию нафто[2,3-*f*]индол-2-карбоксамидов **6-13**.



Предварительные данные о цитотоксической активности (величины  $\text{IC}_{50} = 1.2$  до  $9.0$  мкМ, МТТ-тест, клетки карциномы легкого человека А-549) амидов **6-13** показывают, что их противоопухолевый потенциал сопоставим с индол-3-карбоксамидами.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ для молодых ученых (МК-222.2021.1.3).

### Литература

1. Shchekotikhin, A.E. et al. *Pharmaceuticals* **2020**, *13*(5), 81
2. Tikhomirov, A.S. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, *199*, 112294.

## ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ КЛЕТОЧНОЙ БИОЛОГИИ В ПОИСКЕ НОВЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЕЙ В ТЕРАПИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

**А.В. Литовченко<sup>1</sup>, Е.Д. Бажанова<sup>1</sup>, Ю.М. Забродская<sup>2,3</sup>, Д.А. Ситовская<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, 194223, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: [anastasiya\\_litovchenkos@list.ru](mailto:anastasiya_litovchenkos@list.ru)*

<sup>2</sup>*Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. Проф. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова, 191014, Санкт-Петербург, Россия,*

<sup>3</sup>*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия*

Эпилепсия является одним из наиболее часто встречающихся неврологических заболеваний, основным методом лечения которого является фармакотерапия антиэпилептическими препаратами (АЭП). Для терапии эпилепсии существует более 25 АЭП, основными механизмами действия которых являются влияние на систему торможения мозга. Зачастую эпилепсия может не поддаваться медикаментозному лечению, и в связи с развитием рефрактерности возникает острая необходимость в создании новых эффективных лекарственных АЭП с иными механизмами действия. Цель настоящей работы – выявление возможной терапевтической мишени в эпилептическом очаге у пациентов с фармакорезистентной височной эпилепсией для модулирования гипервозбудимости.

Материалом для исследования послужили участки коры и подлежащего белого вещества головного мозга в зоне эпилептического очага от 26 пациентов с височной фармакорезистентной эпилепсией. Материал контрольной группы был получен от 12 пациентов, умерших или прооперированных в связи с черепно-мозговой травмой без эпилепсии. Проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование и иммуноблоттинг (Western blotting).

В эпилептическом очаге височной доли головного мозга был отмечен рост уровня проапоптотических белков TNF- $\alpha$  и caspase-3. При этом наблюдалось повышенное содержание NRF2, что говорит об имеющемся оксидативном стрессе, а увеличение содержания активных форм NF- $\kappa$ B свидетельствует об ответе на этот стресс. При ИГХ во всех случаях у больных с ФРЭ была обнаружена положительная ядерная экспрессия caspase-3 не только в нейронах, но и в глиальных клетках коры и белого вещества головного мозга. Положительная реакция на GFAP в комплексе с высоким содержанием белка Vim свидетельствует о наличии глиоза в эпилептическом очаге с развитием глио-мезодермальных рубцов. В белом веществе наблюдается расширение периваскулярного пространства, экспрессия VEGF клетками эндотелия может говорить о нарушении проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ).

Таким образом, в поисках новых молекулярных мишеней для создания эффективной терапии фармакорезистентной эпилепсии может иметь большое значение подавление влияния нейротоксических цитокинов, проникающих через ГЭБ и вызывающих воспалительный ответ резидентных иммунных клеток головного мозга. Снижение уровня глиоза может привести к появлению новой противоэпилептической терапии

*Работа выполнена при поддержке РФФИ № 20-015-00127 А.*

### Литература

1. Skaper, S.D., et al. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **2018**, *12*, p.72.
2. Пискунов, А.К. *Нейрохимия*, **2010**, *27*, 63–73.
3. Olson, J.K., et al. *The Journal of Immunology*, **2004**, *173*, 3916–3924.

## ДИЗАЙН И СИНТЕЗ МИШЕНЬ ОРИЕНТИРОВАННЫХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ ДОСТАВКИ РАДИОНУКЛИДОВ К ФОЛАТНЫМ РЕЦЕПТОРАМ

**А.Р. Мавлянбердиев<sup>1,2</sup>, А.В. Колотаев<sup>2,3</sup>, Д.С. Хачатрян<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева, Миусская  
площадь, 9, Москва, 125047, Россия

<sup>2</sup>НИЦ «Курчатовский институт» – ИРЕА, Богородский вал, 3 Москва, 107076, Россия,  
e-mail: [arturmikma@gmail.com](mailto:arturmikma@gmail.com)

<sup>3</sup>НИЦ «Курчатовский институт», пл. Академика Курчатова, 1, Москва, 123182,  
Россия

Большинство исследований демонстрируют перспективность использования направленной терапии при онкологических, воспалительных и аутоиммунных заболеваниях, где присутствует фолатный рецептор [1]. С целью увеличения эффективности радионуклидной терапии проводятся исследования по получению модифицированных хелатами аналогов фолиевой кислоты, способных образовывать высокопрочные комплексы с радиоактивными металлами.

Исследования фолатных рецепторов привели к разработке перспективных лекарственных препаратов и радиофармпрепаратов для визуализации и диагностики опухолей [2].

В ходе нашей работы предложен метод получения низкомолекулярных конъюгатов для доставки радионуклидов к фолатным рецепторам, включающий промежуточную стадию активации карбоксильной группы. В структуру конечных соединений входит фолиевая кислота или метотрексат в качестве вектора, этилендиаминовый линкер и хелатирующий фрагмент – ДОТА или ДТРА. Предлагаемая методика также будет применима в создании конструкций с другими линкерами, что позволит оптимизировать их в сторону увеличения биологической активности.

---

### Литература

1. Müller, C., et al. *Frontiers in oncology*, **2013**, 3, 1-10.
2. Didion, C. A., et al. *BMC cancer*, **2020**, 20, 1-9.

## «ДИЗАЙН И СОЗДАНИЕ ТАРГЕТНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ С *IN VIVO* ГЕНЕРАТОРАМИ АЛЬФА-ЭМИТТЕРОВ»

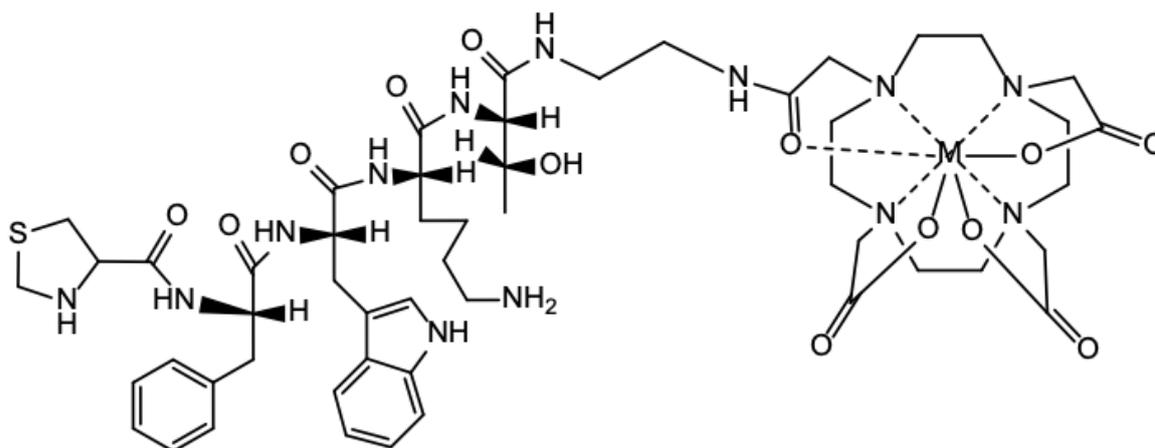
**Е.Р. Малютина<sup>1,2</sup>, А.В. Колотаев<sup>2,3</sup>, Д.С. Хачатрян<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева, Миусская площадь, 9, Москва, 125047, Россия

<sup>2</sup>НИЦ «Курчатовский институт» – ИРЕА, Богородский вал, 3 Москва, 107076, Россия,  
e-mail: [malutina.liza@yandex.ru](mailto:malutina.liza@yandex.ru)

<sup>3</sup>НИЦ «Курчатовский институт», пл. Академика Курчатова, 1, Москва, 123182, Россия

В настоящее время актуальной задачей является поиск коротких пептидов-аналогов гормона соматостатина (SST) для использования их в качестве векторной молекулы для таргетной доставки радиофармпрепарата (РФП) непосредственно к опухолевой клетке за счет гиперэкспрессии на ней рецепторов SST [1]. Так же актуальной идеей является использование в РФП  $\alpha$ -излучающих радионуклидов. За счет оптимальной передачи линейной энергии (ЛПЭ) и короткого диапазона поражающего действия в ткани (всего в несколько диаметров клеток),  $\alpha$ -эмиттер дает возможность применять его в качестве более селективного агента с меньшим агрессивным действием для здоровых клеток [2]. Нами была разработана конструкция РФП, в структуру которой входит: аналог гормона соматостатина как вектор, этилендиамин в качестве линкера, хелатор – DOTA (1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота) и радионуклид, излучающий  $\alpha$ -частицы.



M =  $\alpha$ -эмиттер

### Литература

1. Garashchenko V. L., et al. *Physics of Atomic Nuclei*, **2018**, *10*, 1515-1525.
2. Eychenne R., et al. *Molecules*, **2020**, *25*(17), 4012.

## СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА, КАМФЕЦИНА, НА ОСНОВЕ МОНО И БИЦИКЛИЧЕСКИХ КЕТОНОВ

С.Ф. Мамедова, В.Н. Нуриев, С.З. Вацадзе

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический  
факультет, Москва, Россия  
e-mail: [mamedova.s.f.96@gmail.com](mailto:mamedova.s.f.96@gmail.com)

Респираторные вирусы, например вирусы гриппа, являются причиной сезонных эпидемий, которые несут огромные человеческие потери и экономические расходы. В следствии накопления мутаций появляется острая необходимость ежегодного обновления состава вакцин и других лекарственных препаратов [1]. Природные бициклические монотерпеноиды, можно использовать в качестве исходных молекул для разработки противовирусных препаратов. Камфора сама по себе не обладает антивирусной активностью, тогда как модификация камфорного фрагмента позволила получить ряд соединений, проявляющих противовирусную активность, среди которых камфецин показал наилучшие результаты [2][3].

**Рис.** Структурные подтипы исследуемых соединений, аналогов камфецина. **R = H, Me<sub>3</sub>Si; PG** – защитные группы (на базе этиленгликоля и 2-аминоэтанола), **FG** – функциональные группы; **R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, Me**.

Мы предложили и разработали удобные и доступные способы получения, как структурно близких, так и дополнительно функционализированных аналогов камфецина с целью дальнейшего исследования их противовирусных свойств.

### Литература

1. A. Osterhaus, R. Fouchier, and G. Rimmelzwaan, "Towards universal influenza vaccines?," *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, **2011**, 366(1579), 2766–2773
2. A. S. Sokolova *et al.*, "Camphor-based symmetric diimines as inhibitors of influenza virus reproduction," *Bioorganic Med. Chem.*, **2014**, 22(7), 2141–2148
3. A. S. Sokolova *et al.*, "Discovery of a new class of antiviral compounds: Camphor imine derivatives," *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 105, 263–273

## РАЗРАБОТКА СПОСОБА СИНТЕЗА D,L- ДИОКСИФЕНИЛАЛАНИНА

Г.С. Мартьянов<sup>1,2</sup>, М.А. Барабанов<sup>1</sup>, А.В. Пестов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>УрО РАН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского,  
ул. Софьи Ковалевской, д. 22, Екатеринбург, 620137, Россия,

<sup>2</sup>Уральский федеральный университет имени первого Президента России  
Б. Н. Ельцина, ул. Мира, д. 28, Екатеринбург, 620078, Россия,

E-mail: [181limsy@mail.ru](mailto:181limsy@mail.ru)

L-Диоксифенилаланин **1** является естественным предшественником дофамина в организме позвоночных. Поэтому он применяется в качестве препарата для лечения паркинсонизма, и, в частности, болезни Паркинсона, причиной которых является пониженное содержание дофамина в нервной системе [1].

# МДО

Целью данной работы является разработка способа синтеза рацемического ДОФА.

На первой стадии используется классический метод синтеза азлактонов [2], в соответствии с которым ванилин **2a** или вератровый альдегид **2b** конденсируют с гиппуровой кислотой с образованием азлактонов **3a,b** (89% и 82% соответственно).

На следующей стадии азлактоны гидролизуют в щелочных условиях, что дает соответствующую замещенную коричную кислоту, которую далее подвергают восстановлению амальгамой натрия с образованием моно- или диметилированных O-производных N-бензоилДОФА (Выход 77% для **4b**, соединение **4a** не выделялось).

На третьей стадии защитные группы удаляют кипячением в бромистоводородной кислоте, что дает бромгидрат ДОФА с количественным выходом, который при необходимости можно превратить в цвиттер-ионную форму действием гидрокарбоната натрия (62%).

Существенными преимуществами разработанного способа синтеза являются: простота осуществления, небольшое количество стадий и доступность исходных реагентов.

### Литература

1. Ehringer, H. and Hornykiewicz, O. *Klin. Wochenschr.*, **1960**, 38, 1236–9.
2. Herbst, R.M., Shemin D. *Org. Synth. Coll.* **1943**, 2, 1-3.

