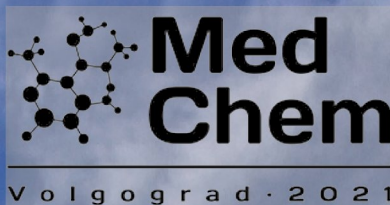




MedChem-Russia 2021



5-я Российская конференция
по медицинской химии
с международным участием
«МедХим-Россия 2021»

ГЕНЕРАЛЬНЫЕ СПОНСОРЫ:



EFMC
European Federation
for Medicinal Chemistry





MedChemRussia2021

*5-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2021»*

Организаторы:

Европейская Федерация Медицинской Химии; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации;

Российская академия наук;

отделение химии и наук о материалах РАН;

Научный совет по медицинской химии РАН;

медицинское отделение РАН; Министерство здравоохранения РФ;

Администрация Волгоградской области; Волгоградский

государственный медицинский университет; Волгоградский

государственный технический университет;

химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова;

Институт физиологически активных веществ РАН; Институт

органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН; секция

медицинской химии Российского химического общества им.Д.И.

Менделеева;

ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»; МОО «Ассоциация клинических фармакологов»

MedChem-Russia 2021. 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» : материалы конференции, Волгоград, 16–19 мая, 2022 / Европейская Федерация Медицинской Химии ; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации ; Российская академия наук [и др.]. – Волгоград : Издательство ВолГМУ, 2021. – Текст : электронный.

М426

ISBN 978-5-9652-0644-5

**УДК 54(083)
ББК 24(я4)**

© Редакционно-издательское
оформление: Издательство
Волгоградского государственного
медицинского университета, 2021

ПРЕЗИДЕНТЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Петров Владимир Иванович —

академик РАН,
заслуженный деятель науки РФ,
президент ВолгГМУ

Чарушин Валерий Николаевич —

академик РАН,
вице-президент РАН

ПРЕДСЕДАТЕЛИ КОНФЕРЕНЦИИ

Бачурин Сергей Олегович —

чл.-корр. РАН,
председатель Научного совета по медицинской химии РАН,
научный руководитель ИФАВ РАН

Шкарин Владимир Вячеславович —

ректор ВолгГМУ

Навроцкий Александр Валентинович —

ректор ВолгГТУ

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Спасов Александр Алексеевич –

сопредседатель организационного комитета, академик РАН

Кузьмин Сергей Викторович –

сопредседатель организационного комитета, профессор

Акад. Алдошин С.М.
Акад. Бубнов Ю.Н.
Акад. Береговых В.В.
Акад. Бучаченко А.Л.
Акад. Габибов А.Г.
Акад. Дыгай А.М.
Акад. Егоров М.П.
Акад. Егоров А.М.
Акад. Коновалов А.И.
Акад. Кукушкин В.Ю.
Акад. Лисица А.В.
Акад. Лысак В.И.
Акад. Минкин В.И.
Акад. Мясоедов Н.Ф.
Акад. Новаков И.А.
Акад. Петров В.И.
Акад. Попов В.О.
Акад. Сергиенко В.И.
Акад. Стоник В.А.
Акад. Трофимов Б.А.
Акад. Угрюмов М.В.
Акад. Фисенко В.П.
Акад. Хохлов А.Р.
Акад. Цивадзе А.Ю.
Акад. Чехонин В.П.
Акад. Чупахин О.Н.
Акад. Юнусов М.С.

Чл.-корр. Варфоломеев С.Д.
Чл.-корр. Дурнев А.Д.
Чл.-корр. Калмыков С.Н.
Чл.-корр. Кучин А.В.
Чл.-корр. Нифантьев Н.Э.
Чл.-корр. Поройков В.В.
Чл.-корр. Русинов В.Л.
Чл.-корр. Салахутдинов Н.Ф.
Чл.-корр. Свистунов А.А.
Чл.-корр. Трифонов А.А.
Чл.-корр. Тюренков И.Н.
Чл.-корр. Шимановский Н.Л.
Проф. Аксёнов А.В.
Проф. Брель А.К.
Проф. Гарабаджиу А.В.
Проф. Зефирова О.Н.
Проф. Васильев П.М.
Проф. Климочкин Ю.Н.
Проф. Красавин М.Ю.
Проф. Милаева Е.Р.
Проф. Наркевич И.А.
Проф. Перфилова В.Н.
Проф. Оганесян Э.Т.
Проф. Озеров А.А.
Проф. Степанова Э.Ф.
Проф. Федоров А.Ю.
Проф. Шишкин Е.В.

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

Председатели программного комитета:
академик РАН Спасов Александр Алексеевич,
академик РАН Новаков Иван Александрович,
академик РАН Чупахин Олег Николаевич,
чл.-корр. РАН Бачурин Сергей Олегович.

Проф. Зефирова О.Н. (ученый секретарь)
Проф. Зотов Ю.Л. (зам. ученого секретаря)
Проф. Косолапов В.А. (зам. ученого секретаря)
Чл.-корр. РАН Кучин А.В.
Чл.-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф.
Чл.-корр. РАН Нифантьев Н.Э.
Чл.-корр. РАН Тюренков И.Н.
Чл.-корр. Поройков В.В.
Проф. Навроцкий М.Б.
Проф. Озеров А.А.

Проф. Брель А.К.
Проф. Степанова Э.Ф.
Проф. Бутов Г.М.
Проф. Васильев П.М.
Проф. Лазарян Д.С.
Д.х.н. Балакин К.В.
К.х.н. Палюлин В.А.
К.б.н. Бовина Е.В.
К.м.н. Калитин К.Ю.
К.м.н. Фролов М.Ю.

СОДЕРЖАНИЕ

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ	7
Пленарные сессии.....	7
Новые синтетические подходы в медицинской химии.....	13
Мишень-ориентированное конструирование лекарственных веществ.....	52
Научно-методические основы поиска и создания новых лекарственных веществ.....	76
Медицинская бионеорганическая химия. Радиофармацевтические препараты.....	111
Поиск новых лекарственных препаратов на основе природных соединений.....	132
Компьютерный дизайн новых лекарственных веществ.....	163
Биотехнологические аспекты медицинской химии.....	184
Фармацевтическая платформа медицинской химии, технология субстанций и лекарственных форм, их стандартизация и перспективы развития.....	191
Поиск и разработка новых противовирусных веществ (включая инфекцию covid-19).....	207
СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ	221
Новые синтетические подходы в медицинской химии.....	221
Мишень-ориентированное конструирование лекарственных веществ.....	251
Научно-методические основы поиска и создания новых лекарственных веществ.....	258
Медицинская бионеорганическая химия. Радиофармацевтические препараты.....	271
Поиск новых лекарственных препаратов на основе природных соединений.....	283
Компьютерный дизайн новых лекарственных веществ.....	311
Фармацевтическая платформа медицинской химии, технология субстанций и лекарственных форм, их стандартизация и перспективы развития.....	313
Поиск и разработка новых противовирусных веществ (включая инфекцию covid-19).....	319
Молодежная секция.....	325
Стеновые доклады.....	365
ТЕЗИСЫ С ЗАОЧНЫМ УЧАСТИЕМ	409
Новые синтетические подходы в медицинской химии.....	409
Фармацевтическая платформа медицинской химии, технология субстанций и лекарственных форм, их стандартизация и перспективы развития.....	427
Поиск новых лекарственных препаратов на основе природных соединений.....	433
Поиск и разработка новых противовирусных веществ (включая инфекцию covid-19).....	456
Научно-методические основы поиска и создания новых лекарственных веществ.....	460
Молодежная секция.....	500
Мишень-ориентированное конструирование лекарственных веществ.....	522
Медицинская бионеорганическая химия радиофармацевтические препараты.....	528
Компьютерный дизайн новых лекарственных веществ.....	538
Авторский указатель.....	543
Партнеры и спонсоры.....	562

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ
ПЛЕНАРНЫЕ СЕССИИ

ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА – СТРАТЕГИЯ СОЗДАНИЯ В ВОЛГГМУ

В.И. Петров, А.А. Спасов, И.Н. Тюренков

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет
Минздрава России, 400131, Россия, Волгоград, Пл. Павших борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-8

E-mail: post@volgmed.ru

Исследования по созданию новых лекарственных средств (ЛС) были начаты в Сталинградском медицинском институте профессором А.А.Белоус, и в 1966г. на экспертизу в Фармкомитет МЗ СССР были представлены документы разработанных на кафедре фармакологии производных бензимидазола амбидола, габидола и рувидола. С 1970 г. под руководством профессора Г.В.Ковалева проводились исследования по разработке противоаритмического ЛСРУ-36 (Ритмидазол), прошедшего 3 фазы клинических испытаний и внедренного в клиническую практику. В 2006 г. завершена 3-я фаза клинических исследований антидиабетического препарата РУ-254 (Диабенол) (патент РФ 2061481), который при трехмесячном курсе применения оказывал достаточный сахароснижающий эффект без выраженных побочных эффектов. В 2003 г. был разработан антигипертензивный препарат Карфедон. В 2005 г. в практику здравоохранения внедрен препарат для устранения дефицита калия и магния Аспаркам-L.

С 2005г. коллектив ВолгГМУ принимал активное участие в Федеральной целевой программе «Фарма-2020», в рамках которой были разработаны каппа-опиоидный анальгетик без наркотического потенциала РУ-1205 (патенты РФ 2412187, 2413512), антитромботическое ЛС блокатор P2Y₁₂ рецептора и ингибитор синтеза тромбосана А2 РУ-891 (патент РФ № 2696869), ЛС для профилактики и лечения отдаленных последствий сахарного диабета АВ-19 (патент РФ 2738804), противомигренозное ЛС, 5-HT₂-блокатор (патент РФ 2696866), H₂-гистаминоблокирующее антигеликобактерное ЛС, антидепрессантное, анксиолитическое и нейропротекторное ЛС на основе глутаминовой кислоты, средство для лечения сахарного диабета 2 типа на основе агониста GPR119 рецептора, ЛС для лечения нарушений мозгового кровообращения на основе производного хиназолина.

В 2019 в ВолгГМУ открыт Научный центр инновационных лекарственных средств, и в настоящее время, в сотрудничестве с крупнейшими научными химическими коллективами страны, активно ведутся совместные разработки с использованием новейших *insilico*, *invitro*, *invivo* клеточных технологий в области создания социально-значимых ЛС в рамках крупных научных проектов, финансируемых Правительством РФ.

МЕДИЦИНСКАЯ ХИМИЯ – ВАЖНЕЙШЕЕ НАПРАВЛЕНИЕ ОРГАНИЧЕСКОГО СИНТЕЗА

В.Н. Чарушин

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-9 E-mail: Valery-Charushin-562@yandex.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-е 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.

Создание инновационных лекарств является очень затратным, трудоемким и рискованным (из 10 000 кандидатов до аптеки доходит один препарат), но именно они определяют успех развития отрасли. Уральской научной школе химиков-органиков удалось создать целую линейку инновационных лекарственных препаратов, включая противовирусный риамиловир (триазавирин). Работы по триазавирину 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, ИФВ 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.

НОВЫЙ КЛАСС ПРОТИВОВИРУСНЫХ АЗОЛОАЗИНОВ

В.Л. Русинов^{1,2}, В.Н. Чарушин^{1,2}, О.Н. Чупахин^{1,2}

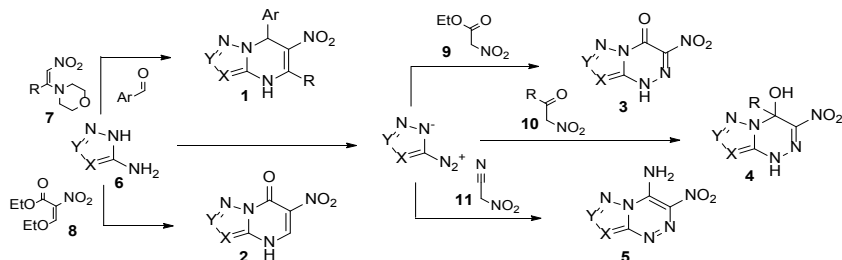
¹Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, Екатеринбург, Мира, 19.

²Институт органического синтеза имени И.Я. Постовского УрО РАН, 620041, Россия, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской/Академическая, 22/20.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-10

E-mail: v.l.rusinov@urfu.ru

Найден новый оригинальный класс нуклеозидных противовирусных этиотропных веществ, эффективных в отношении заболеваний, вызываемых РНК-содержащими вирусами: гриппа, клещевого энцефалита, различных геморрагических лихорадок – нитроазоло[1,5-а]-пиримидины **1** и нитроазоло[5,1-с]-1,2,4-триазины **3-5**. Основные методы построения таких полиазотистых бициклических структур включают достройку азаинового цикла к азольному, что позволяет использовать широкий круг аминоазолов **6** и доступных нитросинтонов **7-11**.



Полученные данные представляют реальную основу для создания серии эффективных отечественных противовирусных средств. Первый препарат, созданный на базе этого класса соединений, Триазавирин или Риамилловир (натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-она, дигидрат), включен в реестр лекарственных средств РФ, № ЛП-002604. В ходе клинического применения показано, что использование Триазавирина в этиотропной терапии гриппа, ОРВИ [1] и клещевого энцефалита [2] способствует сокращению продолжительности основных симптомов заболевания и значительному снижению уровня повторного выделения вирусов. Препарат имеет успешный опыт применения на базе ковидных госпиталей в качестве этиотропного средства при терапии коронавирусной инфекции, а также в качестве средства медикаментозной профилактики [3].

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Грант № 075-15-2020-777.

Литература

- [1] Инфекционные болезни, 2017, 15, 25-32; Терапевтический архив, 2021, 92(12), 291-295.
- [2] Экспериментальная и клиническая фармакология, 2018, 350, 25-32.
- [3] Engineering, 2020, 6(10), 1185-1191; Терапевтический архив, 2021, 93(3), 291-295; 2021, 93(4), 435-439.

ТЕРМОГЕЛИОКС – ПРИНЦИПИАЛЬНО НОВАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

С.Д. Варфоломеев

Институт биохимической физики им. Н.М.Эмануэля РАН,
119334, Россия, Москва, ул.Косыгина, 4.

Химический факультет Московского государственного университета
имени М.В.Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, дом 1, стр. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-11

E-mail: sdvarf@sky.chph.ras.ru

Принципы и базовые достижения. Использование дыхательной смеси кислорода и гелия в качестве медицинской и физиотерапевтической процедуры за последнее пятилетие прошло всестороннюю проверку и широкое терапевтическое применение. Физические свойства гелий-кислородной смеси обеспечивают её диффузионную подвижность, теплоемкость и проникающую способность, что делает облегченным транспорт кислорода во все органы и ткани человека. Принципиально важным является существенное улучшение транспортных возможностей микрокапиллярной системы кровообращения и повышение микроциркуляции крови во всех органах и тканях, включая мозг. Термогелиокс (смесь гелия и кислорода, подогретая до 45-100°C) прошла апробацию и клиническое применение в разнообразных областях современной медицины. Создан современный ряд аппаратов (А.А.Панин). Наличие аппаратной базы обеспечило возможность проведения большого комплекса клинических применений, включая хронические респираторные заболевания (акад. А.Г.Чучалин), неврологические поражения инсультного типа, патологии беременности, урологию, спортивную медицину и спорт высших достижений.

Термогелиокс – стимулятор иммунного ответа, лечение острой коронавирусной инфекции. Принципиально важные результаты получены по лечению острых вирусных респираторных заболеваний с использованием высокотемпературного термогелиокса (НИИ скорой помощи им.Н.В.Склифосовского, проф. С.В.Журавель). Продemonстрировано новое медико-биологическое явление – термовакцинация – стимулирование синтеза специфических антител IgG. Механизм термовакцинации включает термодеструкцию вируса (на 2-3 день применения организм освобождается от вирусных частиц) и наработку антител на вирусные белки. Разработанный подход позволяет провести ускоренную вакцинацию пациентов с первыми признаками вирусного поражения.

Литература

- [1] Sergey D. Varfolomeev, Alexander A. Panin et al., Chemico-Biological Interactions, 2020, 329, 109209, Chemical kinetics of the development of coronavirus infection in the human body: Critical conditions, toxicity mechanisms, «thermoheliox», and «thermovaccination».
- [2] Sergey D. Varfolomeev, Alexander A. Panin et al., Chemico-Biological Interactions, 2021, 334, 109339, Thermovaccination – thermoheliox as a stimulator of the immune response. Kinetics of the synthesis of antibodies and C-reactive protein in coronavirus infection.
- [3] Л.В.Шогенова, С.Д.Варфоломеев и др., Пульмонология, 2020, 30(5), 533-543. Влияние термической гелий-кислородной смеси на вирусную нагрузку при COVID-19.

АРБИДОЛ КАК ОТПРАВНАЯ ТОЧКА В МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННОМ КОНСТРУИРОВАНИИ АНТИВИРУСНЫХ АГЕНТОВ С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ КОМПОНЕНТОМ ДЕЙСТВИЯ

**М.Б. Навроцкий¹, К.В. Балакин², R. Filosa^{3,4}, С.Н. Лавренов⁵,
А.С. Мкртчян¹, И.А. Новаков¹**

¹ ФГБОУ «Волгоградский государственный технический университет»,
400005, Российская Федерация, г. Волгоград, пр. им. Ленина 28.

² ЦВТ «ХимРар», 141401, Российская Федерация, Московская Область,
городской округ Химки, г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 1.

³ Department of Experimental Medicine, Section of Biotechnology, University of Campania
'Luigi Vanvitelli', 80138, Италия, Неаполь, S. Maria di Costantinopoli str. 16.

⁴ Consorzio Sannio Tech, 82030, Италия, Аполлоза, Appia str.

⁵ Лаборатория химической трансформации антибиотиков,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени
Г.Ф. Гаузе», 119021, Российская Федерация, г. Москва,
ул. Большая Пироговская, 11.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-12

E-mail: maxim.nawrozkiy@vstu.ru

Арбидол является оригинальным отечественным противовирусным препаратом, который, с момента своего появления и выхода на рынок, вызвал немало дискуссий в отношении биомолекулярного механизма его действия. По химической структуре, Арбидол представляет собой функциональное производное 5-гидрокси-1Н-индол-3-карбоновой кислоты.

Исследования структурных аналогов Арбидола, выполненные в течение последних лет, позволили очертить спектр фармакологической активности этих соединений, включающий в себя иммуностропное действие, противовоспалительную активность и широкий спектр прямых противовирусных свойств. На текущий момент с уверенностью можно утверждать, что противовирусные и иммуностропные свойства Арбидола связаны как с его интерферогенным действием, так и с его влиянием на специфические биомешены в жизненном цикле многих вирусов, например – вируса гриппа. Противовоспалительные свойства Арбидола и его структурных аналогов в значительной степени связаны с их способностью угнетать активность липооксигеназы типа 5.

Таким образом, молекула Арбидола представляет собой уникальный модельный объект для направленного конструирования высокоэффективных средств комбинированной терапии инфекционных заболеваний с фармакологически ценной комбинацией плеiotропных эффектов, обусловленных multi-target'ным воздействием этих соединений.

НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

ДИЗАЙН НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ ТРАНСФОРМАЦИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛИФАТИЧЕСКИХ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**А.В. Аксенов¹, Д.А. Аксенов¹, Н.А. Аксенов¹, И.В. Аксенова¹,
М.А. Рубин^{1,2}**

¹Химико-Фармацевтический факультет, Северо-Кавказский федеральный университет,
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.

² Department of Chemistry, University of Kansas,
1567 Irving Hill Rd., Lawrence, KS 66045-7582, USA.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-14

E-mail: aaksenov@ncfu.ru

Создание новых классов лекарственных препаратов является актуальной задачей, в решение которой вовлечено значительное число научных коллективов. Особое место занимает поиск новых молекулярных каркасов для поиска противоопухолевых препаратов и более эффективных путей синтеза уже известных структур с противораковой активностью.

В последнее время среди новых синтетических методов большое значение приобретают: metal-free C-H-функционализация, трансаннелирование, ring economy – процессы. Именно развитию таких методологий в сочетании с методологией, включающей дизайн “умных реакционных сред”, которая успешно развивается в нашей лаборатории, посвящен этот доклад. Он включает разработку методов синтеза на основе реакций индолов с непредельными нитросоединениями и нитроалканами. Основываясь на этой методологии, удалось получить большое количество соединений с высокой противораковой активностью, причем ряд веществ проявляют редкое свойство – обратную дифференциацию. Некоторые соединения обладают противопаразитарной активностью в отношении лейшманиоза.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ грант 18-13-00238, 21-73-20051, РФФИ грант 19-03-00308, а также Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

НЕЙРОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА КАРКАСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Ю.Н. Климочкин

Кафедра органической химии, Самарский государственный технический университет,
443100, Россия, г. Самара, Молодогвардейская, 244.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-15

E-mail: klimochkin.yn@samgtu.ru

Функциональные производные адамантана и родственных каркасных структур широко используются в терапии нарушений центральной нервной системы. Многие молекулы каркасного строения находятся на различных стадиях доклинических и клинических испытаний.

В докладе рассматриваются некоторые исторические аспекты медицинской химии производных адамантана, синтетические подходы к используемым в терапевтической практике лекарствам адамантанового ряда, аспекты синтеза оригинальных молекул каркасного строения с установленным нейротропным действием. Приводятся данные по синтезу конформационно ограниченных аналогов ГАМК каркасной структуры, в том числе нерацемических, а также некоторые предварительные результаты изучения их нейротропного действия.

C-H FUNCTIONALIZATION IN NON-AROMATIC AZAHETEROCYCLES. AN EFFECTIVE APPROACH IN THE DESIGN OF PROMISING MOLECULES FOR MEDICINAL CHEMISTRY

M.V. Varaksin^{1,2}, L.A. Smyshliaeva^{1,2}, T.D. Moseev¹, A.A. Akulov¹,
V.N. Charushin^{1,2}, O.N. Chupakhin^{1,2}

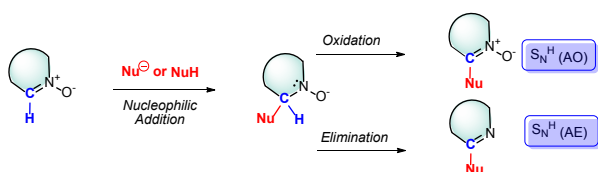
¹ Ural Federal University, 620002, Russia, Ekaterinburg, Mira str., 19.

² Institute of Organic synthesis, UB RAS, 620990, Russia, Ekaterinburg,
S. Kovalevskaya str., 22.

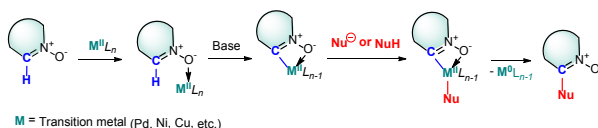
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-16

E-mail: m.vvaraksin@urfu.ru

C(sp²)-H Functionalization has proven as a convenient PASE (pot, atom, step economy) strategy in medicinal chemistry to design target organic molecules of various architectures. Particularly, these transformations can be applied to modify non-aromatic azaheterocyclic systems by means of creating novel C-C and C-N bonds following metal-free nucleophilic substitution of hydrogen SNH (Scheme 1), transition metal-mediated cross-dehydrogenative coupling (CDC) reactions (Scheme 2), as well as radical-mediated cross-dehydrogenative coupling (CDC) reactions (Scheme 3) [1-4].

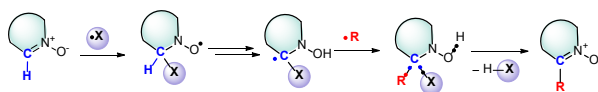


Scheme 1. Nucleophilic substitution of hydrogen reactions according to «Addition-Oxidation» SNH(AO) and «Addition-Elimination» SNH(AE) protocols



M = Transition metal (Pd, Ni, Cu, etc.)

Scheme 2. Transition metal-mediated cross-dehydrogenative coupling (CDC) reactions



Scheme 3. Metal-free radical-mediated cross-dehydrogenative coupling (CDC) reactions

The research was supported by the Russian Science Foundation (Project No. 20-43-01004).

References

- [1] A.A. Akulov, M.V. Varaksin, P. Mampuy, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, B.U.W. Maes, Org. Biomol. Chem. 2021, 19, 297-312.
- [2] A.A. Akulov, M.V. Varaksin, A.N. Tsmokalyuk, V.N. Charushin, and O.N. Chupakhin, Green Chem. 2021, 23, 2049-2057.
- [3] T.D. Moseev, M.V. Varaksin, D.A. Gorlov, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, J. Org. Chem. 2020, 85, 11124-11133.
- [4] L.A. Smyshliaeva, M.V. Varaksin, P.A. Slepukhin, O.N. Chupakhin, V.N. Charushin, Beilstein J. Org. Chem. 2018, 14, 2618-2626.

НУКЛЕОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ АЛКОКСИГРУПП АМИНАМИ – ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД МОДИФИКАЦИИ ПОЛИКОНДЕНСИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А.Е. Щекотихин^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
им. Г. Ф. Гаузе, 119021, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1.

² Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,
125190, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-17

E-mail: shchekotikhin@mail.ru

Нуклеофильное замещение является одним из важных методов синтеза лекарственных препаратов [1]. Традиционно, в качестве нуклеофугов, подходящих для ароматического нуклеофильного замещения, рассматриваются атомы галогенов, эфиры сульфокислот, нитро- или сульфо группы, активированные электроноакцепторными заместителями.

В результате систематического исследования химических свойств производных 4,11-диметоксинафто[2,3-f]индол-5,10-диона было установлено, что метоксигруппы в пери-положениях хиноидного ядра в мягких условиях и с высокими выходами замещаются на остатки первичных и вторичных аминов [2]. Дальнейшие исследования показали, что аналогичная реакция хорошо протекает и для других представителей линейных поликонденсированных гетероаренантрацендионов [3-5]. На основе этой реакции разработана эффективная методология трансформации гидроксигрупп в пери-положениях к карбонильным группам гетероаренантрацендионов, которая через промежуточные алкоксипроизводные, позволяет получать соответствующие аминопроизводные. Этот подход использован для препаративного синтеза аминопроизводных гетероаренантрацендионов, обладающих высокой биологической активностью [6-8].

Разработанная методология может быть успешно применена для модификации и других поликонденсированных соединений. Так, этот способ апробирован для трансформации гидроксигрупп гелиомицина в соответствующие аминоэтиламинопери-производные этого антибиотика, которые показали высокую аффинность к различным вторичным структурам нуклеиновых кислот, например к i-мотивам [9].

Литература

- [1] R. W. Dugger et al. Organic Process Research & Development 2005, 9, 3, 253.
- [2] A. E. Shchekotikhin et al. Bioorg. Med. Chem. 2006, 5241.
- [3] A. E. Shchekotikhin et al. Bioorg. Med. Chem. 2009, 1861.
- [4] N. S. Ilyinsky et al. Eur. J. Med. Chem. 2014, 85, 605.
- [5] A. E. Shchekotikhin et al. Eur. J. Med. Chemistry 2011, 423.
- [6] A. S. Tikhomirov et al. Chem. Heterocycl. Compd. 2016, 52(10), 797.
- [7] A. S. Tikhomirov et al. Eur. J. Med. Chem. 2018, 159, 58.
- [8] G. Miglietta et al. J. Med. Chem. 2017, 60, 9448.
- [9] A. S. Tikhomirov et al. J. Nat. Prod. 2021, 84 (5), 1617.

ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ АЛКЕНЫ И АЦЕТИЛЕНЫ В СИНТЕЗЕ ПРАКТИЧЕСКИ ВАЖНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

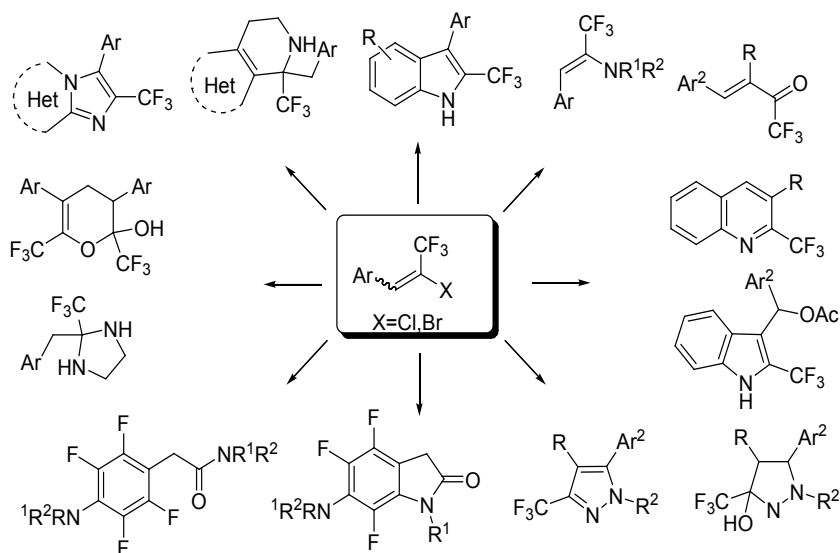
В.Г. Ненайденко

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

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-18

E-mail: nenajdenko@org.chem.msu.ru

Среди главных тенденций развития органической химии последних 20 лет можно отметить ключевую роль фторорганических соединений. Связано это с чрезвычайно высокой практической важностью фторсодержащих соединений. В настоящее время около 25% новых лекарств и более 30% веществ, применяемых в сельском хозяйстве (агрохимикатов) содержат в своем составе хотя бы один атом фтора. Введение фтора в целевую молекулу меняет такие важнейшие параметры молекулы, как липофильность, растворимость, связывание с рецепторами, метаболизм, проницаемость мембран, кислотно-основные характеристики, конформационные свойства соединений. Все эти уникальные качества используются как рабочий инструмент в создании новых лекарств и материалов. Фторсодержащие функционально замещённые алкены и ацетилены обладают значительным синтетическим потенциалом для построения сложных молекул с заданным положением атомов фтора и перфторалкильных групп.



БИОАКТИВНЫЕ КРЕМНИЙОРГАНИЧЕСКИЕ ГИДРОГЕЛИ И ИХ ЭЛЕМЕНТ-МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ВЕТЕРИНАРИИ

Т.Г. Хонина^{1,2}, О.Н. Чупахин^{1,3}

¹ Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, 620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22.

² Уральский государственный аграрный университет, 620075, Россия, г. Екатеринбург, ул. Карла Либкнехта, д. 42.

³ Химико-технологический институт, Уральский федеральный университет им. Первого президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-19

E-mail: khonina@ios.uran.ru

В Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН был синтезирован с использованием золь-гель метода целый ряд фармакологически активных элементсодержащих гидрогелей, в том числе, нанокомпозитных, на основе полиолатов кремния, титана, цинка, борав качестве биосовместимых прекурсоров [1–5]. Были установлены общие закономерности и выявлены особенности золь-гель процесса для каждого типа прекурсоров.

Синтезированные гели могут быть использованы как самостоятельные лекарственные средства с широким спектром фармакологической активности для местного и наружного применения, так и в качестве основ фармацевтических композиций, обеспечивающих эффективную доставку лекарственных субстанций в пораженные органы и ткани.

В докладе приведены многочисленные примеры использования геля на основе глицеролатов кремния («Силативит») и его элемент-модифицированных производных в лечении воспалительных стоматологических и ряда других заболеваний (слизистой оболочки, кожи, мягких тканей, суставов), а также в лечении заболеваний молочной железы, органов репродуктивной системы и копытцев сельскохозяйственных животных.

Работа выполнена в соответствии с планами НИР и государственным заданием на 2021 г. (государственная регистрация № АААА-А19-119011790134-1).

Литература

- [1] T.G.Khonina, A.P.Safronov, M.V. Ivanenko et al., Journal of Materials Chemistry B. 2015.3, 5490-5500.
- [2] T.G.Khonina, M.V. Ivanenko, O.N. Chupakhin et al., European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017. 107, 197-202.
- [3] T.G. Khonina, N.V. Kungurov, N.V. Zilberberg et al., Journal of Sol-Gel Science and Technology. 2020. 95, 682-692.
- [4] T.G. Khonina, O.N. Chupakhin, V.Ya. Shur et al., Colloids and Surfaces B: Biointerface. 2020. 189, Article number 110851.
- [5] Т.Г. Хонина, Е.Ю. Никитина, Е.В. Шадрин и др., Известия Академии наук. Серия химическая. 2021. 70, 967-974.

ПОЛИФТОРАЛКИЛСОДЕРЖАЩИЕ ПИРАЗОЛЫ КАК УНИВЕРСАЛЬНАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**В.И. Салоутин, Е.В. Щегольников, Н.А. Агафонова, О.Г. Худина,
Н.А. Елькина, Я.В. Бургарт**

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620990, Россия, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-20

E-mail: saloutin@ios.uran.ru

Пиразольный структурный мотив является признанным привилегированным скаффолдом медицинской химии, поскольку на его основе создан большой ряд лекарственных препаратов с различными фармакологическими эффектами.

В докладе обсуждается методология создания биоактивных соединений на основе полифторалкил-содержащих пиразолов с привлечением различных методов химических трансформаций. Показана возможность модификации пиразольного каркаса по всем положениям. Приведены экспериментальные данные по тестированию биологических свойств производных пиразола. Определены соединения-хиты с антибактериальным, антимикотическим, антиоксидантным, противоопухолевым, анальгетическим действием. Установлены закономерности «структура – активность», которые могут быть полезны для дизайна лекарственных препаратов на основе пиразольного скаффолда.

Возможности химической модификации пиразольного остова:



$R^5 = \text{Me}, \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{H}, \text{C}_2\text{F}_5, \text{C}_3\text{F}_7\text{H}, \text{C}_3\text{F}_7, \text{C}_4\text{F}_9$;
 $R^1 = \text{H}, \text{Ar}, \text{CO}_2\text{X}, \text{N}=\text{NAr}(\text{Het}), \text{N}=\text{O}, \text{NH}_2 \text{ etc}$;
 $R^2 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}, \text{OH}$;
 $R^3, R^4 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}, \text{CSNH}_2, \text{COAr}(\text{Het})$

Биологическое действие:

- анальгезирующее,
- противовоспалительное,
- противовирусное,
- противогрибковое,
- антибактериальное,
- противоопухолевое

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант 21-13-00390.

OPTIMIZATION OF ADME-TOX PROPERTIES BY EXAMPLE OF DESIGN OF BUTYRYLCHOLINESTERASE AND NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITORS AND TUBULIN TARGETED LIGANDS

**O. Zefirova^{1,2}, E. Nurieva¹, A. Alexeev¹, N. Zefirov^{1,2}, A. Proshin²,
G. Makhaeva² and S. Kuznetsov³**

¹ Department of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University,
119992, Russia, Moscow, Leninskie gory, 1/3.

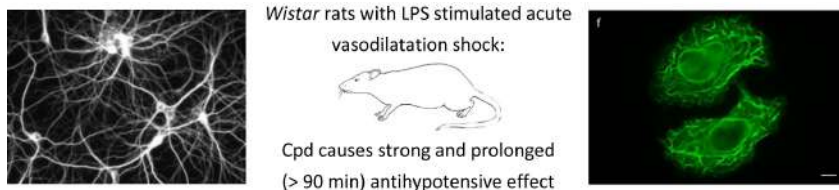
² Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences,
142432, Russia, g. Chernogolovka, Severny pr., 1.