## ПРОЛЕКАРСТВА ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ: ВИЧ И ГЕРПЕСВИРУСЫ

**А.А. Маслова<sup>1</sup>, А.Л. Хандажинская<sup>1</sup>, Е.С. Матюгина<sup>1</sup>, К. Ванпуль<sup>2</sup>,  
Л. Марголис<sup>2</sup>, С.Н. Кочетков<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Институт молекулярной биологии РАН им. В.А. Энгельгардта РАН, ул. Вавилова д32,  
г. Москва, 119991, Россия, e-mail: [maslova\\_anna94@mail.ru](mailto:maslova_anna94@mail.ru)*

<sup>2</sup>*Национальный институт детского здоровья и развития человека им. Юнис Кеннеди-  
Шрайвер, Национальные институты здоровья, Бетесда, Мэриленд 20892, США*

У большинства ВИЧ-инфицированных наблюдается коинфекция цитомегаловируса (ЦМВ) или вируса простого герпеса 2 типа (ВПГ-2). Присутствие в организме ЦМВ или ВПГ-2 часто ускоряет наступление острой фазы ВИЧ и СПИДа. Мы представляем дизайн и синтез нового типа пролекарств двойного действия против ВИЧ и вирусов герпеса. Первая группа соединений – это конъюгаты 2',3'-дидезокси-3'-азидотимидина (АЗТ), нуклеозидного ингибитора (НИ) биосинтеза ДНК, катализируемого обратной транскриптазой ВИЧ (ОТ ВИЧ), и 1-[ω-(4-бромфеноксил)алкил] производных урацила, являющихся ненуклеозидными ингибиторами (НИИ) ЦМВ. АЗТ – первый утвержденный для терапии ВИЧ-инфекции НИОТ ВИЧ, до сих пор активно применяемый в терапии. Недостатки АЗТ, в частности токсичность и появление устойчивых штаммов вируса, вызваны существенными перепадами концентрации АЗТ в крови пациентов после перорального приема. НИИ ЦМВ довольно гидрофобны. Создание новых пролекарств поможет улучшить как фармакокинетические параметры АЗТ, так и биодоступность НИИ ЦМВ. Синтезированные соединения показали способность подавлять репликацию ВИЧ в культурах клеток МТ-4 и репликацию ЦМВ в культурах клеток WS1, также было установлено, что все полученные соединения нетоксичны. Соединение-лидер продемонстрировало способность эффективно подавлять репликацию ВИЧ и ЦМВ в лимфоидной ткани человека при двойном инфицировании. Вторая группа пролекарств представляет собой конъюгаты НИОТ ВИЧ с ацикловиром. Исследования на культуре клеток HEL показали наличие противовирусной активности соединений в отношении ВПГ-2, а на клетках линии SEM была определена активность против ВИЧ. Все синтезированные соединения показали способность высвобождать под действием клеточных ферментов компоненты, обладающие высокой противовирусной активностью.

## ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ СЫВОРОТКИ КРОВИ МЫШЕЙ В МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ

**Ю.В. Мешкова, О.В. Саломатина, И.И. Попадюк, И.В. Сорокина, Т.Г. Толстикова**

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:  
[meshkova\\_29@mail.ru](mailto:meshkova_29@mail.ru)*

Желчные кислоты (ЖК) рассматриваются в медицинской химии как перспективные синтетические платформы для создания лигандов ядерных факторов, регулирующих широкий спектр метаболических процессов в печени, в том числе синтез холестерина и липопротеинов. В НИОХ СО РАН на основе хенодезоксихолевой (CDCA) и урсодезоксихолевой (UDCA) кислот синтезированы производные с различными заместителями: производные CDCA – PIA-13, PIA-40, PIA-31; производные UDCA – PIA-14, PIA-37. Целью данной работы явилось исследование влияния данных производных на метаболический профиль сыворотки крови мышечей в модели токсической дислипидемии, индуцированной альфа-нафтилизотиоционатом (АНИТ).

Эксперимент проводили на беспородных мышках-самках. Изучаемые агенты вводили мышам за час до воспроизведения модели энтерально в дозе 50 мг/кг и 20 мг/кг. В качестве референсного препарата использовали тиоктовую кислоту в аналогичных дозах. Через час после введения исследуемых соединений вводили внутривентриально АНИТ в дозе 200 мг/кг. Через сутки животных забивали, отделяли сыворотку и определяли в ней биохимические показатели.

Из литературных данных известно, что введение АНИТ вызывает нарушение липидного обмена и усиливает перекисное окисление липидов [1,2].

На фоне данной модели показано, что производные PIA-40 и PIA-37 при энтеральном введении в дозе 50 мг/кг достоверно снижают уровень малонового альдегида относительно контрольной группы в 1,2 и 1,5 раз соответственно, при этом не уступая референсному препарату (снижение МДА в 1,4 раза), что свидетельствует о наличии антиоксидантных свойств у данных соединений. Также установлено, что UDCA, все ее производные и соединение PIA-31 достоверно относительно контроля снижают концентрацию в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в 1,4-1,8 раз. Тиоктовая кислота, в свою очередь, достоверно не снижает уровень ЛПНП. Данный эффект демонстрирует наличие гиполлипидемических свойств у исследуемых производных. Обнаруженные эффекты имеют дозозависимый характер: при понижении дозы до 20 мг/кг производные ЖК не оказывают антиоксидантного и гиполлипидемического действия в условиях данной модели.

*Работа выполнена в рамках ГЗ-1 АААА-А21-12/011490у015-1.*

### Литература

1. Jiannan Qiu et al. *Journal of Ethnopharmacology*, **2021**, 268, 1-13.
2. Клишевич М.С. и др. *Патофизиология*, **2008**, 130, 39-45.

## НОВЫЕ РОССИЙСКИЕ ИЗДЕЛИЯ ДЛЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СЕПСИСА И КУПИРОВАНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА

**А.С. Морозов, И.В. Бессонов**

*АО Эфферон, ул. Нобеля, д. 7, г. Москва, тер. Сколково инновационного центра,  
121205, Россия, e-mail: morozovas84@gmail.com*

Сепсис является тяжелым осложнением инфекционных заболеваний с высокой летальностью, доходящей до 40 %. Развитие сепсиса начинается с распространения компонентов бактериальных (реже грибковых) клеток в кровяное русло, что провоцирует избыточный иммунный ответ. Одними из триггеров развития сепсиса выступают эндотоксины грамотрицательных бактерий (липополисахариды, ЛПС). Целым рядом клинических исследований была показана эффективность экстракорпоральной ЛПС-селективной и неселективной терапии сепсиса, однако в клинической практике до недавнего времени не были доступны гемосорбционные колонки, одновременно удаляющих избыток цитокинов и молекулы ЛПС. Другой группой состояний, при которых экстракорпоральные методы показали эффективность – это «цитокиновый шторм», он развивается как избыточная иммунная реакция на различные патогены. В частности, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), являющийся основной причиной летальных исходов при COVID-19 развивается по такому механизму. В этом случае высокую эффективность показала «неселективная» гемосорбция избытка цитокинов.

На первом этапе нами был разработан гемосорбент на основе сверхсшитого полистирола. Была показана эффективность удаления малых органических молекул, а также, малых и средних белковых молекул (12-62 кДа) из водных растворов, при этом не наблюдалось значимой адсорбции альбумина (66 кДа). На основе данного полимера мы разработали второй гемосорбент с привитым на поверхность синтетическим лигандом для удаления бактериальных ЛПС. Данный гемосорбент также способен эффективно удалять относительно гидрофобные малые органические молекулы и цитокины. В экспериментах *in vitro* было показано снижение концентрации эндотоксина в растворе 0,9% хлорида натрия в 18,5 раз за 2 часа перфузии по сравнению с исходным значением и в 10 раз после 1 часа перфузии цельной бычьей крови. Перфузия через гемосорбент эритроцитарной взвеси и свежеприготовленной донорской крови не выявила появления и роста цитолитических маркеров, напротив, отмечено двукратное снижение концентрации исходно присутствовавшего свободного гемоглобина, снижение уровня значимых цитокинов (IL-8, IL-10,  $\beta_2$ -микроглобулин и др.) и малых молекул (билирубин, креатинин и др.) в 1,5-4 раза.

На втором этапе мы провели исследования *in vivo* на модели сепсиса у свиней (20 млн ЕЭ ЛПС *E.coli* O55:B5, в/в). Было показано, что данная процедура стабилизирует состояние животных или даже предотвращает развитие септического шока при раннем начале терапии.

В результате нами были разработаны и зарегистрированы в России два медицинских изделия для экстракорпоральной терапии (РУ РЗН 2019/8886 от 09.09.2019): одно для удаления избытка цитокинов (Эфферон-ЦТ), другое – для одновременного удаления как цитокинов, так и ЛПС (Эфферон-ЛПС). Сейчас проводится серия клинических исследований для расширения круга заболеваний, при которых данная терапия может иметь успех.

## ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА ФОТОПЕРЕКЛЮЧАЕМОГО БЛОКАТОРА $K_v$ КАНАЛОВ VENAQ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЕГО ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВ *IN VITRO*

**А.Н. Ноев<sup>1,2</sup>, А.В. Кармалина<sup>1</sup>, А.Д. Плютинская<sup>2</sup>, А.Ю. Бугров<sup>1</sup>, А.А. Пиляев<sup>1</sup>,  
Г. Корнев<sup>1</sup>, Н.Б. Морозова<sup>2</sup>, А.А. Панкратов<sup>2</sup>, М.А. Грин<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, МИРЭА-Российский технологический университет, Проспект Вернадского, д.86, Москва, 119571, Россия  
e-mail: aleksej-noev@yandex.ru

<sup>2</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2-й Боткинский пр., д.3, Москва, 125284, Россия

Одним из перспективных направлений противоопухолевой химиотерапии является ингибирование опухоль-ассоциированных потенциал-зависимых калиевых каналов ( $K_v$ ) [1]. Несмотря на повышенную экспрессию данных каналов в опухолевых клетках, их блокада может привести к побочным эффектам из-за присутствия каналов и в здоровых клетках организма. Возможным путём решения проблемы неселективности действия может использование подходов фотофармакологии, предоставляющей возможность пространственно-временного контроля над биологической активностью препарата. Ранее группой под руководством D. Trauner был описан фотоизомеризуемый блокатор  $K_v$  каналов VENAQ, биологическая активность которого может регулироваться с помощью света определённых длин волн [2].

В данной работе был осуществлён полный синтез VENAQ из анилина по альтернативной стратегии получения конечного соединения без использования хлорангидрида бетаина. Затем была исследована противоопухолевая активность фотопереключаемого блокатора  $K_v$  каналов. Было установлено, что данное соединение обладает микромолярной ИК<sub>50</sub> на опухолевых линиях клеток карциномы (BT-474) и аденокарциномы (MCF-7) молочной железы человека при инкубировании в течение 24 часов (Рис. 1).

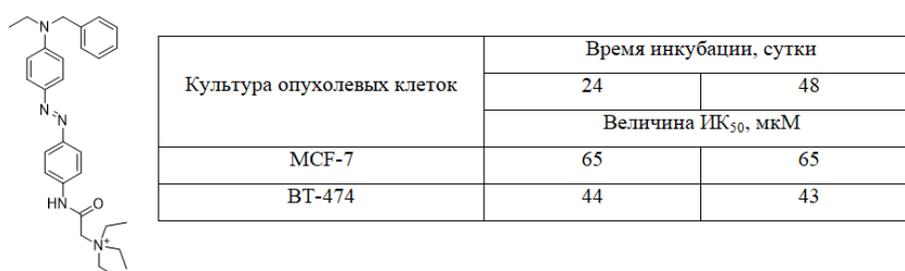


Рис. 1. – Структура VENAQ и результаты исследования противоопухолевой активности *in vitro*.

Увеличение времени инкубации до 48 часов не приводило к повышению цитотоксической активности исследуемого соединения. Полученные результаты позволяют рассматривать VENAQ в качестве потенциального противоопухолевого агента.

### Литература

1. Huang, Xi et al. *J. Cell Biol.*, **2014**, 206(2), 151-162.
2. Mourou, A. et al. *ACS Chem. Neurosci.*, **2011**, 2(9), 536-543

## СИНТЕЗ ПЯТИЧЛЕННЫХ S,N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ БИЦИКЛИЧЕСКИЙ ПРИРОДНЫЙ ФРАГМЕНТ

**В.В. Орешко, К.С. Ковалева, О.И. Яровая, Н.Ф. Салахутдинов**

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:  
vladoreshko@nioch.nsc.ru*

Использование природных соединений в качестве стартовых молекул при разработке новых фармакологически значимых агентов является актуальным направлением в современной медицинской химии. Примером таких структур могут служить терпены и терпеноиды, обладающие широким спектром биологической активности. Стартовым объектом в нашей работе является бициклический каркасный терпеноид камфора. Сейчас синтез доступных противовирусных средств особенно актуален, поэтому задачей данного исследования является поиск новых противовирусных агентов на основе камфоры. Исходя из того, что при объединении двух фармакофорных групп активность получившегося соединения может многократно возрасти, была поставлена задача синтезировать соединения, включающие в структуру камфорный остов и гетероциклические структурные блоки, а также изучить их противовирусные свойства. В ходе работы из камфоры были получен гидразон **1**, который далее был введен в реакции с алифатическими и ароматическими изоцианатами, в результате чего был получен набор тиосемикарбазонов **2**. Затем тиосемикарбазоны **2** были введены в реакции циклизации с этилбромацетатом, что позволило выделить ряд гетероциклических производных, содержащих 2-иминотиазолидин-4-оновый цикл, замещенный по N3 положению **3**. Также были получены соединения, включающие в себя камфорный структурный блок и 2,3-дигидротиазоловый фрагмент. Для этого были проведены реакции полученных ранее тиосемикарбазонов и замещенных ацетофенонов. Были получены 2,3-дегидротиазолы **4** с различными заместителями в C3 положении гетероциклического ядра. Синтезированные соединения являются перспективными противовирусными агентами.