³ Institute of Biological Sciences, University of Rostock,
D-18059 Rostock, Germany, Albert-Einstein-Str., 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-21

E-mail: olgaz@med.chem.msu.ru

The ADME-Tox properties of a putative drug candidate should be good enough to enable its drug-like behavior in the human organism. Therefore, identified lead molecules are subjected to various chemical modifications with the purpose to improve their pharmacokinetic and safety profiles, while maintaining the potency and selectivity towards the aimed molecular target. The present report gives three examples of optimization of ADME-Tox properties fulfilled in our group.



A series of conformationally restricted analogues of N,N-disubstituted 2-aminothiazolines were synthesized as selective butyrylcholinesterase inhibitors. One of the obtained cyclic isothioureas maintained the activity of the lead molecule, but was devoid of toxophoric group in the structure.

In a search of nitric oxide synthase inhibitors with prolonged vasoconstrictive activity, a series of lipophilic cyclohexa-fused 2-amino-2-thiazolines was obtained. One compound caused pronounced and prolonged vasoconstrictive effect after single injection to the Wistar rats with lipopolysaccharide induced acute endotoxic (vasodilatation) shock.

New analogues of anticancer agent tubuloclustin [N-(7-(adamant-1-yloxy)-7-heptanoyl)-N-deacetylcolchicine] were obtained with the aim to enhance the metabolic stability and to decrease lipophilicity of the parent molecule. One compound with ether moiety in the shortened linker was very effective in inhibition of the growth of carcinoma cells A549 (IC₅₀ = 5 nM). Thus, it represents an active, but less lipophilic and metabolically more stable tubuloclustin analogue.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ И МОДИФИКАЦИИ 4Н-ХРОМЕНОВ И БЕНЗОФУРАНОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИГЛИКЕМИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

**В.А. Осянин, Д.В. Осипов, И.А. Семёнова, К.С. Корженко,
М.Р. Демидов, Ю.Н. Климошкин**

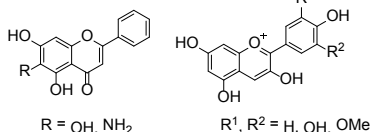
Химико-технологический факультет, Самарский государственный технический университет, 443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-22

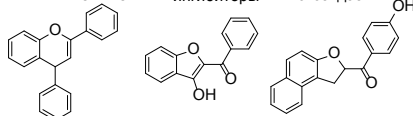
E-mail: VOsyenin@mail.ru

В настоящее время для лечения диабета 2-го типа одобрены три лекарственных препарата (акарбоза, миглитол, воглибоза), являющиеся ингибиторами α -глюкозидазы, принцип действия которых основывается на конкурентном ингибировании фермента и замедлении высвобождения глюкозы из сложных углеводов. Однако большое количество побочных эффектов и недостаточная гипогликемическая активность обуславливает необходимость поиска новых соединений с данным типом активности. Недавно среди (дигидро) бензофуранов и 4Н-хроменов, которые родственны некоторым флавоноидам, нами были выявлены эффективные ингибиторы α -глюкозидазы [1,2].

Известные флавоноиды-ингибиторы α -глюкозидазы



Выявленные нами ингибиторы α -глюкозидазы



В докладе будут рассмотрены два основных подхода к получению указанных классов соединений. Первый заключается в формальном [4+1]-циклоприсоединении к о-хинонметидам синтетических эквивалентов ацилкарбенов с образованием 2-ацил-2,3-дигидробензофуранов и последующей их восстановительной перегруппировкой в 4Н-хромены. Второй подход основан на реакции Дильса-Альдера между о-хинонметидами и высокополяризованными (пуш-пульными) олефинами. Кроме того, будет уделено внимание новым химическим трансформациям с участием 4Н-хроменов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 19-13-00421).

Литература

- [1] A.A. Spasov, D.A. Babkov, T.Y. Prokhorova, E.A. Sturova, D.R. Muleeva, M.R. Demidov, D.V. Osipov, V.A. Osyenin, Y.N. Klimochkin, Chem. Biol. Drug Design. 2017, 90, 1184–1189.
- [2] A.A. Spasov, D.A. Babkov, D.V. Osipov, V.G. Klochkov, D.R. Prilepskaya, M.R. Demidov, V.A. Osyenin, Y.N. Klimochkin, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019, 29, 119–123.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕТРАЗОЛСОДЕРЖАЩИЕ СКАФФОЛДЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

**Р.Е. Трифонов¹, В.А. Островский¹, Ю.Н. Павлюкова¹, А.А. МаксUTOва¹,
О.Е. Файзулина¹, М.В. Капланский², Т.С. Хлебникова³, Ф.А. Лахвич³,
Г.Г. Данагулян⁴, Е.В. Лидер⁵, Ю.А. Еремина⁵, В.В. Зарубаев⁶**

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет), 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр. 26.

²Санкт-Петербургский государственный университет,
199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7–9.

³Институт биоорганической химии НАН Беларуси,
220141, Республика Беларусь, Минск, ул.Академика В.Ф. Купревича, д.5, корп.2.

⁴Российско-Армянский (Славянский) университет,
0051, Армения, Ереван, ул. Овсепя Эмина, 123.

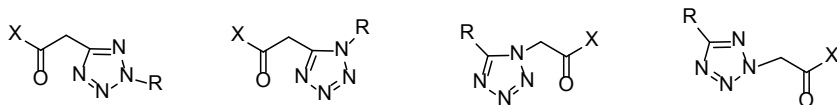
⁵Институт неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН,
630090, Россия, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 3.

⁶Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Россия,
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-23

E-mail: rost_trifonov@mail.ru

Полиазотистые гетероциклы – триазолы и тетразолы – являются важными фармакофорными фрагментами, и входят в структуру многих высокоэффективных лекарственных средств различного действия [1]. Ранее было показано, что сочетание тетразолильного фрагмента и карбоксиметильной группы позволяет получать разнообразные (учитывая изомерию по положению в гетероцикле) соединения, обладающие рядом полезных свойств.



R= H, CH₂COOR', Alkyl, Aryl, Hetaryl
X= OH, OR', NHR'

Нами осуществлен синтез нескольких серий NH-незамещенных и N-замещенных тетразолилкарбоновых кислот, их производных и родственных соединений. Исследованы реакции данных соединений с органическими и неорганическими агентами, а также некоторые виды биологической активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты 20-53-00039-Bel_a и 20-53-05010 Arm_a), БРФИ (проект X20P-226) и КНРА (проект 20RF-138).

Литература

[1] Е.А. Попова, Р.Е. Трифонов, В.А. Островский, Успехи химии. 2019, 88. 644–676.

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ И ОСОБЕННОСТИ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ ХЛОРИНОВ И КОРРОЛОВ

**Д.Б. Березин¹, Д.Р. Каримов¹, Н.В. Кукушкина¹, В.В. Макаров¹,
А.В. Кустов², Д.В. Белых³, И.В. Коблов⁴, И.Е. Кравченко⁴,
Т.Е. Зорина⁴, В.П. Зорин⁴**

¹ НИИ макрогетероциклов, Ивановский государственный химико-технологический университет, 153000, Российская Федерация, Иваново, Шереметевский пр-т, 7.

² Объединенный физико-химический центр растворов, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, 153045, Российская Федерация, Иваново, ул. Академическая, 1.

³ Институт химии ФИЦ Коми научного центра Уральского отделения РАН, 167000, Российская Федерация, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.

⁴ НИЛ биофизики и биотехнологии, Белорусский государственный университет, 220030, Республика Беларусь, Минск, пр-т Независимости, 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-24

E-mail: berezin@isuct.ru

Фотодинамическая терапия (ФДТ), как один из наименее инвазивных подходов к лечению патологий различной этиологии опухолевого или инфекционного происхождения, является прекрасным дополнением, а во многих случаях и альтернативой традиционной химиотерапии [1]. Исследования последних лет показали, что наиболее высокая результативность ФДТ достигается при использовании в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) малополярных соединений. Изменение степени полярности может модифицировать параметры фармакокинетики ФС, эффективность инициации апоптотических и некротических повреждений атипичных клеток, относительную результативность повреждения сосудистой системы опухолей и т.д. [2]. В настоящей работе получены новые потенциальные ФС на основе гидрофобных хлоринов и корролов, рассматриваются проблемы агрегации гидрофобных ФС и способы ее преодоления в водных растворах ПАВ [3], особенности распределения пигментов между транспортными белками крови, а также в системе, моделирующей границу раздела фаз «клеточная мембрана – биологическая жидкость» [4], оценивается возможность увеличения результативности лечения онкологических и ряда других заболеваний с использованием вновь синтезированных ФС. Основные выводы приводятся в докладе.

Исследование выполнено за счет гранта РФФИ Бел_а № 20-53-00038.

Литература

- [1] O.I. Koifman, T.A. Ageeva, I.P. Beletskaya, et al., *Macroheterocycles*, 2020. 13(4), 311-467.
- [2] L. Yakavets, M. Millard, V. Zorin, H.P. Lassalle, L. Bezdetnaya, J. Contr. Release, 2019. 304, 268-287.
- [3] D.B. Berezin, A.V. Kustov, M. A. Krest'yaninov, O.V. Shukhto et al. // *J. Mol. Liq.* 2019. 283, 532–536.
- [4] A.V. Kustov, D.V. Belykh, N.L. Smirnova, I.S. Khudyaeva, D.B. Berezin, *J. Chem. Thermodyn.*, 2017. 115, 302-306.
- [5] A.V. Kustov, T.V. Kustova, D.V. Belykh, I.S. Khudyaeva, D.B. Berezin, *Dyes Pigm.*, 2020. 173, 107948.

СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ С ВЫСОКОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПУТЕМ ПЕРЕХВАТА НИТРОКСИДОВ, ГЕНЕРИРУЕМЫХ ИЗ НИТРОСОЕДИНЕНИЙ В СРЕДЕ ФОСФОРНЫХ КИСЛОТ

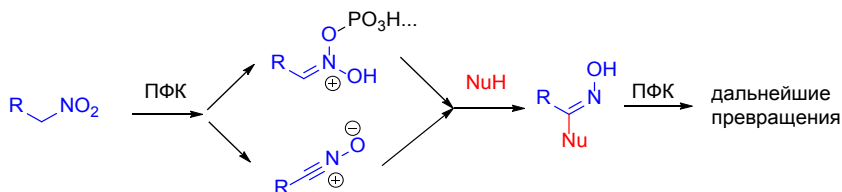
**Н.А. Аксенов¹, Д.А. Аксенов¹, И.В. Аксенова¹, А.А. Скоморохов¹,
Д.С. Аксенова¹**

¹Химико-фармацевтический факультет, Северо-Кавказский федеральный университет, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.

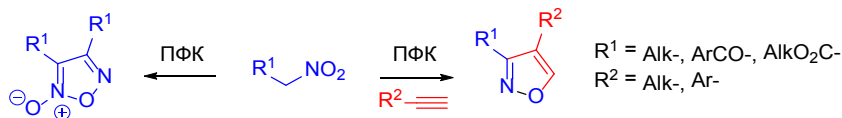
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-25

E-mail: naksenov@ncfu.ru

В течение последних 10 лет одной из ключевых тем наших исследований выступали превращения алифатических нитросоединений в качестве α -С-электрофильных реагентов в присутствии фосфорных кислот. Хотя представленная методология показала применимость к широкому кругу нуклеофилов различного строения и природы – от алифатических аминов до аренов, нерешенной оставалась задача определения действующего начала в этих превращениях.



С этой целью нами был осуществлен перехват промежуточно образующихся нитрилоксидов в форме их [3+2] циклоаддуктов – фуроксанов и изоксазолов. Весьма интересным представляется высокая биологическая активность циклоаддуктов, содержащих арилоил- и алкилокси- группы, в то время как именно предшествующие им нитроуксусный эфир и 2-нитроацетофеноны показали наибольшую реакционную способность.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук (грант № МД-3505.2021.1.3), а также Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020- 0031).

ПИРРОЛИДОНКАРБОКСИЛАТЫ КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРЕКУРСОРЫ В СИНТЕЗЕ ЗАМЕЩЕННЫХ ГАМК, ГЛУ И 2-ПИРРОЛИДОНА

С.В. Макаренко¹, И.Н. Тюренков², О.С. Васильева¹, Е.С. Остроглядов¹

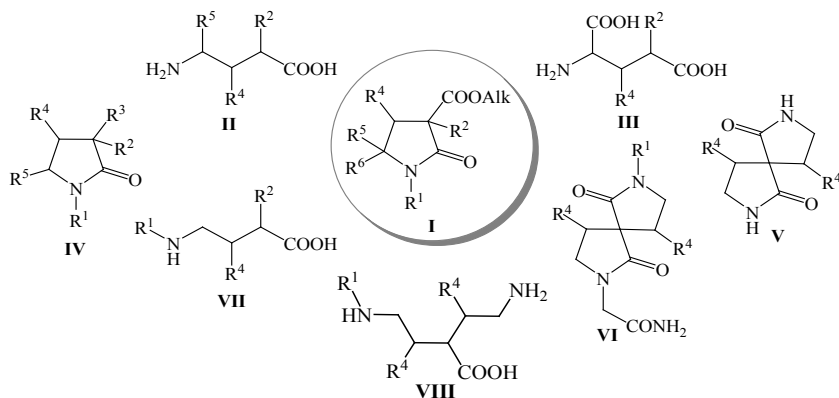
¹ Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,
191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48. E-mail: kohrgpu@yandex.ru.

² Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-26

E-mail: vlgmed@avtlg.ru

Модификация структур молекул генетически связанных между собой нейромедиаторов центральной нервной системы животных и человека – γ -аминомасляной (ГАМК), глутаминовой (Глу) кислот и α -пирролидона является перспективным направлением целенаправленного синтеза новых фармакологически активных веществ-субстанций. Эффективными прекурсорами в синтезе веществ, содержащих фрагменты этих структур, являются эфиры замещённых 2-пирролидон-3(5)-карбоновых и -1-уксусных кислот (I).



Нами разработаны способы получения эфиров 4(5)-гетарилзамещённых 2-пирролидон-3(5)-карбоновых, -3,5,5-трикарбоновых и -1-уксусных кислот (I), в структуре молекул которых присутствуют при атоме азота алкоксикарбонилалкильный (или ацетильный) заместители или нитроэтильный фрагмент при атоме C(3). На их основе синтезированы значительные ряды аналогов ГАМК (II), Глу (III), 2-пирролидона (IV), в том числе, и замещённых 3,3'-спироби[2-пирролидона] (V). Последние являются оригинальными прекурсорами в синтезе ранее неизвестных спироаналогов пирацетама (VI), N-карбоксиэтил- (VII) и 2-аминоэтилГАМК (VIII), содержащих различные фармакофорные группы. Фармакологические свойства наиболее перспективных веществ защищены патентами.

НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОКСАЗОЛА. ПОИСК СОЕДИНЕНИЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ТИПАМИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

**Е.Б. Аверина¹, Д.А. Василенко¹, К.С. Садовников¹, К.Н. Седенкова¹,
Д.И. Осолодкин², О.Н. Зефирова¹, В.А. Палюлин¹, Е.Р. Милаева¹**

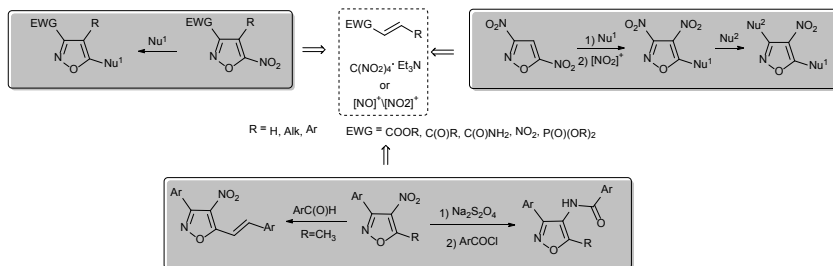
¹ Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 1-3.

² Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, 108819, Российская Федерация, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, 8-1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-27

E-mail: elaver@med.chem.msu.ru

Изоксазол входит в число наиболее востребованных гетероциклов в органической и медицинской химии. Среди производных изоксазола известны природные соединения и применяемые в медицинской практике лекарственные препараты, огромное число изоксазолсодержащих структур находятся на разных стадиях изучения широкого спектра биологической активности. Для направленного синтеза мишень-ориентированных соединений наибольший интерес представляют полифункционализированные гетероциклы, которые обладают высокой вариативностью введения различных групп и фрагментов. Недавно в нашей научной группе были разработаны методы синтеза [1,2] и функционализации производных изоксазола, которые позволяют получать из доступных электрофильных халкенов нитрозамещенные гетероциклы, содержащие большое разнообразие заместителей и функциональных групп.



Разработанные методы были использованы для получения новых производных изоксазола, обладающих противовирусной, противораковой, антибактериальной или нейротропной активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (гранты 19-13-00084, 17-15-01455).

Литература

- [1] Y.A. Volkova, E.B. Averina, D.A. Vasilenko, K.N. Sedenkova, Y.K. Grishin, P. Bruheim, T.S. Kuznetsova, N.S. Zefirov. *Org. Chem.* 2019, 84, 3192-3200.
- [2] D.A. Vasilenko, K.S. Sadovnikov, K.N. Sedenkova, A.V. Kurova, Y.K. Grishin, T.S. Kuznetsova, V.B. Rybakov, Y.A. Volkova, E.B. Averina. *Synthesis* 2020, 52, 1398-1406.

THE INTERACTION OF CHLORIN PHOTOSENSITIZERS WITH POTENTIAL NANOSCALE CARRIES

**A.V. Kustov^{1,2}, P.K. Morshnev^{1,2}, O.V. Shykhto², T.V. Kustova², V.P. Zorin³,
T.E. Zorina³, D.B. Berezin²**

¹ United Physical Chemical Center of Solutions, G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry, Russian Academy of Sciences, 153045 Russia, Ivanovo, Akademiskaya str., 1.

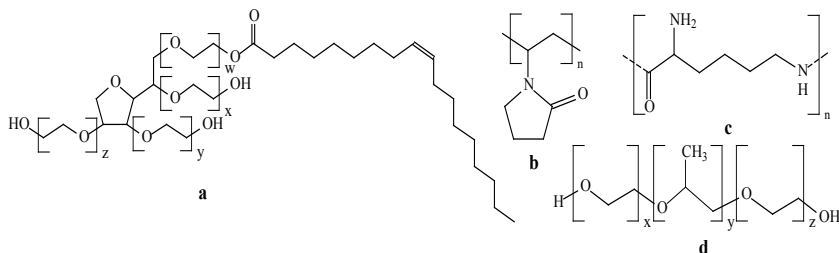
² Department of Organic Chemistry, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, 153012 Russia, Ivanovo, Sheremetev av, 7.

³ Department of Biophysics, Belarussian State University, Belarus, Minsk, Nezavisimosti av, 7

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-28

E-mail: kustov@isuct.ru

Photodynamic therapy (PDT) uses appropriate photosensitizers (PSs) that are activated by red light to form reactive oxygen species viz. singlet oxygen $^1\text{O}_2$ (Type II photochemical mechanism) or various radical forms ($\text{HO}\cdot$, $\text{O}_2\cdot^-$) and H_2O_2 (Type I photochemical mechanism). These species oxidize biomolecules and destroy malignant or microbial cells inducing necrosis or apoptosis [1, 2]. Antimicrobial photodynamic therapy (APDT) can treat localized bacterial or fungal infections, whereas antitumor PDT focuses on treating superficial tumors [2]. In this short communication, we consider the results of our recent studies on the interaction of cationic or anionic chlorin photosensitizers (PSs) of second generation with potential nanoscale carries such as non-ionic surfactant Tween 80 (a) and some polymers viz. polyvinylpyrrolidone (b), ϵ -polylyzine (c), pluronic P123 (d) by the absorption and fluorescence spectroscopy techniques.



Our results indicate that both cationic and anionic macrocycles form stable complexes with potential carrier systems, the PS molecules being located in the periphery of micelles nearby the hydrophilic head groups of the carrier molecules. Other details of this investigation viz. the PS structures, their ability to generate singlet oxygen, to associate and aggregate at therapeutic concentrations etc. will be given in the presentation.

The study was supported by Russian Foundation of Basic Researches (Projects 20-03-00153, 20-53-00038)

References

- [1] A.V. Kustov, T.V. Kustova, D.V. Belykh, I.S. Khudyaeva, D.B. Berezin, *Dyes Pigm.*, 2020, 173, 107948.
- [2] A.V. Kustov, D.B. Berezin, A.I. Strelnikov, N.P. Lapochkina. Antitumor and antimicrobial photodynamic therapy: mechanisms, targets, clinical laboratory research. A practical guide. A.K. Gagua ed., Moscow, Largo, 2020, 108 p. (in Russian).

КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ АМИДОВ И АМИДИНОВ РЯДА АДАМАНТАНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТРИХЛОРИДА ФОСФОРА

Т.Л.К. Во, Е.В. Шишкин

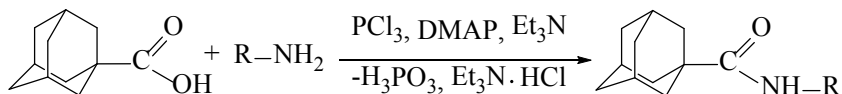
Кафедра ТОНС, Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, д. 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-29

E-mail: voquyen249@gmail.com

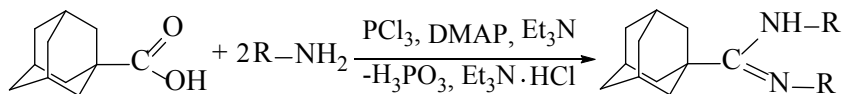
В последнее время производные адамантана привлекают большое внимание в связи с их фармакологической активностью и теоретическим интересом для химиков-органиков. Включение адамантанового фрагмента в молекулы различных биологически активных соединений значительно изменяет их фармакологическое действие [1].

В большинстве методов амиды 1-адамантанкарбоновой кислоты получают из 1-адамантанкарбоновой кислоты в две стадии через хлорангидриды, которые легко гидролизуются в присутствии влаги [2]. Нами предложен новый метод синтеза амидов 1-адамантанкарбоновой кислоты в одну стадию с помощью PCl_3 в присутствии катализатора DMAP акцептора хлористого водорода триэтиламина при мольном соотношении $\text{AdCOOH} : \text{PCl}_3 : \text{амин} : \text{DMAP} : \text{Et}_3\text{N} = 1:1:1:1:1$ при температуре 80°C в течение 2ч. Амиды получены с высокими выходами 62-94%.



где $\text{R} = \text{Ph}, p\text{-BuPh}, m\text{-NO}_2\text{Ph}, p\text{-NO}_2\text{Ph}, p\text{-BrPh}, p\text{-ClPh}, o\text{-MePh}, m\text{-MePh}, p\text{-MePh}, p\text{-MeOPh}$

Также нами предложен новый одnoreакторный метод получения адамантитилсодержащих амидинов из 1-адамантанкарбоновой кислоты с помощью PCl_3 в присутствии катализатора DMAP при мольном соотношении $\text{AdCOOH} : \text{PCl}_3 : \text{амин} : \text{DMAP} : \text{Et}_3\text{N} = 1:1:5:1:5:3:1$ при температуре 80°C в течение 4ч. Амидины получены с высокими выходами 78-95%.



где $\text{R} = o\text{-MePh}, m\text{-MePh}, p\text{-MePh}, p\text{-ClPh}, p\text{-MeOPh}, o\text{-PrPh}$

Разработанный одnoreакторный метод синтез амидинов является более эффективным по сравнению с традиционными способами в четыре стадии, поскольку осуществляется без выделения промежуточных продуктов хлорангидридов карбоновых и имидовых кислот, которые легко гидролизуются в присутствии влаги.

Литература

- [1] Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов, Волгоград: Волгоградская мед. Академия. 2001, – 320 с.
- [2] Zhong X., Guo J., Fu S., Zhu D., Peng J. Journal of Surfactants and Detergents. 2014, 17, 943–950.

КАК СОЗДАТЬ НОВЫЙ АНТИСЕПТИК? ОТ ИДЕИ ДО РЕАЛИЗАЦИИ

А.Н. Верещагин

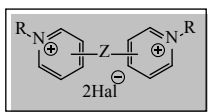
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119334, Россия, Москва, Ленинский проспект, 47.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-30

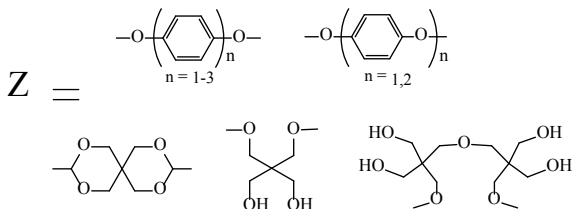
E-mail: vereshchsgin@ioc.ac.ru

В настоящее время на Российском рынке медицинских изделий значительная часть антисептических средств сделано на основе четвертичных аммониевых соединений (ЧАС). Наиболее известные и эффективные антисептики на основе моно-ЧАС – бензалконий хлорид, цетилпиридиний хлорид, мирамистин, на основе бис-ЧАС – хлоргексидин, алексидин, октенисепт, местамидин. Известно, что различные штаммы бактерий, в том числе патогенных со временем вырабатывают резистентность к противомикробным лекарственным средствам.^{1,2}

В настоящей работе предложен оригинальный подход к синтезу нескольких новых типов ЧАС на основе солей пиридина. Путем варьирования спейсера между двумя пиридиНИЕвыми ядрами получены бис-ЧАС, обладающие антибактериальной и противогрибковой активностью против широкого спектра высокорезистентных патогенных бактерий (как грамположительных, так и грамотрицательных) и грибов, превосходящей активность известных антисептиков. Особо следует отметить, что новые ЧАС успешно испытаны против высокорезистентных клинических штаммов, выделенных из клинических образцов при расследовании случаев инфекций в 2016-2018 гг.



$R = C_nH_{2n+1}$, $n = 7-16$
 $Hal = Cl, Br, I$



References

- [1] L. Thomas, J.-Y. Maillard, R.J. Lambert, A.D. Russell, J. Hosp. Infect. 2000, 46, 297.
[2] M.J. Shepherd, G. Moore, M.E. Wand, J.M. Sutton, L.J. Bock, J. Hosp. Infect. 2018, 100, e23.

ASYMMETRIC SYNTHESIS OF NEUROTROPIC DRUGS – GABA ANALOGS USING Ni(II)-CATALYZED MICHAEL ADDITION

A. Reznikov, D. Nikerov and Yu. Klimochkin

Department of Organic Chemistry, Samara State Technical University,
443100, Russian Federation, Samara, Molodogvardeyskaya str., 244.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-31

E-mail: reznikov.an@samgtu.ru

γ -Aminobutyric acid (GABA) is the major inhibitory neurotransmitter in the central nervous system. Addition of malonates or β -ketophosphonates to nitroolefins is good approach to the key precursors of GABA-derived drugs [(R)-fenotrotil, (R)-baclofen, (R)-phenibut, (R)-rolipram, (S)-pregabalin] and chiral substituted γ -aminophosphonic acids – a potent GABAergic compounds. Except anticonvulsant (S)-pregabalin these drugs were commercialized in its racemic forms, it has been reported that its biological activity resides predominantly in (R)-enantiomer of aryl GABA derivatives. Use of non-racemic pharmaceutical substances will allow to lower a dosage of drugs and to increase efficiency of nervous diseases therapy. There are many methods available in the literature on the synthesis of enantiomerically pure GABA derivatives. However, these methods suffer from disadvantages such as the low overall yields, the need of separation of precursor diastereomers and the use of expensive chiral reagents in stoichiometric amounts. In this context, a more performance approach for the synthesis of enantiomerically pure GABA derivatives and analogs is highly desirable.

Herein we report the efficient atom-economic technology of the synthesis of GABA analogs based on metal complexes catalyzed asymmetric Michael addition. Enantioselectivity of the reactions of various Michael donors with nitroolefins were studied in the presence of Ni, Co, Mn, Fe, Cu complexes with chiral N-ligands (substituted (S,S)-cyclohexane-1,2-diamines, (S,S)-1,2-diphenylethane-1,2-diamines, L-proline and (S)-camphor derivatives). We showed that activation by Et₃N of a Ni(II) complexes with one chiral diamine ligand is possible. It gives the chance to reduce quantity of a chiral ligand. As result we have developed performance catalytic system with minimal content of chiral component, which provide high yield of the Michael adducts with up to 99% ee at concentration of the catalyst 0.2 mol.%. Hydrogenation of the chiral adducts and subsequent hydrolysis leads to 3-substituted GABA.

The proposed approach was successfully used for development of the production process of non-racemic pharmaceutical substances of (R)-fenotrotil, (R)-baclofen, (R)-phenibut, (R)-rolipram and (S)-pregabalin.

CONSTRUCTION OF BICYCLIC RING SYSTEMS VIA [3,3]-SIGMATROPIC REARRANGEMENT STRATEGY

A.V. Kurkin¹, Y.V. Ulianova², E.R. Lukyanenko¹

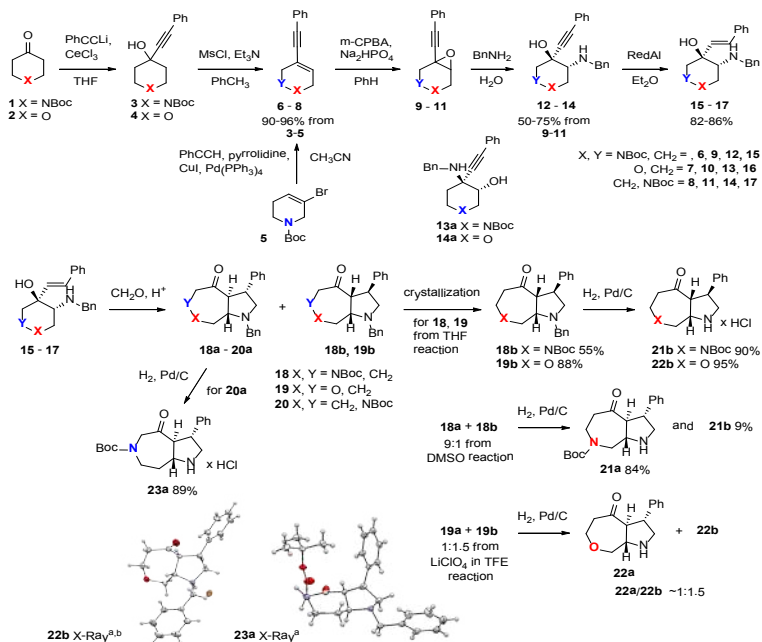
¹Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Moscow, Russia

²D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-32

E-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru

In a recent work, we have reported a case of an highly stereocontrolled synthesis trans-fused octahydrocyclohepta[b]pyrrol-4(1H)-ones via the aza-Cope-Mannich rearrangement in either the racemic and enantiopure forms (see the Scheme).



^aThermal ellipsoids shown at 50% probability. ^bThe structure of hydrobromide **24b** was unambiguously confirmed by X-ray

We have developed an efficient and stereoselective synthesis of cis- and trans-fused decahydropyrrolo[2,3-c]azepines, octahydro-1H-oxepino[4,5-b]pyrroles, and decahydropyrrolo[2,3-d]azepines using the aza-Cope-Mannich reaction. The target scaffolds were achieved in 6-7 steps from commercially available starting materials and could be obtained in racemic form on a multi-gram scale. The corresponding individual enantiomers were also synthesised using (R)-1-phenylethylamine as a chiral pool.

This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Project No. 20-015-00291).

ИЗУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТРИСИНДОЛИЛМЕТАНА КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ДЛЯ ПОИСКА ВЕЩЕСТВ С АНТИМИКРОБНОЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

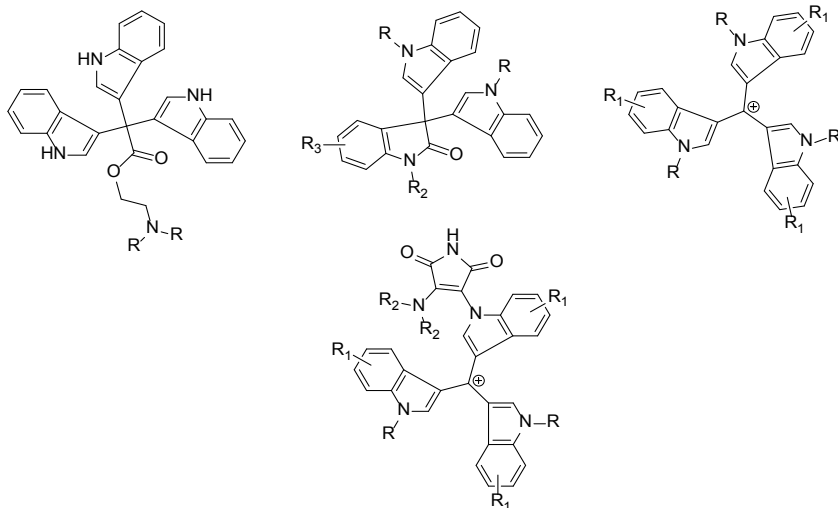
С.Н. Лавренов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени
Г.Ф. Гаузе», 119021, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, 11.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-33

E-mail: lavrenov@mail.ru

Производные трисиндолилметана, несмотря на хорошую синтетическую доступность, остаются относительно малоизученным классом соединений. Однако, большинство веществ, имеющих в структуре этот фрагмент, обладают цитотоксической активностью с разной степенью селективности по отношению к разным биологическим объектам. Основной мишенью их действия является клеточная мембрана, от конкретных свойств и структуры которой и зависит уровень воздействия на клетку. Нами был изучен ряд соединений этого типа с целью поиска среди них потенциальных антибактериальных, противогрибковых и противоопухолевых веществ, сочетающих высокую активность с относительно низкой токсичностью на здоровые клетки человека.



В работе получена и протестирована серия новых соединений, сделаны первичные выводы о связи структура – активность.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С НИЗКОЙ ТОКСИЧНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ ФОСФОРСОДЕРЖАЩИХ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫХ ФЕНОЛОВ

Э.М. Гибадуллина¹, Нгуен Тхи Тху^{1,2}, А.М. Шакиров^{1,2}, А.С. Сапунова¹,
А.Д. Волошина¹, А.Б. Выштакалюк¹, А.Р. Бурилов¹

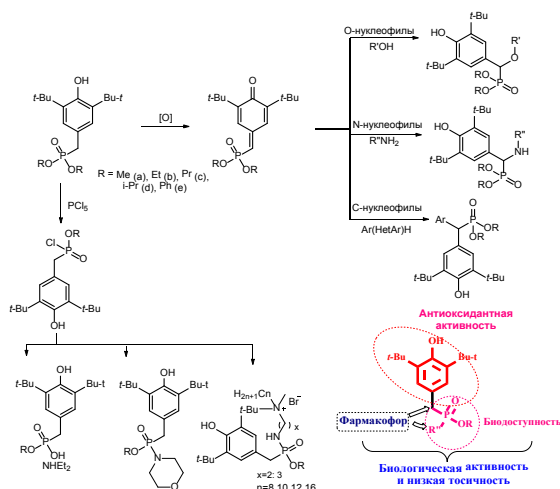
¹ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, 420088, Россия, РТ, г. Казань, ул. Академика Арбузова, д. 8.

²ФГБОУ ВО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», 420015, Россия, РТ, г. Казань, ул. К. Маркса, 68.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-34

E-mail: elmirak@iopc.ru

Удобной платформой в синтезе новых производных пространственно-затрудненных фенолов является использование фосфорсодержащих 2,6-ди-*tert*-бутил-4-метилден-2,5-циклогексадиенонов и 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксibenзилхлорфосфоната. Цель работы – синтез новых высокоэффективных полифункциональных производных пространственно-затрудненных фенолов, проявляющих широкий спектр биологической активности с низкой токсичностью. Нами были изучены реакции 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксibenзилхлорфосфоната с первичными и вторичными аминами, фосфорилированных метилденхинонов с О-нуклеофилами (спирты различной природы), N-нуклеофилами (алифатические амины, ароматические



диамины, гетероциклические амины, гидразины), с С-нуклеофилами (фенольные производные, мета-фенилендиамин, 2,6-диаминопиридин). Структура и состав синтезированных соединений установлены на основании данных ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI, ESI), элементного анализа. Изучена биологическая активность синтезированных соединений. В результате проведенных исследований обнаружены соединения,

обладающие антиоксидантной, антимикробной, туберкулостатической, противоопухолевой активностями с низкой токсичностью.

NOVEL QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS BASED ON PYRIDOXINE AND FATTY ACIDS: DESIGN, SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY

**S. Sapozhnikov, N. Shtyrlin, A. Strelnik, N. Egorova, M. Belova, E. Trizna,
M. Agafonova, E. Bulatova, A. Kayumov, Y. Shtyrlin**

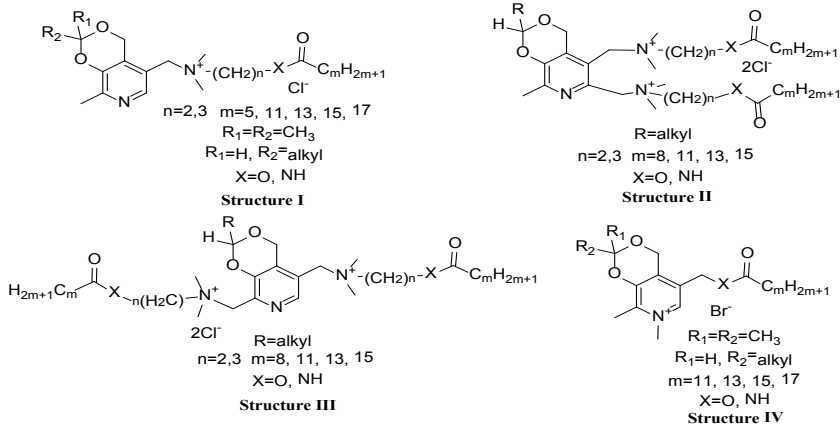
Scientific and Educational Center of Pharmaceutics, Kazan (Volga region) Federal University,
420008, Russia, Kazan, Kremlyovskaya street, 18.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-35

E-mail: SVSapozhnikov@kpfu.ru

Quaternary ammonium compounds (QACs) are the most important class of antiseptics exhibiting high antibacterial, antifungal and antiprotozoal activity. A number of QACs (miramistin, benzalkonium chloride, dequalinium chloride) have been widely used for clinical practice.

In previous work [1] we synthesized QACs which include cleavable moieties (amide, ester) and a six-membered acetals and ketals of pyridoxine bound via linker moiety with a fragment of fatty carboxylic acid (structure I). The lead compounds showed high antibacterial activity in vitro (MIC=0,5-4 µg/ml) and were non-toxic in vivo (LD50>2000 mg/kg) at oral and cutaneous administration on mice. In this work we have expanded the library of QACs containing fragments of fatty acids. The new compounds (structure II and III) are bis-analogs of structure I. In addition, compounds containing quaternized nitrogen in the pyridine ring and a fatty acid fragment were obtained (structure IV). The study of the antibacterial activity of 3 series of compounds showed that lead compounds have high antibacterial activity (MIC=1-4 µg/ml) comparable with reference antiseptics miramistin, benzalkonium chloride and chlorohexidine.



This work was supported by subsidy allocated to Kazan Federal University for the state assignment in the sphere of scientific activities (project number 0671-2020-0053).

Reference

- [1] S.V. Sapozhnikov, A.E. Sabirova, N.V. Shtyrlin, A.Y. Druk, M.N. Agafonova, M.N. Chirkova, R.R. Kazakova, D.Y. Grishaev, T.V. Nikishova, E.S. Krylova, E.V. Nikitina, A.R. Kayumov, Y.G. Shtyrlin, Eur.J. Med. Chem., 2021, 211, 113100.

АЗОПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДОКСИНА – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КЛАСС ИНГИБИТОРОВ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИЛИРОВАНИЯ

А.Д. Стрельник¹, Ю.Г. Штырлин¹, А.А. Спасов², Р.А. Литвинов²

¹ Научно-образовательный центр фармацевтики, Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.

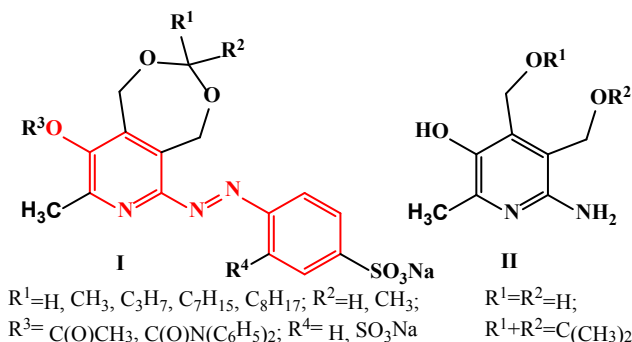
² Кафедра фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-36

E-mail: Alexei.Strelnik@kpfu.ru

Конечные продукты гликирования (КПГ) – большая группа разнообразных органических соединений, образующихся в результате взаимодействия белков с карбонильными соединениями. Внутри- и внеклеточное накопление КПГ считается важным фактором патогенеза осложнений сахарного диабета, атеросклероза, ревматоидного артрита, нейродегенеративных заболеваний.

В настоящей работе синтезирован широкий ряд производных пиридоксина и исследована их антигликирующая активность:



Азопроизводные пиридоксина **I** со свободной ароматической гидроксильной группой проявляют высокую ингибирующую активность (IC_{50} варьируется в пределах (20–110) μM), значительно превышающую активность препарата сравнения амингуанидина (IC_{50} 765 μM). Введение в структуру молекулы **I** заместителей R^3 приводит к резкому (до 20 раз) снижению ингибирующей активности, а восстановление азогруппы до аминопроизводных **II** – к полной потере антигликирующих свойств.

Таким образом, производные пиридоксина, содержащие азогруппу в шестом положении пиридоксина, являются перспективным скаффолдом для поиска новых ингибиторов образования КПГ.

СО-КУЛЬТУРЫ РАКОВЫХ И НЕОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ОЦЕНКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ПОТЕНЦИАЛА В СКРИНИНГЕ 10000 СОЕДИНЕНИЙ

**Д.А. Скворцов¹, И.В. Жиркин¹, Л.А. Васильева¹, М.А. Калинина²,
О.А. Донцова^{2,1}**

¹ Химический факультет и факультет биоинженерии и биоинформатики,
МГУ имени М.В. Ломоносова, 119991, РФ, Москва, Ленинские горы, 1/40.

² Сколковский институт науки и технологий, РФ, 121205, Москва, Большой бульвар, 30/1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-37

E-mail: skvortsovdmitya@gmail.com

Изучение низкомолекулярных соединений для поиска новых молекул для химиотерапии входит в список приоритетных областей для разработки лекарств от рака Комиссии по онкологии Lancet [1]. При этом одним из ключевых вопросов на раннем этапе их разработки является оценка селективности действия веществ на раковые клетки.

Тест выживаемости флуоресцентных клеток в сокультуре (FCCT, Рис 1) разработан для поиска веществ, избирательно цитотоксичных для раковых клеток. Со-культура клеток опухолевой и неопухолевой этиологии позволяет также принять во внимание некоторые эффекты микроокружения опухолевых клеток. Предложены две модели: клетки карциномы легкого A549_EGFP с иммортализованными фибробластами легкого VA13_Kat [2] и клетки рака молочной железы MCF7_EGFP с нераковыми клетками эпителия молочной железы MCF10A_Kat. Эксперимент включает всего три шага: посев клеток, добавление вещества и обнаружение сигнала. Анализ FCCT прижизненный и совместим с другими тестами.

В работе протестировано ~10000 соединений и обнаружена как избирательность действия против опухолевых клеток производных ряда известных препаратов (бексаротены, комбретастатины, кумарины и др.), так и селективность неописанных ранее препаратов хиназолин-индолов, оксодиазолопиразинов, фенилпирролохиноксалинов и др.

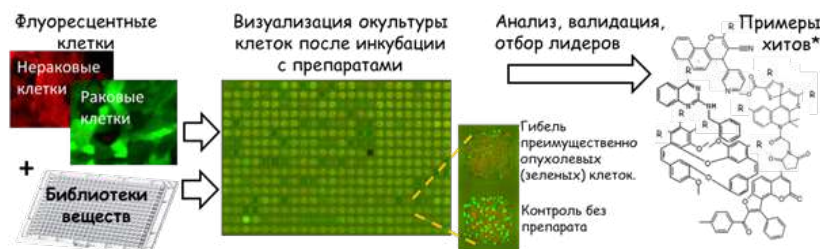


Рис 1. Схема тестирования. *Приведены примеры структур для иллюстрации химического разнообразия соединений-хитов, но не соединения-лидеры.

Литература

- [1] Jaffee EM, Dang CV, et al. (2017) Future cancer research priorities in the USA: a Lancet Oncology Commission. Lancet Oncol 18, e653-e706, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30698-8.
- [2] Kalinina MA, Skvortsov DA, et al (2018) Cytotoxicity Test Based on Human Cells Labeled with Fluorescent Proteins: Fluorimetry, Photography, and Scanning for High-Throughput Assay. Mol Imaging Biol. 20, 368-377.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

М.А. Громова¹, Ю.В. Харитонов², С.А. Борисов², Э.Э. Шульц²

¹Новосибирский государственный педагогический университет,
630126, Россия, Новосибирск, ул. Вилуйская, д.28.

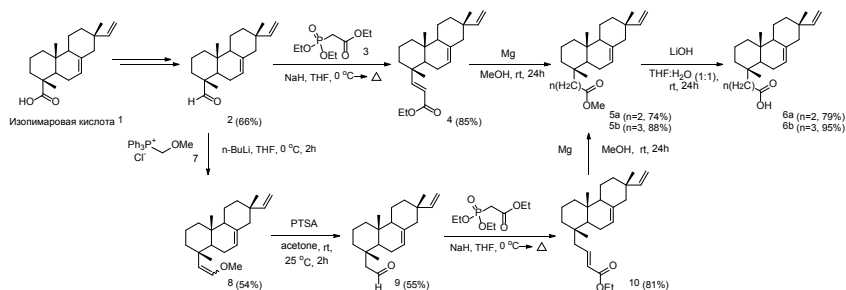
²Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Россия, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д.9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-38

E-mail: timoshenko_m_a@mail.ru

Изопимаровая кислота 1, доступный метаболит кедрового масла *Pinus sibirica*, обладает широким спектром биологического действия, включая противовоспалительную активность [1]. В продолжении работ [2,3] по проведению селективных превращений изоимаровой кислоты были получены аналоги терпеноида, в которых карбоксильная группа удалена от терпенового остова на этильный 6а и пропильный 6б фрагменты.

Указанные целевые соединения получены в результате превращений, включающих синтез альдегидов 2 и 9, с последующим взаимодействием с карбанионом фосфиноксида, синтезированного *in situ* при депротонировании фосфоацетата 3 гидридом натрия, восстановление двойной связи в присутствии Mg в метаноле и щелочной гидролиз сложной эфиры группы. Гомолог карбальдегида изоимаровой кислоты 9 образуется в результате олефинирования альдегида 2 по Виттигу с использованием хлорида метоксиметил(трифенил)фосфония 7 и бутил лития с последующим кислотным гидролизом.



Противовирусная активность полученных соединений будет обсуждена в докладе.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-60043.

Литература

- [1] Смоляные кислоты хвойных России, Химия, фармакология / Толстиков, Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э. и др. – Н.: Гео, 2011. – 395 с.
- [2] М.А. Gromova, Yu.V. Kharitonov, M.A. Pokrovskii, I.Yu. Bagryanskaya, A.G. Pokrovskii, E.E. Shults, Chem. Nat. Compd. 2019, 1, 47-53.
- [3] М.А. Gromova, Yu.V. Kharitonov, I.Yu. Bagryanskaya, E.E. Shults, ChemistryOpen. 2018, 7, 890-901.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К НОВЫМ ПРОИЗВОДНЫМ ПИРИМИДИНА С БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ И ФЛУОРЕСЦЕНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ

**К.Н. Седенкова¹, А.А. Назарова¹, Д.И. Осолодкин², В.А. Палюлин¹,
Н.А. Зефирова¹, О.Н. Зефирова¹, Ю.А. Грачева¹, Е.Р. Милаева¹, Е.Б. Аверина¹**

¹Химический факультет, Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, 1-3.

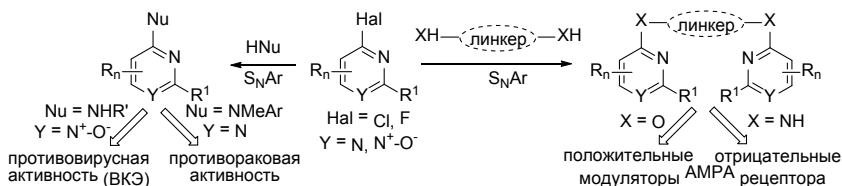
²Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических
препаратов им. М.П. Чумакова РАН, 108819, Россия, Москва, поселение Московский, посёлок
Института полиомиелита, 8-1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-39

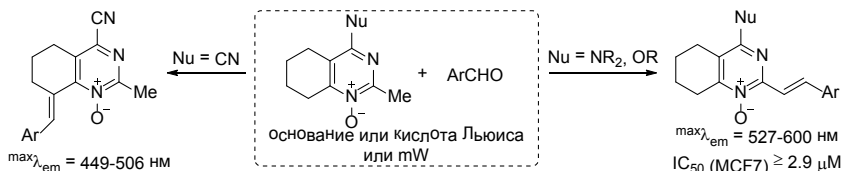
E-mail: sedenkova@med.chem.msu.ru

Пиримидин входит в состав важнейших природных соединений и лекарственных препаратов. Производные пиримидина широко используются в разработке новых лекарственных средств и проявляют разнообразный спектр биологической активности [1].

4-Галогенпиримидины и пиримидин N-оксиды представляют собой отличные субстраты для S_NAr реакций, что открывает широкие возможности для направленной модификации молекул. С помощью реакций замещения под действием моно- и бис-нуклеофилов нами был получен ряд новых биологически активных производных пиримидина.



Полученные тетрагидрохиназолин N-оксиды с заместителями различной электронной природы в положении 4 далее были изучены в реакции конденсации с ароматическими альдегидами. Было показано определяющее влияние заместителя на направление реакции и получена большая серия новых 2-/8-арилидентетрагидрохиназолин N-оксидов, проявляющих флуоресцентные свойства и противораковую активность.



Работы выполнены при поддержке РНФ: 19-13-00084 (противораковая активность)
и 17-15-01455 (модуляторы AMPAR).

Литература

- [1] E. Zarenezhad, M. Farjam, and A. Iraj, J. Mol. Struct. 2021, 1230, 129833. **1**Факультет наук о материалах, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, 1, с.73.

ПОЛУЧЕНИЕ ИНДОЛИЗИНОВ И ПИРАЗОЛО[1,5-А] ПИРИДИНОВ [3 + 2] – АННЕЛИРОВАНИЕМ ИЛИДОВ ПИРИДИНИЯ С 1-ХЛОР-2-НИТРОСТИРОЛАМИ

**Д.А. Аксенов¹, Н.А. Арутюнов¹, Н.А. Аксенов¹, А.В. Аксенов¹,
Н.К. Кирилов¹, И.Ю. Гришин¹, М. Рубин²**

¹Кафедра органической и аналитической химии Северо-Кавказский федеральный университет, 355009, Россия, Ставрополь, ул. Пушкина, д.1а.

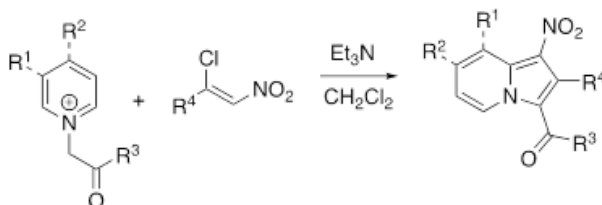
²Department of Chemistry, University of Kansas,
1567, USA, Irving Hill Road, Lawrence, KS 66045.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-40

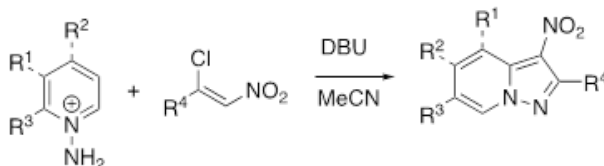
E-mail: mr.twos@mail.ru

Трудно переоценить важность пиразоло[1,5-а]пиридиновых и индолизиновых каркасов для современной органической и медицинской химии. Эти молекулы проявляют широкий спектр биологических активностей: антимикробной, противораковой, противовоспалительной. Также встречаются антиоксидантные и антигистаминные средства. Кроме того, индолизины используются в качестве синтетических платформ для получения нескольких важных классов природных индолизиновых алкалоидов.

В нашей лаборатории было обнаружено, что реакция с 1-хлор-2-нитростиролами с илидами пиридиния в присутствии Et₃N приводит к образованию индолизинов.



Нами также было показано применение данного метода для образования пиразоло [1,5-а] пиридинов реакцией 2-галоген-1-нитроалкенанов с солями N-аминопиридиния.



Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020- 0031). Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-03-00308а.

ТРАНСФОРМАЦИЯ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ПРИМЕРЕ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛИДИН-4-ОНА, ИЗУЧЕНИЕ СТРОЕНИЯ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

А.Ю. Симонов, И.Б. Левшин

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
им. Г.Ф. Гаузе», 119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 11, стр.1.

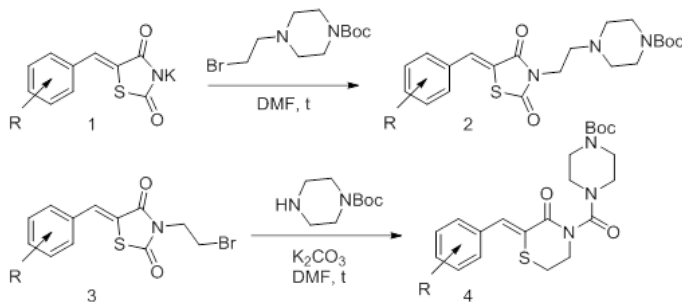
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-41

E-mail: a.yu.simonov@gmail.com

Исследование реакционной способности и трансформации полифункциональных гетероциклических систем была, есть и остаётся одним из важных направлений органической химии. Изучение строения и свойств продуктов трансформации гетероциклов, протекающих под действием различных факторов, имеют большую практическую пользу и позволяют осуществлять синтез производных, получение которых прямыми способами значительно затруднено.

Изучена трансформация тиазолидиновых производных, осуществлён целенаправленный синтез серий новых гетероциклических систем и соединений на основе молекулы тиазолидин-2,4-диона [1-4]. Изучены новые пути трансформации тиазолидинового цикла с образованием ранее неописанных гетероциклических систем. Исследовано двойственное направление реакций гетероциклической системы в различных условиях синтеза.

На схеме представлен способ получения производного 3-оксотиоморфолина **4**, выявленный при попытке встречного синтеза производного тиазолидина **2**. Нами также показано влияние растворителя на направление реакции.



Литература

- [1] F. C. Brown, Chem. Rev. 1961, 61, 463-521.
- [2] S. P. Singh, S. S. Palmar, K. Raman and V. L. Stenberg. Chem. Rev., 1981, 81, 175-203.
- [3] R. B. Lesyk and B. S. Zimenkovsky, Current Organic Chemistry, 2004, 8, 1547-1577.
- [4] D. Kaminsky, A. Kryshchyshyn, and R. Lesyk, European Journal of Medicinal Chemistry, 2017, 140, 542-594.

СИНТЕЗ, АНТИАГРЕГАНТНАЯ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ C(4) ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРОГЛУТАМИНОВЫХ КИСЛОТ

**А.Ю. Вигоров¹, И.А. Низова¹, Г.Л. Левит¹, Д.А. Бакулин², О.И. Назаров²,
И.Н. Тюренков², В.П. Краснов¹**

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22/20.

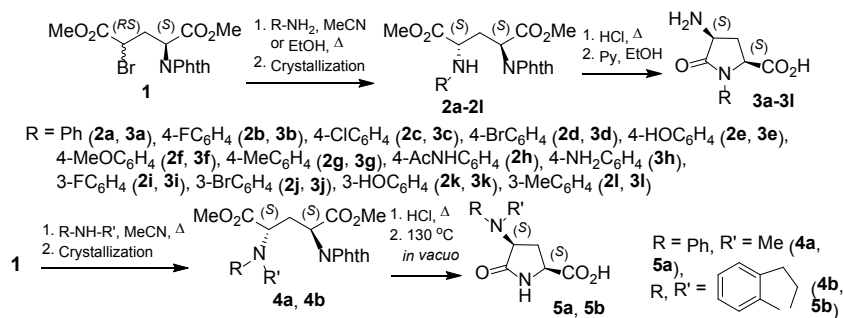
²Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО,
ВолгГМУ, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-42

E-mail: vigorov@ios.uran.ru

Производные пироглутаминовой кислоты обладают разнообразной биологической активностью, в том числе антиагрегантным действием, что делает перспективным исследование их антиагрегантных и антитромботических свойств.

Целью работы был синтез новых производных 4-аминопироглутаминовой кислоты и изучение их антиагрегантной и антитромботической активности. (2S,4S)-1-Арил-4-аминопироглутаминовые кислоты **3a-3l** и 4-[(арил)(алкил)амино]пироглутаминовые кислоты **5a,b** получали путем нуклеофильного замещения брома в диметилвом эфире (2S,4RS)-4-бром-N-фталилглутаминовой кислоты (**1**) ароматическими аминами с последующей кристаллизацией для выделения (2S,4S)-диастереомера и удалением защитных групп.



Изучение антиагрегантной и антитромботической активности показало, что ряд синтезированных соединений ингибируют агрегацию тромбоцитов *invitro* (богатая тромбоцитами плазма крыс) и *invivo* (крысы). Соединения **3b** и **3h** замедляют процесс тромбообразования на модели артериального и венозного тромбоза (на уровне ацетилсалициловой кислоты), не оказывая влияния на параметры плазменного гемостаза. Исследованные соединения обладают малой токсичностью ($\text{LD}_{50} > 3000$ мг/кг, мыши).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-43-660045 p_a.

DEVELOPMENT OF ANTIMICROBIAL AGENTS BASED ON PYRIDOXINE DERIVATIVES

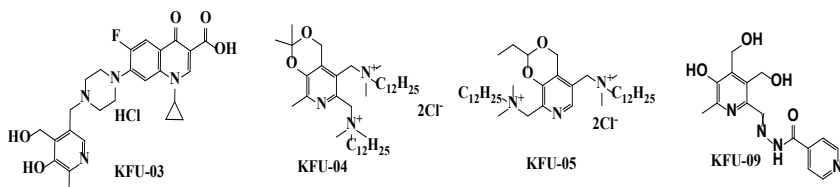
**N. Shtyrlin, S. Sapozhnikov, R. Khaziev, M. Pugachev, M. Garipov,
A. Iksanova, A. Kayumov, M. Agafonova, Y. Shtyrlin**

Scientific and Educational Center of Pharmaceutics, Kazan (Volga region) Federal University,
420008, Russia, Kazan, Kremlyovskaya street, 18

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-43

E-mail: Nikita.Shtyrlin@kpfu.ru

In this report, we present the results of our research group in the development of antimicrobial agents based on pyridoxine (vitamin B6). Using selective protection of hydroxyl groups in 3-9 stages a wide series from more than 300 pyridoxine derivatives was synthesized. According to the results of their *in vitro* and *in vivo* screening promising antibacterial, antifungal, antiseptic and anti-tuberculosis drug candidates have been identified. Three of them (**KFU-03**, **KFU-04** and **KFU-05**), successfully passed preclinical trials under the Federal Target Program «Pharma-2020» and ready to be moved on further clinical study.



Fluoroquinolone **KFU-03** (1 Russian patent, PCT application (EA, EP, JP, US, IN, CN)) combines high antibacterial activity *in vitro* and *in vivo*, coupled with low toxicity and absence of side effects.

A quaternary ammonium compound **KFU-04** (1 Russian patent) has a wide spectrum of antifungal activity against the most common and dangerous fungal and bacterial pathogens.

Another quaternary ammonium compound **KFU-05** (3 Russian patents, PCT application (EA, US, IN, CN)) has a wide spectrum of antimicrobial activity against bacteria, viruses, fungi and protozoa including clinical strains and low toxicity. The key feature of **KFU-05** is its ability to suppress the development of drug resistance of pathogens in comparison with commercial antiseptics such as benzalkonium chloride, chlorhexidine and miramistin.

Isonicotinoyl hydrazone **KFU-09** showed high *in vitro* activity against both museum and clinical strains of mycobacteria with multidrug resistance, as well as more than 10 times less toxicity *in vivo* on mice compared to isoniazid.

Р-ГЛИКОПРОТЕИН: ОДНА МИШЕНЬ, РАЗНЫЕ КОНЦЕПЦИИ

Т.А. Григорьева, В.Г. Трибулович

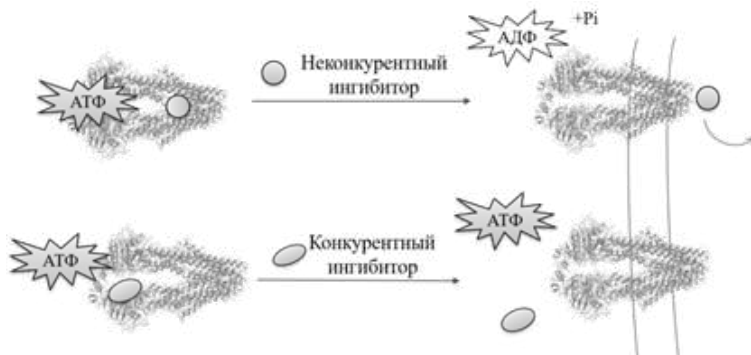
НИЛ «Молекулярная фармакология», Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический университет),
190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., 26

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-44

E-mail: rozentatiana@gmail.com

Р-гликопротеин (MDR1) является трансмембранным транспортером, контролирующим попадание в клетку веществ различной природы. Его активность необходима для защиты и поддержания гомеостаза клеток, но зачастую становится причиной развития химиорезистентности опухолевых клеток – защищает их не только от ксенобиотиков в целом, но и от противоопухолевых лекарств в частности.

Были предложены ингибиторы Р-гликопротеина, полученные оптимизацией экспериментально идентифицированных соединений, однако рациональные подходы к дизайну подобных структур находятся лишь на стадии обсуждения.



Мы предлагаем несколько подходов, основанных на структурных особенностях транспортера, которые могут быть применены для поиска эффективных ингибиторов Р-гликопротеина, в том числе несколько потенциальных сайтов ингибирования, а также подходы к селекции соединений по принципу транспортируемый субстрат – ингибитор [1,2].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФН (грант № 19-73-10150).

Литература

- [1] T. Grigoreva, A. Sagaidak, A. Romanova et al., Chem Biol Interactions. 2021, 344, 109510
- [2] T. Grigoreva, A. Romanova, A. Sagaidak et al., Bioorg Med Chem Lett. 2020, 30, 127424

ПРИМЕНЕНИЕ ω -АМИНОКИСЛОТ ДЛЯ ОБЪЕДИНЕНИЯ ТАРГЕТНЫХ МОЛЕКУЛ

Д.С. Новикова, В.Г. Трибулович

НИЛ «Молекулярная фармакология», Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический университет),
190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., 26.

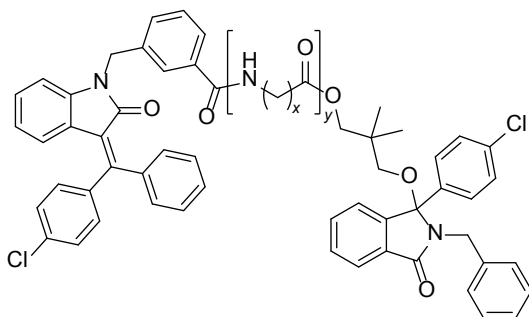
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-45

E-mail: dc.novikova@gmail.com

Разработка таргетных соединений является одним из основных направлений медицинской химии. В рамках этой концепции особое место занимают мультитаргетные агенты, то есть соединения, обладающие сродством к нескольким сходным биологическим мишеням, эффект воздействия на которые носит однонаправленный характер. Это может быть достигнуто путем определения компромиссной структуры за счет тонкого варьирования фармакофоров, что крайне трудно реализовать на практике.

Другим способом получения мультитаргетных соединений является объединение нескольких фармакофорных фрагментов в одной молекуле. Данная идея является не новой, но свое развитие она получила в связи с разработкой концепции PROTAC (PRoteolysis TArgeting Chimeras) [1]. В клеточных условиях помимо убиквитинилирования существуют и другие критически важные пост-трансляционные модификации. Данный факт предполагает возможность использования химерных молекул как инструмента, позволяющего изменять субстратную специфичность ферментов.

Нами были получены модельные химерные молекулы на основе ингибиторов MDM2 и активаторов АМФК. В качестве линкерных фрагментов использовались ω -аминокислоты. Рассмотрены перспективы использования аминокислот для формирования линкеров и особенности сборки химерных молекул. Показано, что ω -аминокислоты являются удобным инструментом для создания химер.



Литература

- [1] S. Khan, Y. He, X. Zhang, Y. Yuan, S. Pu, Q. Kong, G. Zheng, and D. Zhou, *Oncogene*, 2020, 39, 4909-4924.

КОНСТРУИРОВАНИЕ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫХ 3-ВИНИЛХРОМОНОВ С ЦИАНАЦЕТАМИДОМ

Н.М. Чернов¹, Р.В. Шutow¹, Н.Ю. Сипкина², И.П. Яковлев¹

¹Кафедра органической химии, Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет,

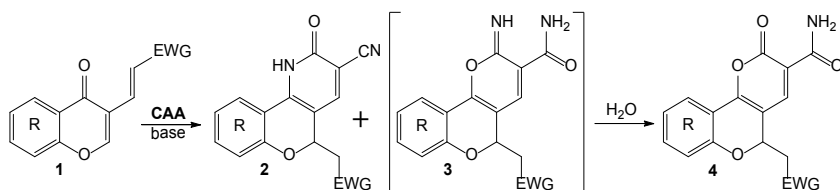
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14.

²Испытательная лаборатория (ЦКЛС), Санкт-Петербургский государственный химико-
фармацевтический университет,

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-46 E-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com

3-Винилхромоны **1**, содержащие в винильном фрагменте электроноакцепторную группу (EWG), зарекомендовали себя как многоцелевые структурные блоки для построения на их основе конденсированных гетероциклических систем [1, 2]. В частности, наличие в их структуре нескольких электрофильных центров с резко отличающейся реакционной способностью позволило создать эффективный метод синтеза хромено[4,3-*d*]пиримидинов [2]. При этом известно, что данные фенантреноподобные соединения часто проявляют анальгезирующую и антиагрегантную активность [3]. Продолжая данные исследования, мы изучили взаимодействие электродефицитных 3-винилхромонов **1** с представителем 1,3-*C*,*N*-бинуклеофилов – цианацетамидом (CAA).



Протекающая при этом реакция ANRORC привела к двум рядам продуктов: хромено[4,3-*b*]пиридионам **2** и иминопроизводным **3**, которые затем гидролизировались до пирано[3,2-*c*]хромонов **4**. Реакцию вели в этаноле в основной среде. Направление реакции сильно зависит от выбора катализатора, при этом использование ненуклеофильных сильных органических оснований (ДБУ, тетраметилгуанидин) способствует образованию продуктов **3** с выходами вплоть до 96% (по данным ВЭЖХ, препаративные – до 88%). Напротив, применение триэтиламина при 20°C позволило в качестве основных продуктов выделять пираны **3** (выходы по ВЭЖХ до 78%).

Литература

- [1] N. Chernov, R. Shutov, V. Sharoyko, N. Kuz'mich, A. Belyakov, and I. Yakovlev, *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 2836-2841
- [2] N. Chernov, R. Shutov, A. Potapova, and I. Yakovlev, *Synthesis*. 2020, 51, 1-10
- [4] O. Bruno, C. Brullo, S. Schenone, F. Bondavalli, A. Ranise, M. Tognolini, V. Ballabeni, and E. Barocelli, *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 553-561

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗЫ В СИНТЕЗЕ ПРИРОДНЫХ НУКЛЕОЗИДОВ И ИХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ

**И.В. Варижук, И.А. Бычек, К.С. Алексеев, М.С. Дреничев,
С.Н. Михайлов**

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук,
19991, Россия, Москва, улица Вавилова, д. 32.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-47

E-mail: irina.varizhuk@gmail.com

Нуклеозиды, нуклеотиды и нуклеиновые кислоты участвуют в жизни клетки на всех этапах. Широкий спектр биологической активности модифицированных аналогов нуклеозидов объясняется их способностью имитировать природные нуклеозиды в физиологических процессах.

Ферментативный синтез производных нуклеозидов является важной альтернативой традиционно используемым для этой цели многостадийным химическим методам. Преимуществами биокаталитического подхода являются исключительная регио- и стерео- специфичность, возможность проведения реакций без применения экстремальных температур, агрессивных реагентов и растворителей. Но ограниченная субстратная специфичность ферментов, необходимость работы при достаточно низких концентрациях и физико-химические свойства субстратов (низкая растворимость, например) – основные лимитирующие факторы применения ферментативного синтеза.

Исследования, проводимые нашей группой, посвящены возможностям и ограничениям применения в синтезе модифицированных аналогов нуклеозидов пурииннуклеозидфосфорилаз (ПНФ) – основных ферментов метаболической реутилизации пуринов. В нашей работе изучена субстратная специфичность ПНФ из различных бактериальных источников (мезофильных и термофильных), исследовано влияние на скорость превращения концентрации субстратов, повышения температуры и присутствия органических растворителей. С учетом подобранных условий была изучена возможность применения ПНФ на отдельных этапах химико-ферментативных синтезов пуриновых нуклеозидов и нуклеиновых оснований.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-34-70116.

ПРОИЗВОДНЫЕ РОЗИНДОЛА – НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

А.А. Панов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
им. Г.Ф.Гаузе» 119021, Россия, г. Москва, ул.Большая Пироговская, 11, стр. 1.

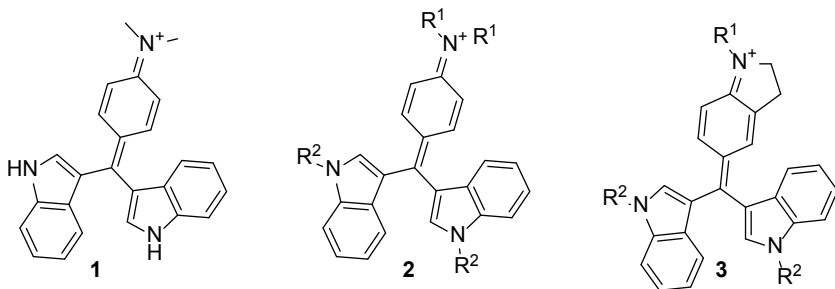
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-48

E-mail: 7745243@mail.ru

Образование розиндола (1) из п-диметиламинобензальдегида и индола в кислой среде используется как качественная реакция на образование бактериями индола [1]. Розиндол не обладает бактерицидными свойствами, но два известных триарилметановых красителя – малахитовый синий и бриллиантовый зелёный – широко используются уже более 100 лет как антисептики. Ранее были изучены антибактериальные свойства производных три(индол-3-ил)илметилия [2].