Все выделенные соединения были охарактеризованы полным набором физико-химических и спектральных данных.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 20-04-60038.*

## СТИМУЛ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

**О.М. Осипова<sup>1</sup>, Т.Б. Тенникова<sup>1</sup>, Е.Г. Коржикова-Влах<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Санкт-Петербургский государственный университет, Университетский проспект,  
д. 26, Петергоф, Санкт-Петербург, 198504, Россия  
e-mail: olga.m.osipova@gmail.com*

<sup>2</sup>*Институт высокомолекулярных соединений РАН, Большой пр. В.О., д. 31, Санкт-Петербург, 199004, Россия*

Создание безопасных систем внутриклеточной доставки лекарств представляет собой одно из перспективных и востребованных направлений современной биомедицины. Основными проблемами эффективной доставки терапевтических препаратов являются нестабильность молекул в физиологических условиях и быстрое снижение концентрации после введения [1]. Одним из путей решения может стать создание наноразмерных систем на основе полимеров для транспортировки и пролонгированного высвобождения препаратов.

Для эффективной и безопасной доставки лекарственных веществ внутрь клетки создаваемые носители должны удовлетворять ряду требований: (1) быть стабильны в кровотоке, (2) эффективно проникать внутрь клетки, (3) обеспечивать последующий выход из ранних эндосом в цитоплазму, (4) контролируемо высвобождать лекарственное вещество в нужном месте, (5) деградировать до нетоксичных продуктов [1, 2, 3].

Настоящая работа посвящена созданию наночастиц на основе амфифильных стимул-чувствительных сополимеров аминокислот. Сополимеры аминокислот были синтезированы с использованием метода полимеризации с раскрытием цикла N-карбоксиянгидридов производных  $\alpha$ -аминокислот. Полученные сополимеры содержали как положительно заряженные, так гидрофобные аминокислоты, необходимые для эффективного проникновения системы доставки внутрь клетки, а также гистидин, обеспечивающий pH-чувствительность системы и быстрое высвобождение из эндосом. Для стабилизации полученных частиц в кровотоке проводилась дополнительная модификация сополимеров цистеином с последующим формированием дисульфидных связей. Все системы доставки были тщательно охарактеризованы на предмет их физико-химических характеристик, морфологии и стабильности в различных средах. Биологические эксперименты включали исследование трансфекции и цитотоксичности образцов на нескольких клеточных линиях (ARPE, SIRC и MDA-MB231), а также исследование эффективности внутриклеточной доставки мiРНК с целью нокаута гена, ответственного за экспрессию GFP-белка.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №20-33-90181.*

### Литература

1. George, A. et al. *Int. J. Pharm.*, **2019**, 244–264.
2. Asghari, F. et al. *Nanomed. Biotech.*, **2017**, 45, 185–192.
3. Zhang, P. et al. *Top Curr Chem.*, **2017**, 375(2), 26-45.

## **ВЛИЯНИЕ КУКУРБИТ[7]УРИЛА НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ**

**Е.А. Пашкина<sup>1</sup>, А.А. Актанова<sup>1</sup>, Е.А. Коваленко<sup>2</sup>, В.А. Козлов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии, ул. Ядринцевская, д.14, Новосибирск, 630099, Россия, e-mail: niiki01@online.nsc.su*

<sup>2</sup>*Институт неорганической химии имени А.В.Николаева СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.3, г. Новосибирск, 630090, Россия*

В настоящее время получают широкое распространение различные системы доставки лекарственных средств, в том числе применяются и наноразмерные молекулярные контейнеры кукурбитурилы. Системы доставки лекарств предполагается применять для достижения определенных преимуществ, а именно, с целью контроля клиренса, защиты препарата от биodeградации, адресной доставки к определенным органам, тканям или клеткам, снижения токсичности, повышения растворимости и т.д. Однако перед применением различных материалов, используемых при создании систем доставки лекарств, требуется их всестороннее тщательное изучение, в том числе и исследование биологической безопасности.

Нами была проведена оценка действия кукурбит[7]урилы на показатели общего анализа крови у лабораторных животных. В работе были использованы мыши-гибриды F1 (СВА×С57В1/6) в возрасте 2 мес, содержащиеся в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на группы по 5 мышей, которым интраперитонеально трехкратно в течение недели проводили инъекции. Первой группе вводили 0,25 мл 4М раствора кукурбит[7]урилы в фосфатно-солевом буфере, второй – 0,25 мл фосфатно – солевого буфера. Забор крови проводился через сутки после очередной инъекции. Оценивались показатели клеточного состава крови, а именно количество лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, а также уровень гемоглобина, средняя концентрация гемоглобина в эритроците и гематокрит.

При оценке влияния кукурбит[7]урилы на клеточный состав крови после трехкратного введения в течение недели внутрибрюшинно лабораторным животным статистически значимых изменений обнаружено не было, однако наблюдались тенденции по увеличению объемной дисперсии эритроцитов после второго введения и по снижению числа лейкоцитов после третьего введения. Изменений в количестве тромбоцитов, эритроцитов, а также в ряде других показателей, таких, как гематокрит или уровень гемоглобина, не было выявлено.

Следовательно, кукурбит[7]урил в исследуемой концентрации не влияет на показатели тромбоцитов и уровень гемоглобина у лабораторных животных, однако может приводить к снижению количества лейкоцитов в периферической крови.

*Выполнено при финансовой поддержке Российского Научного Фонда в рамках научного проекта РНФ №19-15-00192.*

## ПРОИЗВОДНЫЕ (1R, 2R, 6S)-3-МЕТИЛ-6-(ПРОП-1-ЕН-2-ИЛ)ЦИКЛОГЕКС-3-ЕН-1,2-ДИОЛА В КАЧЕСТВЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ С ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**А.В. Подтуркина, О.В. Ардашов, А.В. Павлова, Т.Г. Толстикова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов**

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: [podturkinaa14@gmail.com](mailto:podturkinaa14@gmail.com)*

Болезнь Паркинсона является прогрессивным нейродегенеративным заболеванием, которое характеризуется такими симптомами как тремор, брадикинезия, ригидность и постулярная неустойчивость. На сегодняшний день леводопа, которая является основным лекарственным средством для купирования симптомов Болезни Паркинсона, имеет серьезные побочные эффекты [1]. Поэтому разработка новых лекарств для эффективного лечения является актуальной задачей.

Ранее в Новосибирском институте органической химии было найдено, что монотерпиноид (1R, 2R, 6S)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол (**1**) проявил перспективную противопаркинсоническую активность [2]. Также были получены S-, N- и C-производные соединения (**1**), модифицированные по аллильному положению 10, некоторые из них проявили хорошую противопаркинсоническую активность, особенно вещества с пропилтио и бутильным заместителями [3].

В данной работе были проведены различные модификаций соединения (**1**) по аллильным положениям 6, 10 и одновременно по 6 и 10 различными нуклеофильными заместителями, в том числе введение триазольного гетероцикла с различными заместителями с помощью реакции азид-алкинового циклоприсоединения, изучена их противопаркинсоническая активность.

*Авторы благодарны Министерству науки и высшего образования за финансовую поддержку (грант N 075-15-2020-777).*

### Литература

1. Kakkar, A.K. et al. *Eur. J. Pharmacol.*, **2015**, 750, 74–81.
2. Ardashov, O.V. et al. *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, 3866–3874.
3. Ardashov, O.V et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 1082-1087.

## ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ ХАЛКОНОВ

А.Д. Осипова<sup>1</sup>, М.А. Половинкина<sup>2</sup>, В.П. Осипова<sup>2</sup>,  
Н.Т. Берберова<sup>1</sup>, А.В. Великородов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Астраханский государственный технический университет, ул. Татищева, д.16, г.  
Астрахань, 414056, Россия

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр ЮНЦ РАН, просп. Чехова, д.41, г. Ростов-на-  
Дону, 344006, Россия, e-mail: polovinkina.ast@gmail.com

<sup>3</sup>Астраханский государственный университет, ул. Татищева, д.20, г. Астрахань,  
414056, Россия

В настоящее время природные халконы хорошо изучены и широко применяются в качестве терапевтических препаратов, в том числе благодаря своему антиоксидантному действию. Известно, что моно- и полигидроксипроизводные халконов проявляют высокую ингибирующую активность за счёт способности выступать в качестве ловушек активных форм кислорода [1,2]. Введение биомиметических редокс-активных групп в халконовый каркас способствует созданию молекул с более высокой терапевтической активностью, чем исходные фармакофоры [3]. В качестве потенциальных антиоксидантов в работе исследованы новые гидроксипроизводные халконов **1-3**. С использованием ДФПГ-, CUPRAC- и FRAP-тестов спектрофотометрически оценена их восстановительная активность.

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
ДФПГ, %	12.65 ± 0.04	неактивно	42.53 ± 0.10
TEAC <sub>CUPRAC</sub>	0.57 ± 0.03	0.30 ± 0.01	0.90 ± 0.04
TEAC <sub>FRAP</sub>	0.3 ± 0.01	0.48 ± 0.04	1.02 ± 0.09

В реакции со стабильным 1,1-дифенилпикрилгидразильным радикалом (ДФПГ-тест) соединения **1-3** не проявляют высокую антирадикальную активность, несмотря на наличие систем переноса атомов водорода (НАТ-механизм). Наибольшая активность отмечена у халкона **3**, что объясняется наличием пространственно-затруднённого фенольного фрагмента, увеличивающего стабильность образующегося радикала. Восстановительная активность халконов **1-3** изучена с помощью CUPRAC и FRAP-тестов, основанных на способности соединений выступать в качестве доноров электронов. Результаты, рассчитанные в эквивалентах стандарта – тролокса (TEAC<sub>FRAP</sub>=1 и TEAC<sub>CUPRAC</sub>=1), свидетельствуют также о большей активности соединения **3** в реакциях восстановления ионов Cu<sup>2+</sup> и Fe<sup>3+</sup>, значения TEAC которого сравнимы с тролоксом (TEAC<sub>FRAP</sub>=1.02±0.09 и TEAC<sub>CUPRAC</sub>=0.90±0.04). На основании полученных данных можно заключить, что суммарно наибольшим антиоксидантным потенциалом обладает производное халкона **3**, что объясняется возможностью образования стабильного ароксильного радикала.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-03-00006.

### Литература

1. Wang, J. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **2019**, 9 (2), 335-350.
2. Teixeira, J. *J Med Chem*, **2017**, 60, 7084-7098.
3. Rani, A. *Expert Opin. Drug Discov.*, **2019**, 14(3), 249-288.

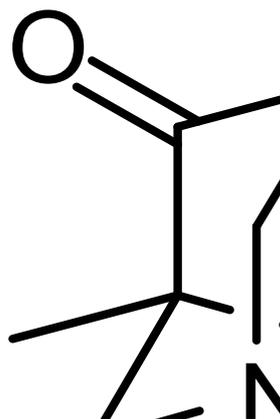
## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ ДИЗААДАМАНТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ МОНОТЕРПЕНОВЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ, НА ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ

**К.Ю. Пономарев<sup>1</sup>, А.А. Котлярова<sup>2</sup>, Е.А. Морозова<sup>1</sup>, Е.В. Суслов<sup>1</sup>, А.В. Павлова<sup>1</sup>,  
Т.Г. Толстикова<sup>1</sup>, К.П. Волчо<sup>1</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Российская Федерация, 630090. г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9, benzol@nioch.nsc.ru

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Российская Федерация, 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д.2, niikel@niikel.ru  
ponomarev@nioch.nsc.ru

В настоящее время увеличение физической работоспособности является актуальной задачей, не только в области экстремальных состояний, для целей спортивной и военной медицины, но и в фармакологии здорового человека. Нами синтезирован ряд монотерпеновых производных 5,7-диметил-1,3-диазаадамантана для последующего изучения их влияния на физическую выносливость мышей.



Исследования проводили в нескольких животных моделях: предельное плавание с грузом 7% от массы тела, бег на тредбане «до отказа» после однократного внутрижелудочного введения в дозе 10 мг/кг. В тесте предельного плавания установлено что соединения **1**, **2** и **3** оказывают стимулирующее действие на выносливость мышей, которое превышает эффект препарата сравнения бромантана в 1.7-2.4 раза.

В тесте бега на тредбане «до отказа» установлено, что соединения **2** и **4** достоверно увеличивают дистанцию бега на 42-46%.

*Работа выполнена при поддержке гранта № 18-03-00437.*

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОВ МИКРОСЭМПЛИНГА В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ НА ЖИВОТНЫХ

**А.Д. Рогачев<sup>1,2</sup>, О.И. Яровая<sup>1,2</sup>, А.В. Ластовка<sup>1,2</sup>, А.А. Охина<sup>1,2</sup>,  
А.Г. Покровский<sup>2</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Лаврентьева, д. 9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: rogachev@nioch.nsc.ru  
<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, д. 1, Новосибирск, 630090, Россия

Важным этапом разработки новых биологически активных соединений является изучение их фармакокинетики. Данные исследования проводятся на животных, чаще всего крысах и/или мышах, которым вводится исследуемый агент. Для изучения ADME свойств у животных отбираются образцы крови или плазмы, в которых определяется концентрация исследуемого вещества.

Общепринятой практикой ранее было использование большого числа животных для экспериментов такого рода. Это было связано с тем, что для количественного определения вещества, как правило, требовалось отобрать достаточно большой объем крови (0.5-1 мл). С развитием аналитического оборудования, в первую очередь, масс-спектрометрического, стало возможным определение концентраций ксенобиотиков в образцах крови или плазмы крови объемом 10-50 мкл. Такой объем крови можно отобрать от мелких грызунов без угрозы их жизнедеятельности, что существенно удешевляет и ускоряет проведение эксперимента, а также повышает точность полученных данных.