N-алкилзамещённые производные розиндола проявили высокую антимикробную активность. Были синтезированы и протестированы производные (аминофенил)бис(1-алкилиндол-3-ил)метилия 2 и (индолин-5-ил)бис(1-алкилиндол-3-ил)метилия 3. Изучена их антибактериальная и противогрибковая активность, установлена связь между активностью и длиной алкильных заместителей. Изучены свойства их прекурсоров – производных арилбис(индол-3-ил)метана.

Высокая активность открывает широкие возможности по химической модификации с целью поиска новых антимикробных агентов.



R¹, R² = Ethyl, Propyl, Butyl

Литература

- [1] Maria P. MacWilliams. Indole test protocol. American Society for Microbiology. 2009.
<http://www.asmscience.org/content/education/protocol/protocol.3202>
- [2] S.N. Lavrenov, Y.N. Luzikov, E.E. Bykov et al. Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 6905–6913.
- [3] A.A. Panov, S.N. Lavrenov, E.P., Mirchink, E.B. Isakova, A.M. Korolev, A.S. Trenin, J. Antibiot. 2021, 74(3), 219–224.

ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ *o*-БЕНЗОИЛАМИНОБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩЕЙ АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Б.В. Боровский, Н.О. Коваль

Кафедра неорганической, физической и коллоидной химии,
Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, 357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-49

E-mail: b.v.borovskiy@pmedpharm.ru

Поиск, создание и разработка экономически выгодных и экологически безопасных методов получения новых анксиолитических препаратов взамен лекарственных средств, утративших эффективность или обладающих опасными побочными свойствами, является необходимым условием развития современной медицинской и фармацевтической химии. Среди производных амидов антраниловой кислоты, обнаружено немало соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами и низкой токсичностью. К ним относятся производные амиды *o*-бензоиламинобензойной кислоты, проявляющие противовоспалительную, актопротекторную, антигипоксическую активность и влияющие на ЦНС. Оптимизация условий синтеза биологически активных амидов *o*-бензоиламинобензойной кислоты, с целью наработки активной фармакологической субстанции для дальнейших фармакологических исследований является актуальной задачей. Синтез амидов *o*-бензоиламинобензойной кислоты взаимодействием 2-фенилбензоксазона-4 с ароматическими аминами сопровождается конкурентной реакцией образования хиназолинонов-4, поэтому разработка метода более селективного контроля прохождения реакции перспективно для дальнейшего получения АФС.

Нами был оптимизирован многостадийный метод синтеза нового высокоэффективного и малотоксичного вещества, относящегося к ряду производных амидов *o*-бензоиламинобензойной кислоты и обладающего анксиолитическим действием. В данной работе нами разработан лабораторный регламент получения целевого вещества, подразумевающий технологическую простоту, экономическую выгоду и экологическую безопасность [1].

Литература

- [1] Патент РФ на изобретение № 2643356 МПКП. Новое N-арилсульфамидное производное *o*-бензоиламинобензойной кислоты, обладающее анксиолитической, актопротекторной и антидепрессивной активностью / Оганесян Э.Т., Кодониди И.П., Манвелян Э.А., Сочнев В.С., Сыса В.Ю., Манвелян М.М. – № 2016124996; заявл. 22.06.2016 опубл. 01.02.2018.

C,N-CHELATED CARBENE COMPLEXES OF PALLADIUM(II) AS POTENTIAL PHARMACOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

**V. Boyarsky¹, A. Mikhherdov¹, S. Baikov¹, P. Savko¹, R. Suezov²
and R. Trifonov¹**

¹Institute of Chemistry, St. Petersburg State University,
199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9.

²Institute of Cytology RAS, 199064, Russia, St. Petersburg, Tikhoretsky pr., 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-50

E-mail: v.boiarskii@spbu.ru

It is known that complexes of transition metals with N-heterocyclic carbene ligands (NHC) possess a number of unique properties, including antibacterial, antifungal and antitumor activity. The properties of related complexes with acyclic diaminocarbene ligands (ADC) have been much less studied. However, such compounds can be expected to exhibit pharmacological activity as well. Indeed, we have recently shown that platinum and palladium complexes with ADCs based on benzenediamines possess some antitumor activity.

Complexes of platinum metal ions with ADCs, which also contain a heterocyclic moiety, seem to be especially promising for biomedicine. In this regard, palladium complexes are of the greatest interest, since the use of platinum drugs for cancer chemotherapy is limited by side effects associated with low selectivity towards healthy cells and the presence of a large number of cancer cell lines resistant to their action. Therefore, we focused our efforts on the synthesis of the palladium derivatives. In this case, the reaction of *bis* (isocyanide) complexes of Pd(II) with amino azaheterocycles is used as a synthesis method. Previously, using this reaction, we synthesized several series of diaminocarbene complexes of platinum group metals containing aminoheterocyclic fragments, but their cytotoxic activity has not been studied.

In this work, new diaminocarbene complexes of Pd(II) containing 2-aminothiazole and 2-aminobenzoxazole heterocyclic fragments were synthesized by the interaction of *cis*-[PdCl₂(CNCy)₂] with 2-aminobenzoxazole and a number of substituted 2-aminothiazoles. The cytotoxicity of the synthesized diaminocarbene Pd(II) complexes was studied against human cancer cells MCF-7, HL60, HeLa, DLD1, A431.

Acknowledgment: The work was supported by the grant from the Russian Science Foundation No. 19-13-00008.

НОВЫЕ АСПЕКТЫ СТРУКТУРНОГО ДИЗАЙНА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСОВ РТ(II) – АНАЛОГОВ ЦИСПЛАТИНА И КАРБОПЛАТИНА

**Т.А. Подругина¹, А.А. Логвинов¹, А.А. Назаров¹, Е.Д. Никольская²,
М.В. Фомичева², Н.Г. Яббаров²**

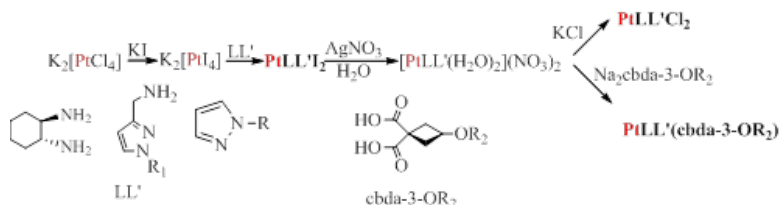
¹Химический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

²Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН,
119334, Российская Федерация, Москва, ул. Косыгина, 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-51

E-mail: podrugina@mail.ru

Популярным направлением модификации комплексов Pt(II) является варьирование структурных фрагментов в базовом соединении, обладающим известной противоопухолевой активностью, что позволяет преодолевать фенотип множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и снижать системную токсичность [1,2]. Такая стратегия имеет два вектора развития – варьирование уходящих групп и замена лиганда-носителя. Настоящее исследование включает в себя разработку подходов к новым аналогам цисплатина и карбоплатина. Было установлено, что сочетание 1-алкил-1*H*-пиразолов в качестве лигандов-носителей и иодид-ионов в качестве уходящих групп в комплексах платины (II) многократно увеличивает цитотоксичность по сравнению с цисплатином. Был проведен синтез новых структурных аналогов на основе 3-гидроксикарбоплатина и исследована зависимость активности комплексов от структуры лигандов в эксперименте по определению цитотоксической активности в отношении опухолевых клеток и показано, что это направление модификации карбоплатина имеет структурные предпосылки для создания тераностического препарата белково-векторной доставки на основе производного платины и сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA).



Работа проведена при финансовой поддержке гранта РФФИ (проект № 19-53-26002).

Литература

- [1] L. Bai, C. Gao, Q. Liu, C. Yu, Z. Zhang, L. Cai, B. Yang, Y. Qian, J. Yang, X. Liao, Eur. J. Med. Chem., 2017, 140, 349–382.
- [2] K.M. Deo, D.L. Ang, B. McGhie, A. Rajamanickam, A. Dhiman, A. Khoury, J. Holland, A. Bjelosevic, B. Pages, C. Gordon, J. R. Aldrich-Wright, Coord. Chem. Rev., 2018, 375, 148–163.

**МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННОЕ
КОНСТРУИРОВАНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННОЕ СОЗДАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА, ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

А.В. Гарабаджиу

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет, 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 26.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-53

E-mail: gar-54@mail.ru

Тематическая платформа исследований ориентирована на регулирование сигнальных каскадов высокого уровня. Она включает в себя модулирование убиквитин – зависимой деградации белков за счет ингибирования E3 лигаз, изучение процесса активации и создание активаторов АМФ-активируемой киназы – ключевого элемента энергетического гомеостаза, и исследование каспазного каскада, продуцирования провоспалительных цитокинов.

Исследованы ингибиторы лигазы MDM2 на основе индолинона путем предварительного отбора соединений с помощью компьютерного моделирования и последующего высокоэффективного скрининга.

Проведен виртуальный скрининг диверсифицированных библиотек соединений (до 300 тыс.) и получена сфокусированная библиотека (до 300 соединений). На основе двух созданных клеточных тест-систем выявлена группа соединений-хитов из 8 веществ для последующего испытания на мышах.

Разработаны подходы к активации АМФК путем блокирования функции автоингибиторного домена. В частности, проведено компьютерное моделирование участка автоингибиторного домена, играющего ключевую роль в подавлении киназной активности фермента в нормальных условиях, для которого отсутствовали структурные данные. Полученные результаты, свидетельствовавшие о структурной жесткости данного участка, были подтверждены данными рентгеноструктурного анализа, что в совокупности позволили подтвердить правомерность подобного подхода к активации АМФК.

Получен перспективный активатор АМФК П-22, показавший *in vivo* существенный эффект стимуляции физической деятельности. Впервые определен сайт связывания соединения П-22 с гамма-субъединицей АМФК, что позволило провести виртуальную оптимизацию структуры соединений-лидеров.

Исследованы две основные протеазы – катепсин G и эластаза – которые активируют IL-36 и запускают воспалительный процесс. Определены сайты протеолиза цитокинов IL-36 протеазами катепсин G и эластазой. Это позволило методами компьютерного моделирования из базы более чем 600 тысяч соединений получить ряд активных ингибиторов эластазы, проявляющих эффект в области субмикромольных концентраций.

CAN A SYNTHETIC CHEMIST BECOME A MEDICINAL CHEMIST AND CONTINUE BEING BOTH?

M. Krasavin

Institute of Chemistry Saint Petersburg State University 199034 Saint Petersburg, Russia

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-54

E-mail: m.krasavin@spbu.ru

In their work, synthetic chemists are motivated by such aspects as practicality, ingenuity of the methods they develop. Broad substrate scope, atom economy, rapid buildup of molecular complexity are too the major synthetic chemist's 'turn-ons'. The beautiful and fairly complex molecules produced by synthetic chemistry artisans may eventually lure them into investigating their molecules' biological activity and even starting subsequent optimization programs. However, the excruciating complexity of the drug discovery information field and the risky decision-making may also draw chemists away from the complex molecule realm into working on fairly simple, if not primitive, chemotypes.

On the contrary, medicinal chemists who maintain their genuine interest in the synthetic innovation, who continue finding their drug discovery inspiration in the unique synthetic methodology or chemotypes originating therefrom, will likely enjoy a special position in terms of competitive advantage and intellectual property protection.

This talk will share several recent examples of medicinal chemistry projects that originated from pure synthetic methodology development efforts in our laboratories [1-3].

References

- [1] Dar'in, D.; Kantin, G.; Chupakhin, E.; Sharoyko, Krasavin, M. Chem. Eur. J. DOI: 10.1002/chem.202100880.
- [2] Sharonova, T.; Paramonova, P.; Kalinin, S.; Bunev, A.; Gasanov, R. E.; Nocentini, A.; Sharoyko, V.; Tennikova, T. B.; Dar'in, D.; Supuran, C. T.; Krasavin, M. Eur. J. Med. Chem. 2021, 218, 113352.
- [3] Jovanović, M.; Zhukovsky, D.; Podolski-Renić, A.; Domračeva, I.; Žalubovskis, R.; Senčanski, M.; Glišić, S.; Sharoyko, V.; Tennikova, T.; Dar'in, D.; Pešić, M.; Krasavin, M. Eur. J. Med. Chem. 2019, 181, 111580.

DESIGN AND SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC ANALOGS OF ENEDIYNE ANTIBIOTICS

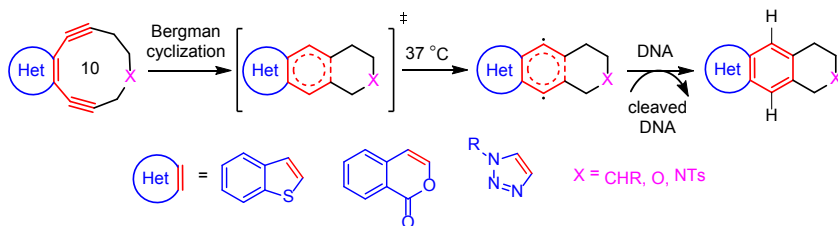
I. Balova, N.A. Danilkina, A.I. Govdi

Institute of Chemistry, Saint Petersburg University,
199034, Russia, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., 7/9

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-55

E-mail: i.balova@spbu.ru

Enediyne antibiotics are natural compounds with a strong DNA damaging effect due to ability the (Z)-3-en-1,5-diyne fragment included in a strained cycle, to undergo Bergman cyclization at human body temperature, and the resulting 1,4-phenylene biradicals provide DNA breaks. Along with high cytotoxicity, natural enediyne antibiotics have a very low stability after isolation, as well as low selectivity in a relation to cancerous and healthy cells, which limits their use. We have designed and synthesized series of enediyne analogues fused with heterocycles and also containing a heteroatoms in 10-membered enediyne cycles [1–6]. The annulation of various heterocycles with enediyne makes it possible to influence the rate of cycloaromatization with the formation of a key diradical intermediate also use the heterocycle as a site to modify the enediyne molecule and increase its affinity for DNA. The investigation of binding of the obtained macrocyclic enediyne systems to DNA using calculation and experimental methods, as well as their DNA-damaging activity on model plasmids, cytotoxicity, and antiproliferative activity on various lines of tumor cell will also be discussed.



This work was supported by Russian Foundation for Basic Research (project No 21-13-00218).

References

- [1] Danilkina N.A., Kulyashova A.E., Khlebnikov A.F.; Bräse, S., Balova, I.A. J. Org. Chem., 2014, 79 (19) 9018–9045.
- [2] Danilkina, N.A.; Gurskaya, L.Yu.; Vasilyev, A.V.; Balova, I.A. Eur. J. Org. Chem, 2016, 4, 739-747.
- [3] Lyapunova AG., Danilkina N. A., Khlebnikov A. F., Köberle B., Bräse S., Balova I. A. Eur. J. Org. Chem, 2016, 28, 4842–4851.
- [4] Lyapunova, AG., Danilkina, N. A., Rumyantsev A. M., Khlebnikov A. F., Chislov M.V., Starova G.L., Sambuk E.V., Govdi A.I., Bräse S., Balova I. A. J. Org. Chem., 2018, 83, 2788–2801.
- [5] Govdi A.I., Danilkina N.A., Ponomarev A.V., Balova I. A. J. Org. Chem., 2019, 84, 1925–1940
- [6] Danilkina N.A., D'yachenko A., Govdi A.I., Khlebnikov A.F., Korniyakov I., Bräse S., Balova I. A., J. Org. Chem., 2020, 85, 14, 9001–9014.

MODULATION OF GPCR PHARMACOLOGY FROM THE EXTRACELLULAR VESTIBULE

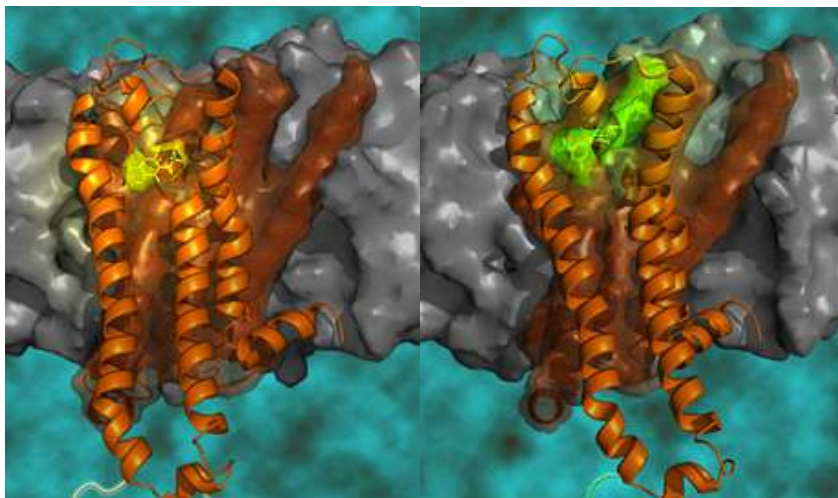
G.M. Keserű

Medicinal Chemistry Research Group, Research Center for Natural Sciences, Hungary

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-56

E-mail: keseru.gyorgy@ttk.hu

G-protein coupled receptors (GPCRs) are considered important therapeutic targets due to their pathophysiological significance and pharmacological relevance. Endogenous ligands bind to the orthosteric binding pocket (OBP) embedded in the intrahelical space of the receptor. During the last years, however, it has been turned out that in many receptors there is secondary binding pocket (SBP) located in the extracellular vestibule that is much less conserved. In some cases it serves as a stable allosteric site harbouring allosteric ligands that modulate the pharmacology of orthosteric binders. In other cases it is used by bitopic compounds occupying both the OBP and SBP. In these terms, SBP binding moieties might influence the pharmacology of the bitopic ligands. Together with others, our research group showed that SBP binders contribute significantly to the affinity, selectivity, functional activity, functional selectivity and binding kinetics of bitopic ligands.



References

- [1] G. M. Keserű et al. ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 1010–1014
- [2] G. M. Keserű et al. Chem. Commun., 2020, 56, 14167-14170
- [3] G. M. Keserű et al. Bioorg. Chem. 2021, 111, 104832.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ХИМИЧЕСКОГО F/J,D,E-ПЕРЕХОДА, БИОИЗОСТЕРИЗМ И ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ В РЯДУ КРОСС-СОПРЯЖЕННЫХ ЦИКЛОПЕНТЕНОНОВЫХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

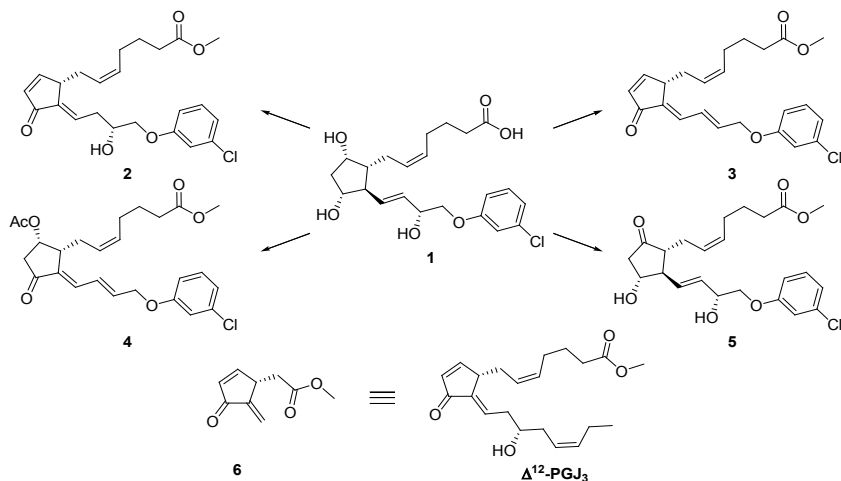
**М.С. Мифтахов, В.В. Загитов, З.Р. Макаев, А.М. Гимазетдинов,
Н.С. Востриков**

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
450054, Россия, Уфа, просп. Октября, 69.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-57

E-mail: tsynth@anrb.ru

Циклопентеноновые простагландины (сyPG) с кольцевой кросс-сопряженной диеноновой системой привлекают внимание присущими им высокими антираковыми, антивирусными и противовоспалительными свойствами [1]. В докладе на примере F-типа простагландина **1** (клопростенол) будут продемонстрированы разработанные в лаборатории переходы к соответствующим J, D, E-типа простагландинам **2-5** и др. Ранее синтезированный блок **6** предложен как биоизостер кросс-сопряженных сyPG [2].



На пяти линиях раковых клеток изучены цитотоксические свойства рацемических **2-5**, (\pm)- и (+)-**6** в сравнении с природным Δ^{12} -PGJ₃.

Литература

- [1] V.V. Loza, A.M. Gimazetdinov and M.S. Miftakhov, Russ. J. Org. Chem., 2018, 54, 1585–1629.
- [2] N.S. Vostrikov, Z.R. Makaev, V.V. Zagitov, F.A. Lakhvich, F.S. Pashkovsky and M.S. Miftakhov, Russ. Chem. Bull., 2020, 69, 547–551.

НОВЫЕ КОНЬЮГИРОВАННЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

**А.Ю. Федоров¹, В.Ф. Отвагин¹, А.В. Нючев¹, Н.С. Кузьмина¹,
Л.В. Крылова², И.В. Балалаева²**

¹Кафедра органической химии, ННГУ им. Н.И. Лобачевского,
603022, Россия, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23.

²Кафедра биофизики, ННГУ им. Н.И. Лобачевского,
603022, Россия, Нижний Новгород, пр. Гагарина, 23.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-58

E-mail: afedorovnn@yandex.ru

Важнейший тренд в создании новых препаратов для фотодинамической терапии – конъюгирование фотосенсибилизаторов с различными молекулами, имеющими собственную фармакологическую активность. Нами были предложены и синтезированы различные типы таких конъюгатов, состоящие из порфириноидов природного или синтетического происхождения, связанных через расщепляемые линкеры с ингибиторами тирозинкиназ или антимиотическими препаратами (**Схема 1**) [1, 2]. Для полученных комбинированных соединений проведены исследования противоопухолевой активности *in vitro* / *in vivo*.

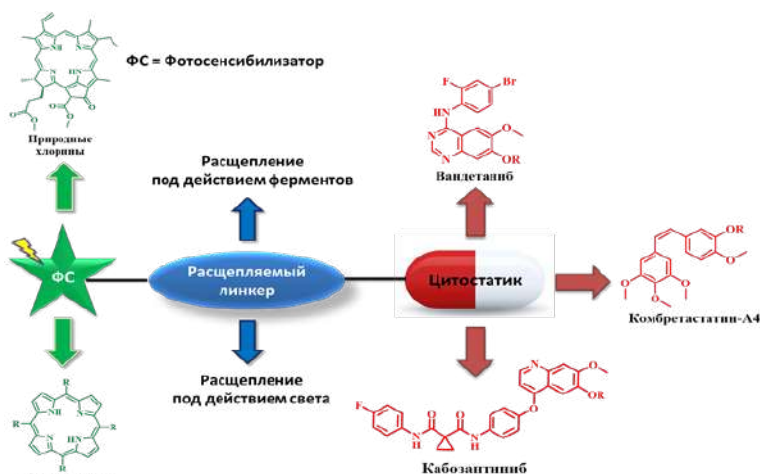


Схема 1

Литература

- [1] A. Yu. Fedorov et al, J. Med. Chem., 2019, 62, 11182–11193.
[2] A. Yu. Fedorov et al, Eur. J. Med. Chem., 2018, 144, 740–750.

MULTITARGET AGENTS FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE BASED ON CHOLINESTERASE INHIBITORS

**G.F. Makhaeva¹, N.V. Kovaleva¹, S.V. Lushchekina^{1,2}, N.P. Boltneva¹,
E.V. Rudakova¹, A.N. Proshin¹, I.V. Serkov¹, E.V. Radchenko^{1,3},
V.A. Palyulin^{1,3}, M.V. Grishchenko⁴, R.J. Richardson⁵, S.O. Bachurin¹**

¹Institute of Physiologically Active Compounds RAS,
142432, Russia, Chernogolovka, Severnyyproyezd, 1.

²Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, 119334, Russia, Moscow, Kosygina Str., 4.

³Postovsky Institute of Organic Synthesis UB RAS,
620990, Russia, Ekaterinburg, S. Kovalevskoy/Akademicheskaya Str., 22/20.

⁴Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
119991, Russia, Moscow, Leninskie gory, 1/3.

⁵Departments of Environmental Health Sciences and Neurology, University of Michigan,
48109 USA Michigan, Ann Arbor.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-59

E-mail: gmakh@ipac.ac.ru

The current strategy for increasing the effectiveness of therapy for complex multifactorial diseases, which includes Alzheimer's disease (AD), consists in the development of multitarget agents that interact with several targets responsible for pathogenesis. One of the approaches is based on the development of hybrid structures – conjugates containing two different pharmacophores connected by a spacer. In this case, one of the pharmacophores is a molecule of a well-known anticholinesterase drug, and as the second, fragments are introduced that impart neuroprotective and disease-modifying properties to the conjugates. Using the concept of esterase profile, supplemented by an assessment of the potential ability of compounds to block AChE-induced aggregation of β -amyloid and their antioxidant activity, and with extensive use of computer molecular modeling methods, we have found new multitarget compounds based on conjugates of 4-amino-2,3-polymethylenequinolines with derivatives of 1,2,4-thiadiazole, salicylic acid, p-tolylsulfonamide, BHT, vanillin. The conjugates have good intestinal absorption and high permeability across the blood-brain barrier and should not cause unwanted drug-drug interactions due to the very weak CES inhibition. The pharmacological profile of conjugates is largely determined by the structure of the spacer. Within the framework of this concept, a number of derivatives of the domestic anticholinesterase preparation amiridine were also investigated. Methods of computer molecular modeling have shown ways to increase their anticholinesterase and antiaggregatory activity.

This work was supported by RFBR, grants 19-53-26016a and 20-03-00590a.

ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ТРАНСКРИПЦИИ ГЕНОВ КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ: НОВЫЙ КЛАСС СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

**А.И. Хамидуллина¹, М.А. Ястребова¹, А.В. Брутер¹,
Е.А. Варламова¹, Н. Хаммуд², О.А. Кучур³, В.В. Татарский¹,
И. Ронинсон⁴, А.А. Штиль^{5,6}**

¹Институт биологии гена Российской академии наук,
119334, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, 34/5.

²Московский физико-технический институт,
141701, Россия, г. Долгопрудный, Институтский переулок, 9.

³Химико-биологический кластер, университет ИТМО,
191002, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Ломоносова, 9.

⁴Университет штата Южная Каролина, 29208, США, г. Коламбия, 715 Sumter Street.

⁵Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина,
115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, 24.

⁶Химический факультет Московского государственного университета
им. М.В.Ломоносова, 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-60

E-mail: shtilaa@yahoo.com

Среди механизмов транскрипции генов особая роль принадлежит перепрограммированию, осуществляемому циклинзависимыми протеинкиназами 8 и 19 (CDK8/19) в составе мультибелкового комплекса Mediator. Этот механизм функционирует только в конкретных условиях и не является универсальным; во взрослом организме ингибирование CDK8/19 не вызывает общерезорбтивную токсичность, что делает фармакологические блокаторы CDK8/19 перспективными для конкретных ситуаций в терапии опухолей. Селективное ингибирование CDK8/19 вызывает гибель клеток острого миелоидного лейкоза при отсутствии повреждения неопухолевых клеток. В комбинации с современными мишень-направленными (таргетными) препаратами ингибиторы CDK8/19 усиливают гибель клеток хронического миелоидного лейкоза и рака молочной железы. Сочетание ионизирующего облучения с ингибированием CDK8/19 позволяет повысить эффективность лучевого воздействия.

В присутствии ингибиторов CDK8/19 наблюдается замедление становления фенотипов лекарственной устойчивости опухолевых клеток. Установление молекулярных механизмов действия антагонистов перепрограммирования транскрипции позволит этим соединениям занять уникальное место в лечебных протоколах – как в монотерапии, так и в комбинациях с другими воздействиями.

ИНГИБИТОРЫ КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИФТОРАЛКИЛСОДЕРЖАЩЕГО 2-АРИЛГИДРАЗИЛИДЕН-1,3-ДИОНОВОГО СКАФФОЛДА

**Я.В. Бургарт¹, Г.Ф. Махаева², С.В. Луцкекина^{2,3}, Е.В. Щегольков²,
Н.П. Болтнева², Н.А. Елькина¹, Е.В. Рудакова², Н.В. Ковалева²,
О.Г. Серебрякова², В.И. Салоутин¹**

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620990, Россия, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20.

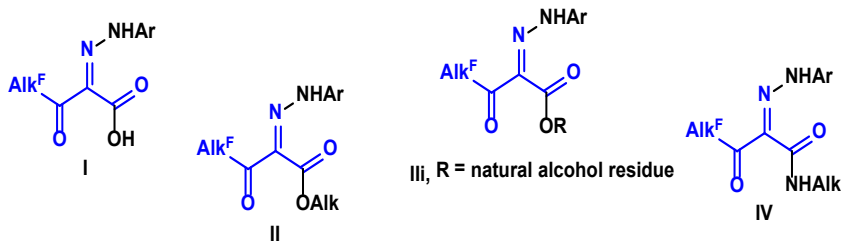
²Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Россия, Черноголовка, Северный проезд, 1.

³Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-61

E-mail: burgart@ios.uran.ru

В докладе обсуждается перспективность создания на основе полифторалкил-2-имино-1,3-дионового скаффолда новых активных и селективных модуляторов карбоксилэстеразы (КФ 3.1.1.1, КЭ) как инновационных средств коррекции метаболизма, повышения эффективности и рационального использования фармакологических препаратов, содержащих сложнэфирные группировки, и средств терапии ряда метаболических заболеваний, таких как ожирение, диабет 2-го типа, атеросклероз. Данный скаффолд объединяет два фармакофорных фрагмента – полифторкетонную и 1,2-дионовую группы, ответственных за ингибирование КЭ. Отличительной особенностью полифторалкил-2-имино-1,3-дионового скаффолда является замена одной карбонильной функции 1,2-дионового фрагмента на биоизостерную иминогруппу, в качестве которой мы используем арилгидразилиденовый заместитель. Рассмотрены методы синтеза алкил-2-арилгидразинилиден-3-оксопропионовых кислот (I), их алкиловых эфиров (II), производных с остатком природного спирта (III), а также амидов (IV). Определены специфические характеристики эстеразного профиля соединений (I-IV), найденные при их биологическом тестировании и молекулярном моделировании. Показаны различные аспекты антиоксидантного действия кислот (I) и их производных (I-III) в зависимости от их строения.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 20-03-00312а.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРЕПАРАТА PBTZ169 У ИНБРЕДНЫХ МЫШЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОЙ ВОСПРИИМЧИВОСТЬЮ К ИНФЕКЦИИ *M. TUBERCULOSIS*

Б.В. Никоненко¹, И.В. Бочарова¹, Н.В. Стержанова¹, В.А. Макаров²

¹Отдел иммунологии, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», 107564, Российская Федерация, Москва, Яузская аллея, 2.

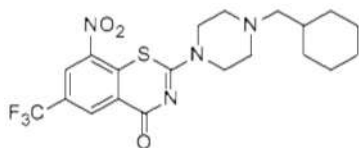
²Лаборатория биомедицинской химии, ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, 119071, Российская Федерация, Москва, Ленинский проспект, 33 стр.2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-62

E-mail: boris.nikonenko52@gmail.com

Проблема зависимости эффективности противотуберкулезных препаратов от генетики хозяина крайне актуальна и мало изучена. Недавно синтезированное соединение PBTZ169 (Makarov V. et al., 2009) обладает высокой активностью *in vitro* и *in vivo* в отношении *M. Tuberculosis (Mtb)* (MIC = 0,0001 мкг/мл). Мишенью препарата является DprE1, важный фермент биосинтеза клеточной стенки микобактерии. PBTZ169 активен против *Mtb* музейного штамма, а также против штаммов МЛУ и ШЛУ.

Мы исследовали эффективность препарата у мышей оппозитных линий: C57BL/6 (*H2A^bE^q*) – устойчивая к туберкулезной инфекции, I/St (*H2AⁱE*) – высоко восприимчивая, рекомбинантных линий B6.I-100 (*H2AⁱE*) и B6.I-139 (*H2A^bE*), AKR (*H2^k*) – с промежуточной восприимчивостью и высоко резистентных гибридов (AKRxl/St)F1. Мышей заражали *Mtb* вирулентного штамма H37Rv внутривенно или аэрозольно (камера Glas-Col, США). Мышей лечили (50 мг/кг/сутки *per os*) 2 месяца, начиная либо с третьей недели после заражения, либо с восьмой. Мы показали, что по снижению микобактериальной нагрузки в легких и селезенке эффективность терапии была более высокой у мышей чувствительных линий – I/St и B6.I-100 по сравнению с резистентными C57BL/6 и (AKRxl/St)F1. У мышей чувствительной линии I/St к восьмой неделе заражения в легких формируются гипоксические гранулемы, наличие которых



существенно снижает эффективность лекарства в этом органе (Nikonenko B. Et al., 2019). Однако в нашем случае наличие таких гранул не препятствовало эффективности PBTZ169 у мышей I/St.

Литература

[1] Makarov V. et al., Science. 2009;324(5928):801-4.

[2] Nikonenko B. et al., Eur. Resp. J., 2019; 54: Suppl. 63, PA4608.

SYSTEMATIC IN SILICO EXPLORATION OF CHEMICAL SPACE AROUND DRUG CANDIDATE DD217, A POTENT ANTICOAGULANT TARGETING FACTOR XA

D. Shulga¹, N. Tserkovnikova^{2,3}, D. Tarasov^{2,3}, D. Tovbin^{2,3}

¹Department of Chemistry Dept, Moscow State University,
119991, Russia, Moscow, Leninsky Gory, 1/3.

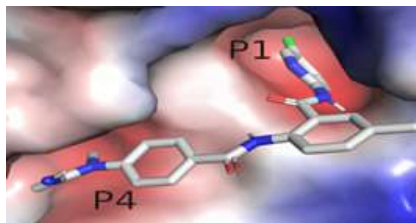
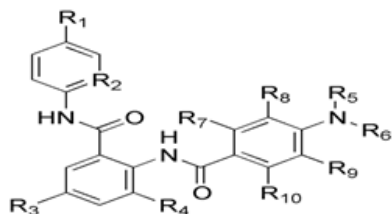
²Department of Kinetics and Catalysis, Institute of Chemical Physics
of Russian Academy of Sciences, 119991, Russia, Moscow, Kosygina str., 4.

³PharmaDiall LLC, 121205, Russia, Moscow, Nobel str., 7.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-63

E-mail: shulga@qsar.chem.msu.ru

Recently a potent factor Xa (fXa) inhibitor with the promising pharmacodynamics, DD217 has been reported [1]. However, the chemical space available for synthesis preserving the same core (Figure) [2] has not been fully explored in order to find out even more potent molecules, or the molecules with more desirable ADMET properties. The main objective of the work is to conduct such exploration using *in silico* tools.



The cardinality of the chemical space available was estimated as ~30 bln structures. Thus a divide-and-conquer approach was adopted for further study, in which only certain combinations of the substituents were studied at once, followed by removal of the worst and proceeding with the other substituents. Pose generation (using fXa target from PDB:1IQI) and scoring was done using AutoDock, which appeared superior for this specific task compared to AutoDock Vina. The variation of chemical substituents was explained in terms of Free-Wilson like QSAR models.

The revealed influence of the substituents estimated in the work is in good accord with the known SAR data for the ligands of fXa target and found to be well explainable based on analysis of ligand-receptor interactions implied for the generated docking positions. Thus, the results will help guide further development.

References

- [1] D. Tarasov, D. Tovbin, D. Malakhov et al. // Current Drug Discovery Technologies, 2018, 15, 335-50.
- [2] Patent PCT/RU2011/000129 (02.03.2011).

ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ АНТИ-АМИЛОИДНОГО АГЕНТА АМИЛОВИС НА ТРАНСГЕННОЙ ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

**В.О. Небогатиков^{1,2}, Е.А. Вихарева², А.А. Устюгов^{1,2}, Р. Менендес³,
В.А. Митькевич⁴, Г.В. Малеев^{1,2}**

¹ООО «БиоНейроФарма», 143026, Российская Федерация, г. Москва, территория Сколковоинновационного центра, Большой бульвар, д. 42, стр. 1.

²ИФАВ РАН, 14232, Российская федерация, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.

³Department of Neurochemistry, Cuban Neuroscience Center,
Cuba, LaHabana, Cubanacán Playa, Ave 25 No. 15202, Esq. 158.

⁴ИМБ РАН, 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-64

E-mail: vnebogatikov@gmail.com

Нами были исследованы свойства новых соединений из ряда Амиловис на основе биологически активных производных нафталинана трансгенной животной модели церебрального амилоидоза (линия 5x^{FAD}). Ранее в тестах *in vitro*, *e x vivo* и *in silico* было отмечено свойство соединения эффективно замедлять агрегацию белков [1]. Также были получены данные о безопасности соединения. Используя методы глобального fullblind докинга и локального докинга, мы подтвердили высокую степень связывания соединения Амиловис с сайтами Аβ7-23 и Аβ35-40. Эффективность связывания Амиловис с данными сайтами подтверждается проведённым калориметрическим исследованием. Показано, что константа диссоциации отличается, например, от таковой для сайта Аβ30-40 более, чем в 3 раза. Были изучены эффекты хронического введения соединения на моторные и когнитивные функции мышей линии 5x^{FAD}, в сравнении с диким типом C57Bl6. В 10 месячном возрасте у животных был проведён гистохимический анализ количества амилоидных агрегатов в коре головного мозга и гиппокампе. Используемые методы оценки когнитивной функции животных (водный лабиринт Морриса, тест «Узнавание нового объекта») не выявили достоверных различий между дикотипными и трансгенными животными. Поведение в тесте «Открытое поле» и некоторые показатели моторной функции трансгенных животных отличались от контрольных, но при введении соединения Амиловис значения этих параметров были ближе к контрольным. Гистохимический анализ тканей животных показал, что введение соединения Амиловис значительно сокращает количество амилоидных агрегатов в гиппокампе у мышей 5x^{FAD}.

Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ИФАВ РАН.

Литература

- [1] S. Rivera-Marrero, A. Bencomo-Martínez, E. O. Salazar, et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2020, V.28, I. 20, 115700.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ В КАЧЕСТВЕ САР-ГРУППЫ ПРИРОДНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

**М.Е. Неганова¹, Ю.Р. Александрова¹, Е.В. Суслов², Е.С. Можайцев²,
А.А. Мункуев², К.П. Волчо², С.Г. Клочков¹**

¹ИФАВ РАН, 142432, Россия, Черноголовка, Северный пр., д. 1.

²НИОХ СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-65

E-mail: neganova83@mail.ru

Гидроksamовые кислоты являются одним из наиболее перспективных и активно изучаемых классов химических соединений в качестве потенциальных терапевтических агентов [1, 2], в частности, для борьбы с нейропатологиями [3, 4]. В качестве нового подхода к лечению болезни Альцгеймера в данной работе в качестве Сар-группы были использованы фрагменты адамантана и природных терпеновых соединений камфана и фенхана в сочетании с линкерами различной природы с амидной группой. 11 целевых соединений были разработаны, синтезированы и исследованы в комплексе анализов *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*.

В результате *in vitro* испытаний в качестве наиболее перспективных веществ были выбраны гидроksamовые кислоты **15** и **25**, которые эффективно ингибируют HDAC6 и проявляют антиагрегационные свойства в отношении Aβ, а также обладают антиоксидантной активностью и не оказывают токсического действия на здоровую культуру клеток НЕК 293. При изучении *in vivo* нейропротекторного потенциала для гидроksamовой кислоты **15** была обнаружена способность восстанавливать нарушения в обучении и формировании долговременной эпизодической и пространственной памяти трансгенных мышей 5xFAD, моделирующих болезнь Альцгеймера. Кроме того, количественная оценка накоплений Aβ в срезах мозга животных экспериментальных групп выявила значительно более низкое содержание включений Aβ у трансгенных мышей, получавших лечение гидроksamовой кислотой **15**.

Полученные результаты подтверждают перспективность синтетического подхода к созданию эффективных полифункциональных нейропротекторных соединений, а гидроksamовая кислота **15**, содержащая адамантановый фрагмент, связанный амидной связью с углеводородным линкером, является возможным потенциальным мультитаргетным агентом против болезни Альцгеймера.

Литература

- [1] M. Manal et al., Bioorg Chem. 2016, 67, 18-42.
- [2] X. Qiu et al., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017, 72, 60-72.
- [3] K. Xu et al., Oxid Med Cell Longev. 2011, 2011, 143269.
- [4] M. Neganova et al., Curr Med Chem. 2020.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ В СКРИНИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Н.М. Фаустова, М.В. Карлина, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров

ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», 188663, Россия, Ленинградская обл.,
Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3, корп.245.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-66

E-mail: faustova.nm@doclinika.ru

Для успешного лечения различных заболеваний в последние годы получил широкое распространение мишень-ориентированный поиск синтеза активных субстанций (АФС) для разработки лекарственных средств (ЛС). Перспективным является поиск и создание ЛС, в том числе на основе комбинаций АФС, способных воздействовать на несколько биомишеней. При поиске АФС для лечения сахарного диабета 2 (СД2) типа фермент дипептидилпептидаза 4 (ДПП-4) – один из часто используемых маркеров при исследованиях *in silico/in vitro*. СД2 часто является прямым последствием воспаления поджелудочной железы. В качестве мишеней для оценки противовоспалительного действия *in vitro* использовали ферменты 5/15-липоксигеназы, циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2), а также ЛПС-индуцированное фосфорилирование MAP-киназы p38. Для первичного скрининга *in vitro* в качестве источника потенциальных АФС были использованы экстракты из икры зелёных морских ежей. Этанольный экстракт (ЭЭИЕ), ингибировал активность двух ферментов ЦОГ-2 и ДПП-4 [1]. На основании результатов изучения состава ЭЭИЕ были получены синтетические субстанции, аналогичные природным компонентам. В результате скрининга были выбраны два соединения: трипептидамири-стат (ингибитор ДПП-4 IC₅₀=140±20 мкМ) и этиловый эфир тригидрокси-2-гептеновой кислоты (агонист FPR2-рецепторов; селективный ингибитор ЦОГ-2 IC₅₀=1,0±0,03 мкМ; ингибитор фосфорилирования MAP-киназы p38 IC₅₀=17±2 мкМ, в комбинации с трипептида миристатином IC₅₀=1,3±0,1 мкМ).

Для подтверждения биологического действия комбинации субстанций *in vivo* использовали моделирование СД на крысах (стрептозотоциновая модель) и соответствующую группу маркеров: определение активности ДПП-4, уровня глюкозы, С-пептида, гликозилированного гемоглобина в крови крыс; дополнительно определяли концентрацию FPR2-рецепторов в плазме крови и печени крыс. На основании результатов исследований *in vivo* было подтверждено предполагаемое антидиабетическое действие комбинации синтетических субстанций трипептида миристата и производного резолвина.

Литература

- [1] O.N. Pozharitskaya, A.N., Shikov, I. Laakso Bioactivity and chemical characterization of gonads of green sea urchin *Strongylocentrotus droebachiensis* from Barents Sea// J. functional foods. 2015, Vol. 17, № P. 227-224

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН И ИХ БИОИЗОСТЕРИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ – ИНГИБИТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ (sEH)

В.В. Бурмистров, Г.М. Бутов

Кафедра химии, технологии и оборудования химических производств,
Волгоградский государственный технический университет (филиал),
404131, Россия, г. Волжский, ул. Энгельса, 42а.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-67

E-mail: crus_himself@mail.ru

Одной из фундаментальных проблем современной медицинской химии является разработка субстанций лекарственных препаратов, пригодных для терапии социально опасных заболеваний. 1,3-Дизамещенные мочевины являются одними из наиболее эффективных ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH), перспективной мишени в терапии гипертонических, воспалительных и болевых состояний. Однако, большинство известных высокоактивных ингибиторов sEH характеризуются высокой липофильностью и связанной с этим низкой метаболической стойкостью.

В данной работе впервые проведено теоретическое и экспериментальное изучение влияния представительного набора органических соединений, содержащих структурный фрагмент R-(адамантан-1(2)-ил)-X-(O,S,Se)мочевины, на ферменты, клетки, органы и организмы. Определены биологические мишени и механизм действия соединений содержащих привилегированную структуру R-(адамантан-1(2)-ил)-X-(O,S,Se)мочевины, и их функциональных производных другого строения. С использованием синтетической методологии присоединения алифатических, ароматических и жирноароматических изоцианатов и изотиоцианатов к 1,3-дегидроадамантану разработаны новые методы синтеза адамантилсодержащих изоцианатов и изотиоцианатов. Впервые в качестве ингибиторов растворимой эпоксидгидролазы были изучены димеры адамантилированных мочевины, обладающие ингибирующей активностью субнанолярного диапазона концентраций за счет образования дополнительных водородных связей в активном центре фермента.

В результате проведённых работ получены новые органические соединения, ингибирующие ферментативную активность растворимых эпоксидгидролаз человека (hsEH, E.C. 3.3.2.10), крыс и мышей в субнанолярных концентрациях, что может быть использовано для использования в терапии воспалительных, сердечнососудистых и онкологических заболеваний

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ И ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4-1(Н)-ОНА

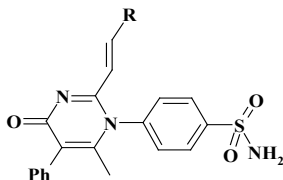
М.В. Черников, А.В. Мамлеев

Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ 357532,
Россия, Ставропольский край, г.Пятигорск, пр. Калинина, 11.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-68

E-mail: mamaev.ma00@mail.ru

Практически все сердечно-сосудистые, эндокринные и др. заболевания сопряжены с эндотелиальной дисфункцией (ЭД) [1]. В регуляции активности eNOS–эндотелиальной системы синтеза оксида азота большая роль отводится протеинкиназе С (ПКС) [2]. Исследуемая группа веществ представляет собой производные пириимидин-4-1(Н)-она (см. рисунок), которые по результатам прогноза с помощью программ молекулярного докинга показали различную тропность к активным центрам ПКС. Среди ряда исследуемых производных выявляли соединения-лидеры на основании данных по влиянию на вазодилатирующую и антиагрегационную функции эндотелия на экспериментальной модели ЭД, вызванной недостаточностью половых гормонов (НПГ). Для соединения-лидера проводили оценку активности ПКС и eNOS с помощью ИГХ- и ИФА – методов анализа.



2-Стирилпроизводные 4-(2,6-диметил-4-оксо-5-фенил-4Н-пириимидин-1-ил)-бензсульфамида

Лидером по влиянию на вазодилатирующую и антиагрегационную функции эндотелия является вещество с шифром PMS40H, которое увеличивало АХ-стимулированную скорость кровотока в 1,56 раз ($P < 0,01$), а степень и скорость агрегации вызванной введением АДФ снижало в 2,16 ($P < 0,01$) и в 5,13 ($P < 0,01$) раз соответственно, по сравнению с группой негативного контроля. Исходя из молекулярных прогнозов наиболее выражено связываться с активными центрами ПКС будет соединение с шифром PMS40H ($pIC_{50} = -1,3$; IC_{50} , нм = 21). ИФА подтвердил фармакологические тесты и данные молекулярного прогноза и показал, что введение PMS40H животным с ЭД приводит к увеличению концентрации eNOS в 1,87 раз ($P < 0,02$) и снижению уровня ПКС в 1,92 раза ($P \leq 0,05$), по сравнению с группой негативного контроля.

Литература

- [1] Blood Pressure Reduction is Associated with the Changes in Oxidative Stress and Endothelial Activation in Hypertension, Regardless of Antihypertensive Therapy / M. Mihalj [et al.] *Kidney Blood Press Res.* 2016, 41, 721-735.
- [2] Глушко, А.А. Молекулярные мишени для поиска веществ, обладающих эндотелиопротекторными свойствами / А.А. Глушко, А.В. Воронков, М.В. Черников. *Биоорганич. Химия.*, 2014, 40 (5), 515-527.

MOLECULAR MODELING-GUIDED DISCOVERY OF NOVEL TANKYRASE INHIBITORS

**E.V. Radchenko¹, V.P. Berishvili¹, A.N. Kuimov², A.E. Voronkov^{1,3}
and V.A. Palyulin¹**

¹Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, 119991, Russia, Moscow.

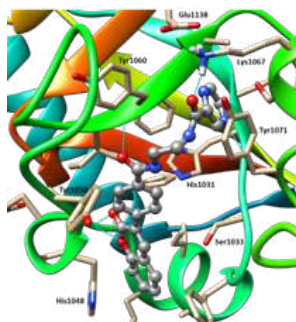
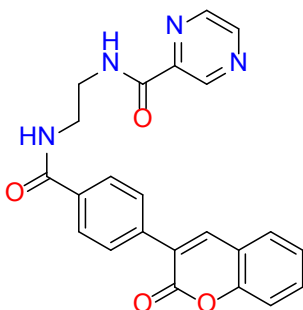
²A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology,
Lomonosov Moscow State University, 119991, Russia, Moscow.

³Digital BioPharm Ltd., 0768, Norway, Oslo, Hovseterveien 42 A, H0301.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-70

E-mail: genie@qsar.chem.msu.ru

Tankyrase enzymes (TNKS) belonging to the poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) superfamily are a promising target in the search for potential anti-cancer agents. Using the molecular docking and machine learning-based virtual screening techniques combined with the physico-chemical and ADMET profile prediction as well as molecular dynamics simulations, we have identified a number of candidate compounds in a subset of the ZINC database. Out of seven compounds biologically evaluated in vitro for their inhibition of the TNKS2 enzyme using immunochemical assay, one compound has shown good inhibitory activity with IC_{50} value less than 10 nM. Relatively simple scores based on molecular docking or MM-PBSA methods proved unsuitable for predicting the effect of structural modification or for accurate ranking of the compounds based on their binding energies. On the other hand, the molecular dynamics simulations and Free Energy Perturbation (FEP) calculations allowed us to further decipher the structure-activity relationships and retrospectively analyze the docking-based virtual screening performance. This approach can be applied at the subsequent lead optimization stages.



This study was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project no. 18-515-80028) under the BRICS STI cooperation program.

References

- [1] V.P. Berishvili, A.N. Kuimov, A.E. Voronkov, E.V. Radchenko, P. Kumar, Y.E. Choonara, V. Pillay, A. Kamal, V.A. Palyulin, *Molecules*, 2020, 25, 3171.

НИТРОАЗОЛОПИРИМИДИНЫ – ПРИВИЛЕГИРОВАННЫЙ КЛАСС ГЕТЕРОЦИКЛОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

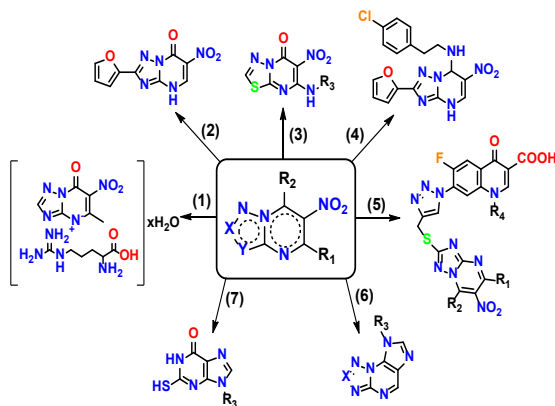
К.В. Саватеев¹, В.В. Федотов¹, С.К. Котовская¹, В.Л. Русинов¹

¹Уральский федеральный университет имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-71

E-mail: i-krafttt@yandex.ru

Исследователи, работающие в области медицинской химии, стараются избежать использования соединений, содержащих нитрогруппу, поскольку этот функциональный фрагмент считается токсикофорным. С другой стороны, ранее было показано, что нитроазолотриазины проявляют высокую противовирусную активность вкпе с крайне низкой токсичностью [1a, b]. Логично предположить, что соответствующие нитроазолопиримидины, как структурные аналоги, могут также являться ценными молекулами с полезной биологической активностью. Нами была разработана синтетическая методология ведущая к получению соответствующих нитроазолопиримидинов на основе коммерчески-доступных реагентов, а также возможности их дальнейшей структурной модификации для расширения спектра потенциального биологического действия.



В результате этих работ было показано, что синтезированные гетероциклы обладают противовирусным действием *invitro/invivo*, противосептическим эффектом *invivo*, антигликирующей активностью *invitro/exvivo*, а также данные нитротриазолопиримидины являются близкими структурными аналогами эффекторов аденозиновых рецепторов, последние представляют собой привлекательную мишень для терапии опухолевых заболеваний.

Работа выполнена за счёт Соглашения о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации, г. Москва, «1» октября 2020 г. № 075-15-2020-777.

SHORT PEPTIDES – SOMATOSTATIN ANALOGUES AS VECTOR FRAGMENTS IN THE DESIGN OF TARGET-ORIENTED CONJUGATES FOR RADIOPHARMACEUTICALS

D.S. Khachatryan^{1,2}, A.V. Kolotaev^{1,2}

¹NRC «Kurchatov Institute» – IREA, 107076, Russia, Moscow, Bogorodskiyul, 3.

²NRC «Kurchatov Institute», 123182, Russia, Moscow, AkademikaKurchatova pl., 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-72

E-mail: derenik-s@yandex.ru

Nowadays, nuclear medicine technologies related to the use of radioactive sources for diagnostic and therapeutic purposes are under intensive development and implementation. There are about 190 radio diagnostic methods used in world medical practice. In Russia, unfortunately, only 22 methods are used in practical medicine. The annual production of radiopharmaceuticals meets the needs of the Russian Federation only by 1-3 percent.

In nuclear medicine, radiopharmaceuticals (RPh) play a major role in carrying out minimally invasive diagnostic and treatment procedures. The use of radiopharmaceuticals based on peptide carriers increases the effectiveness of early diagnosis, treatment and monitoring of treatment of a number of tumors, such as breast, uterine, ovarian, liver and prostate cancer.

Somatostatin and its analogues have a high affinity for somatostatin receptors, that are overexpressed in large quantities in neuroendocrine tumors, which makes them perfect candidates for target vectors. A number of conjugates – somatostatin analogs with chelators have been developed and used: DOTA-TATE, DOTA-TOC, DOTA-NOC, DOTA-OC. They are successfully used for diagnosis (positron emission tomography) and therapy of neuroendocrine tumors. Nevertheless, the intensive search continues for new effective RPh with chelators forming more stable complexes with radionuclides as well as with peptides with greater selectivity to tumor cells.

The report presents the research conducted together with the Department of Radiochemistry of the Lomonosov Moscow State University in the field of RPh developments, an example of one of them is given below:

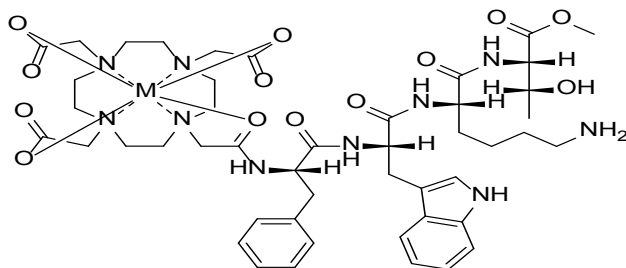


Figure 1. The analogue of somatostatin hormone conjugated with DOTA, containing the following radionuclides: $M = {}^{44}\text{Sc}, {}^{64/67}\text{Cu}, {}^{67/68}\text{Ga}, {}^{90}\text{Y}, {}^{177}\text{Lu}, {}^{213}\text{Bi}$

НАНОГЕЛИ, СПОСОБНЫЕ К «ВЗРЫВНОМУ» ВЫСВОБОЖДЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК

В.А. Коржиков-Влах¹, М.А. Хазанова¹, Ю.М. Пилипенко¹, Т.Б. Тенникова¹

¹Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет,
198504, Россия, Санкт-Петербург, Университетский пр. 26.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-73

E-mail: v.korzhikov-vlakh@spbu.ru

Наногели представляют собой гидрогели субмикронного размера, состоящие из гидрофильных или амфифильных полимеров, которые сшиты в единую структуру посредством ковалентных или физических взаимодействий. При этом мягкость, гибкость, деформируемость и гидрофильность являются характерными свойствами наногелей, которые обуславливают их уникальное биораспределение. В течение длительного периода времени системы доставки лекарств были сконструированы таким образом, чтобы обеспечить замедленное высвобождение. Однако, пролонгированное высвобождение требуется не всегда. Например, быстрое высвобождение цитостатических препаратов в опухоль может повысить эффективность терапии. Кроме этого, внутриклеточная доставка малых интерферирующих РНК (миРНК) не подразумевает длительное высвобождение, но требует быстрого увеличения концентрации молекул в цитозоле [1].

В представляемой работе были получены наногели на основе метакрилатных производных хитозана и гепарина, образующих интерполиэлектролитный комплекс, который дополнительно сшивался кетальным линкером в присутствии дитиотреитола. Предварительно было установлено, что избыток гепарина дестабилизирует частицы наногеля, но быстрое сшивание линкером позволяет получать стабильные частицы с инкапсулированным цитостатиком и/или миРНК. Частицы наногеля стабильны и не склонны к быстрому высвобождению в средах с щелочными и нейтральными pH, но достаточно быстро высвобождают загруженные препараты в кислых средах (при pH менее 6.5). Разработанные системы были охарактеризованы с точки зрения размеров, морфологии, способности к проникновению внутрь клеток и цитотоксичности. Также была изучена способность систем подавлять экспрессию зелёного флуоресцентного белка.

Работа была поддержана грантом РФ (соглашение № 19-73-10045)

Литература

- [1] V. Korzhikov-Vlakh, T. Tennikova, In: Lavrentieva A., Pepelanova I., Seliktar D. (eds) Tunable Hydrogels. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology, Springer, Cham. 2021. Journal. 2008, 178., 99-146.

MOLECULAR DOCKING, DESIGN, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL EVALUATION OF NOVEL BENZODIOXOLE DERIVATIVES ON VARIOUS BIOLOGICAL TARGETS

**M. Hawash¹, N. Jaradat¹, M. Qneibi², A. Olgac³, S. Shekfeh⁴
and M. Abualhasan¹**

¹Department of Pharmacy, Faculty of Medicine and Health Sciences,
An-Najah National University, Palestine.

²Department of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences,
An-Najah National University, Nablus, Palestine.

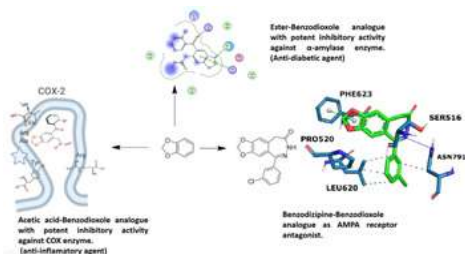
³Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy,
Gazi University, Yenimahalle, Ankara 06330, Turkey.

⁴MTS, Medicinal Chemistry, Wolframstr. 3, 86161 Augsburg, Germany.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-74

E-mail: Mohawash@najah.edu

18 Novel Benzodioxole derivatives (three different groups; benzodiazepine, aryl acetate, and acetic acid) were synthesized in order to evaluate their biological activities on various targets. The synthesized compounds were identified using FTIR, HRMS, ¹H-NMR, and ¹³C-NMR techniques. The analogues were evaluated on AMPA receptor, COX, lipase, α -amylase, DPPH enzymes, as well as on different cancer cell lines. The group with benzodiazepine structures were active on AMPA receptors [1]. Aryl acetate derivatives showed potent activity on COX2 enzymes, while two compounds of acetic acid group were the most selective agents on COX2 over COX1 enzyme [2]. Three compounds have potent activity against α -amylase with IC₅₀ below the value of Acarbose, and one compound showed potent cytotoxicity against cancer cell line MCF7. The compounds showed very weak activity on the lipase. Molecular docking studies were used to identify the Receptor–Antagonist interactions between Benzodiazepine compounds and AMPA receptor, and between aryl acetic acid group and α -amylase enzyme.



A good correlation was obtained between the theoretical predictions of bioavailability using Molinspiration calculation, Lipinski's rule and experimental verification. The work provides possible drug candidates on AMPA receptor for neurological diseases (benzodiazepine group), promising group of compounds having a

benzodioxole moiety against COX enzyme as novel Non-steroidal anti-inflammatory agents, as well as promising compounds against diabetes disease (see the figure).

References

1. Qneibi M, Jaradat N, Hawash M, Olgac A, Emwas N. ACS Omega. 2020; 5(7), 3588-95.
2. Hawash M, Jaradat N, Hameedi S, Mousa A. BMC Chem. 2020; 14(1), 1-9.

MITOCHONDRIA-TARGETED MESOPOROUS SILICA NANOPARTICLES NONCOVALENTLY MODIFIED WITH ALKYLTRIPHENYLPHOSPHONIUM CATION: ROLE OF LENGTH OF HYDROPHOBIC TAIL

**A. Ibragimova¹, D. Gabdrakhmanov¹, L. Vasileva¹, A. Tyryshkina^{1,2},
A. Lyubina¹, A. Voloshina¹, A. Lamberov², G. Sibgatullina^{2,3},
D. Samigullin^{2,3}, K. Petrov¹ and L. Zakharova¹**

¹Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, 420088, Russia, Kazan, Arbuzov st., 8.

²Kazan (Volga region) Federal University, 420008, Russia, Kazan, Kremlyovskaya st., 18.

³Kazan Institute of Biochemistry and Biophysics of the Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 420111, Russia, Kazan, Lobachevsky str. 2/31.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-75

E-mail: alsu_i@iopc.ru

Targeted delivery of drugs has a special significance in the treatment of dangerous diseases, since it allows to reduce side effects, to increase bioavailability and to improve the effectiveness of the system. Recently, much attention has been paid to mitochondrion as a key target, which is due to their biochemical role in regulating the energy metabolism of cells. They also play significant role in the regulation of programmed death of the cell (apoptosis). Various compounds are used as vectors for mitochondria-targeted delivery of drugs including triphenylphosphonium (TPP) cation.

In this investigation, synthesis of mesoporous silica nanoparticles (MSN) noncovalently modified by alkyltriphenylphosphonium bromides with various hydrophobicity (TPPB-*n*, where *n* is the number of carbon atoms in *n*-alkyl tails; *n* = 7,9,16) has been performed. The main goal of the study was the revealing of the influence of the length of the alkyl tail on the permeability of mitochondrial membrane for drugs. Efficiency of modification, structural and morphological characteristics of obtained nanosystems have been evaluated using spectrophotometry, adsorption and desorption of nitrogen, IR spectroscopy, X-ray diffraction and thermogravimetric analyses and scanning electron microscopy. It has been calculated, that specific surface area of pores of MSNs modified by TPPB-7, TPPB-9 and TPPB-16 equals 1426 m²/g, 1315 m²/g and 891 m²/g, respectively. It has been revealed, that modified compositions exhibited insignificant cytotoxicity toward normal *Chang liver* cell lines and *WI38* lung tissue cells *in vitro*. Fabricated nanosystems demonstrated the capability to penetrate into *M-HeLa*, *A-549* and *PANR* tumour cells and selective toxicity toward cancer cells in TPPB-7 < TPPB-9 < TPPB-16 series.

This work was financially supported by Russian Science Foundation (project № 19-73-30012).

**НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
ПОИСКА И СОЗДАНИЯ НОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ В ТЕХНОЛОГИЯХ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

И.Н. Тюренков

Научный центр инновационных лекарственных средств, Волгоградский
государственный медицинский университет Минздрава России,
400087, Россия, г. Волгоград, ул. Новороссийская, 39.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-77

E-mail: fibfuv@mail.ru

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) – одни из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний взрослого, и, особенно пожилого населения. Это наследственное, а чаще приобретенное заболевание, характеризуется медленно прогрессирующим течением, приводящее к гибели нейронов (холинергических, дофаминергических, ГАМК-ергических и других) и нарастающими дементными, сенсорно-моторными и психоэмоциональными расстройствами, а клиническая картина в значительной степени определяется топографией очага гибели нейронов в головном мозге. Все НДЗ – это возрастзависимые полиэтиологические, полиморбидные, полифакторные патологии и в их основе лежат многие патофизиологические механизмы: протеинопатии (нарушение обмена β -амилоида, тау-белка и синуклеина, их конформационные изменения, сморщивание и гибель нейронов), гипоксия мозга, оксидативный и нитрозативный стресс, митохондриальная дисфункция, глутаматная эксайтотоксичность, нейровоспаление, снижение аутофагии, синаптогенеза и др. Все эти процессы происходят под влиянием большого ряда триггеров, т.е. пусковых факторов: острых и хронических нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета, недостаточности половых органов, хронического стресса, хронической алкоголизации и др.

Поэтому при поиске и разработке ЛС для лечения НДЗ требуется комплексный подход, учитывающий действие препарата, по возможности, на большее число патофизиологических факторов, т.е. препаратам с поливалентным действием. Таким требованиям, по нашему мнению, в большой степени отвечают вещества с ГАМК-ергическим действием.

В докладе будут представлены данные, отражающие механизм нейропротективного действия производных ГАМК и альфапирролидона, включая и гибридные соединения, включающие другие фармакофоры (адамантановые, циклические, алифатические и ароматические заместители) при нейродегенеративных патологиях, вызванных острым и хроническим нарушениями мозгового кровообращения, СД, хроническим стрессом, хронической алкоголизацией, недостаточностью половых гормонов и другими патологиями.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В РАЗВИТИИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ

А.Д. Дурнев

Отдел лекарственной токсикологии НИИ фармакологии имени В. В. Закусова, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-78

E-mail: addurnev@mail.ru

Доклиническая оценка безопасности лекарств (ДОБЛ) направлена на защиту здоровья человека за счет исключения потенциальных лекарств, прогнозируемый риск клинического применения которых превышает возможную пользу. После десятилетий господства устоявшихся подходов на современном этапе ДОБЛ существенно модифицируются. Это связано с возникновением различных взглядов и требований к оценке воспроизведенных лекарств, в особенности «биосимиларов», – лекарств, созданных на основе био- и нанотехнологий, а также успехами и неудачами в попытках использования новых методов исследований в области ДОБЛ. Сегодня имеется существенная противоречивость в многочисленных документах, регулирующих практику ДОБЛ со стороны национальных и международных организаций; WHO, EMA, ICH, OECD, FDA, МЗ РФ и др. Далеко не все из этих рекомендаций отвечают духу и сути ДОБЛ. Отдельные из них не имеют достаточного научного обоснования, однако используются при продвижении лекарственных разработок и/или защите фармацевтических рынков. Другие излишне громоздки, формализованы и не учитывают того, что доказательство безопасности каждого лекарственного кандидата является самостоятельной научной задачей. В ряде случаев очевидно прослеживается стремление разработчиков как можно быстрее, с минимальными материальными затратами, пройти этап доклинических экспериментов и перейти к клиническим исследованиям. Примеры негативных последствий такого подхода приводятся в докладе. Также в докладе проанализированы положительные и отрицательные стороны практики, предполагающей привязку отдельных этапов ДОБЛ к фазам клинических исследований, дана критика «альтернативных» методов и методов *in vitro* в системе ДОБЛ. Уделено внимание потенциальным возможностям использования в системе ДОБЛ постгеномных «-омик-технологий» и разобраны причины, тормозящие их внедрение в практику ДОБЛ.

В ходе сообщения будет проведен разбор новаций, отмечаемых в выполнении основного комплекса ДОБЛ, включающего исследование острой и хронической токсичности, аллергенности, иммунотоксичности, генотоксичности и репродуктивной токсичности.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ГЛИКИРОВАНИЯ БЕЛКОВ КАК ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

**А.А. Спасов^{1,2}, Р.А. Литвинов^{1,2}, Н.А. Гурова¹, Н.В. Елисеева¹,
Л.В. Науменко¹, А.И. Ращенко¹, В.А. Бабкова¹, В.Л. Русинов³,
С.К. Котовская³, И.М. Сапожникова³, А.Д. Стрельник⁴, Ю.Г. Штырлин⁴,
А.С. Морковник⁵, О.Н. Жуковская⁵, А.К. Брель¹, С.В. Лисина¹**

1 ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 400131, Россия, Волгоград,
пл. Павших Борцов, д. 1.

2 ГБУ Волгоградский медицинский научный центр,
400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

3 ФГАУ ВО УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина,
620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, д. 17.

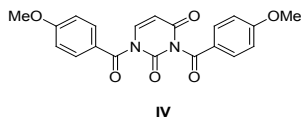
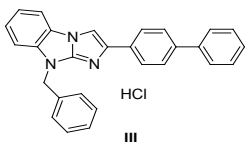
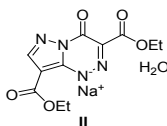
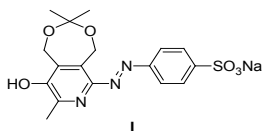
4 ФГАУ ВО КФУ, 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, д. 18.

5 ФГАУ ВО ЮФУ, 344006, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая садовая, 105/42.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-79

E-mail: aspasov@mail.ru

Неферментативное гликирование белков, приводящее к образованию межмолекулярных сшивок, является механизмом патогенеза поздних осложнений сахарного диабета (СД). В результате направленного конструирования получены 4-((9-гидроксипро-3,3,8-триметил-1,5-дигидро-[1,3]диоксепино [5,6-с] пиридин-6-ил)дiazенил)фенилсульфонат натрия (совместно с КФУ, г. Казань) (**I**), моногидрат натриевой соли диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-3,8-дикарбоновой кислоты (совместно с УрФУ, г. Екатеринбург) (**II**), гидрохлорид 9-бензил-2-бифенилимидазо[1,2-а]бензимидазола (совместно с НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону) (**III**) а также 1,3-бис(4-метоксибензоил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (**IV**).



Соединения **I**, **II** оказывают антигликирующее действие, в различной степени сочетая его с антигликоксидационной, антиоксидантной, медь-связывающей активностями. Соединения **III**, **IV** являются разрушителями поперечных сшивок гликированных белков. В экспериментальной модели СД 1 типа соединения **I-IV** замедляют развитие микроангиопатии, кардиомиопатии, нефропатии, нейропатии, энцефалопатии, ретинопатии.