В нашей работе приводятся данные по использованию метода сухого пятна крови для исследования фармакокинетики противовирусного агента камфецина (**1**) [1], использования метода адсорбционной экстракции модифицированным целлюлозным носителем для определения анальгетика (2*R*,4*aR*,7*R*,8*aR*)-4,7-диметил-2-(тиофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ола (**2**) [2], а также использования метода адсорбционной волнометрии для анализа адамантансодержащего производного дегидроабиетиламида (**3**), являющегося синергистом противоопухолевого лекарства темозоломида.

### Литература

1. Rogachev, A. D. et al. *J. Chromatogr. B.*, **2016**, 1036, 136-141.
2. Lastovka, A. V. et al. *J. Chromatogr. B.*, **2019**, 1132, 121813.

## СРАВНЕНИЕ РАСЧЕТНЫХ МЕТОДОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА МОЛЕКУЛЯРНЫХ КРИСТАЛЛОВ

Д.А. Рычков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, ул. Кутателадзе, д.18,  
Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: rychkov.dennis@gmail.com

<sup>2</sup>Новосибирский Государственный Университет ул. Пирогова д.2, г. Новосибирск,  
630090, Россия.

Расчетные методы активно применяются при исследовании полиморфизма молекулярных кристаллов [1]. Это крайне важно для определения термодинамической и структурной стабильности фаз, а также для определения причин и механизмов фазовых переходов в нормальных и экстремальных условиях. Новые фазы молекулярных кристаллов и их переходы зачастую определяют ряд важных физико-химических свойств, таких как кинетика растворения, биодоступность и стабильность при хранении [2]. Одним из популярных приемов получения новых фаз и исследования природы взаимодействий в молекулярных кристаллах является использование высоких давлений или низких и высоких температур. Тем не менее, на сегодняшний день нет однозначно определенной схемы исследования молекулярных кристаллов при давлении [3].

В данной работе проведено сравнение методов молекулярной механики и методов теории функционала плотности при исследовании фазовой стабильности и отдельных межмолекулярных взаимодействий в кристаллах органических веществ [4]. В качестве объекта исследования выбраны полиморфные модификации толазамида – производного сульфонилмочевины, который является пероральным препаратом, снижающим уровень глюкозы в крови, и используется для лечения людей с диабетом 2 типа. Экспериментально обнаружено три полиморфные модификации толазамида, две из которых удастся воспроизводимо получать [5,6]. Именно эти две формы были выбраны для исследования расчетными методами при высоких давлениях.

В работе показано, что такие исследования можно проводить любым из предложенных методов, если сравнение отдельных взаимодействий проводится внутри данного метода. Сравнение результатов, полученных различными методами на данной системе, не является релевантным, так как различие по энергиям между методами значительно превышает изменение энергий внутри метода как функции от изменения давления.

### Литература

1. Mazurek A.H., et.al., *Pharmaceutics*. **2020**, 12(5), 415.
2. Bernstein J. *Polymorphism in Molecular Crystals*. New York: Oxford University Press, **2002**, 14(1), 410.
3. Rychkov D.A. *Crystals*. **2020**, 10(2), 81.
4. Fedorov A.Y., Rychkov D.A. *J. Struct. Chem.* **2020**, 61(9), 1356–1366.
5. Fedorov A.Y., et. al., *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2019**, 75(5), 598–608.
6. Fedorov A.Y.et.al., *CrystEngComm*. **2017**, 19(16), 2243–2252.

## ИЗУЧЕНИЕ ДОЗОЗАВИСИМЫХ ЭФФЕКТОВ НОВОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО АГЕНТА КАМФЕЦИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕЧЕНИ КРЫС

О.П. Сальникова<sup>1</sup>, А.В. Фатьянова<sup>1</sup>, О.И. Яровая<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Новосибирский государственный университет, ул.Пирогова,2, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: OllSall-752@yandex.ru

<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: ooo@nioch.nsc.ru

Камфецин – 1,7,7-триметилбицикло (2.2.1) гептан-2-илиден-аминоэтанол [1] является одним из перспективных противовирусных агентов, нацеленных на борьбу с вирусами гриппа человека А и В [2], ежегодно поражающими по данным ВОЗ до 10% населения с летальным исходом до 290 000-650 000 человек [3]. Механизм действия нового противовирусного агента заключается в ингибировании активности вирусного гемагглютинина [4], а значит, снижении активности вируса на стадии заражения клетки-хозяина. Известно, что камфецин метаболизируется в печени с образованием трех основных метаболитов: глюкуронида, иминокислоты и сульфата камфецина, которые вместе с основным веществом, накапливаются в мозге, легких, печени и почках млекопитающих и выводятся с мочой [5]. Однако эффекты, оказываемые на эти системы новым противовирусным агентом, до конца еще не изучены.

Работа выполнена на половозрелых крысах линии WAG с соблюдением принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Введение агентов осуществляли внутрижелудочно, один раз в день в течение 5 суток четырем группам: камфецин – 25 мг/кг, камфецин – 50 мг/кг, римантадин – 100 мг/кг, контроль – NaCl 0,9%. Для оценки функционального состояния печени проведено определение содержания глюкозы, АЛТ, АСТ и ГГТ в плазме крови с использованием биохимических методов.

Выявлено, что введение нового противовирусного агента камфецина в дозировках 25 и 50 мг/кг в течение 5 суток приводит к изменению углеводного баланса, что выражается в появлении гипергликемии, а также повышает активность АЛТ в плазме крови. Однако по сравнению с римантадином камфецин оказывает более гомеостатичное влияние на активность печеночных трансаминаз (АСТ, ГГТ), что делает его более предпочтительным противовирусным агентом.

### Литература

1. Патент РФ № 2530554.
2. Zarubaev V. V. et al. Antiviral research. **2015**. 120, 126-133.
3. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (accessed January 25, 2019).
4. Sokolova A. S. et al. European journal of medicinal chemistry. **2015**. 105, 263-273.
5. Rogachev A. D. et al //Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. **2018**. 161, 383-392.

## ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ *ARTEMISIA ANNUA L.*

**С.Б. Сембаева, С. Ирбаева, Г.Ж. Байсалова**

*Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, ул. Кажымукана 11, г. Нур-Султан, 010000, Республика Казахстан, e-mail: [sayazhan.sembaeva@gmail.com](mailto:sayazhan.sembaeva@gmail.com)*

Однолетняя полынь (*Artemisia annua L.*) обладает рядом лекарственных свойств с достаточно широким спектром действия. Стоит отметить, что целебная трава применяется как в народной, так и в традиционной медицине. *Artemisia annua L.* обладает такими свойствами как заживление ран, ожогов, экземы, гнойных и других повреждений кожи, повышение иммунитета, улучшение аппетита и нормализация работы желудочно-кишечного тракта [1].

Все это благодаря тому, что *Artemisia annua L.* обладает богатым химическим составом, чем обусловлены ее лечебные свойства. В состав эфирного масла однолетней полыни входит монотерпены и сесквитерпены, основными компонентами которых являются кетон артемизии, 1,8-цинеол и камфора. Также известно, что эфирное масло, полученного из этого растения обладает сильной антимикробной активностью [2].

Нами изучен жирнокислотный состав надземной части однолетней полыни методом газовой хроматографии [3].

Исходя из проведенного нами испытания были получены следующие результаты: насыщенные жирные кислоты составляют 38,0%, мононенасыщенные жирные кислоты - 7,045%, полиненасыщенные жирные кислоты – 54,953%. Из них преобладает эйкозапентаеновая кислота (35,88%) и лигноцериновая кислота (18,85%). Самое наименьшее количество процентного содержания жирных кислот показала олеиновая кислота – 0,030% и каприновая кислота – 0,108%.

### Литература

1. <https://sadvnikam.ru/413496a-polyin-odnoletnyaya-foto-opisanie-gde-rastet-primenenie-v-medsine>
2. Risaliti, L. et al. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **2020**, 59, 101849.
3. ГОСТ 30418-96. Масла растительные. Метод определения жирнокислотного состава. Извлечено из: <https://internet-law.ru/gosts/gost/9156/>

## БИОКОМПОЗИТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ЛОКАЛЬНО ВЫДЕЛЯЮЩИЕ НЕСКОЛЬКО ЛЕКАРСТВ, ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Т.С. Серегина<sup>1,2</sup>, Е.А. Филимонова<sup>1</sup>, Е.В. Ивановская<sup>1</sup>, И.С. Колесникова<sup>1</sup>,  
А.Р. Сатаева<sup>1</sup>, В.В. Зайцев<sup>2</sup>, В.А. Дятлов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева, Москва,  
Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова», Москва, Россия

<sup>3</sup>Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова  
МИРЭА — Российского технологического университета, Москва, Россия  
E-mail: tatiana.seregina.2016@yandex.ru

В последние годы активное развитие регенеративной медицины способствует появлению широкого спектра биологических протезов, используемых в различных областях. К примеру, в области травматологии и ортопедии активно используются различные биокомпозиционные материалы, содержащие в своем составе антибиотики широкого спектра действия, способные элиминировать из такого композита в течение какого-то времени, создавая локальный лечебный фон в месте септических дефектов кости. Однако, известно, что такие материалы не всегда могут обеспечить достаточную концентрацию лекарственных веществ необходимую для купирования инфекции, помимо этого они еще обладают рядом недостатков, которые снижают их эффективность, тем самым затрудняя их использование. [1] Главным недостатком является развитие устойчивых форм бактериальной инфекции на фоне длительного выделения малых доз антибиотика в кровоток. Значительно более перспективным является подход к защите бактериальной инфекции, основанной на локальном выделении антибиотиков из гелевого покрытия протеза под действием ферментов бактерий. В этом случае, выделение антибиотиков происходит только при бактериальной атаке и непосредственно в месте ее возникновения. При это локальная концентрация в десятки раз превышает бактерицидную. Указанный подход реализован с использованием полисахаридных гелей на основе декстрана, гидроксиэтилкрахмала и гиалуроновой кислоты, содержащих ковалентно связанные аминсахаридные антибиотики – амикацин и гентамицин. [2] Вторым источником контролируемого выделения лекарств в биокомпозитном материале являются полицианоакрилатные наночастицы, содержащие лекарства, применение которых необходимо на стадии ранозаживления и замещения биоразлагаемого протеза собственной костной тканью. Использование нескольких систем контролируемого выделения лекарств позволяет существенно улучшить приживаемость протеза и его замещения костной тканью. При этом использован принцип бимодального выделения лекарств, заключающегося в том, что каждый из лекарственных препаратов выделяется в нужный момент времени и имеет фармакокинетику.

### Литература

1. Winkler H., Haiden P. Allograft bone as Antibiotic Carrier. *Jornal of Bone and Infection*. **2017**; 2(1), 52-62.
2. Dyatlov V.A., Seregina T.S., Luss A.L., Zaitsev V.V., Artyukhov A.A., Shtilman M.A., Chumakova A.S., Kushnerev K.S., Tsatsakis A., Mezhuev Y. Immobilization of amikacin on dextran: biocomposite materials that release an antibiotic in the presence of bacterial dextranase. **2021**; 70(6), 837-844.

## ПРОИЗВОДНЫЕ (-)-БОРНЕОЛА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА

**А.С. Соколова<sup>1</sup>, О.И. Яровая<sup>1</sup>, А.А. Штро<sup>2</sup>, А.В. Галочкина<sup>2</sup>,  
Н.Ф. Салахутдинов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп. Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: asokolova@nioch.nsc.ru

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, ул. проф. Попова 15/17, г. Санкт-Петербург, 197376, Россия

Респираторно-синцициальный вирус (РС-вирус, Paramyxoviridae) является распространенной причиной сезонных вспышек острых респираторных заболеваний среди широких слоев населения, вызывая ежегодные эпидемии в холодное время года. РС-вирусная инфекция особенно опасна для пациентов в возрасте младше 2 лет и пожилых людей. Для этих возрастных категорий характерно развитие тяжелых бронхолитов и пневмоний, вплоть до летального исхода. На территории Российской Федерации не зарегистрировано ни одного средства для проведения этиотропной терапии РС-вирусных инфекций.

Ранее нами обнаружен класс противовирусных агентов широкого спектра действия, включающий 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый остов, линкер со сложноэфирной группой и насыщенный гетероциклический фрагмент [1]. Указанный класс соединений проявил активность в отношении вирусов гриппа, филовирусов и ортопоксивирусов. В рамках данной работы была исследована противовирусная активность в отношении респираторно-синцициального вируса типа А (штамм А2) сложных эфиров (-)-борнеола, общая формула, которых представлена на рисунке 1. Синтез осуществлен по методике описанной ранее [1].

### Рисунок 1.

Согласно полученным результатам, наиболее активными соединениями оказались эфиры с длиной линкера  $n=3$ . Значения полуингибирующих концентраций  $IC_{50}$  варьировались от 3 до 40  $\mu M$ . Производные, где в качестве гетероциклической компоненты выступал цикл морфолина, N-метилпиперазина, N-этилпиперазина и пиперидина демонстрировали низкую токсичность, индексы селективности для данных соединений составили 52, 58, 29 и 28, соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности данной группы соединений для разработки этиотропных средств терапии РС-вирусной инфекции.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 20 114 21-13-00026.*

### Литература

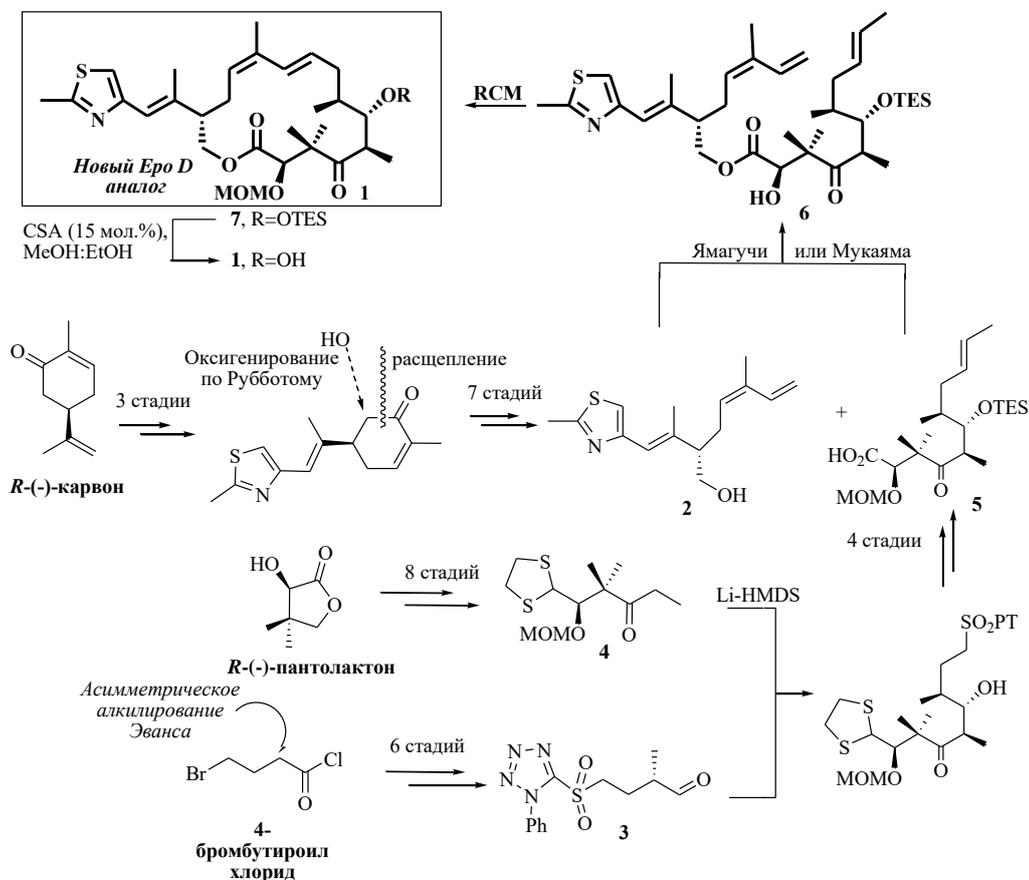
1. Sokolova, A.S. et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, 112726

## СИНТЕЗ НОВОГО 10,11-ДИДЕГИДРОАНАЛОГА ЭПОТИЛОНА D

**Г.Р. Сунагатуллина, В.В. Лоза, М.С. Мифтахов**

*Уфимский институт химии Уфимского Федерального исследовательского центра  
Российской академии наук, просп. Октября, д.71, Уфа, 450054, Россия, e-mail:  
gsunagatullina95@mail.ru*

В данной работе мы описываем синтез нового 10,11-дидегидро аналога эпотилона D **1** [1]. В синтезе принят линейный подход, предполагающий поэтапное сочетание отдельно приготовленных хиральных субъединиц **2**, **3** и **4**, которые были синтезированы по ранее разработанным схемам из коммерчески доступных *R*-(-)-карвона, *R*-(-)-пантолактона,  $\gamma$ -бутиролактона и оксазолидин-2-она Эванса. Спирт **2** и кислота **5** были испытаны в стандартных условиях межмолекулярной этерификации по Ямагучи и в реакции Мукаяма. С использованием реагента Мукаямы удалось достичь приемлемого выхода **6** (45%), который ввели в RCM – реакцию в условиях высокого разбавления (10 мМ) и после обработки реакционной массы, ожидаемый продукт циклизации **7** выделили с выходом 45%. Кислотным гидролизом **7** получили **1** с выходом 60%.



Разработан полный синтез из *R*-(-)-карвона нового 10,11-дидегидро аналога эпотилона D в 16 стадий с общим выходом 1.1 %.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-33-90039).

### Литература

1. Валеев Р.Ф., Сунагатуллина Г.Р., Лоза В.В., Лобов А.Н., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*, 2021, 57, 1-19.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФОТОХИМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТИОСЕМИКАРБАЗОНА Dp44mT И ЕГО ХЕЛАТНЫХ КОМПЛЕКСОВ В РЕАКЦИЯХ ПЕРЕНОСА ЭЛЕКТРОНА

**В.А. Тимошников<sup>1</sup>, А.С. Архипова<sup>1,2</sup>, В.А. Саломатова<sup>1,2</sup>, О.Ю. Селютина<sup>1</sup>,  
Н.Э. Поляков<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, ул. Институтская, д.3, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail: timoshnikov@kinetics.nsc.ru  
<sup>2</sup>Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, ул. Пирогова, д.2, г. Новосибирск, 630090, Россия

На данный момент препараты группы тиосемикарбазонов (ТСК) являются одними из самых перспективных веществ для лечения рака. В литературе описываются два основных механизма действия: ингибирование рибонуклеотид редуктазы и генерация активных кислородных радикалов с участием ионов железа и меди [1,2]. Кроме того, недавние исследования показали, что некоторые ТСК демонстрируют усиление противоопухолевой активности в фотоиндуцированных реакциях, однако детальный механизм действия описан не был [3]. В качестве исследуемого ТСК был выбран Dp44mT (рис. 1), проявляющий высокую противораковую активность. Исходя из структуры данного ТСК можно предположить, что данный хелатор способен проявлять как донорные, так и акцепторные свойства в фотохимических реакциях.

Целью данной работы являлось: во-первых, исследование возбужденных состояний хелатора Dp44mT а также его комплексов с ионами металлов методом лазерного флеш-фотолиза; во-вторых, исследование фотохимической активности хелатных комплексов с участием донора электрона N-ацетил-L-триптофана и акцептором хинона AQDS (disodium anthraquinone-2,6-disulfonate) методами ЯМР и химической поляризации ядер (ХПЯ). Методом лазерного флеш-фотолиза зарегистрировано два основных промежуточных состояния: триплетное возбужденное состояние и бирадикал. Образование хелатного комплекса с ионами железа и меди приводит к тушению триплетного состояния. Кроме того, исходя из данных, полученных методом ЯМР и ХПЯ, было показано, что Dp44mT, а также его хелатные комплексы с ионами железа проявляют донорные свойства в фотохимической реакции с хиноном AQDS с образованием радикальных интермедиатов, однако не проявляют акцепторных свойств в реакции с N-ацетил-L-триптофаном. Хелатный комплекс Dp44mT с ионами меди и цинка являются фотостабильными в фотохимических реакциях, как с донором, так и с акцептором электрона.

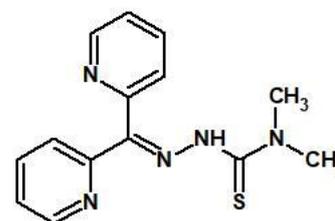


Рис. 1. Структура хелатора Dp44mT (ди-2-пиридилкетон 4,4-диметил-3-тиосемикарбазон)

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-33-70019.*

### Литература

1. Richardson, D. et al. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 1459-1470.
2. Kalinowski, Y.Yu.D. et al. *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 5271-5294.
3. Mrozek-Wilczkiewicz, A. et al. *J. Cancer*, **2017**, 8, 1979-1987.

## ПОЛУЧЕНИЕ АЛКАЛОИДА ФАСКАПЛИЗИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ КВАТЕРНИЗАЦИЕЙ ПОД УФ-ИЗЛУЧЕНИЕМ

О.А. Тряпкин, М.Е. Жидков

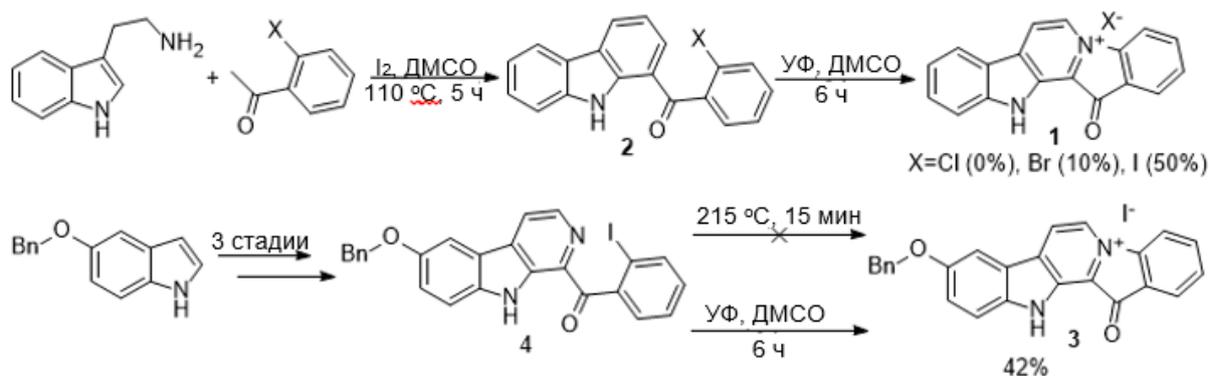
Дальневосточный федеральный университет, о. Русский п. Аякс, 10, Владивосток,  
690922, Россия, email: [triapkin\\_oa@dyfu.ru](mailto:triapkin_oa@dyfu.ru)

Фаскаплизин (**1**) – алкалоид морского происхождения, обнаруженный в нескольких видах губок и оболочников. Считается перспективным соединением-лидером, так как является селективным ингибитором CDK4 и p56 тирозин киназы, мощным индуктором апоптоза, ингибитором ангиогенеза, "сбалансированным" агонистом  $\mu$ -опиоидных рецепторов, проявляет противомикробные, противогрибковые и ряд других свойств [1].

Фаскаплизин высокотоксичен, что обуславливает необходимость оптимизации его структуры, для чего необходима разработка новых методов синтеза производных фаскаплизина. Основной способ — высокотемпературная кватернизация *орто*-галогензамещённых 1-бензоил- $\beta$ -карболинов (**2**), ограничен из-за невозможности использовать лабильные субстраты. Это обуславливает использование в производных фаскаплизина устойчивых заместителей: галогены, алкильные и арильные радикалы [2,3].

Нами разработан новый способ получения производных фаскаплизина из 1-бензоил- $\beta$ -карболинов (**2**) под действием УФ-излучения при комнатной температуре в растворе ДМСО. Показано, что на этот процесс влияет природа атома галогена в *орто*-положении. Для хлорзамещённых 1-бензоил- $\beta$ -карболинов кватернизация не наблюдается, бром-производное кватернизовалось с выходом 10%, йод-замещённое с выходом 50%.

Данным методом был получен 9-бензилоксифаскаплизин (**3**) с суммарным выходом 42% из 9-бензилокси-1-(2-йодбензоил)- $\beta$ -карболина (**4**), который при высокотемпературной кватернизации образовывал сложную смесь продуктов.



### Литература

1. Bharate, S.B. et al. *Mini Rev Med Chem.*, **2012**, 12(7), 650-664.
2. Zhidkov, M. E. et al. *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 59(8), 708-711.
3. Zhidkov, M. E. et al. *Mar. Drugs*, **2019**, 17(9), 496.

## СОЕДИНЕНИЯ ТЕРПЕНОВОЙ ПРИРОДЫ РАСТЕНИЙ РОДА ВОЛОДУШКА РЕГИОНОВ ВНУТРЕННЕЙ АЗИИ

**Ж.А. Тыхеев<sup>1,2</sup>, В.В. Тараскин<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Байкальский институт природопользования СО РАН, ул. Сахьяновой д. 6, Улан-Удэ,  
670047, Россия, e-mail: gagarin199313@gmail.com

<sup>2</sup>Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова, ул. Смолина д.  
24а, г. Улан-Удэ, 670000, Россия

Растения природной флоры остаются одними из основных источников биологически активных веществ, используемых во всем мире, в целях профилактики и лечения различных заболеваний. В составе природной флоры одним из наиболее важных и широко известных источников БАВ являются растения рода *Vipleurum* L. с давних времен используемые в традиционной медицине как средства, обладающие гепатопротекторной, желчегонной, противовоспалительной, иммунорегуляторной, антибактериальной и противовирусной активностями [1]. Однако представители этого рода до сих пор остаются практически не изученными с ботанической, химической и фармакологической точек зрения. Особенно это касается видов и их популяций из относительно малоосвоенных семиаридных и аридных районов, к каковым относятся значительные территории регионов Внутренней Азии.

Нами начаты комплексные исследования химического состава володушек флоры Бурятии, Забайкальского края и Монголии. Так исследован состав эфирных масел *V. bicaule*, *V. longifolium*, *V. sibiricum* и *V. scorzonerifolium*. Эфирные масла характеризуются накоплением соединений моно- и сесквитерпеновой природы, углеводов и их производных. Основными сесквитерпенами всех образцов являются гермакрен D, кариофиллен и кариофиллен оксид. Впервые проведен сравнительный анализ эфирных масел травы *V. scorzonerifolium* из разных мест произрастания методом МГК-анализа, и показано, что образцы с наиболее континентальной территории семиаридной и аридной зоны Азии характеризуются высоким содержанием сесквитерпенов типа гумулана, кариофиллана, муrolана, моноциклических сесквитерпенов, бициклических сесквитерпенов с циклопропановым кольцом. В составе эфирных масел образцов с территорий с большим количеством осадков и более мягкими условиями преобладают сесквитерпены ряда кадинана, спирты, фенилпропаноиды, ациклические и туйановые монотерпены.