ВЛИЯНИЕ МУЛЬТИТАРГЕНТНОГО СРЕДСТВА СОДЕРМ®-ФОРТЕ НА ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА

К.В. Целуйко¹, А.В. Задорожний¹, В.Л. Попков², П.А. Галенко-Ярошевский³

¹Кафедра стоматологии № 4. ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29.

²Кафедра ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.

³Кафедра фармакологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-80

E-mail: kristim444vs@yandex.ru

Проведены исследования применения мультитаргентного средства Содерм®-Форте, представляющего собой гель мицеллярный смешанного типа, содержащий нанокластеры нульвалентное металлическое серебро в виде кластерных мономеров типа Agn^{K+} и мицеллы мономеров, структура которых состоит из металлического ядра и поверхностного двойного электрического слоя [мицеллы эмульсии сформированы смесью неионогенных поверхностно-активных веществ (полиэтиленгликолей), масла и водной фазы, включающей фермент антиоксидантной защиты организма человека СОД] (ООО «ХБО при Ран «Вита», Россия, г. СПб.), на ткани пародонтального комплекса в условиях клинического приема.

Установлено, что в ближайшие сроки наблюдений (6, 12 день) патологические симптомы у пациентов основной группы с хроническим генерализованным пародонтитом средней степени (ХГП СС) купировались на 2-3 день лечения. Показатели пародонтальных индексов соответствовали норме. Проба Шиллера-Писарева была отрицательной.

У пациентов контрольной группы патологическая симптоматика купировалась на 5-7 день лечения. Показатели индексной оценки приближались норме. Проба Шиллера-Писарева была положительна у 7 пациентов (31,8%).

Через 1 мес. у пациентов основной группы патологические симптомы отсутствовали. Индексные показатели соответствовали норме. Проба Шиллера-Писарева была отрицательна.

Спустя 1 мес. у пациентов контрольной группы у 2 пациентов (9,1%) отмечалась гиперемия десны, индекс кровоточивости составил 0,5-1,0 балла, у 1 пациента (4,5%) имелись выделения из пародонтальных карманов. Индексные показатели приближались к норме. Проба Шиллера-Писарева была положительна у 3 пациентов (13,6%). На основании клинических данных и показателей индексной оценки состояния тканей пародонта у пациентов с ХГП СС установлено, что в условиях комплексной фармакотерапии дополнительное включение геля Содерм®-Форте способствует быстрому купированию острого воспалительного процесса в тканях пародонта, активизирует регенераторные процессы в поврежденных тканях и позволяет повысить эффективность лечения больных с ХГП.

NEUROSTEROIDS: THE LONG JOURNEY TO CLINICAL USE

V. Patchev

ExSciMed Consulting, Germany, 82223, Eichenau

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-81

E-mail: mail@exscimed.com

Sedative and anesthetic properties of ring-A-modified steroids have been documented and used since more than 40 years. Interest in brain-derived neuroactive steroids experienced a major boost by the discovery of their action as allosteric modulators of the GABA_A receptor. In the past convincing evidence has accumulated for the involvement of neurosteroids in the regulation of the response to stress, and various prospects of their therapeutic use in neurological and psychiatric conditions were explored. However, the expectations of broad clinical use remain vague, due to the multifarious neurochemical interactions of neurosteroids, as well as to the paucity of proprietary compounds which warrant IP protection and commercial exploitability.

МЕСТО МИТОХОНДРИЙ В СИСТЕМАХ ПОИСКА НЕЙРОАКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Е.Ф. Шевцова, Е.А. Пушкарева, С.О. Бачурин

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН),
142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-82

E-mail: e.f.shevtsova@gmail.com

Нарушения митохондриальных функций в последние годы показано для значительного количества патологий, включая сердечно-сосудистые заболевания, иммунодефицитные и аутоиммунные состояния и значительное число неврологических патологий. Выделена отдельная группа митохондриальных заболеваний, состав которых увеличивается в результате включения новых патологий [1]. С другой стороны, для значительного числа лекарственных препаратов механизм побочных токсических эффектов связан с нарушениями функций митохондрий [2]. Это обусловило значительный интерес к митохондриям как мишеням при поиске новых лекарственных препаратов [3] и мишеням для *in vitro* предсказательной оценки потенциальной токсичности, в большинстве кардио- и/или гепатотоксичности, новых препаратов. Количественная оценка тканеспецифической, вызванной лекарством митохондриальной токсичности на ранней стадии разработки препарата является очевидной необходимостью для разработки лекарств и фармакологии безопасности.

Таким образом, важной задачей является формирование системы методов, способных обеспечить как оценку токсичности, так и оценку нужного терапевтического эффекта соединений на уровне митохондрий. В докладе будут представлены данные о такой системе для поиска потенциальных лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний и ряда других неврологических патологий, приведены примеры её применения.

Литература

- [1] <https://www.umdof.org/what-is-mitochondrial-disease-2>.
- [2] Nadanaciva S, Will Y. Current Protocols in Toxicology/Editorial Board, Mahin D Maines (editor-in-Chief) [et Al] 2009 Chapter 2: Unit 2.15–Unit 12.15.
- [3] Shevtsova, E.F., et al., Med Res Rev, 2021. 41(2): p. 803-827.

THE SEARCH FOR COMPOUNDS TO PREVENT THE CONSEQUENCES OF A CYTOKINE STORM

**V.A. Kosolapov¹, A.A. Spasov¹, P.M. Vasil'ev¹, D.A. Babkov¹, A.V. Smirnov¹,
A.V. Borisov¹, M.V. Miroshnikov¹, V.L. Rusinov², G.L. Rusinov³**

¹Chair of Pharmacology and bioinformatics, Volgograd State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
400131, Russia, Volgograd, 1, Pavshikh bortsov Sq.

²Institute of Organic Synthesis named after I. Ya. Postovsky URO RAS,
620108, Russia, Yekaterinburg, 22/20, Sofia Kovalevskoy st.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-83

E-mail: vad-ak@email.ru

The cytokine release syndrome in severe COVID-19 has been documented in many studies. The main pathological role in the development of respiratory distress syndrome, apparently, belongs to IL-6, which is secreted by hyperactivated macrophages. The resulting cytokine storm circulates in other organs and results in multiple organ damage. The aim of this work is to search for substances that reduce the manifestations of the cytokine storm among the newly synthesized compounds.

At the first stage, *in silico*, we built a consensus network model of the effect of new substances on lipopolysaccharide (LPS) intoxication in the IT Microcosm and Statistica programs using supercomputer technology. The formed ensemble of decision rules was used to predict the LPS inhibitory activity of new compounds synthesized by the members of the scientific consortium.

The key mechanism for the development of the cytokine release syndrome is proinflammatory activation (M1 polarization) of macrophages, which was simulated *in vitro* by stimulation of the pool of activated peritoneal macrophages in mice by stimulation of TLR4 receptors with *E. coli* LPS. Several compounds have been identified that suppress the release of cytokines. Prevention of macrophage activation is also confirmed morphologically – compounds, similar to dexamethasone, inhibit the formation of spread forms and pseudopodia of macrophages.

To reproduce the complications characteristic of the severe course of bacterial and viral lung infections, a model of acute lung injury in mice with oropharyngeal administration of LPS was adjusted. In the «Open Field» test, mice from the LPS groups showed a pronounced decrease in motor activity, lethargy, and sedation. The effect of LPS on the motor and behavioral state of animals is reduced by the action of dexamethasone. Analysis of neuroinflammation using electrophysiological studies has shown that LPS causes an increase in low-frequency power, in particular delta power, associated with changes in sleep. Oropharyngeal administration of LPS led to a pronounced increase in the lung permeability index compared to the intact group, while prophylactic dexamethasone administration reduced the permeability of the pulmonary capillaries.

This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Agreement 075-15-2020-777

ПОИСК И РАЗРАБОТКА ВЕЩЕСТВ С КАРДИОПРОТЕКТОРНЫМ ДЕЙСТВИЕМ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ НЕЙРОАКТИВНЫХ АМИНОКИСЛОТ

В.Н. Перфилова¹, М.В. Кустова¹, И.И. Прокофьев²

¹Кафедра фармакологии и фармации ИНМФО Волгоградский государственный медицинский университет, 400087, Россия, Волгоград, ул. Новороссийская, 39.

²Кафедра судебной медицины, Волгоградский государственный медицинский университет, 400049, Россия, Волгоград, ул. Рокоссовского, 1г.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-84

E-mail: vnperfilova@mail.ru

Сердце является органом-мишенью повреждающего воздействия различных факторов (ишемия, стресс, алкогольная интоксикация), которые могут вызвать существенные нарушения метаболизма, структуры и функции миокарда [1]. Учитывая мультифакторный характер патогенеза повреждения сердца, можно считать перспективным поиск препаратов-кардиопротекторов с политропными фармакологическими свойствами для устранения дисфункции миокарда и предупреждения необратимых изменений в кардиомиоцитах [2]. Многообещающим путем разработки новых лекарственных средств является модификация структуры эндогенных физиологически активных соединений, в том числе и нейроактивных аминокислот- ГАМК и глутамата. В этой связи с использованием морфофункционального подхода было изучено кардиопротекторное действие производных ГАМК и глутаминовой кислоты при ишемическом, стрессорном и алкогольном повреждении миокарда и возможные механизмы действия соединений. Проведенные исследования позволяют сделать заключение о том, что кардиопротекторное действие производных ГАМК и глутамата реализуется за счет способности повышать функциональные резервы сердца, улучшать гемодинамику, вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия, коронарный кровоток и микроциркуляцию, ограничивать интенсификацию процессов перекисного окисления липидов, повреждающее действие на мембраны кардиомиоцитов и их гибель, повышать активность ферментов антиоксидантной защиты, стимулировать окислительное фосфорилирование, сопровождающееся увеличением синтеза АТФ для обеспечения энергией сокращений сердца, оказывать антигипоксическое действие, уменьшать выраженность морфологических изменений в миокарде.

Литература

[1] Piano M.R. Alcohol Res. 2017, 38(2): 219–241.

[2] Manworren R.C. AORN Journal. 2015, 101(3):308–318. DOI: 10.1016/j.aorn.2014.12.009.

СМЕЩЕННЫЕ ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

О.Ю. Гречко¹, А.А. Спасов^{1,2}, Н.В. Елисеева¹, Ю.В. Лифанова¹

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

²ГБУ ВМНЦ, 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-85

olesiagrechko@mail.ru

Опиоидные анальгетики остаются безальтернативными по эффективности препаратами, которые наиболее широко используются в онкологии, хирургии, ревматологии. Однако их применение в значительной мере ограничено высокой наркогенностью. Стимуляция опиоидных рецепторов (MOR, KOR) традиционными агонистами с линейной эффективностью запускает два пути сигнальной трансдукции ($G_{i/o}$ - и β -аррестиновый), что реализуется в анальгетическом эффекте, эйфории/дисфории, формировании зависимости. Обезболивание является результатом активации $G_{i/o}$ -протеинового сигналинга, тогда как развитие физической зависимости, толерантности к анальгетическому эффекту, аддикции или дисфории обусловлены β -аррестиновым каскадом внутриклеточных реакций [1]. Дифференцированный подход к функциям $G_{i/o}$ - и β -аррестин-опосредованного MOR, KOR сигналинга представляется весьма перспективным для разработки смещенных лигандов с функциональной селективностью к мишеням «благоприятного» сигналинга ($G_{i/o}$ -смещенные агонисты) и/или способностью блокировать/устранять нежелательные эффекты рецепторной активации (β -аррестин-смещенные антагонисты) [2].

На кафедре фармакологии ВолГМУ разработана технология оптимизации направленного поиска, конструирования и синтеза структур с высокой новизной и различными профилями KOR активности. С использованием докинга виртуальных молекул в ортостетический карман рентгеноструктурной модели KOR рецептора человека (PDB код 4DJH) и молекулярной динамики идентифицированы различные паттерны лиганд-рецепторных взаимодействий и построен итоговый интегральный скаффолд (2-п-фторфенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазол), ответственный за $G_{i/o}$ -протейн функциональную селективность новых соединений. Была отобрана одна из оригинальных молекул (соединение PY-1205) со сродством к KOR (K_i 36,7 нМ) и доказанной эффективностью в экспериментах *in vitro*, *in vivo* проявляет свойства высокоэффективного анальгетика на различных моделях ноцицептивных реакций (равен/превосходит по потентности буторфанол), а также не проявляет фармакологических свойств, способствующих формированию физической зависимости, аддикции и дисфории.

Литература

- [1] Faouzi, A.; Varga, B.R.; Majumdar, S. Biased Opioid Ligands. *Molecules* 2020, 25, 4257.
- [2] Sadee, W.; Oberdick, J.; Biased Opioid Antagonists as Modulators of Opioid Dependence. *Molecules* 2020, 25, 4163.

НО-ЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА – МИШЕНЬ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (НА ПРИМЕРЕ ЛИРАГЛУТИДА)

**Д.В. Куркин¹, Д.А. Бакулин², Е.Е. Абросимова², М.А. Дубровина²,
И.Н. Тюренков²**

¹НЦИЛС, ВолгГМУ, 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

²Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО, ВолгГМУ Минздрава России,
400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-86

E-mail: Strannik986@mail.ru

Нарушения в функционировании NO-ергической системы сопровождается развитием многих заболеваний, в том числе сахарного диабета и его осложнений. Активация эндотелиальной NO-синтазы может уменьшать сосудистые осложнения сахарного диабета. Подавление активности индуцибельной NO-синтазы является перспективным направлением нейропротекции [1–3].

Значительный вклад NO-ергической системы в патогенез СД2 и данные экспериментальных исследований о влиянии модуляторов её активности на эффективность гипогликемической терапии обуславливают перспективность создания новых противодиабетических средств в виде комбинации известного лекарства с модификатором синтеза NO. На модели СД2 исследована гипогликемическая активностьагониста ГПП-1 в сочетании с блокаторами или активаторами различных изоформ NO-синтаз. В результате исследования было установлено, что однократное и курсовое введение аминогуанидина (блокатор iNOS) как изолированно, так и в комбинации с лираглутидом значительно снижает концентрацию глюкозы в крови при измерении натощак и предупреждает её увеличение в пероральном тесте толерантности к глюкозной нагрузке. Добезилат кальция (активатор eNOS) и L-аргинин (субстрат для синтеза NO) совместно с лираглутидом значительно увеличивало гипогликемическое действие последнего. Таким образом модификация активности определенных NO-синтаз может влиять на противодиабетическое действие лираглутида. Эти результаты могут лечь в основу новой стратегии лечения СД и его осложнений, целенаправленного пути разработки новых препаратов или их комбинаций.

Литература

- [1] Sansbury B.E., Hill B.G. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide. *Free RadicBiol Med.* 2014, 73, 383-99.
- [2] Sena C.M., Pereira A.M., Seica R. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease. *BiochimBiophysActa.* 2013;1832(12):2216-31.
- [3] Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А. и др. Система инкретинов как перспективная фармакологическая мишень для сахароснижающей терапии // Фарматека. 2016. – № 5. – С. 45-50.

БИОИЗОСТЕРЫ СЕРТОНИНА: КОНДЕНСИРОВАННЫЕ АЗОЛЫ КАК 5-HT_{2A} И 5-HT₃ АНТАГОНИСТЫ

**Д.С. Яковлев^{1,2}, К.Т. Султанова^{1,2}, Д.В. Мальцев^{1,2}, Я.В. Агацарская^{1,2},
М.В. Черников³, А.С. Морковник⁴, О.Н. Жуковская⁴**

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

²Лаборатория экспериментальной фармакологии, Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр», 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

³Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии,

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д.11.

⁴НИИ физической и органической химии, Южный Федеральный университет, 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-87

E-mail: dypharm@list.ru

Проведен многоэтапный направленный поиск высокоактивных лигандов серотониновых 2A, 3 рецепторов в рядах более 1500 новых конденсированных азолов: производных индолов, бензимидазолов; пиримидо-, пиразоло-, 2,3-дигидро-, имидазо-, дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолов [1-3]. Выявлены структурно функциональные закономерности, отвечающие за развитие антисеротонинового действия [1] (Рис. 1).

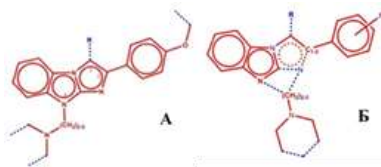


Рис. 1. Интегральные скаффолды, ответственные за развитие высокого (А) 5-HT_{2A}- и (Б) 5-HT₃-антагонистического действия.

Данные об интегральных скаффолдах, реализующих эффекты 5-HT_{2A}, 5-HT₃-антагонистов, а также об уровне указанных видов активности изученных соединений, могут быть использованы для расширения базы данных эталонов при информационных прогнозах соответствующих видов активности у новых, в том числе планируемых к синтезу веществ.

Литература

- [1] Яковлев Д. С. Конденсированные азолы – новый класс лигандов серотониновых рецепторов. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Специальность 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология». – Волгоград, 2016. – 339 с.
- [2] The derivatives of imidazo[1,2-a]benzimidazole as 5-HT_{2A} receptor antagonists / A. A. Spasov, D. S. Yakovlev, D. V. Maltsev [et al.] Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2016. – Vol. 42. – No 4. – P. 397-403.
- [3] Antiserotonin properties of tricyclic benzimidazole derivatives / A. A. Spasov, M. V. Chernikov, D. S. Yakovlev, V. A. Anisimova Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2006. – Vol. 40. – No 11. – P. 603-606.

RESVERATROL AS A POTENTIAL AGENT FOR NEUROPROTECTION AGAINST INTRACEREBRAL HEMORRHAGE: INSIGHT ON THE ROLE OF ADENOSINE A1 RECEPTORS

I. Iezhitsa^{1,2}, N.A.W. Abd. Aziz³, R. Agarwal¹, A. Abd. Latiff³ and N.M. Ismail¹

¹International Medical University, IMU Clinical School, Seremban, Malaysia.

²Volgograd State Medical University, Research Centre for Innovative Medicines, Russia.

³Centre for Neuroscience Research, Faculty of Medicine, Universiti Teknologi MARA, Sungai Buloh Campus, Selangor, Malaysia.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-88

E-mail: IgorIezhitsa@imu.edu.my

Stroke is a common cause of brain injury and contributes to significant mortality worldwide. Intracerebral hemorrhage (ICH) remains the least treatable stroke and is characterized by hematoma (HT) expansion and perihematomal (PHT) damage. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) activation underlies PHT damage in ICH. TNF- α triggers apoptosis and necroptosis by increasing caspase-3 (CASP3) and receptor-interacting protein kinase 3 (RIPK3) respectively. None of the current therapy protects against PHT. The only definite treatment is by evacuation of HT, which often results in incomplete recovery from HT-induced secondary injury. In view of the neuroprotective effects of *trans*-resveratrol (RV), we investigated the effects of RV on brain injury induced by collagenase (COL) in Sprague-Dawley rats. The objective of this study was to elucidate the neuroprotective effect and mechanisms of action of RV, with an insight on the role of adenosine A1 receptor (A1R), against COL-induced ICH in rats. In this study, rats were separated into 5 groups: (i) control, (ii) sham-operated rats, (iii) ICH rats pretreated with vehicle (0.1% DMSO saline, i.c.v.), (iv) ICH rats pretreated with RV (4 nmol, i.c.v.), and (v) ICH rats pretreated with RV (4 nmol) and the A1R antagonist, DPCPX (8 nmol, i.c.v.). Thirty minutes after pretreatment, ICH was induced by intrastriatal injection of COL (0.04 U). Forty-eight hours after ICH, rats were subjected to a variety of neurological and neurobehavioural tests and the brain tissues were processed for gross, histological and biochemical analyses. Sections of brain tissue were examined for HT volume through gross morphometry, while morphological features, midline shift, damaged area and neuronal density through histopathological examination using H&E and neuronal nuclei (NeuN) immunostaining. This study revealed that pretreatment with RV reduced HT volume, damaged area and neuronal depletion. DPCPX abolished effects by RV on damaged area and neuronal depletion. Overall, our data demonstrated that RV resolved HT and preserved PHT area, while A1R is involved in the neuroprotective effects by RV in PHT damage. In the next part of our study, mechanisms of neuroprotection by RV against COL-induced PHT damage in rats was elucidated. Homogenate of PHT brain tissues were examined for expression of TNF- α , CASP3 and RIPK3 activity using ELISA, while A1R, mitogen-activated protein kinase P38 (MAPK P38), heat shock protein (Hsp90), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tropomyosin-related kinase B (TrkB) expression using RT-qPCR. It was observed that pretreatment with RV restored the expression of TNF- α , CASP3, RIPK3, A1R and Hsp90, and increased transcriptional activity of BDNF/TrkB. DPCPX abolished effects by RV on CASP3, RIPK3, A1R, Hsp90 and BDNF. Overall, our data demonstrated that A1R is involved in the antiapoptotic and antinecrotic effects of RV in PHT area via upregulation of BDNF. The final study was done to evaluate the sensorimotor function of rats using neurological severity score, tail flick, open field, grip strength and rotarod tests. This part of study demonstrated that RV protected against signs of neurological deficit including general locomotor, forelimb activity and motor coordination, and partially preserved behavioural activities. DPCPX abolished the effects of RV. This data demonstrated that A1R is involved in the effects by RV against COL-induced neurological and neurobehavioural deficits in rats. In conclusion, this study demonstrates involvement of A1R in the mechanisms of neuroprotection by RV by inhibiting CASP3-dependent apoptosis and RIPK3-dependent necroptosis in PHT area, probably via the cross talk between A1R and BDNF/TrkB pathway.

ЦИТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПИРИМИДИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА

Н.А. Гурова¹, А.А. Озеров^{1,2}, В.В. Вишневская¹, В.Н. Перфилова^{1,2},
В.С. Сиротенко¹, Н.В. Овсянкина¹, М.В. Кустова¹, Д.В. Мережкина^{1,2}

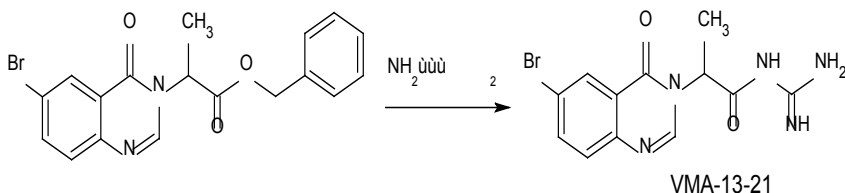
¹Волгоградский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ,
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

²ГБУ Волгоградский медицинский научный центр,
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-89

E-mail: gurova.vlgmed@mail.ru

В исследованиях *in vitro* изучена NHE-1-ингибирующая активность 13 соединений – пириимидиновых производных гуанидина с лабораторными шифрами «VMA», из которых 9 относится к производным хиназолина (бензопириимидина), содержащим незамещенную гуанидиновую группу; 4 соединения – к производным урацила (пириимидин-2,4(1H,3H)-диона), имеющим незамещенную гуанидиновую группу. Все соединения превосходили препарат сравнения зонипорид как по NHE-1-ингибирующей активности в концентрации 1×10^{-8} М, так и по величине EC_{50} . При изучении зависимости фармакологической активности от химической структуры наиболее активными оказались соединения производных хиназолина, содержащие в положении С6 бром.



У соединения-лидера VMA-1321 были выявлены противоишемические, антифибрилляторные и кардиопротекторные свойства. Вещество VMA-13-21 ограничивает повреждающее действие изопроterenола на миокард (по показателям функционального состояния митохондрий клеток сердца: уровню МДА, активности СОД, сопряжению процессов окисления субстратов и синтеза АТФ; гипертрофии миокарда; количеству конечных метаболитов NO), улучшает сократительную активность миокарда и функциональные резервы, ограничивает вероятность возникновения тромбогенных осложнений при экспериментальной хронической сердечной недостаточности, оказывает эндотелиопротекторное действие.

БИС-ПИРИДОКСИНОВЫЕ АКТИВАТОРЫ ГЛЮКОКИНАЗЫ КАК АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ РЕГЕНЕРАЦИЮ β -КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У МЫШЕЙ

**Д.А. Бабков¹, О.Ю. Захарьяшева¹, В.Г. Клочков¹, Г.Л. Снигур¹, С.С. Сурин¹,
М.С. Дзюркевич², К.В. Балакин², Ю.Г. Штырлин², А.А. Спасов¹**

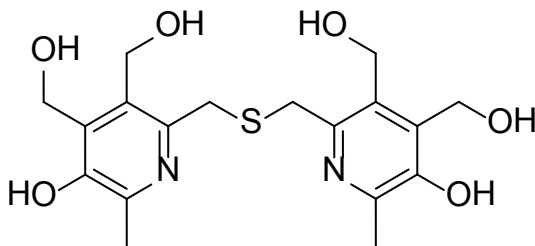
¹Научный центр инновационных лекарственных средств,
Волгоградский государственный медицинский университет,
400087, Россия, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39.

²НОЦ фармацевтики, Казанский федеральный университет,
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-90

E-mail: dababkov@volgmed.ru

Активация глюкокиназы (GCK) нормализует метаболизм глюкозы в печени и секрецию инсулина островками поджелудочной железы. Кроме того, через регуляцию фактора транскрипции PDX, активаторы GCK стимулируют пролиферацию β -клеток. Найден ранее неописанный бис-пиридоксиновый скаффолд активаторов глюкокиназы [1].



Соединение-лидер NP-6 активирует GCK с EC_{50} 18,6 мкМ (E_{max} 150,6 \pm 1,8%), обладает плеiotропной антидиабетической активностью на животной модели сахарного диабета 2 типа (мыши DIO-C57BL/6J) при 3-х недельном внутрибрюшинном введении в дозе 300 мг/кг, улучшая толерантность к глюкозе сопоставимо с 150 мг/кг метформина. NP-6 повышает пролиферативную активность эндокриноцитов островков Лангерганса поджелудочной железы мышей с STZ-индуцированным диабетом при однократном введении в дозе 50 мг/кг. Отмечалось увеличение удельного количества инсулин-позитивных клеток, сопоставимое с таковым у препарата соединения сравнения – активатора глюкокиназы PF-04937319 (43,2 \pm 22,6% против 42,4 \pm 12,1%). Кроме того, выявлено снижение массы тела животных с ожирением (28,9 \pm 1,8 г против 33,4 \pm 4,3 г у группы контроля, $p < 0,05$), в основном за счет ретроперитонеальных и мезентериальных висцеральных жировых отложений. В то же время, отсутствовало влияния на уровень холестерина и ЛПНП при незначимом снижении содержания триглицеридов в плазме крови. Соединение NP-6 является прототипом принципиально нового антидиабетического средства.

Литература

[1] M. Dzyurkevich, D. Babkov and N. Shtyrlin, Scientific Reports. 2017, 7(1), 16072.

ВЛИЯНИЕ 9-БЕНЗИЛ-2-БИФЕНИЛИМИДАЗО[1,2-а]БЕНЗИМИДАЗОЛА НА ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Л.В. Науменко¹, А.С. Таран¹, О.Н. Жуковская²

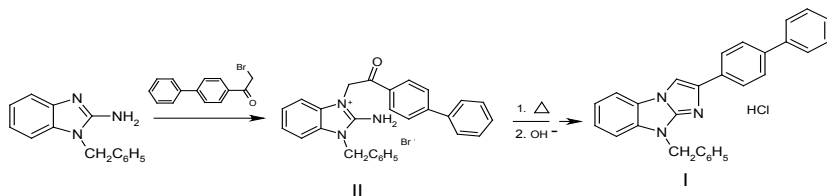
¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, ВолгГМУ,
400131, Россия, Волгоград, Павших Борцов, 1.

²Лаборатория органического синтеза, НИИ ФОХ ЮФУ,
344090, Россия, Ростов-на-Дону, Стачки, 194/2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-91

E-mail: milanaumenko@mail.ru

Имидазо[1,2-а]бензимидазол – трициклическая конденсированная система, производные которой проявляют широкий спектр биологической активности. К настоящему времени выявлено более 50 их видов, при этом установлено, что введение в положение 2 гетероцикла арильных заместителей (фенил- или замещённый фенил-) резко усиливает некоторые виды активностей, например, гипотензивную и антиаритмическую. С целью расширения объектов исследования и установления роли бифенила, который является весьма эффективным фармакофором, получен ранее неизвестный имидазо[1,2-а]бензимидазол, содержащий 4-бифенильную группу в положении 2 и бензильный фрагмент у атома азота N9 (см. схему).



При взаимодействии 1-бензил-2-аминобензимидазола с 4-фенилфенацилбромидом образуется четвертичная соль (II), циклизация которой приводит к 9-бензил-2-бифенилимидазо[1,2-а]бензимидазолу (I). Присутствие в молекуле этого соединения двух «привилегированных» [1] фрагментов-имидазобензимидазольного и бифенильного – должно способствовать мультитаргетному действию. Фармакологические исследования показали, что у животных с экспериментальным сахарным диабетом (СД) внутриглазное давление выше в 1,5 раза по сравнению с интактной группой, а исследуемое соединение, вводимое перорально в дозе 12,5 мг/кг животным с СД, приводит к статистически значимому снижению изучаемого показателя относительно опытной группы СД.

Синтез и изучение структуры соединения выполнены О.Н. Жуковской при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках Госзадания № БАЗ 0110/20-3-11ИХ (ЮФУ).

Литература

- [1] R. DeSimone, K. Currie, S. Mitchell, J. Darrow, D. Pippin, Comb. Chem. High Throughput Screen., 2004, 7, 473.

ПОИСК НОВЫХ АНТИКОАГУЛЯНТНЫХ СОЕДИНЕНИЙ СРЕДИ АНАЛОГОВ ПУРИНОВЫХ ОСНОВАНИЙ

В.Л. Русинов¹, С.К. Котовская¹, К.В. Саватеев¹, Н.Н. Мочульская¹,
А.А. Спасов², А.Ф. Кучерявенко², П.М. Васильев², В.С. Сиротенко²,
К.А. Гайдукова², Г.М. Усков²

¹Уральский федеральный университет имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.

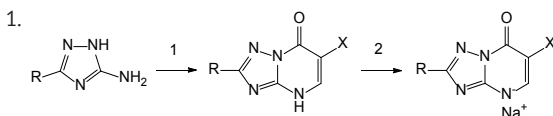
²Волгоградский государственный медицинский университет,
400066, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-92

E-mail: aidakucheryavenko@yandex.ru

Снижение коагуляционного звена гемостаза является главной стратегией для предотвращения тромботических состояний, в том числе и в условиях экспериментального цитокинового шторма, который возникает при COVID-19. Использование новых оральных антикоагулянтов дабигатрана этексилата и апиксабана существенно снижает риск развития таких осложнений. Однако данные препараты закупаются за рубежом и имеют высокую стоимость. Поэтому поиск новых антикоагулянтных соединений является важным аспектом.

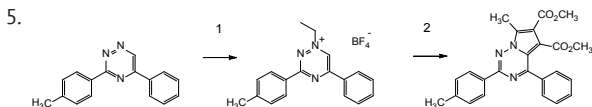
Выполнен компьютерный прогноз с целью выявления подобия основным скаффолдам, определяющим антикоагулянтное действие лекарств. Разработаны методы синтеза аналогов пуриновых оснований, азолазинов различного строения: производных 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов – дезааналогов противовирусного препарата *триазавирина*, и пирроло[1,2-f][1,2,4]триазинов – аналогов противовирусного препарата *ремдесивира*.



2. R = фур-1-ил, этоксикарбонил

3. 1: X = NO₂ – этиловый эфир этоксиметиленнитроуксусной кислоты, ледяная уксусная кислота, пиридин

4. X = COOEt – этоксиметилендиэтилмалонат, ледяная уксусная кислота. 2: NaOH, дистиллированная вода



6. 1: BF₃·Et₂O, Эпихлоргидрин, Et₂O абс, EtOH абс, дихлорэтан; 2: Диметилацетиленди-карбоксилат, триэтиламин, диоксан, EtOH абс.

В результате скрининга 25 новых соединений *in vitro* были выявлены вещества, превосходящие ингибитор IIa фактора дабигатрана этексилат по способности удлинять тромбиновое время как без, так и в условиях цитокиновой интоксикации.

This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Grant № 075-15-2020-777.

АНГИПУР – НОВОЕ АНТИАГРЕГАНТНОЕ СРЕДСТВО

**А.А. Спасов¹, Ф.А. Халиуллин², А.Ф. Кучерявенко¹, В.С. Сиротенко¹,
К.А. Гайдукова¹, А.В. Самородов², Ю.В. Шабалина²**

¹Волгоградский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ,
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

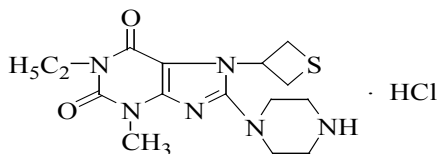
²Башкирский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ,
Россия, г. Уфа, ул. Ленина 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-93

E-mail: sirotenko.viktor@yandex.ru

Ингибирование агрегации тромбоцитов является главной стратегией для предотвращения тромботических состояний. Поэтому, использование современных антитромбоцитарных препаратов, существенно снижает риск развития тромботических осложнений. На сегодняшний день, самыми мощными антиагрегантными средствами являются препараты, блокирующие конечное звено агрегации тромбоцитов, являющееся общим для всех путей их активации, а именно рецепторы гликопротеина IIb/IIIa.

В результате мишень-ориентированного поиска ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов методом проточной цитометрии найдено высокоактивное соединение Ангипур – (3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-диона гидрохлорид), синтезированный в БГМУМЗ РФ (г. Уфа, Россия).



Данное соединение синтезировано из 8-бром-3-метилксантина в четыре стадии. Реакцией исходного ксантина 2-хлорметилтираном получали продукт тиран-тиетановой перегруппировки 8-бром-3-метил-7-(тиетан-3-ил)ксантин, который этилировали в 8-бром-3-метил-7-(тиетан-3-ил)-1-этилксантин. Далее реакцией нуклеофильного замещения с пиперазином синтезировали 3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион, и переводили в гидрохлорид. Разработаны регламенты получения субстанции и лекарственной формы соединения Ангипур, проведена их стандартизация.

Ангипур по антитромботической активности на моделях артериальных тромбозов, индуцированных хлоридом железа, электрическим током, смесью адреналина с коллагеном, а также модели венозного тромбоза превосходит ингибиторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов эптифибатид и тирофибан. В настоящее время завершен полный цикл доклинических исследований его лекарственной формы для инфузий «Ангипур», предназначенной для лечения острого коронарного синдрома, проведена I фаза клинических испытаний и разработанный препарат проходит II фазу клинических испытаний.