Не менее интересной группой вторичных метаболитов корней растений рода *Vipleurum* L., обуславливающими широкую фармакологическую активность, являются тритерпеновые сапонины олеанового ряда, так называемые сайкосапонины. Нами определено содержание суммы сайкосапонинов в корнях *V. bicaule* (2,77–2,86%), *V. scorzonerifolium* (0,58–1,95%) и *V. chinense* (1,36–1,50%). Показано, что подземные органы *V. bicaule* и *V. scorzonerifolium* флоры Бурятии и Монголии являются богатым источником сайкосапонинов. Наибольшее содержание суммы сайкосапонинов определено в *V. bicaule*.

### Литература

1. Yuan, B.A. et al. *Pharmaceutical biology.*, **2016**, 55, 620–635.

## **РОЛЬ СУБЪЕДИНИЦ РЕМОДЕЛИРУЮЩЕГО ХРОМАТИН КОМПЛЕКСА PBAF В АКТИВАЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ГЕНОВ**

**А.В. Феоктистов, С.Г. Георгиева, Н.В. Сошникова**

*Институт Биологии Гена РАН, ул. Вавилова, 34/5, Москва, 119334, Россия,  
e-mail: a.feo95@mail.ru*

Сигнальный путь NF-κB активируется многочисленными стимулами и является главным регулятором воспалительной реакции на патогены. NF-κB индуцирует экспрессию различных провоспалительных генов, в том числе цитокины и хемокины. Такая индуцируемая экспрессия отличается от базальной экспрессии многократным увеличением уровня мРНК соответствующих генов в считанные минуты после получения клеткой сигнала. Молекулярные механизмы, отвечающие за индуцируемую и базальную транскрипцию, различны. Комплекс MEDIATOR является коактиватором NF-κB-индуцируемой транскрипции. MEDIATOR способствует пространственному сближению энхансеров и промоторов, участвует в привлечении ремоделирующих и модифицирующих гистоны дополнительных коактивационных комплексов, которые меняют структуру хроматина при индукции транскрипции. Киназный модуль комплекса MEDIATOR состоит из четырех белков (MED12/12L, MED13, CDK8/19, CYCC), и особенно важен в регуляции экспрессии провоспалительных генов. Ингибиторы CDK8/19 подавляют индуцированную транскрипцию, но не влияют на базальную.

В данной работе мы изучили взаимодействие субъединиц ремоделирующего хроматин комплекса PBAF и комплекса MEDIATOR, а также их влияние на индуцируемую транскрипцию провоспалительных генов. Мы показали, что при осаждении специфическими антителами из клеточного лизата субъединица специфического модуля комплекса PBAF, отвечающего за связывание с хроматином – BAF200, осаждала субъединицы киназного модуля: CDK8, MED12 и коровую субъединицу MED1. Также антитела против коровой субъединицы PBAF - BAF155 осаждали MED1 и MED12. В реципроктных преципитациях антитела против MED12 осаждали BAF155 и другую субъединицу специфического модуля PBAF – BRD7. Эти взаимодействия специфичны для комплекса семейства PBAF, но не BAF и позволяют предположить функциональную вовлеченность комплекса PBAF в регуляции индуцируемой транскрипции.

В процессе активации NF-κB-зависимой транскрипции с помощью TNFα при нокдауне BAF200 среди генов, стимулируемых CDK8 киназой, мы выявили три группы генов: увеличивающих, уменьшающих и не меняющих свою транскрипцию. В дальнейшем мы планируем изучить рекрутирование и распределение субъединиц комплексов MEDIATOR и PBAF на промоторы в процессе индукции провоспалительных генов и выяснить роль субъединиц киназного модуля MEDIATOR в этих процессах.

*Данная работа поддержана грантом РФФ: №21-14-00258.*

## СИНТЕЗ ФОСФОНАТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[1,5- а]ПИРИДИНОВ ИЗ АЛКИНИЛФОСФОНАТОВ

**И.Р. Филиппов, А.Ю. Воробьев**

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:  
iphilipp@nioch.nsc.ru*

Остов пиразоло[1,5-а]пиридинов широко используется в качестве строительного блока в дизайне лекарственных препаратов. Например, противовоспалительный препарат на основе пиразолопиридина – ибупрофен – применяется в странах юго-восточной Азии уже более 30 лет [1–3]. Кроме того, молекулы, содержащие фрагмент пиразоло[1,5-а]пиридина являются частичными антагонистами аденозиновых рецепторов A<sub>1</sub> и A<sub>2</sub>, дофаминовых рецепторов и мелатониновых рецепторов [4–6]. Также стоит отметить, что ибупрофен может быть использован для лечения респираторных симптомов после COVID-19 [7].

Таким образом, синтез новых соединений на основе остова пиразоло[1,5-а]пиридина, в частности, соединений с новыми функциональными группами, является актуальной задачей. В данной работе представлены подходы к синтезу моно- и бифосфонатных производных пиразоло[1,5-а]пиридинов и их аннелированных аналогов по реакции [3+2]-циклоприсоединения солей N-азиния к фосфонатным производным ацетилена. Этинилбифосфонаты проявляют наибольшую реакционную способность в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения и были получены с высокими выходами. Алкил- и фенилэтинилфосфонаты значительно менее активны – добавка катализатора Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> позволила получить целевые соединения с умеренным выходом. ТМС-этинилфосфонаты реагируют с элиминированием ТМС-группы, а монофосфонатные производные пиразоло[1,5-а]пиридинов образуются с отличным выходом.

*Работа выполнена при поддержке Министерства науки и образования РФ (проект № 0238-2019-0005).*

### Литература

1. Kawasaki A. et al. Journal of Asthma. **1992**. 29(4), 245–252.
2. Rolan P. et al. Expert Opinion on Pharmacotherapy. **2009**. 10(17), 2897–2904.
3. Singh J. et al. Future Medicinal Chemistry. **2017**. 9(1), 95–127.
4. Yuzlenko O. et al. СМС. **2006**. 13(30), 3609–3625.
5. Ye N. et al. // Chem. Rev. **2013**. 113(5), PR123–PR178.
6. Koike T. et al. J. Med. Chem. **2011**. 54(12), 4207–4218.
7. Sultana J et al. Front. Pharmacol. **2020**. 11, 588654.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМПОЗИЦИЙ ЭКСТРАКТОВ ЛЕВЗЕИ И ШРОТА КЛЮКВЫ НА УТИЛИЗАЦИЮ ГЛЮКОЗЫ У МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL/6

Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, просп.  
Академика Лаврентьева, д.9, Новосибирск, 630090, Россия, e-mail:  
dasha.halikova@mail.ru*

Целью представленной работы было исследование метаболических показателей экстрактов Левзеи и Шрота клюквы при длительном введении (28 дней).

Работа выполнена на 25 мышах линии C57BL/6, самках массой 20-25г. Животные были получены из вивария ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН и содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и стандартному гранулированному корму. После карантина животные были рандомизированы по весу и разделены на группы по 8-9 особей. Длительность эксперимента составила 4 недели.

Исследуемые соединения: экстракт Шрота клюквы, содержащий 40% урсоловой кислоты и экстракт Левзеи сафлоровидной, содержащий 0.31% эхдистена.

Вещества вводили в следующих дозах:

- 1 группа – интактные водно-твиновый раствор;
- 2 группа – экстракт Левзеи + экстракт Шрота клюквы в дозе 35 мг/кг + 250 мг/кг;
- 3 группа – экстракт Шрота клюквы в дозе 250 мг/кг.

Все вещества растворяли в дистиллированной воде (предварительно перемешивали механически и растирали в ступке с несколькими каплями твина 80) и вводили однократно 3 дня в неделю (вторник-четверг) и двукратно 2 дня в неделю (понедельник, пятница) внутрижелудочно по 0,2 мл на 10 г мыши. Животные контрольной группы получали эквивалентные объёмы растворителя (водно-твинового раствора).

Ежедневно фиксировали массу тела животных. В конце каждой недели проводили измерение концентрации глюкозы крови с помощью глюкозотолерантного теста [1]. На основании полученных данных получили график гликемической кривой. Площадь под гликемической кривой рассчитывали согласно [2].

На основании полученных результатов установлено, что длительное введение (28 дней) композиций экстрактов Левзеи и Шрота клюквы в дозе 35 мг/кг + 250 мг/кг и экстракт Шрота клюквы в дозе 250 мг/кг у самок мышей линии C57BL/6 не оказывают влияния на массу тела и достоверно снижают уровень глюкозы на 13,5 и 14 % соответственно по отношению к водно-твиновому контролю, тем самым способствуя лучшей утилизации глюкозы на фоне глюкозной нагрузки.

### Литература

1. Горячева М.А. и др. *Международный вестник ветеринарии*, **2016**, 3, 155-159.
2. Tai M.M. *Diabetes care*, **1994**, 2, 152-154.

## СИНТЕЗ, ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ И ПРЕДСКАЗАНИЕ МИШЕНИ МЕТОДОМ ОБРАТНОГО ДОКИНГА 1,4-БЕНЗОКСАЗИН-2-ОНОВ

Е.Е. Храмцова, А.Н. Масливец

*Пермский государственный национальный исследовательский университет,  
ул. Букирева, д.15, Пермь, 614068, Россия, e-mail: caterina.stepanova@yandex.ru*

Согласно данным ВОЗ, туберкулез по-прежнему входит в 10 ведущих причин смерти в мире. Разработка новых противотуберкулезных средств серьезно осложнена высокой патогенностью возбудителя туберкулеза – *Mycobacterium tuberculosis*, который к тому же характеризуется медленным ростом. Кроме того, при разработке таких средств стоит учитывать экономические факторы, поскольку продолжительность лечения туберкулеза занимает около 6 месяцев и представляет собой серьезную финансовую нагрузку и на пациента и на государство.

Енаминоны **1**, аннелированные 1,4-бензоксазин-2-оновым фрагментом, представляют собой перспективную платформу для разработки новых дешевых противотуберкулезных средств, поскольку их синтез характеризуется легкой масштабируемостью, доступностью исходных реагентов, простотой проведения и очистки.

Нами исследован ряд енаминонов **1** на наличие противотуберкулезной активности в отношении *M. tuberculosis* (H37Rv) [1]. МБК определяли после 41 дня инкубирования в приборе ВАСТЕС. Енаминоны **1**, содержащие незамещенный 1,4-бензоксазин-2-оновый фрагмент, оказались наиболее перспективными (МБК = 5.00 мг/мл). Все изученные соединения **1**, а также их аналоги, чья противотуберкулезная активность была описана другими исследователями [2, 3], были изучены методом обратного молекулярного докинга по отношению к 35 белкам-мишеням *M. tuberculosis* (H37Rv). В результате было предположено, что наиболее вероятная мишень, исследованных соединений - аспартат-1 декарбоксилаза, *panD*. Одно из соединений **1** успешно прошло испытания на противотуберкулезную активность *in vivo* [4].

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-43-596008) и Правительства Пермского края.*

### Литература

1. Stepanova, E.E. et al. *Arch. Pharm.*, **2021**, 354, e2000199.
2. Li, X. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 6306-6309.
3. Zampieri, D. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2019**, 29, 2468-2474.
4. Заявка на патент РФ 2020121634/04 от 25.06.2020.

## ПРИМЕНЕНИЕ ГЛУБОКОЙ ЭВТЕКТИЧЕСКОЙ СМЕСИ ХЛОРИД ХОЛИНА + ГЛИЦЕРИН ДЛЯ ЭКСТРАКЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РОДИОЛЫ РОЗОВОЙ

Н.С. Цветов

*Институт химии и технологии редких элементов и минерального сырья им. И.В. Тананаева Кольского научного центра РАН, «Академгородок», д. 26а, г. Апатиты, 184209, Россия, tsvet.nik@mail.ru*

Родиола розовая (*Sedum roseum* (L.) Scop.) — многолетнее травянистое растение, занесенное в Красную Книгу, произрастает в регионах с холодным и умеренным климатом. Наиболее ценные части этого растения – корневища, содержащие более 140 компонентов, из которых наибольшую биологическую активность проявляют гликозиды тирозола и коричневого спирта, терпеноиды, флавоноиды. Эти вещества обладают адаптогенными, иммуностимулирующими, противораковыми и другими свойствами [1]. Для производства экстрактов используют культивируемые растения. Полезные вещества накапливаются в корневищах родиолы в течение нескольких лет. Учитывая указанные особенности, разработка эффективных методов экстракции полезных веществ из родиолы розовой является актуальной задачей. Одним из новых направлений в экстракции биологически активных веществ (БАВ) из растений является использование глубоких эвтектических растворителей (DES) [2]. С помощью них можно увеличить эффективность экстракции и экологичность процесса.

В настоящей работе DES на основе хлорида холина и глицерина использован для экстракции БАВ из родиолы розовой с помощью мацерации и ультразвуковой экстракции при 25°C. Для сравнения была проведена экстракция с помощью водно-этанольных смесей различного состава. Было определено общее содержание гликозидов тирозола в полученных экстрактах путем качественной реакции с диазотированным сульфанилом. Оценена антиоксидантная активность экстрактов с использованием фосфомолибдатного метода [3]. С помощью LC-MS анализа показано, что основными компонентами экстрактов являются салидрозид, розавин и розанин.

Показано, что DES указанного состава эффективнее извлекают полезные вещества из родиолы розовой, а полученные экстракты обладают большей антиоксидантной активностью по сравнению с водно-этанольными экстрактами. Полученные данные могут служить основой для дальнейших разработок в области применения DES для экстракции БАВ из родиолы розовой.

*Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант Президента Российской Федерации МК-566.2020.11). В работе использовано оборудование Ресурсного центра «Развитие молекулярных и клеточных технологий», Научный Парк Санкт-Петербургского государственного университета.*

### Литература

1. Panossian, A.; Wikman, G.; Sarris, J. *Phytomedicine*, **2017**, *17*, 481–493.
2. Cunha, S.C.; Fernandes, J.O. *Trends Anal. Chem.*, **2018**, *105*, 225–239.
3. Prieto, P.; Pineda, M.; Aguilar, M. *Anal. Biochem.*, **1999**, *269*, 337–341.

## РАЗРАБОТКА ИНГИБИТОРОВ Tdp1 НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ, КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОРАКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

**А.А. Чепанова<sup>1</sup>, А.Л. Захаренко<sup>1</sup>, О.Д. Захарова<sup>1</sup>, А.С. Филимонов<sup>2</sup>,  
О.А. Лузина<sup>2</sup>, Н.Ф. Салахутдинов<sup>2</sup>, О.И. Лаврик<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН Россия,  
630090, г. Новосибирск, просп. Ак. Лаврентьева, 8, e-mail: arinachepanova@mail.ru  
<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН Россия,  
630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9

Поиск ингибиторов ферментов системы репарации ДНК относится к перспективным направлениям современной фармакологии и является одним из путей увеличения эффективности терапии онкологических заболеваний, особенно для борьбы с лекарственно-устойчивыми опухолями. Фермент репарации тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) является перспективной молекулярной мишенью для противоопухолевой терапии, поскольку участвует в удалении повреждений, вызванных ингибиторами топоизомеразы (Top1) – широко применяемыми в клинической практике противоопухолевыми препаратами, такими как топотекан [1].

Природные биологически активные соединения в настоящее время широко применяются в медицине, поскольку имеют различный спектр биологической активности. Наиболее эффективным является вовлечение в синтез соединений имеющих доступную сырьевую базу, одним из таких соединений является вторичный лишайниковый метаболит усниновая кислота (УК, UA, (I)) [2]. На основе УК были синтезированы производные с различными химическими модификациями. По результатам скрининга ингибиторной активности соединений в отношении очищенной рекомбинантной Tdp1 можно отметить, что многие производные УК обладают высокой ингибирующей активностью. Включение гидразинотиазольной группы в эти производные позволяет получить ингибиторы с полуингибирующей концентрацией в наномолярном диапазоне, что является наилучшим известным значением на сегодняшний день [3,4]. В настоящей работе мы дополнительно изучили цитотоксичность этих соединений в отношении перевиваемых опухолевых клеток, что позволило выбрать нетоксичные концентрации производных УК для изучения их способности сенсibilизировать опухолевые клетки к действию топотекана. Среди гидразинотиазольных производных УК обнаружены соединения, усиливающие цитотоксический эффект топотекана.

*Работа выполнена в рамках гранта РФФИ №20-44-543014.*

### Литература

1. Interthal, H et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, **2001**, 98(21), 12009-14.
2. Luzina, O.A. et al., *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, **2016**, 42(2), 115–132.
3. Filimonov, A.S. et al., *Molecules*, **2019**, 24(20), 1–34.
4. Zakharenko, A.L. et al., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2019**, 161, 581–593.

## ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ КАНАМИЦИНА А ПО 6''-ГИДРОКСИЛЬНОЙ ГРУППЕ

**К.С. Шаповалова<sup>1,2</sup>, А.Н. Тевяшова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», ул. Большая Пироговская д.11, г. Москва, 119021, Россия, e-mail: [79190328760@yandex.ru](mailto:79190328760@yandex.ru)

<sup>2</sup>Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Миусская пл., д.9, г. Москва, 125047, Россия

Проблема широкого распространения антибиотикорезистентности является одним из глобальных вызовов системе здравоохранения во всех странах мира. Это обуславливает высокую актуальность поиска новых эффективных антимикробных агентов, обладающих низкой токсичностью и активных в отношении устойчивых штаммов патогенов.

В последние десятилетия все большее внимание привлекает один из первых открытых классов антибиотиков, аминогликозиды, что, прежде всего, связано с их активностью в отношении грамотрицательных бактерий и микобактерий.

В качестве исходного соединения для модификации использован канамицин А, относящийся к классу 4,6-дизамещенных дезоксистрептаминов. Аминогруппы канамицина блокированы защитными группами уретанового типа (Woc- или Cbz), далее селективно модифицировали первичную 6''-гидроксильную группу реакцией с 2,4,6-триизопропилбензилсульфонил хлоридом, на следующей стадии проведено взаимодействие с аминами различного строения, после чего проводили удаление защитных группы с получением целевых производных канамицина А.

В данной работе получены четыре полусинтетических производных канамицина А, содержащие различные азот-содержащие заместители в положении 6''. Изучение антибактериальной активности новых полусинтетических производных канамицина А в отношении различных штаммов показало, что соединения **2** и **4** не проявляют антибактериальную активность, однако производное **5** обладает антибактериальной активностью, не уступающей по активности исходному антибиотику. А так же с помощью pDualrep2 системы было установлено, что механизм действия производных идентичен механизму действия исходного антибиотика, то есть представляет собой нарушение синтеза белка в рибосомах.

Авторы выражают благодарность к.б.н. Грамматиковой Н.Э. (ФБГНУ НИИНА) и д.х.н И.А. Остерману (СКОЛТЕХ) за проведение исследований по изучению биологической активности полученных соединений.

## N<sup>4</sup>-АЛКИЛ ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИТИДИНА КАК ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ АГЕНТЫ

**О.В. Шевченко<sup>1</sup>, М.В. Ясько<sup>1</sup>, С.Д. Негря<sup>1</sup>, П.Н. Сольев<sup>1</sup>, И.Н. Карпенко<sup>1</sup>,  
О.В. Ефременкова<sup>2</sup>, С.Н. Кочетков<sup>1</sup>, Д.А. Авданина<sup>3</sup>, Г.К. Нураева<sup>3</sup>, А.А. Жгун<sup>3</sup>,  
Л.А. Александрова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт Молекулярной Биологии им. Энгельгардта РАН, ул. Вавилова, д. 32,  
г. Москва, 119334, Россия, e-mail: olegshevstchenko@yandex.ru.

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Гаузе,  
ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1, г. Москва, 119435, Россия.

<sup>3</sup>Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии»  
РАН, Ленинский пр-т, д. 33, стр. 2, г. Москва, 119071, Россия.

Объекты культурного наследия подвергаются воздействию как абиогенных, так и биогенных факторов. Значительный вклад в разрушение произведений искусства, в том числе темперной живописи, вносят мицелиальные грибы (или плесень). Используемые в настоящее время антисептики имеют ряд ограничений, связанных как с взаимодействием с материалами, из которых состоят произведения искусства, так и токсичностью для реставраторов. В связи с этим актуальной задачей является поиск новых антисептиков широкого спектра действия, избирательно воздействующих на биодеструкторы произведений искусства [1].

Антифунгальные производные нуклеозидов известны [2, 3], но до сих пор не исследовалась ингибирующая активность в отношении мицелиальных грибов именно N<sup>4</sup>-модифицированных производных цитидина.

В данной работе проводился синтез N<sup>4</sup>-производных 2'-дезоксцитидина. Варьирование длины алкильного заместителя в положении N<sup>4</sup>, а также природы заместителя в положении 3' позволило получить репрезентативный набор производных 2'-дезоксцитидина для изучения вклада модификаций на антимикробную активность нуклеозида (в первую очередь, антибактериальную и антифунгальную).

Оценена ингибирующая активность полученных соединений в отношении ряда грамположительных бактерий (в том числе, *Mycobacterium smegmatis* и *Staphylococcus aureus*, MIC = 24 – 200 мМ), что сравнимо с активностями некоторых препаратов, используемых сегодня в медицинской практике. Наиболее перспективными являются соединения, содержащие гидроксильную группу в положении 3' нуклеозида, ввиду их сравнительно малой токсичности в совокупности со значительной активностью.

Наиболее интересным результатом представляется высокая ингибирующая активность некоторых полученных соединений в отношении штаммов грибов, выделенных с объектов темперной живописи, представленных в коллекции Третьяковской Галереи (сублетальные дозы 0.7-3 мМ). Наибольшую активность проявил 3'-амино-N<sup>4</sup>-додецил-2',3'-дидезокси-5-метилцитидин.

*Благодарности:* исследование проведено при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант № 20-34-90056).

### Литература

1. Zhgun et al, *PLoS ONE*, **2020**, 15(4), e0230591;
2. Serpi M, Ferrari V, Pertusati F. *J Med Chem.*, **2016**, 59(23), 10343;
3. Niu G., Zheng J., Tan H., *Sci China Life Sci.*, **2017**, 60, 939.

### АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абрамов А.Ю.....	24	Блохин М.Е.....	59
Абрамова Т.В.....	117, 140	Болтнева Н.В.....	75
Авданина Д.А.....	207	Болтнева Н.П.....	69
Аветян Д.Л.....	52	Борисевич С.С.....	26, 141
Агабеков В.Е.....	125	Борисенко Н.И.....	136
Агафонов А.П.....	101	Борисенко С.Н.....	136
Агеева А.А.....	53	Борисов С.А.....	100
Аксенова Ю.В.....	147	Бормотов Н.И. .	56, 86, 101, 108, 163, 171
Актанова А.А.....	186	Борозденко Д.А.....	155
Александрова Л.А.....	106, 207	Босько И.П.....	60, 84
Альмяшева Н.Р.....	62	Ботнар А.А.....	61, 73, 166
Амерханова С.К.....	80	Брагина Н.А.....	121
Анарбаев Р.О.....	172	Брюер С.....	66
Андреева Д.В.....	122, 129, 148	Бугров А.Ю.....	183
Андреевская С.Н.....	106	Будаев Э.Ц.....	71
Андрианов А.М.....	60, 84	Бургарт Я.В.....	54, 69, 75, 95
Антина Е.В.....	147	Бурдина О.И.....	91
Антипин И.С.....	104	Бурмистрова Д.А.....	62, 153
Антонец А.А.....	149	Бурова Л.Г.....	157
Антуганов Д.....	66	Валтари А.....	83
Аньков С.В.....	202	Ванпуль К.....	180
Ардашов О.В.....	187	Васильев Н.А.....	63
Арсеньев М.В.....	62, 153	Васильева Д.О.....	64
Артемяева М.А.....	54	Вацадзе С.З.....	167, 178
Архипова А.С.....	197	Вашурин А.С.....	61, 73, 76, 154, 166
Ашмарина М.В.....	150	Великородов А.В.....	188
Баев Д.С.....	118, 134	Виль В.А.....	156
Бажанова Е.Д.....	175	Виноградов В.А.....	71
Байбакова О.В.....	151	Волбуева А.С.....	65
Байсалова Г.Ж.....	193	Володина Ю.Л.....	129, 148
Балханов Ю.С.....	71	Волошина А.Д.....	80, 116
Барабанов М.А.....	179	Волчо К.П.....	27, 67, 101, 103, 118, 125, 133, 173, 187, 189
Барашкин А.А.....	55	Воробьев А.Ю.....	201
Басанова Е.И.....	56, 108, 163	Воронин А.П.....	63
Бауков Ю.И.....	141	Гагарских О.Н.....	72
Бахолдина Л.А.....	151, 159	Галочкина А.В.....	195
Бачурин С.О.....	25	Галустян А.....	153
Беленок М.Г.....	135	Гарифуллин Б.Ф.....	135
Беликова А.А.....	76	Гатиллов Ю.В.....	173
Белинская Д.А.....	57	Георгиева С.Г.....	200
Беловежец Л.А.....	142	Герасимова Е.Н.....	66
Белоглазкина Е.К.....	55, 92	Гладкова Е.Д.....	67
Белоусов М.С.....	58	Голованов А.Б.....	77
Белоусова К.А.....	172	Голубев Я.В.....	155
Беляев Д.В.....	152	Голубева Т.С.....	157
Белякова Ю.Ю.....	144	Гончар Д.И.....	155
Берберова Н.Т.....	112, 153, 188	Гончар М.Р.....	68
Березин М.Б.....	147	Горовой А.Р.....	55
Бессонов И.В.....	182		