ПРОИЗВОДНОЕ 2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛА – НОВОЕ ЦИТОПРОТЕКТОРНОЕ СОЕДИНЕНИЕ

В.Ю. Муравьева¹, Н.А. Гурова¹, О.Н. Жуковская², А.С. Тимофеева¹

¹Волгоградский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ,
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

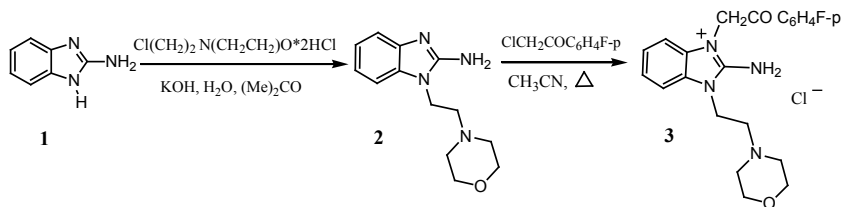
²НИИ ФОХ ЮФУ, Россия, 344090, Ростов-на-Дону, Стачки, 194/2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-94

E-mail: w_fedorchuk@mail.ru

Одной из мишеней для патогенетической коррекции ишемического и реперфузионного повреждения сердца и мозга может выступать Na^+/H^+ -обменник 1 изоформы (NHE-1). На основании анализа литературы, собственных исследований *invitro* и методов *insilico* было выявлено, что высокая NHE-1 ингибирующая активность наиболее характерна для производных 2-аминобензимидазола и определяется электронными параметрами центрированными на гуанидиновый фрагмент соединений с частично встроенной в цикл гуанидинной группой. Соединение РУ-1355 {хлорид 2-амино-3-[2-(4-фторфенил)-2-оксоэтил]-1-[2-(морфолино) этил]-1*H*-бензимидазолия}, синтезированного в НИИ ФОХ ЮФУ, оказывает NHE-1-ингибирующую активность на тромбоцитах кролика ($\text{IC}_{50}=5,42 \times 10^{-10}$ М), превосходя по терапевтическому индексу препарата сравнения зонипорид в 6 раз. На моделях постреперфузионных повреждений миокарда и мозга *invivo* изучаемое вещество оказало цитопротекторное действие, улучшало гемореологические свойства крови. Данная молекула рассматривается как перспективная для предотвращения развития «кальциевого» парадокса» и реализации адекватной цитопротекции.

Схема синтеза



Исходный амин **2** получали алкилированием 2-аминобензимидазола (**1**) в двухфазной системе ацетон-50% раствор КОНс выходом 95-96%. Далее при кватернизации амина **2** ω-хлор-4-фторацетофеноном синтезировано соединение **3** (РУ-1355) с выходом 93%.

Разработка метода синтеза РУ-1355 выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, грант FENW-2020-0031 (0852-2020-0031).

ДИАЗЕПИНО[1,2- α]-БЕНЗИМИДАЗОЛА – НОВЫЙ КЛАСС АНКСИОЛИТИКОВ

Д.В. Мальцев^{1,2}, М.В. Мирошников^{1,2}, М.О. Скрипка¹

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

²Лаборатория экспериментальной фармакологии, Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр»,
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-95

E-mail: maltsevdmitriy@rambler.ru

Согласно ВОЗ более 260 миллионов человек страдают тревожными расстройствами. В России до 40% населения имеют признаки нарушения психической деятельности, и около 10% населения – признаки тревожно-фобических заболеваний. Значительное разнообразие препаратов и механизмов их действия для коррекции тревожно-фобических состояний связано с биохимической сложностью и этиологической индивидуальностью тревожных заболеваний. Отмечается, что химерные соединения, содержащие комбинированные структуры, могут приводить к более выраженному противотревожному действию. Такими соединениями выступили производные диазепино[1,2- α]-бензимидазола, содержащие в своей структуре 2 привилегированных фрагмента, имидазоловый и диазепиновый.

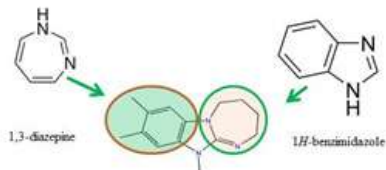


Рис. 1. Структура соединения ДАБ-21

Соединения синтезированы НИИ ФОХ ЮФУ г. Ростов-на-Дону в.н.с. Л.Н. Диваевой. Нами протестировано 50 производных диазепино[1,2- α]-бензимидазола, среди которых 4 соединения проявили активность, не уступающую по уровню анксиолитического действия препаратам сравнения (диазепаму, афобазолу, феназепаму) и даже в ряде случаев превосходящую их. Среди соединений обнаружены неселективные блокаторы глутаматных рецепторов, а также агонисты ГАМК-рецепторов.

*Выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта
№ 20-015-00164.*

Литература

- [1] Д.В. Мальцев, А.А. Спасов, М.В. Мирошников и др. Анализ взаимодействия производного диазепино [1, 2- α] бензимидазола соединения ДАБ-21 с основными лигандами нейромедиаторных систем //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – №. 1 (77).
- [2] Maltsev, D. V., Spasov, A. A., Yakovlev, D. S. et al. Searching for new anxiolytic agents among derivatives of 11-dialkylaminoethyl-2, 3, 4, 5-tetrahydrodiazepino [1, 2- α] benzimidazole // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2021. – Т. 161. – С. 105792.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОРБИТАЛЕЙ В ПРОГНОЗЕ АНТИГЛИКИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ

Р.А. Литвинов^{1,2}, П.М. Васильев¹, А.Н. Кочетков¹

¹НЦИЛС, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

²Лаборатория экспериментальной фармакологии, ГБУ Волгоградский медицинский
научный центр, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-96

E-mail: litvinov.volggmu@mail.ru

Гликирование представляет собой комплексную биохимическую реакцию, протекающую по множеству механизмов, дающую более 20 конечных продуктов (КПГ). Медицинская значимость гликирования обусловлена участием КПГ в патогенезе поздних осложнений сахарного диабета, болезней пожилого возраста и других заболеваний.

Ранее была показана возможность построения классификационной QSAR-модели для прогноза уровня антигликирующей активности на основе энергий граничных молекулярных орбиталей (МО). Подход базируется на том, что: (i) анализ энергий МО позволяет прогнозировать (био)химическую реакционную способность соединений; (ii) гликирование есть (био)химическая реакция. В ходе предшествующих исследований различнозамещенных производных азолазина, тимина, урацила и др. [1-4] установлено, что: (i) энергии граничных и близких к ним МО, а также величина энергетической щели есть репрезентативный набор данных для построения прогнозной зависимости антигликирующей активности от расчетных параметров соединений; (ii) надежной моделью прогноза является нейросетевая модель. Установлены критические направления повышения надежности прогнозной модели: (i) расширение числа используемых МО; (ii) применение базисов расщепленной валентности (*ab initio*); (iii) использование консенсусного ансамблевого нейросетевого прогноза; (iv) обучение нейросетей на гетерогенных выборках соединений.

Работа проведена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для поддержки молодых ученых – кандидатов наук МК-1887.2020.7.

Литература

- [1] Litvinov R.A., Shamshina D.D., Kalenova M.Y. et al. Russ. J. Bioorganic Chem. 2020, 46 (6), 1278-84.
- [2] Васильев П.М., Спасов А.А., Кочетков А.Н., Литвинов Р.А. Сборник материалов международной конференции Параллельные вычислительные технологии, 2021, 186-193.
- [3] Литвинов Р.А., Лисина С.В., Брель А.К. и др. Сборник материалов VI междисциплинарной конференции Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии. Москва, 2020, 62.
- [4] Литвинов Р.А., Васильев П.М., Дрокин Р.А. и др. Сборник материалов XXVII симпозиума Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств, 2021, 31.

ОЦЕНКА ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК

**Д.А. Бакулин, М.А. Дубровина, Е.Е. Абросимова, Д.В. Куркин,
И.Н. Тюренков**

Лаборатория фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС,
ВолГМУ, 400087, Россия, Волгоград, ул. Новороссийская, 39.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-97

E-mail: mbfdoc@gmail.com

Современные рекомендации по терапии сахарного диабета (СД) сфокусированы не только на установлении эффективного контроля над гликемией, но и на профилактике сосудистых осложнений и улучшении функционального состояния бета-клеток. В последние годы для ГАМК был выявлен ряд панкреопротективных эффектов, что обосновывает поиск среди ее производных веществ потенциальных для комбинированной терапии у пациентов с метаболическими нарушениями в том числе сахарным диабетом 2 типа и/или ожирением [1].

Исследование выполнено на 3 моделях СД: преддиабет вследствие алиментарного ожирения, СД смешанного типа (стрептозотоцин-никотинамид-индуцированный) и СД 1 типа (аллоксановый СД) [2,3]. Производные ГАМК (аминалон 300 мг/кг, пикамилон 200 мг/кг и фенибут 25 мг/кг) вводили курсом, после формирования патологии (СД смешанного типа и СД 2 типа), а также лечебно-профилактически до и после формирования патологии (СД 1 типа). Противодиабетическую активность ГАМК-миметиков оценивали при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе после лечения.

Лечебное и профилактическое введение производных ГАМК способствовало снижению тяжести аллоксанового диабета, что выражалось в значимом снижении летальности животных и тенденции к снижению уровня гликемии в группах, получавших аминалон и пикамилон. При курсовом лечебном введении производных ГАМК животным с алиментарным ожирением и стрептозотоцин-никотинамид-индуцированным СД было отмечено значимое ускорение утилизации глюкозы в группе, получавшей аминалон.

Из трех производных ГАМК (аминалон, пикамилон и фенибут) аминалон значительно улучшает утилизацию глюкозы у животных со стрептозотоцин-никотинамид-индуцированным СД и животных с ожирением. Аминалон и пикамилон снижают тяжесть течения аллоксанового СД. Дальнейшие исследования необходимы для выбора гипогликемического препарата для создания рациональной комбинации с ГАМК миметиком.

Литература

- [1] X. Huang, G. Liu, J. Guo, Z. Su, Int J Biol Sci. 2018, 14(11), 1483-1496
- [2] И.Н. Тюренков, Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Е.В. Волотова, Проблемы эндокринологии. 2016, 62(1), 44-49
- [3] А.А. Спасов, М.П. Воронкова, Г.Л. Снигур, Н.И. Чепляева, М.В. Чепурнова, Биомедицина. 2011, 3, 12-18.

НЕЙРОПЕПТИДНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ МОДУЛИРУЮТ ПОСТ-СТРЕССОРНЫЙ ОТВЕТ У КОСТИСТОЙ РЫБЫ *DANIORERIO*

**П.П. Хохлов, А.А. Блаженко, А.С. Девяшин, Е.Р. Бычков, А.А. Лебедев,
П.Д. Шабанов**

Отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова,
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, Россия.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-98

E-mail: platonkh@list.ru

Конкретные молекулярные и клеточные механизмы реакций на стресс остаются невыясненными, особенно для рыб и других групп низших позвоночных. Цель настоящей работы состояла в том, чтобы оценить роль пептидов «цепи пищевого поведения» в пост-стрессорных реакциях у рыбы *Daniorerio* (*Cyprinidae*, *Cypriniformes*, *Teleostes*), которая хорошо известна в качестве удачного модельного организма.

В работе использовали особей размером 18–25 мм и весом ≈500 мг (самцы и самки). В качестве стрессорного воздействия применяли экспозицию с хищной рыбой. Далее животных анестезировали и вылечали у них образцы отделов головного мозга и мышцы хвоста. Гомогенаты выделенных тканей исследовании с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Определяли концентрации грелина, орексина и КРГ. Общий уровень стресса определяли путем измерения концентрации кортизола в мышце хвоста.

Измерение кортизола в мышце хвоста *D.rerio* отражает общий уровень пост-стрессорного состояния животного. Экспозиция с хищником приводила к значимому возрастанию уровня кортизола. Уровень кортизола значимо снижался после введения антагониста грелина в сравнении в животными контрольной группы. Мы приняли уровень кортизола в хвостовой мышце в качестве количественной оценки уровня стрессорного воздействия. В работе использовали образцы переднего мозга, среднего мозга и заднего мозга – продолговатый мозг и мозжечок. В результате экспозиции хищнику происходило перераспределение концентраций грелина орексина и КРГ между отделами мозга. После экспозиции уровень грелина был значимо снижен в образцах заднего мозга и, наоборот, повышен в образцах переднего и среднего мозга.

Грелин, орексин и некоторые другие нейропептиды сигнальных систем пищевого поведения у *D.rerio* одновременно принимают участие в цепи реакций в качестве ответа на стрессорное психо-эмоциональное воздействие. Грелиновая, орексиновая и КРГ сигнальные системы можно рассматривать как возможные мишени для фармакологической коррекции пост-стрессорного состояния.

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПУТЕМ ОПТИМИЗАЦИИ МЕТОДОВ ВВЕДЕНИЯ ЦИТОСТАТИКОВ В КОМБИНАЦИИ С ДОНОРОМ ОКСИДА АЗОТА И СЕРОСОДЕРЖАЩИМ АНТИОКСИДАНТОМ, ПРОИЗВОДНЫМ АЛКИЛИРОВАННЫХ ФЕНОЛОВ ТС-13

**Т.Н. Богатыренко¹, Н.В. Кандалинцева², Т.Е. Сашенкова¹,
У.Ю. Аллаярова, Д.В. Мищенко¹**

¹ФГБУН Институт проблем химической физики Российской академии наук,
142432, Российская Федерация, г. Черноголовка, Московская обл., пр. ак. Семёнова, 1.

²ФГБОУ ВО Новосибирский государственный педагогический университет,
630126, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Вилуйская, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-99

E-mail: btn@ich.ac.ru

Модулирующее действие на клеточный метаболизм оказывают различные редокс-активные соединения, в частности, антиоксиданты и оксид азота. Химические пути редокс-активных соединений связаны и обладают способностью усиливать или блокировать действия друг друга. Используемые в химиотерапии онкозаболеваний препараты зачастую усиливают генерацию активных форм кислорода, влияя тем самым на редокс-гомеостаз. Модулируя редокс-состояния опухолей, можно влиять на действие различных цитостатиков на опухолевый процесс. Кроме того, использование новых стратегий химиотерапии (метрономной) может также улучшить терапевтический диапазон действия цитостатиков за счет оптимального баланса между их активностью и токсичностью.

В задачу настоящих исследований входило изучение взаимодействия комбинации полифункционального серосодержащего фенольного антиоксиданта ТС-13 с донором оксида азота (NaNO_2) и с тремя противоопухолевыми цитостатиками: цисплатином (сPt), адриамицином (ADR) и циклофосфаном (ЦФ).

Материал и методы. Противоопухолевую активность изучали на лимфолейкозе P388 мышей линии BDF1. Критерием эффективности лечения служили выживаемость и индекс увеличения средней продолжительности жизни животных опухоленосителей (ILS%).

Результаты и выводы. Модулирующее действие ТС-13 и донора оксида азота с разными режимами введения препаратов и разными цитостатиками проявлялось по-разному: от цитопротекторного (ЦФ и сPt) до прооксидантного (ADR). Используемые нами хемосенсибилизаторы ТС-13 и NaNO_2 обладают способностью усиливать или блокировать действие друг друга в зависимости от редокс-состояния тканей, на которые направлено их действие, и комбинации цитостатиков.

Работа выполнена в рамках госзадания №АААА-А19-119071890015-6.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФУНГИЦИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ, С УЧЕТОМ СПОСОБНОСТИ МИКРОСКОПИЧЕСКИХ ГРИБОВ СУЩЕСТВОВАТЬ В УСЛОВИЯХ ОБРАЗОВАНИЯ БИОПЛЕНОК

С.А. Лисовская^{1,2,3}, Р.И. Валиева^{1,2}, Л.Е. Никитина^{2,3}, А.Р. Каюмов³

¹ФБУН Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
Роспотребнадзора, 420015, Россия, г. Казань, ул. Б. Красная, д. 67.

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

³Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-100

E-mail: S_lisovskaya@mail.ru

На сегодняшний день доклиническое исследование противогрибковой активности лекарственных средств *in vitro* проводят двумя вариантами: методом серийных разведений и диско-диффузионный. Каждый из методов обеспечивает быстрый ответ по чувствительности штаммов, при проведении исследования. Вместе с тем, используемые в рекомендациях суточные культуры клеток в данных методах дают нам представление о чувствительности клеток, находящихся только в планктонном состоянии. Тогда как, в настоящее время известно, что более 65% всех инфекционных заболеваний обусловлены микроорганизмами, существующими в форме биоплёнок. Способность грибов формировать биоплёночные структуры повышает устойчивость клеток к антимикотикам в десятки, а то и в сотни раз. Соответственно, необходим поиск новых перспективных химических веществ, с учетом современных принципов лечения микозов, которое должно быть, направлено и на фенотипическое разнообразие вида (биопленкообразование).

Приведённые данные послужили основанием для проведения исследования противогрибковой активности веществ (миртенол и флуконазол) в отношении грибов *Candida albicans* в планктонной форме и в составе биопленок. В результате определения чувствительности планктонных клеток штаммов *C.albicans* к веществам, выявлено, что грибы были чувствительны ко всем видам тестируемых веществ. Минимально ингибирующая концентрация (МИК) для флуконазола составила 25 мкг/мл, для миртенола 25 мкг/мл. В отношении биоплёнок концентрация препаратов ингибирующая рост биоплёнок составила для флуконазола 1600 мкг/мл, для миртенола 400 мкг/мл.

Таким образом, МИК, подавляющая рост биоплёнок более чем в 50 раз превышает МИК, подавляющую рост планктонных клеток, что необходимо учитывать при оценки эффективности химических веществ с противогрибковой активностью.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского Научного Фонда
(№20-64-47014).

МИРТЕНОЛ КАК ЭНХАНСЕР ПРОТИВОМИКРОБНЫХ, ПРОТИВОГРИБКОВЫХ И АНТИСЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ МОНО- И ДВУВИДОВЫХ ИНФЕКЦИЙ *S. AUREUS* И *C. ALBICANS*

**О.В. Остолоповская¹, Р.Ю. Махмуд¹, Е.Ю. Тризна¹, С.А. Лисовская^{1,2,3},
Л.Е. Никитина^{1,2}, А.Р. Каюмов¹**

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет,
420008, г. Казань, ул. Кремлевская 18.

²ФБУН Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
Роспотребнадзора, 420015, Россия, г. Казань, ул. Б. Красная, д. 67.

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-101

E-mail: olga-ov.kirill@mail.ru

Сосуществование различных микроорганизмов в поливидовых сообществах является обычным явлением. *S. aureus* и *C. albicans* зачастую обнаруживаются в подобных сообществах, более того, они способны формировать грибово-бактериальные биопленки, и вызывать инфекции различного рода, лечение которых весьма затруднено по сравнению с мономикробными сообществами. Быстрое развитие устойчивости к противомикробным препаратам патогенов требует поиска альтернативных методов лечения.

Монотерпеноиды – это природные соединения, входящие в состав эфирных масел растений и живицу хвойных деревьев. Обнаружено, что монотерпены существенно влияют на мембранные структуры, увеличивая текучесть и проницаемость мембран, тем самым способствуя повышению эффективности противомикробных, противогрибковых и антисептических препаратов.

В данной работе мы показываем, что миртенол обладает слабо выраженной антибактериальной и противогрибковой активностью, при этом демонстрирует бактерицидный и фунгицидный эффект. Миртенол проявляет синергизм с амикацином и хлоридом бензалкония в отношении планктонных клеток и клеток в составе биопленок в среднем в отношении 40% клинических изолятов *S. aureus*, а также с флуконазолом и хлоридом бензалкония в отношении в среднем в отношении 60% клинических изолятов *C. albicans* как в свободноплавающем виде, так и в составе биопленок. Более того, миртенол повышает эффективность хлорида бензалкония против микроорганизмов в составе смешанного сообщества *S. aureus* и *C. albicans*.

Также показано, миртенол обладают мембранотропным механизмом действия на клетки бактерий и грибов. Тем самым данный терпен способствуют повышению эффективности противомикробных, противогрибковых и антисептических препаратов, проявляя синергизм с этими соединениями. Ввиду низкой токсичности терпенов, данные соединения могут стать перспективными препаратами при лечении инфекций, вызванных бактериями, грибами рода *Candida*, а также смешанных грибово-бактериальных инфекций, в том числе и резистентными штаммами.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского Научного Фонда (№20-64-47014).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФОСФОРНЫХ АНАЛОГОВ НИПЕКОТИНОВОЙ И ПИПЕКОЛИНОВОЙ КИСЛОТ

Н.А. Бондаренко¹, Г.Н. Бондаренко², О.Г. Ганина²

¹Фонд «Развитие фармакологии эмоционального стресса»,
113054, Россия, Москва, 3-й Монетчиковский пер., 10/1.

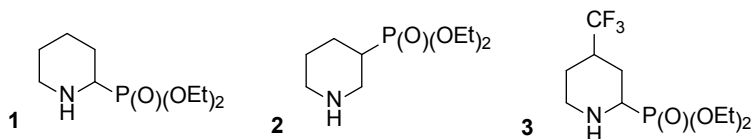
²Химический факультет, МГУ им.Ломоносова,
119992, Россия, Москва, Ленинские горы, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-102

E-mail: ninabonda52@gmail.com

Антиконвульсант Тиагабин, используемый для терапии эпилепсии у пациентов с COVID-19, с высокой вероятностью вызывает у них депрессивноподобное состояние, сопровождающееся когнитивными нарушениями в форме суицидальных мыслей [1]. В рамках поиска новых способов терапии интересной альтернативой могут являться производные пиперидина [2].

В настоящей работе нами синтезированы липофильные фосфорные аналоги нипекотиновой и пипеколиновой кислот (1-3).



Про- и антидепрессантное действие веществ оценивали в тестах «принудительное плавание» по Порсолту (ТПП) и «подвешивание за хвост» (ТПХ), а их влияние на когнитивные функции – в установке «Тест экстраполяционного избавления, ТЭИ». Ранее показано, что, в отличие от высоких доз психотомиметиков, препараты с седативным и миорелаксантным действием не влияют на способность животных в ТЭИ к решению задачи избавления из острой стрессогенной ситуации [3].

В ТПП и ТПХ фосфонат **1** продемонстрировал антидепрессантоподобную активность, а фосфонаты **2** и **3**, наоборот, увеличивали длительность иммобильности животных. Фосфонат **3** нарушал способность к избавлению у крыс в ТЭИ. Таким образом, на этапе первичного скрининга был обнаружен интересный феномен принципиального различия биологической активности между **1** и **2** и, особенно, **3**, что свидетельствует о важной роли природы и положения заместителя в пиперидиновом кольце (причем не только фосфонатного, но и трифторметильного).

Литература

- [1] А.А. Холин, Н.Н. Заваденко, Е.А. Холина, и др. Рус. Мед. Ж.2020, 9, 13-17
- [2] A. Seth, P.A. Sharma, A. Tripathi et al. Med.Chem. 2018, 14, 409-426
- [3] Н.А. Бондаренко. Дисс. канд. биол. наук, М.,1992, 137 с.

ВЛИЯНИЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА 4-АМИНО-3-ФЕНИЛБУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ СЛ-АРГИНИНОМ (МЕФАРГИН) НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ КРЫС ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Ю.А. Смольнякова, Л.Е. Бородинка

Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО, ВолгГМУ,
400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д.1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-103

E-mail: smolnyakova.yul@mail.ru

Длительное употребление алкоголя является основной причиной многих заболеваний и сопровождается снижением физической работоспособности [1]. В этой связи поиск веществ для коррекции данных нарушений является актуальным. Исследовано влияние производного ГАМК-соединения РГПУ-260 на физическую работоспособность крыс после хронической алкогольной интоксикации.

Эксперименты были проведены на 50 белых крысах-самках линии Вистар. Полупринудительную 6-месячную алкогольную интоксикацию вызывали заменой воды 10% раствором этилового спирта с 5% сахарозой. Были сформированы группы: 1 – интактная, не получавшая алкоголь; 2 – контрольная с ХАИ, которой после 6 месячной алкоголизации вводили физиологический раствор; 3, 4 – опытные группы, животные с ХАИ, получавшие после отмены алкоголя мефаргин -25 мг/кг и препарат сравнения фенотропил -25 мг/кг соответственно; вещества вводили внутривентрально 1 раз в день в течение 14 дней после отмены этанола. Мышечную силу определяли в тестах «удержание тела на горизонтальном веревочном канате» и «неизбегаемое принудительное плавание с грузом».

У алкоголизованных животных контрольной группы, продолжительность периода плавания была ниже на 38% ($p<0,05$) и время удержания на канате меньше на 58% ($p<0,05$) соответственно, чем у интактных. У алкоголизованных животных, которым после отмены этанола вводили мефаргин, длительность периода плавания была на 47% ($p<0,05$) время удержания на канате – на 66% ($p<0,05$) продолжительнее, чем у крыс контрольной группы. У самок, подвергавшихся ХАИ и получавших препарат сравнения фенотропил, длительность плавания, и время удержания на канате была на 90% ($p<0,05$) и 40% соответственно больше, чем у животных контрольной группы. По результатам проведенных исследований можно сделать вывод о позитивном влиянии мефаргина на физическую работоспособность крыс, подвергнутых 6 месячной хронической алкогольной интоксикации.

Литература:

[1] Hammoud N., Jimenez-Shahed J. Clinics in liver disease. 2019, 23 (1): 141-155.

АМИДЫ ПИРРОЛ- И ТИОФЕН-КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАХИНОНА: РОЛЬ ГЕТЕРОЦИКЛА В ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СВОЙСТВАХ

**Ю.Л. Володина¹, А.С. Тихомиров², Л.Г. Деженкова², А.А. Рамонова³,
В.Б. Цветков⁴, Д.Н. Калюжный⁵, М.М. Мойсенович³,
А.Е. Щекотихин², А.А. Штиль¹**

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ,
115478, Россия, Москва, Каширское ш., 24.

²ФГБНУ НИИНА им. Г.Ф. Гаузе, 119021, Россия, Москва, Б. Пироговская, 11.

³ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1.

⁴ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России, 119435, Россия, Москва, М. Пироговская, 1А.

⁵ИМБ им В.А. Энгельгардта РАН, 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, 32.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-104

E-mail: uvo2003@mail.ru

Антрафуранкарбоксамиды – гетероциклические аналоги антрациклиновых антибиотиков – обладают высокой противоопухолевой активностью. Соединения этого класса ингибируют топоизомеразы I и/или II, вызывают повреждения ДНК, нарушения клеточного цикла и апоптоз опухолевых клеток, в т.ч. устойчивых к отдельным химиопрепаратам. Соединение-лидер ЛХТА-2034 также ингибирует ряд серин-треониновых протеинкиназ и демонстрирует высокую противоопухолевую эффективность. В ходе дальнейшей оптимизации производных были получены пиррольные и тиюфеновые аналоги антрафуран-2- и -3-карбоксамидов. Новые соединения в микромолярных и субмикромолярных концентрациях вызывали каспазозависимый апоптоз опухолевых клеток разного видового и тканевого происхождения, включая резистентные линии с гиперэкспрессией Р-гликопротеина или делецией p53. Однако биологические свойства этих соединений – цитотоксичность, внутриклеточное распределение, способность к индукции активных форм кислорода и повреждений ДНК, аффинность к двухцепочечной ДНК, влияние на функцию топоизомеразы I и на клеточный цикл – различались. Наиболее значимые отличия продемонстрировал антра[2,3-b]тиофен-2-карбоксамид ЛХТА-2692: соединение вызывало повреждение митохондрий и быструю (в течение 3-6 часов) гибель клеток лейкоза K562. Таким образом, пиррольные и тиюфеновые производные антрахинона перспективны в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов. Изучение взаимосвязей “структура-активность” позволяет создавать близкие по структуре соединения с разными механизмами действия.

Материал подготовлен при частичной поддержке гранта РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70209.

Н-АЛКИЛИРОВАНИЕ ДАУНОРУБИЦИНА СЕСКВИТЕРПЕНОВЫМИ ЛАКТОНАМИ ВЕДЕТ К АКТИВНЫМ АНТИНЕОПЛАСТАМ И СНИЖЕНИЮ УГНЕТАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НА ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ КЛЕТКИ

**А.В. Семаков, С.А. Пухов, Л.В. Аникина, Ю.А. Александрова,
Е.Ю. Яндулова, М.Е. Неганова, С.Г. Клочков**

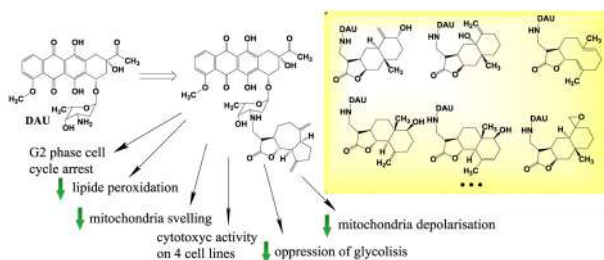
Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Россия, Черноголовка, Северный проезд, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-105

E-mail: L_vok@list.ru

Антрациклины с момента введения в клиническую практику в 70-х годах и до сих пор остаются широко используемым классом противоопухолевых препаратов. В основном их использование ограничивает два фактора: изначальная малая чувствительна к ним некоторых опухолей, а также развитие множественной лекарственной устойчивости; развитие острой и отложенной кардиотоксичности. В то время как стабильные N-ацильные производные антрациклинов теряют цитотоксические свойства, N-алкильные производные – сохраняют, или превосходят активность исходных антрациклинов. В случае использования для N-алкилирования сесквитерпеновых лактонов (СЛ) такие аналоги антрациклинов показывают некоторое защитное действие от повреждения активными формами кислорода (АФК), ключевого фактора в развитии антрациклиновой кардиомиопатии.

По реакции присоединения Михаэля была синтезирована серия конъюгатов природных и полусинтетических СЛ с даунорубицином. В качестве исходных субстратов использовали СЛ, выделенные в препаративных количествах из девясила высокого, костуса, пижмы девичьей, василька крупноголовчатого. Полученные конъюгаты показывают высокую цитотоксичность и приводят к аресту клеточного цикла в G2/M фазе и далее, к апоптозу. В отличие от даунорубицина, для конъюгатов с СЛ менее выражена способность приводить к деполаризации и набуханию митохондрий, угнетению компонентов электронно-транспортной цепи, также к перекисному окислению липидов.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-73-00343.

ИЗУЧЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ГЕФИТИНИБА И ИНГИБИТОРОВ IX И XII ИЗОФОРМ КАРБОАНГИДРАЗЫ ЧЕЛОВЕКА В ПРОТИВОРАКОВОЙ ОБЛАСТИ

Т.В. Шаронова¹, С.А. Калинин¹, А.С. Бунев², М.Ю. Красавин¹

¹Институт Химии, г. Санкт-Петербургский государственный университет, 198504, Россия, Санкт-Петербург, Университетский пр-т, д. 26.

²Центр медицинской химии, Тольяттинский государственный университет, 445020, Россия, г. Тольятти, Самарская область, ул. Белорусская, д. 14.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-106

E-mail: tat.sharonowa2016@yandex.ru

Устойчивость раковых клеток к терапии представляет собой основную проблему при лечении рака. Раковые клетки развивают резистентность почти ко всем химиотерапевтическим агентам [1]. Такая адаптация может быть обусловлена мутациями, либо повышенной экспрессией определенных белков. В частности, гиперэкспрессия ассоциированных с опухолью IX и XII изоформ человеческой карбоангидразы (КАЧ IX и XII) отвечает за регуляцию внутри- и внеклеточного pH, а также способствует адаптации к гипоксии и пролиферации раковых клеток [2].

Одним из путей преодоления лекарственной устойчивости является стратегия комбинирования лекарственных средств, которая может снизить частоту возникновения резистентности [3]. Поэтому комбинированная терапия с использованием ингибиторов КАЧ IX и XII для подавления наиболее устойчивых фенотипов раковых клеток является перспективным подходом в онкологии [4].

Ранее нами была синтезирована серия наномолярных ингибиторов КАЧ IX и XII [5], однако эффективность этих молекул в качестве индивидуальных агентов против раковых клеток оказалась недостаточна. В настоящей работе мы исследовали комбинацию этих ингибиторов КАЧ IX и XII с Гефитинибом, и их совместное действие привело к резкому увеличению цитотоксичности против клеточных культур рака легкого, чувствительных к Гефитинибу.

Литература

- [1] S. Kobayashi, T.J. Boggon, et al., N Engl J Med. 2005, 352; 8, 786-792;
- [2] C.T. Supuran, J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 2018, 33; 1, 485-495;
- [3] S.T. Pan, et al., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2016, 43; 8, 723-737;
- [4] L. Dubois, et al., Radiother Oncol. 2011, 99; 3, 424-431;
- [5] M. Krasavin, A. Shetnev, T. Sharonova, S. Baykov, et al., Eur. J. Med. Chem. 2019, 164, 92-105.

КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК И ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПОСЛЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

М.В. Кустова¹, В.Н.Перфилова¹, И.И.Прокофьев², И.Н. Тюренков¹

¹Кафедра фармакологии и фармации ИНМФО Волгоградский государственный медицинский университет, 400087, Россия, Волгоград, улица Новороссийская, 39.

²Кафедра судебной медицины, Волгоградский государственный медицинский университет, 400049, Россия, Волгоград, улица Рокоссовского, 1г.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-107

E-mail: kustova13@gmail.com

Хроническая алкогольная интоксикация вызывает окислительный стресс, митохондриальную и эндотелиальную дисфункцию, апоптоз кардиомиоцитов, электролитные нарушения, что приводит к снижению сократимости миокарда и формированию тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний. Существующие методы лечения алкогольного поражения миокарда малоэффективны, поэтому поиск новых лекарственных средств является актуальным. Производные ГАМК и глутаминовой кислоты улучшают инотропную функцию сердца стрессированных животных, обладают кардиопротекторным действием при ишемии миокарда. В этой связи было изучено влияние соединения РГПУ-238 и РГПУ-260 на сократительную функцию миокарда у крыс-самок после хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), вызванной заменой питьевой воды на 10% раствор этанола в течение 24 недель [1]. Исследуемые соединения и препарат сравнения милдронат вводили после отмены алкоголя, внутривенно один раз в день в течение 14 дней. Влияние веществ на функциональные резервы сердца изучали с использованием нагрузочных тестов: увеличения преднагрузки, пробы на адренореактивность, максимальной изометрической нагрузки [2].

Выявлено, что ХАИ вызывает снижение сократительной функции миокарда, на что указывают более низкие приросты скоростей сокращения и расслабления миокарда, ЛЖД и МИФС по сравнению с интактными животными. У самок, которым после ХАИ вводили исследуемые соединения и препарат сравнения милдронат, наблюдали более высокие приросты этих показателей по сравнению с животными контрольной группы, что свидетельствует об улучшении состояния инотропных резервов сердца крыс опытных групп.

Литература

- [1] Крыжановский, С. А., Колик, Л. Г., Цорин И.Б. и др. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017, 163(5), 582-586.
- [2] Тюренков И. Н., Перфилова В.Н.Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.2012,375-384.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НАНОЧАСТИЦ МЕТИОНИНАТА ЦИНКА

А.В. Марухленко¹, М.А. Морозова¹

¹Кафедра фармацевтической и токсикологической химии,
Медицинский институт, Российский университет дружбы народов,
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-108

E-mail: alla.marukhlenko@yandex.ru

Известно, что использование цинка в составе хелатных комплексов позволяет снизить токсичность исходных компонентов и повысить терапевтическую эффективность хелаторов [1]. Противомикробный эффект хелатных комплексов цинка с биогенными аминокислотами ($\text{Zn}(\text{AMK})_2$) был ранее доказан на примере глицината цинка [2]. Данная работа посвящена прогнозированию свойств $\text{Zn}(\text{AMK})_2$ с помощью метода QSAR и оценке их антибактериальных свойств.

Для аминокислот (Gly, Ala, Met, Val, Phe, Leu, Ile, Thr, Lys, Trp) и их хелатных соединений с цинком были рассчитаны топологические дескрипторы Балабана (J). Биологическая активность Gly, Ala, Met, Val, Phe и их синтезированных комплексов были изучены методом Spirotox. Антибактериальные свойства хелатных соединений 5 выбранных аминокислот оценивали по степени ингибирования образования полицеллюлярных форм в культуре клеток *E. coli*. Дисперсный состав исходных растворов комплексов аминокислот с цинком и совместно инкубированных образцов культуральной среды исследовали методом LALLS. Обработка данных – OriginPro 2017 (OriginLab, США).