Горшков М.В. ....	165	Зюзин М.В. ....	66
Горюнова О.В. ....	87	Ибатуллина М.Р. ....	80
Горяева М.В. ....	95	Иванов А.В. ....	31
Гостев А.И. ....	161	Иванов А.Г. ....	163
Грачева Ю.А. ....	107, 143	Иванов И.В. ....	77
Грин М.А. ....	183	Иванов Ю.Д. ....	81
Гришин С.С. ....	156	Иванова И.А. ....	81
Грищенко М.В. ....	69	Ивановская Е.В. ....	194
Громова М.А. ....	157	Ильина А.А. ....	82, 98
Гунтупова К.В. ....	71	Ильина И.В. ....	125
Гусев Д.В. ....	87	Ирбаева С. ....	193
Давлетшин Э.В. ....	70	Исагулиева А.К. ....	164
Дармаев Э.О. ....	71	Казакова Е.М. ....	165
Деженкова Л.Г. ....	129, 148, 174	Казарян К.Ю. ....	166
Денисов М.С. ....	72	Калашников А.И. ....	151
Джужа А.Ю. ....	161	Калинин М.А. ....	167
Домарева Н.П. ....	61, 73, 76	Калинин С.А. ....	83
Дрозд К.В. ....	63	Калмыков С.Н. ....	32
Дрокин Р.А. ....	74	Кантемиров А.В. ....	168
Дубинина Т.В. ....	58	Кантемирова Е.В. ....	168
Дыленова Е.П. ....	158	Капустина Ю.А. ....	71, 115
Дэрк В.А. ....	159	Кармалина А.В. ....	183
Дятлов В.А. ....	194	Карпенко А.Д. ....	60, 84
Елькина Н.А. ....	69, 75	Карпенко И.Л. ....	106
Еремина В.А. ....	87	Карпенко И.Н. ....	207
Еремина В.В. ....	151	Карпов Т.Е. ....	66
Ерзунов Д.А. ....	73, 76	Катаев В.Е. ....	135
Есаулкова Я.Л. ....	160	Катернюк Е.В. ....	161
Ефременкова О.В. ....	106, 207	Кашапов Р.Р. ....	116
Жарков Д.О. ....	28	Киселева Е.А. ....	93
Жгун А.А. ....	207	Киселева Н.М. ....	141, 155
Жданова К.А. ....	121	Кислый В.П. ....	97
Жидков М.Е. ....	168, 198	Клюшова Л.С. ....	85
Жиленков А.В. ....	126	Кобылина Т.Н. ....	89
Жильцова Е.П. ....	80	Ковалева К.С. ....	86, 111, 184
Журавлев А.М. ....	77	Ковалева Н.В. ....	69
Забродская Ю.М. ....	175	Коваленко Е.А. ....	186
Заварзин И.В. ....	139	Козин Д.А. ....	87
Завьялов Е.Л. ....	29	Козлов В.А. ....	186
Задворных Д.А. ....	78	Койфман О.И. ....	154
Зайцев В.В. ....	194	Колдаева Т.Ю. ....	56
Зарубаев В.В. ....	30, 65, 126, 160	Колесникова И.С. ....	194
Захаренко А.Л. ....	67, 90, 103, 118, 140, 205	Колосова Н.Г. ....	131
Захарова Л.Я. ....	80, 94, 116	Колотаев А.В. ....	90, 176, 177
Захарова О.Д. ....	205	Комарова Н.И. ....	98
Зашихина Н.Н. ....	79, 161	Кондратенко Ю.А. ....	66
Зеленцова М.В. ....	162	Кондрашов Е.В. ....	142
Зенкова М.А. ....	82, 98, 110, 120	Кононова П.А. ....	88
Зиганшина А.Ю. ....	116	Корбозова Н.К. ....	89
Зуева Е.П. ....	151	Коренев Г. ....	183

Коржикова-Влах Е.Г. ....	79, 161, 185	Макаров В.А. ....	35
Корниенко Т.Е. ....	90	Макаров Д.А. ....	106
Корноушенко Ю.В. ....	60, 84	Максименко А.С. ....	97
Королева Л.С. ....	78	Максименко Е.В. ....	136
Корчагина Д.В. ....	101, 173	Максютов Р.А. ....	101
Котлярова А.А. ....	189	Малютина Е.Р. ....	177
Кочетков С.Н. ....	106, 180, 207	Мамедова С.Ф. ....	178
Кошман В.Е. ....	123	Марголис Л. ....	180
Кравцова А.В. ....	125	Марков А.В. ....	82, 98, 110, 120
Краевая О.А. ....	126	Мартьянов Г.С. ....	179
Крамарова Е.П. ....	141	Масливец А.Н. ....	203
Красавин М.Ю. ....	83	Маслова А.А. ....	180
Кропанева М.Д. ....	91, 138	Мастова А.В. ....	99
Крумкачева О.А. ....	121	Матнуров Е.М. ....	68
Крылова С.Г. ....	151	Матюгина Е.С. ....	180
Крымов С.К. ....	169	Махаева Г.Ф. ....	69, 75
Кузнецов Ю.В. ....	139	Машель Т.В. ....	66
Кузнецова Д.А. ....	170	Медведев С.П. ....	36
Кузнецова П.С. ....	53	Медведько А.В. ....	167
Кузнецова Р.Т. ....	147	Мельникова Е.К. ....	162
Кузнецова Ю.В. ....	92	Мешкова Ю.В. ....	181
Кулагина Д.А. ....	93	Милаева Е.Р. ....	37, 68, 143, 149
Кулик Н.В. ....	80	Миргородская А.Б. ....	94
Куранов С.О. ....	59, 170, 171	Миронов М.Е. ....	100, 114
Курбатов Л.К. ....	81	Миронова Е.М. ....	107
Кургина Т.А. ....	172	Миронова М.В. ....	87
Куркин А.В. ....	145	Мифтахов М.С. ....	196
Кутузов М.М. ....	140, 172	Можайцев Е.С. ....	101, 118
Кушназарова Р.А. ....	94	Мордвинова Е.Д. ....	102
Куц С.О. ....	95	Морозов А.С. ....	182
Лаврик О.И. ....	33, 67, 90, 103, 118, 140, 172, 205	Морозова Е.А. ....	189
Лагунин А.А. ....	34	Морозова Н.Б. ....	183
Ластовка А.В. ....	190	Мостович Е.А. ....	128
Латипов Е.В. ....	130	Мункуев А.А. ....	103
Левина И.С. ....	139	Муравьев А.А. ....	104
Левит М.Л. ....	161	Муралёва Н.А. ....	131
Ленина О.А. ....	94	Мурзин Д.Ю. ....	125
Лёшина Т.В. ....	53	Муслимов А.Р. ....	66
Ли-Жуланов Н.С. ....	125, 173	Надысев Г.Я. ....	105
Литвинова В.А. ....	129, 174	Назаров А.А. ....	68, 143, 149
Литовченко А.В. ....	175	Негребецкий В.В. ....	141, 155
Логашенко Е.Б. ....	98	Негря С.Д. ....	106, 207
Лоза В.В. ....	196	Недопёкина Д.А. ....	70
Лузина О.А. ....	59, 67, 133, 170, 205	Нестерова О.В. ....	87
Лукашенко С.С. ....	94	Нечепуренко И.В. ....	67
Лукьяненко Е.Р. ....	145	Никитин Е.А. ....	107, 130
Любина А.П. ....	80	Никитина П.А. ....	56, 108, 163
Ляпустин Д.Н. ....	96	Николаева Д.Э. ....	115
Мавлянбердиев А.Р. ....	90, 176	Нифантьев Н.Э. ....	38
		Новикова Д.С. ....	109

Ноев А.Н.....	183	Русинов В.Л.....	45, 74, 96, 132
Номине А.....	66	Русинов Г.Л.....	152
Нураева Г.К.....	207	Рыбалова Т.В.....	100, 114
Нуриев В.Н.....	178	Рычков Д.А.....	119, 127, 191
Одаренко К.В.....	110	Савин И.А.....	120
Орешко В.В.....	184	Салоутин В.И.....	69
Осипов В.Н.....	90	Салахутдинов Н.Ф.....	59, 67, 82, 86, 98, 101, 103, 110, 111, 120, 125, 133, 170, 171, 173, 184, 187, 189, 190, 195, 205
Осипова А.Д.....	188	Саломатина О.В.....	82, 98, 110, 120, 181
Осипова В.П.....	112, 188	Саломатова В.А.....	197
Осипова О.М.....	185	Салоутин В.И.....	54, 75, 95
Охина А.А.....	111, 190	Сальникова О.П.....	192
Охлобыстин А.О.....	62	Сандуленко И.В.....	162
Павлова А.В.....	173, 187, 189	Санникова Н.Э.....	121
Панкратов А.А.....	183	Сапунова А.С.....	116
Патрушев С.С.....	64	Сатаева А.Р.....	194
Пашкина Е.А.....	186	Сафина Н.Х.....	80
Пельтек О.О.....	66	Сачкова А.А.....	122
Перевалов В.П.....	56, 108, 163	Селектор С.Л.....	104
Переведенцева О.А.....	79	Селютина О.Ю.....	88, 99, 123, 197
Перлович Г.Л.....	63	Сембаева С.Б.....	193
Пестов А.В.....	179	Семенов В.В.....	40, 97
Петров К.А.....	94	Семенова М.Д.....	124
Петровская Л.М.....	92	Семенова М.Н.....	97
Пиляев А.А.....	183	Сенькова А.В.....	82, 98, 110, 120
Плешакова Т.О.....	81	Серегина Т.С.....	194
Плютинская А.Д.....	183	Серова О.А.....	56, 101, 108, 163
Поддельский А.И.....	62	Сивцов Е.В.....	161
Подтуркина А.В.....	187	Сидоренко А.Ю.....	125
Покровский А.Г.....	39, 111, 157, 190	Сильников В.Н.....	117
Половинкина М.А.....	112, 188	Синегубова Е.О.....	126
Полонова А.В.....	113	Синицына Т.Ю.....	71
Полтанович А.И.....	114	Ситовская Д.А.....	175
Поляков В.С.....	55	Скакунова К.Д.....	127
Поляков Н.Э.....	88, 99, 123, 197	Сколяпова А.Д.....	128
Пономарев К.Ю.....	189	Смирнова Т.Г.....	106
Попадюк И.И.....	98, 181	Смолянинов И.В.....	62, 153
Попов С.А.....	124	Соколова А.С.....	86, 102, 171, 195
Путилова А.Д.....	55	Соловьева Е.М.....	165
Рабданова Н.П.....	115	Соловьева С.Е.....	104
Раваева М.Ю.....	134	Сольев П.Н.....	106, 207
Радулов П.С.....	144	Сорокина И.В.....	181
Раев М.Б.....	91, 138	Сошникова Н.В.....	164, 200
Разуваева Ю.С.....	116	Спицына А.С.....	121
Рандалова Т.Э.....	158	Стефанова Н.А.....	131
Расколупова В.И.....	117	Стоник В.А.....	41
Растрепая Д.А.....	118	Сунагатуллина Г.Р.....	196
Решетняк В.Ю.....	87	Супуран К.Т.....	169
Ризебек Т.Н.....	128	Суров А.О.....	63
Рогачев А.Д.....	111, 190		
Рудакова Е.В.....	69, 75		

Суслов Е.В. ....	101, 103, 118, 189	Храмцова Е.Е. ....	203
Сысолятин С.В. ....	93	Цветков В.Б. ....	129
Тараканчикова Я.В. ....	66	Цветов Н.С. ....	204
Тарасенко Д.В. ....	141	Церфас М.О. ....	139
Тараскин В.В. ....	113, 199	Цогоева С.Б. ....	144
Тарасова И.А. ....	165	Цыбденова А.П. ....	71, 115
Тевяшова А.Н. ....	206	Чайдонова В.С. ....	150
Тенникова Т.Б. ....	161, 185	Чайковская О.Н. ....	150
Терентьев А.О. ....	144, 156	Чарушин В.Н. ....	45, 152
Тимин А.С. ....	66	Чепанова А.А. ....	103, 205
Тимошников В.А. ....	197	Черноусова Л.Н. ....	106
Тихомиров А.С. ....	122, 129, 148, 174	Чернышов В.В. ....	160
Тихомирова Т.В. ....	61, 73, 166	Чернышова И.А. ....	140
Тихонова Н.И. ....	87	Чижов Д.Л. ....	152
Толстикова Т.Г. ...	170, 181, 187, 189, 202	Чубаров А.С. ....	121
Тонкова С.С. ....	76	Чупахин О.Н. ....	45
Трибулович В.Г. ....	109	Шагина А.Д. ....	141, 155
Трошин П.А. ....	126	Шаповалова К.С. ....	206
Трусова А.Б. ....	130	Шатохина Н.С. ....	142
Тряпкин О.А. ....	198	Шевченко О.В. ....	207
Тузиков А.В. ....	60	Шелепова Е.А. ....	123
Тыхеев Ж.А. ....	199	Шестакова Н.Н. ....	57
Тюменцев М.А. ....	131	Шехтман Е.Л. ....	46
Уломский Е.Н. ....	96, 132	Шикуть Н.Л. ....	55
Уртти А.О. ....	83	Шишкина Л.Н. 56, 86, 101, 108, 163, 171	
Фатьянова А.В. ....	192	Шмиголь Т.А. ....	141
Федин М.В. ....	121	Шокан А. ....	89
Федоров А.Ю. ....	42	Шпаковский Д.Б. ....	107
Фёдоров А.Ю. ....	122	Шпрах З.С. ....	87
Федорченко Т.Г. ....	65	Штиль А.А. ....	47, 129, 148, 164
Федотов В.В. ....	96, 132	Штро А.А. ....	195
Феоктистов А.В. ....	200	Штырлин Ю.Г. ....	48
Филатов В.Е. ....	92	Шульц Э.Э. ... 64, 100, 113, 114, 124, 134, 157	
Филимонов А.С. ....	133, 205	Шутков И.А. ....	143, 149
Филимонова Е.А. ....	194	Щегольков Е.В. ....	69, 75
Филиппов И.Р. ....	201	Щегравина Е.С. ....	122
Финке А.О. ....	134	Щекотихин А.Е. . 105, 122, 129, 148, 169, 174	
Фоменко В.В. ....	59	Щербаков А.М. ....	169
Фурс К.В. ....	60	Щербаков Д.Н. ....	49, 102
Хабибулина Л.Р. ....	135	Щербаков К.В. ....	54
Хазанов В.А. ....	43	Эктова Л.В. ....	87
Халикова Д.А. ....	202	Юшкевич А.М. ....	60
Хамитов Э.М. ....	141	Якупов А.Т. ....	104
Хандажинская А.Л. ....	180	Ярёменко И.А. ....	144
Харитонов Ю.В. ....	157	Яровая О.И. .... 50, 86, 101, 102, 111, 160, 184, 190, 192, 195	
Хачатрян Д.С. ....	90, 176, 177	Ярохович Ю.М. ....	125
Хвостов М.В. ....	44, 170	Ясевич А.В. ....	145
Хизриева С.С. ....	136		
Хохлова И.Ю. ....	137		
Храмцов П.В. ....	91, 138		

Ясько М.В. ....106, 207