Прогнозировано наличие линейной зависимости между структурой (J) и некоторыми свойствами ($\log P$) хелатных комплексов, где центральный атом цинка скоординирован связями с O карбоксильной группы и N аминогруппы двух молекул аминокислот. Экспериментально выявлена корреляция между физико-химическими характеристиками ($\log P$), токсичностью (LD_{50}) и биологической активностью (Ea) для 5 аминокислот и их комплексов $\text{Zn}(\text{AMK})_2$. Показано, что $\text{Zn}(\text{Met})_2$, как более липофильное соединение, проявляет более высокую биологическую активность в сравнении с глицинатом цинка. Все комплексы проявили антибактериальную активность в культуре *E. coli*. Наибольшее влияние на задержку бактериального роста оказали комплексы с метионином и аланином.

Литература

- [1] Z.H. Chohan, C.T. Supuran, and A. Scozzafava. Metal binding and antibacterial activity of ciprofloxacin complexes, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2005, 20(3): 303-7.
- [2] H.S.Shimaa, S.E. Hazem, C. Ippolito, A.S. Sadeek. Synthesis, Spectroscopic, and Biological Studies of Mixed Ligand Complexes of Gemifloxacin and Glycine with $\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Sn}(\text{II})$, and $\text{Ce}(\text{III})$, *Molecules*. 2018, 15;23(5):1182.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4(3Н)-ОНА В ОТНОШЕНИИ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ И ГРАМПЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

**А.А. Старикова¹, Н.М.Габитова^{1,3}, Д.В.Мережкина², А.А.Озеров²,
М.А.Самотруева¹, И.Н.Тюренков²**

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
400131, Россия, г. Волгоград, Павших Борцов пл., 1.

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Министерства здравоохранения Российской Федерации
414057, Россия, г. Астрахань, проезд Николая Островского, 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-109

E-mail: alhimik.83@mail.ru

Проблема поиска веществ, проявляющих противомикробную активность и не вызывающих резистентность у патогена, является актуальной и требует незамедлительного решения. Производные хиназолин-4(3Н)-она, как соединения с уникальным химическим строением, проявляющие широкий спектр фармакологической активности, могут быть рекомендованы в качестве противомикробных агентов, оказывающих действие как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактерий.

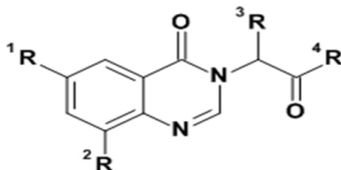


Рис. 1. Общая формула производных хиназолин-4(3Н)-она

В результате первичного микробиологического скрининга установлено, что вещество, содержащее амидную группу, связанную с ядром хиназолинона и бензойным кольцом, проявляет выраженную бактериостатическую активность в отношении *S. aureus*, *E. coli* и *K. Pneumoniae*, и способно оказывать бактерицидное действие на *P. mirabilis*. Демонстрируя чувствительность *S. pneumoniae*, *E. coli* и *K. Pneumoniae* к производному хиназолин-4(3Н)-она, содержащему нафтильный радикал. Учитывая способность хиназолиноновых соединений ингибировать синтез ДНК за счет расщепления бактериальной ДНК-гиразы и топоизомеразы, можно предполагать, что азотсодержащий электронодонорный заместитель участвует в образовании водородной связи с активным сайтом фермента. Присутствие нафтильного радикала в молекуле способствует увеличению степени липофильности вещества, вследствие чего повышается адсорбция соединения клеткой за счет возникновения прочных гидрофобных взаимодействий.

IN VITRO ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ 11-КИСЛОТНЫХ ПЕПТИДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПУТЕМ МОДИФИКАЦИИ ПЕПТИДА HBSP (ARA290)

**М.В. Корокин, О.В. Анциферов, В.О. Солдатов, А.А. Победа,
Л.В. Корокина, Э.И. Таран**

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-110

E-mail: mkorokin@mail.ru

Ранее мы провели исследование эндотелиопротивной активности пептида rHBSP с аминокислотной последовательностью QEQLERALNSS и пришли к выводу, что поиск пептидов, обладающих цитопротективным и эндотелиопротективным действием следует осуществлять среди родственных исходному пептиду rHBSP, но не обладающих протромботической активностью или обладающих антикоагулянтными свойствами.

В настоящем исследовании на культуре клеток HUVEC (Sigma-Aldrich (Merck)) мы проанализировали цитопротекторное действие следующих производных 11-членного пептида rHBSP (QEQLERALNSS): EP-11-1 (UEHLERALNSS), EP-11-2 (UEQLERALNCS), EP-11-3 (UEQLERALNTS). HUVEC культивировали в среде DMEM по стандартной методике. Клетки помещали в 96-луночные планшеты, покрытые желатином, с плотностью 5 тысяч клеток на лунку. Через 24 ч инкубации исследуемые пептиды (rHBSP, EP-11-01, EP-11-02, EP-11-03) вводили в 3-х концентрациях – 5 мкг/мл, 30 мкг / мл и 50 мкг/мл. Выживаемость эндотелиоцитов оценена с помощью МТТ-теста, характеризующем митохондриальную активность клеток.

При исследовании установлено, что исследуемые соединения обладают выраженным цитопротекторным действием, статистически значимо повышая митохондриальную активность и выживаемость клеток в культуре (табл. 1).

Таблица 1.

**Оптическая плотность раствора формазана в ДМСО в опытных группах
(единицы оптической плотности, ед., $M \pm m$, $n=8$)**

Экспериментальные группы	Концентрация пептидов в культуре		
	5 мкг/мл	30 мкг/мл	50 мкг/мл
HUVEC	0,9251±0,061	0,8935±0,056	0,9063±0,072
HUVEC+H ₂ O ₂	0,3422±0,069*	0,3205±0,044*	0,3927±0,051*
HBSP+ HUVEC+H ₂ O ₂	0,5617±0,042**	0,5872±0,051**	0,5491±0,031**
EP-11-1+ HUVEC+H ₂ O ₂	0,5472±0,39**	0,6160±0,089**	0,6452±0,025**#
EP-11-2+ HUVEC+H ₂ O ₂	0,5944±0,041**	0,5805±0,055**	0,6112±0,062**
EP-11-3+ HUVEC+H ₂ O ₂	0,6943±0,035**#	0,7264±0,038**#	0,7436±0,040**#

* – $p<0.05$ в сравнении с HUVEC.

** – $p<0.05$ в сравнении с HUVEC + H₂O₂. # – $p<0.05$ в сравнении с HBSP + HUVEC + H₂O₂

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ № МД-757.2020.7.

**МЕДИЦИНСКАЯ
БИОНЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ.
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

STATE-OF-THE-ART APPROACHES TO CREATING METAL-BASED DRUGS

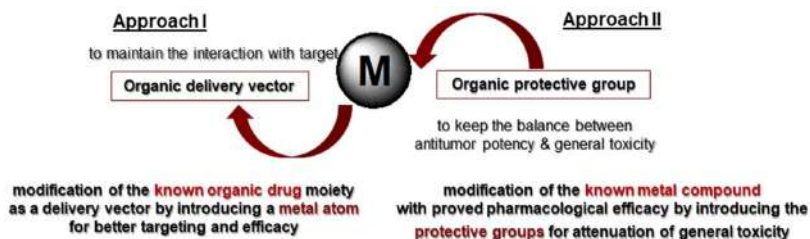
E. Milaeva

Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
119991, Russia, Moscow, Leninsky Gory, 1-3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-112

E-mail: milaeva@med.chem.msu.ru

The presentation will focus on novel approaches to constructing physiologically active metal-based drugs candidates based on target-oriented design, new synthetic approaches and extensive biological screenings. This study is focused on the design of hybrid compounds possessing 2,6-dialkylphenol group with dual modes of action – prooxidative and antioxidative activities. The presence of metal atom allows extensive modification including coordination to the targeted specific groups to control and tune toxicity-activity profiles. The synthesis and biological activity will be discussed. The anti/prooxidant activity has been studied in *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* experiments. We used general strategy of medicinal chemistry in the design of metal (Au, Sn) containing drug candidates, that is, rational selection of validated target, computer assisted molecular design, directed synthesis and screening.



The work has generated the libraries of organic ligands and organometallic and coordination compounds. Newly synthesized compounds were studied for their physico-chemical properties, reaction capability, interaction with cellular targets including molecular docking, and finally, potency *in vitro* and *in vivo*. As a result, several lead compounds mostly organotinins have been selected for further in-depth investigation.

This work was supported by RSF (19-13-00084).

References

- E. R. Milaeva & co-authors. J. Organomet. Chem., 2020, 909, 121089. Pure & Appl. Chem., 2020, 92, 1201-1216. Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci., 2018, 10, 324-331. Appl. Organomet. Chem., 2018, 32, e4381. Metallomics: integrated biometal science. 2018, 10, 406-413. Eur. J. Inorg. Chem. 2017, 12, 1785-1791. Tyurin. Pure & Appl. Chem., 2017, 89, 1065-1088. Inorg. Chim. Acta, 2017, 455, 276. Polyhedron, 2017, 127, 512. J. Organomet. Chem., 2015, 782, 96. Dalton Trans., 2015, 44, 3614. Dalton Trans., 2014, 43, 6880. Dalton Trans., 2013, 42, 19, 6817. Med. Chem. Res., 2012, 21, 3523. Dalton Trans., 2012, 41, 14568. Curr. Topics Med. Chem., 2011, 11, 2703.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РУТЕНИЯ С МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННЫМИ ЛИГАНДАМИ

А.А. Назаров, И.А. Шутков, М.Р. Гончар, А.А. Антонец

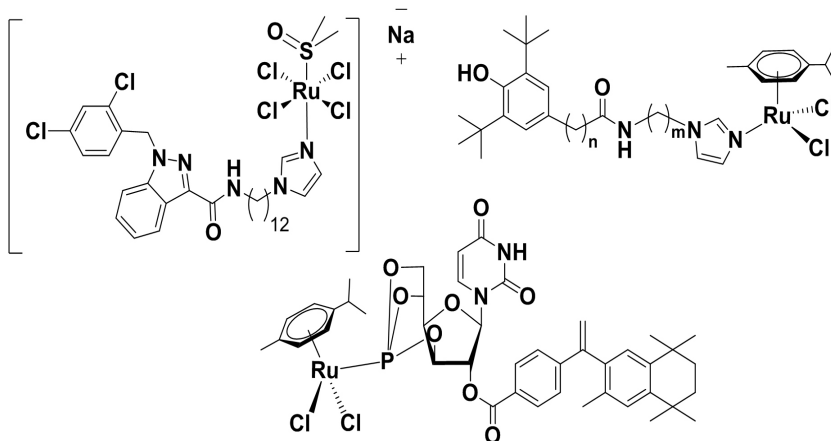
Химический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-113

E-mail: alexey.nazarov@me.com

Платиновые комплексы остаются высокоэффективными химиотерапевтическими лекарственными средствами при лечении злокачественных новообразований, однако их ограниченная селективность, приобретённая или первичная резистентность и большое количество побочных эффектов, затрудняют использование этих соединений для широкого ряда опухолей. Координационные и металлоорганические соединения рутения рассматриваются как возможная альтернатива классических платиновых лекарственных средств, но лишенные их основных недостатков.

Нами разрабатывается подход к конструированию противоопухолевых средств двойного действия, заключающийся в комбинации в одной молекуле атомов Ru(III) и Ru(II) и мишень-ориентированных лигандов, которые действуют на клеточные механизмы специфичные для раковых клеток. Новые соединения проявляют высокую активность против раковых клеточных культур в экспериментах *in vitro*. Выявлены соединения лидеры комплексов в ряду комплексов Ru(III) и Ru(II).



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №19-13-00084,
РФФИ №19-03-00394 и РФФИ №19-53-26002.

NITRIC OXIDE (NO)-CHEMOTHERAPY OF GLIOMAS: EXPERIMENTAL IN VITRO AND IN VIVO STUDIES OF MECHANISMS OF ANTITUMOR ACTIVITY OF LOW- MOLECULAR-WEIGHT DINITROSYL IRON COMPLEXES

N.A. Sanina

Russian Academy of Sciences, Institute of Problems of Chemical Physics,
142432, Russian Federation, Chernogolovka, Acad. Semenov Av.,1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-114

E-mail: sanina@icp.ac.ru

An active search for new families of effective immunotropic drugs for treating of the brain tumors that act through certain cellular factors and have an inhibitory effect on tumor cells and/or stimulate the immune response is ongoing. In this regard, the search for NO donor compounds is of practical interest for the application in the clinic of a new modern strategy, viz. NO-chemotherapy of the brain tumors. Sulfur-nitrosyl iron complexes containing the natural $[\text{Fe}(\text{NO})_2]$ fragments as NO donors have become increasingly important in recent years due to the discovery of their intriguing properties for biomedical applications [1]. The salt forms of dinitrosyl iron complexes (DNICs), as less toxic and more bioavailable complexes of this family, were obtained using thioderivative DNA bases [2] and aliphatic thioureas as sulfur-containing ligands [3]. For biological studies, a number of cells of different origin were used, including hepatocellular carcinoma HepG2, cervical carcinoma HeLa and breast adenocarcinoma MCF-7, brain tumor cell lines A-172, U87 MG and U251 MG, and non-cancerous Vero cells et al. Cytotoxicity of DNICs proved to be substantially different depending on the structure of the complexes and cell line. Analysis of NO donor activity of DNICs with thioderivative DNA bases showed that studied complexes reversibly release NO ($\approx 0.15 \cdot 10^{-3}$ M), this amount being sufficient for exhibiting cytotoxic effect on human tumor cells of various histogenesis. Glioblastoma cells (A-172 line) were first shown to have extremely high sensitivity to NO generated by these complexes; rather low quantity of NO was shown to induce the arrest of the cell cycle and the cells death, which undoubtedly makes these compounds promising candidates for application in nitric oxide anti-glioma therapy. Studies of biological activity of DNICs with aliphatic thioureas have revealed that the cytotoxicity of complexes has no correlation with its NO-donating properties, and additional theirs intermediates decomposition and bioconversion have to be considered to contribute in their cytotoxic action.

The work has been supported by the Russian Foundation for Basic Research (the grant No. 20-03-00183 A).

References

- [1] T.-T. Lu, Y.-M. Wang, C.-H. Hung, S.-J. Chiou, W.-F. Liaw, Inorg. Chem., 2018, 5720, 12425-12443.
- [2] N.A. Sanina, G.I. Kozub, T.A. Kondratyeva, S.M. Aldoshin, Patent RF No. 2494104, 2013.
- [3] N.A. Sanina, N.Yu. Shmatko, S.M. Aldoshin, Patent RF No. 2567245, 2015. 1 Факультет наук о материалах, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, 119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, 1, с.73.

ДОСТАВКА ЭМИТТЕРОВ ЧАСТИЦ С КОРОТКИМ ПРОБЕГОМ В ЯДРА РАКОВЫХ КЛЕТОК С ПОМОЩЬЮ МОДУЛЬНЫХ НАНОТРАНСПОРТЕРОВ

А.С. Соболев^{1,2}

¹Биологический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова,
119234, Россия, Москва, Ленинские горы, 1-12.

²Лаборатория молекулярной генетики внутриклеточного транспорта,
Институт биологии гена РАН, 119334, Россия, Москва, ул. Вавилова 34/5.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-115

E-mail: alsobolev@yandex.ru

В докладе дана сравнительная характеристика модульных нанотранспортеров (МНТ) как средств доставки эмиттеров частиц с коротким пробегом (альфа-частиц и электронов Оже) с целью избирательного уничтожения раковых клеток с минимизацией воздействия на окружающие нормальные клетки. Принцип, положенный в основу дизайна МНТ, – использование естественных процессов клеточного транспорта, благодаря чему МНТ, представляющие собой искусственные химерные полипептиды, способны проникать внутрь клеток-мишеней, а затем – в их ядра. На клеточных моделях показано, что доставляемые с помощью МНТ радионуклиды, испускающие электроны Оже (^{125}I , ^{111}In и ^{67}Ga) или альфа-частицы (^{211}At), благодаря специфической доставке в различные раковые клетки-мишени (эпидермоидная карцинома, рак мочевого пузыря, глиобластома, меланома, рак шейки матки), а в них – в ядро, приобретают клеточную специфичность и намного большую эффективность. Помимо МНТ полипептидной природы, разработаны также «гибридные» МНТ, полученные путем ковалентного присоединения непептидного лиганда (например, производного фолиевой кислоты) к безлигандному МНТ.

Полученные «гибридные» фолат-МНТ, аналогично МНТ полипептидной природы, специфически интернализировались раковыми клетками-мишенями со сверхэкспрессией фолатных рецепторов, проникали в их ядра и, доставляя радионуклид, эффективно поражали их. МНТ, несущие эмиттеры электронов Оже, продемонстрировал выраженную противоопухолевую активность на животных моделях.

Разработанный подход позволяет создавать различные МНТ в зависимости от задачи, например, для создания новых МНТ для новых типов клеток-мишеней, нового целевого внутриклеточного компартмента и т.д. Различные варианты применения МНТ для разнообразных целей и задач позволяют рассматривать этот подход как базовый, на основе которого могут быть получены различные частные решения, иными словами, как платформу.

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-14-01304.

НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА

В.И. Брегадзе

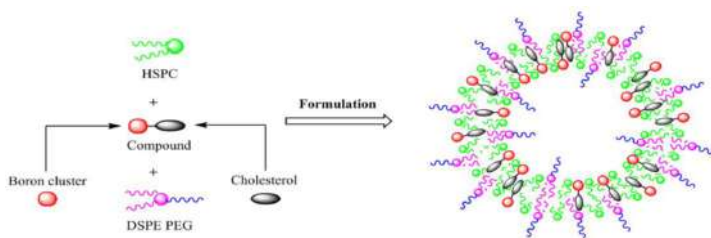
Лаборатория алюминий- и борорганических соединений,
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 28

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-116

E-mail: bre@ineos.ac.ru

Соединения, пригодные для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) рака, должны обладать способностью к избирательному накоплению в клетках злокачественных опухолей. Такая избирательность может осуществляться путём получения конъюгатов борсодержащих молекул с молекулами, склонными к избирательному связыванию с клетками раковых опухолей, так называемые «tumor-seeking» молекулы. Ранее были рассмотрены типы таких молекул [1].

В данной работе будут представлены последние результаты по синтезу конъюгатов полиэдрических соединений бора с некоторыми порфиринами и по получению борсодержащих липосом. Впервые получен и охарактеризован конъюгатаминоамида хлорина e_6 с бис(дикарболлидом) железа и исследованы его биологические свойства на культуре клеток глиобластомы крысы C6[2]. Взаимодействием бис(дикарболлида) кобальта и других производных карборановс холестеринами получены конъюгаты с целью дальнейшего их превращения в борсодержащие липосомы [3,4]:



Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-03-00255)

Литература

- [1] I.B. Sivaev, V.I. Bregadze, Eur. J. Inorg. Chem., 2009, 1433-1450.
- [2] A.A. Ignatova, Yu.S. Korostey, M.K. Fedotova, I.B. Sivaev, V.I. Bregadze, A.F. Mironov, M.A. Grin, A.V. Feofanov, Future Med. Chem., 2020, 12, 1015-1023.
- [3] V.I. Bregadze, I.B. Sivaev, R.D. Dubey, A. Semioshkin, A.V. Shmal'ko, I.D. Kosenko, K.V. Lebedeva, S. Mandal, P. Sreejyothi, A. Sarkar, Z. Shen, A. Wu, N.S. Hosmane, Chemistry-A European Journal, 2020, 26, 13832-13841.
- [4] A. Druzina, O. Zhidkova, N. Dudarova, I. Kosenko, I. Ananyev, S. Timofeev and V. Bregadze, Molecules, 2021, 26, 530-545.

ПОЛУЧЕНИЕ, КВАНТОВОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ДОКЛИНИЧЕСКАЯ *IN VIVO* ОЦЕНКА ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ СВОЙСТВ КОМПЛЕКСА $Mn(II)$ С 2,3-ДИМЕРКАПТОЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ КАК ОНКОСЕЛЕКТИВНОГО ПАРАМАГНИТНОГО КОНТРАСТА ДЛЯ МРТ

**В.Ю. Усов^{1,2}, М.Л. Белянин², В.Д. Филимонов², А.И. Безлепкин¹,
О.Ю. Бородин¹, Н.Л. Шимановский³**

¹НИИ кардиологии Томского НИМЦ, 634012, Россия, Томск, ул. Киевская, 111а.

²НИ Томский политехнический университет, 634050, Россия, Томск, ул. Ленина, 43/2.

³РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 6, стр. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-117

E-mail: ussov1962@yandex.ru

Целью работы было осуществление синтеза комплекса $Mn(II)$ с димеркаптоянтарной кислотой (ДМСА), средствами квантовохимического анализа оценить его устойчивую структуру, и изучить контрастирующие свойства в структурах опухолевых и нормальных тканей у животных.

Синтез 2,3-димеркаптоянтарной кислоты ($COOH-CHSH-CHSH-COOH$) осуществляли по модифицированной методике А.И. Бусева [1]. Определяли релаксивность R1. Визуализацию с $Mn-(ДМСА)_2$ оценивали при МРТ у собак – ветеринарных пациентов с раком молочной железы.

Наиболее устойчивой является молекула $Mn-(ДМСА)_2$. Релаксивность R1 $Mn-(ДМСА)_2$ в водном растворе 3,2 1/(мм²с). В норме $Mn-(ДМСА)_2$ обеспечивает выраженное усиление паренхимы почек и умеренное – печени, селезенки и тел позвонков. У животных с $Mn-(ДМСА)_2$ усиливал T1-взв.МРТ первичной опухоли (n=7): индекс усиления=1,52±0,19, метастазы в лимфоузлы(n=12): 1,37±0,14; и в головной мозг (n=11): 2,76 ± 0,12.



Рис. 1. Молекулярная структура термодинамически устойчивого комплекса $Mn(II)$ с димеркаптоянтарной кислотой (ДМСА), формирующуюся в условиях избытка димеркаптосульфата, как $Mn-(ДМСА)_2$, по результатам квантово-химического моделирования.

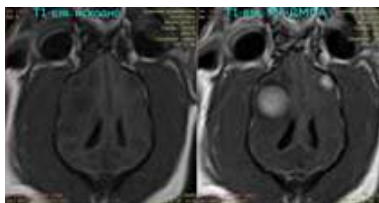


Рис. 2. Визуальная картина парамагнитного контрастного усиления метастазов рака молочной железы у собаки (кокер-спаниель, 8 лет, масса тела 14 кг), при T1-взв. МРТ головного мозга с $Mn-ДМСА_2$

$Mn-(ДМСА)_2$ может послужить основой для парамагнитного онкотропного контрастного препарата для клинического применения в МРТ.

Литература

- [1] Бусев А.И. Синтез новых органических реагентов для неорганического анализа. М. МГУ. 1972. 116-118.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ОРГАНИЧЕСКИХ ДИ- И ТРИСУЛЬФИДОВ

В.П. Осипова¹, М.А. Половинкина¹, А.Д. Осипова², Н.Т. Берберова²

¹Федеральный исследовательский центр ЮНЦ РАН,
344006, Россия, г. Ростов-на-Дону, просп. Чехова, д. 41.

²Астраханский государственный технический университет,
414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева, д.16 .

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-118

E-mail: osipova_vp@mail.ru

Перспективный подход в области создания новых фармакологически активных соединений заключается в получении полнотипных гетерофункциональных структур, содержащих различные биомиметические редокс-активные фрагменты с терапевтической активностью направленного действия. В работе проведена комплексная оценка антиоксидантной активности природных сераорганических соединений и их синтетических аналогов (алифатические и ароматические ди- и трисульфиды) на различных модельных системах *in vitro*. Методами, основанными на реакциях переноса атомов водорода и электронов (ДФПГ-, CUPRAC- и FRAP-тесты), исследована восстановительная активность соединений и показано, что способностью выступать донорами протонов и электронов в ДФПГ- и CUPRAC-тестах обладают только органические ди- и трисульфиды, имеющие в структуре HO- и HS-группы. В реакции восстановления Fe^{3+} (FRAP-тест) алифатические олигосульфиды не проявляют активности, а ароматические – значительно меньшую, чем водорастворимый аналог витамина Е – тролокс. Определение Fe^{2+} -хелатирующей активности ди- и трисульфидов свидетельствует о большей возможности MeS_3Pr выступать в качестве потенциального хелатирующего агента. В данном тесте фенолсодержащие сераорганические соединения, наоборот, не показывают высокой Fe^{2+} -хелатирующей активности. Установлена антирадикальная и СОД-протекторная активность ди- и трисульфидов по способности утилизировать $\text{O}_2^{\cdot-}$, генерированный электрохимически, в ферментативной системе ксантин/ксантинооксидаза, в модельной системе окисления адреналина в щелочной среде в присутствии и без биопрепарата (гомогенат печени гидробиионтов). Отмечено ингибирующее действие органических олигосульфидов в процессе накопления первичных и вторичных продуктов перекисидного окисления *цис*-9-октадеценовой (олеиновой) кислоты и липидов печени гидробиионтов. На основании комплекса проведённых исследований антиоксидантной активности алифатических и ароматических ди- и трисульфидов выявлены наиболее эффективные соединения, которые могут быть рекомендованы для практического применения.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда
(грант № 20-13-00084).

КОМПЛЕКСЫ МЕДИ КАК ПРОТОТИП ДЛЯ ХЕЛАТИРОВАНИЯ ^{67}Cu

М.А. Орлова^{1,2}, Т.П. Трофимова¹, А.С. Золотова¹, А.П. Орлов¹

¹Химический ф-т Московского государственного Университета им. М.В. Ломоносова,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

²Кафедра биохимии ЛФ Российского национального исследовательского медицинского
Университета им. Н.И. Пирогова,
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-119

E-mail: orlova.radiochem@mail.ru

Создание радиофармпрепаратов является одним из приоритетных направлений современной медицины. Радионуклиды меди: ^{64}Cu и ^{67}Cu – представляют собой пример удачных диагностического и терапевтического радионуклидов. Поэтому их хелатирование и таргетная (пролонгированная) доставка представляют огромный интерес. Нами были получены и исследованы комплексы меди с 2-аминопиримидином (L^1) и N-(5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин-2-ил) бензамидом (L^2). L^1 является предшественником многих антиопухолевых агентов, L^2 – проявляет цитотоксичность по отношению к лейкоэмическим клеточным линиям.

Оба лиганда способны образовывать комплексы с ионом меди, причем в зависимости от способа получения комплексы могут иметь разные кристаллические структуры и различающуюся цитотоксичность. При этом образуются комплексы следующего состава $\text{L}^1_2\text{CuCl}_4$, L^2CuCl_2 , $\text{L}^2_2\text{CuCl}_2$, CuL^2_2 . Исследование показало, что в некоторых случаях при образовании комплекса происходит медленное восстановление Cu^{II} в Cu^{I} с изменением кристаллической решетки. В частности, CuL^2_2 , кристаллизующийся в моноклинной системе, способен медленно переходить в $[\text{Cu}(\text{LH})_2\text{Cl}]^+[\text{CuCl}_2]^-$, имеющий триклинную структуру. Все комплексы в разной степени проявляют антилейкемическую активность, более высокую, чем исходный лиганд.

МЕДЬСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛОНОВ С РЕДОКС-АКТИВНЫМИ ГРУППИРОВКАМИ: СИНТЕЗ, ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ

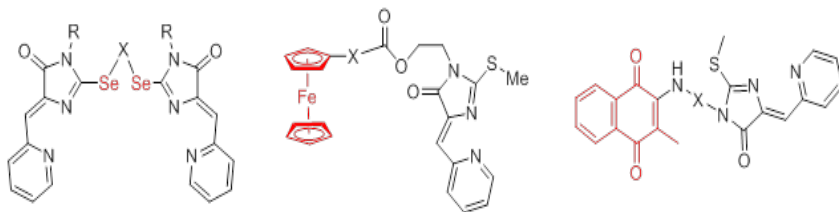
Е.К. Белоглазкина, О.О. Красновская, А.В. Финько, Д.А. Гук

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1-3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-120

E-mail: bel@org.chem.msu.ru

Представлены новые типы медьсодержащих координационных соединений на основе производных 2-халькоген-имидазол-4-онов, содержащих редокс-активные группировки (ферроценовые, селенидные, хиноновые) для повышения селективности их цитотоксического действия по отношению к опухолевым клеткам. Некоторые структурные типы исследованных лигандов представлены на схеме ниже.



Указанные лиганды образуют в реакциях с солями меди моно- и биядерные координационные соединения, имеющие в составе Cu(I) и/или Cu(II). Большинство биологически активных координационных соединений меди, описанных в литературе, представляет собой комплексы Cu(II) из-за простоты синтеза и стабильности таких производных; в то же время, для проникновения медьсодержащих препаратов в клетку предпочтительна Cu(I). Для стабилизации иона меди в одновалентном состоянии мы предлагаем ввести в состав лиганда редокс-активный фрагмент, способный участвовать во внутримолекулярном восстановлении иона меди $\text{Cu(II)} \rightarrow \text{Cu(I)}$.

На основании изучения цитотоксической активности полученных в работе координационных соединений выбран ряд соединений-лидеров, для которых исследован механизм цитотоксического действия и накопления в опухолевых клетках.

Литература

- [1] D. Guk, O. Krasnovskaya, E. Beloglazkina, et al., SynOpen, 2020, 4, 38-43
- [2] D. Guk, O. Krasnovskaya, E. Beloglazkina, et al., J.Med. Chem., 2020, 63, 13031-13063
- [3] D. Guk, O. Krasnovskaya, E. Beloglazkina, et al., Dalton Trans., 2018, 47, 17357-17366

СИНТЕЗ И ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ СУБФАЛОЦИАНИНОВ БОРА – ПЕРСПЕКТИВНЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**Т.В. Дубинина¹, И.С. Бурцев², А.Е. Егоров², А.А. Костюков²,
В.А. Кузьмин², Е.Р. Милаева¹**

¹Химический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1.

²ИБХФ им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334, Россия, Москва, ул. Косыгина, 4.

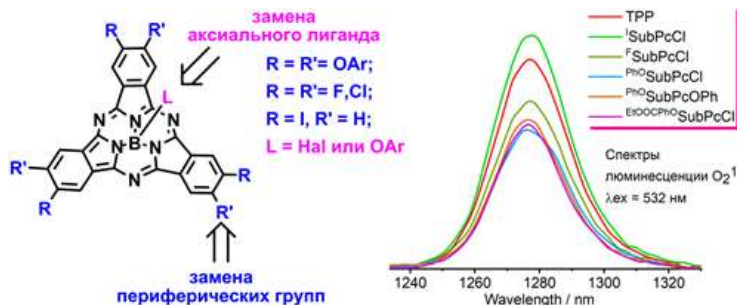
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-121

E-mail: dubinina.t.vid@gmail.com

Объединение в одной молекуле свойств фотосенсибилизатора, способного к генерации синглетного кислорода и флуоресцентной метки, является важным направлением поиска новых препаратов для ФДТ. Перспективными кандидатами являются субфалоцианины, которые не подвержены агрегации, способны генерировать O_2^1 и обладают флуоресценцией в диапазоне 500-600 нм.

В данной работе синтезированы субфалоцианины, структурно модифицированные по двум направлениям: за счёт периферических групп (R) и аксиального лиганда у атома бора (L). В качестве периферических групп для изучения проявления эффекта тяжёлого атома использовали галоген-замещенные субфалоцианины (F, Cl и I), в качестве периферических заместителей вводили арилокси-группы.

Определены квантовые выходы ($\Phi_f=0,13\pm0,50$) и кинетика гибели флуоресценции субфалоцианинов ($\tau=0,3\pm3$ нс). С использованием флеш-фотолиза зарегистрировано формирование триплетных полос поглощения в областях 420-500 нм и 600-800 нм с временами жизни 0,6-2,4 мс. По результатам измерений спектров фосфоресценции синглетного кислорода ($\lambda_{max}\sim1270$ нм), показано, что полученные субфалоцианины обладают высокими квантовыми выходами генерации O_2^1 ($\Phi_A=0,46\pm0,74$), возрастающими в ряду: $^{PhO}SubPcCl < ^{PhO}SubPcOPh = ^{EtOOCPhO}SubPcCl < ^FSubPcCl < ^ISubPcCl$.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 21-33-70004 мол_а_мос.

ДИЗАЙН АНТИМИКРОБНЫХ АГЕНТОВ НА ОСНОВЕ СМЕШАННЫХ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСОВ (ПОЛИФТОР)САЛИЦИЛОВЫХ КИСЛОТ И ЛИГАНДОВ БИПИРИДИНОВОГО ТИПА

**Е.В. Щегольков¹, И.В. Щур¹, Я.В. Бургарт¹, Д.С. Копчук^{1,2},
Г.В. Зырянов^{1,2}, В.И. Салоутин¹**

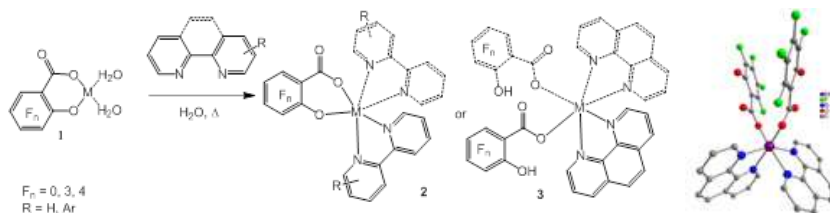
¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22.

²Уральский федеральный университет имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 18.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-122

E-mail: schegolkov@ios.uran.ru

Создание новых антибактериальных и противогрибковых средств, способных к уничтожению устойчивых форм бактерий и грибов, является перспективной и актуальной задачей. При этом в литературе имеются сведения об антимикробной активности металлокомплексов смешанного типа с лигандами бипиридинового типа и с салициловой кислотой. В данной работе, на основе солей металлов (Cu^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+}) (полифтор)салициловых кислот **1** и (не)замещенного 2,2'-бипиридина или 1,10-фенантролина синтезирован широкий ряд комплексов **2** и **3**. Строение синтезированных комплексов подтверждено методом элементного анализа, ВЭЖХ и РСА.



Проведено исследование антимикотической и антибактериальной активности синтезированных гетеролигандных комплексов **2** и **3** в отношении широкого спектра патогенных дерматофитов и дрожжеподобных микроорганизмов и против серии клинически значимых облигатных и условно-патогенных бактерий. Установлено, что ряд соединений обладает анти-гонококковой активностью (МИК 1.9...3.9 мкг/мл), а также антибактериальной активностью в отношении *S. aureus*, *S. aureus* MRSA (МИК 1.9...7.8 мкг/мл) на уровне или выше препарата сравнения спектиномицин. Обнаружено также, что металлокомплексы обладают высоким антимикотическим действием против 6 штаммов грибов рода *Trichophyton* (МИК 0.19...3.12 мкг/мл), превышающим действие препарата флуканозола.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2020-777).

МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ Fe_3O_4 ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.М. Дёмин¹, А.Г. Першина², В.П. Краснов¹

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22.

²Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России,
634050, Россия, г. Томск, Московский тр., 2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-123

E-mail: demin@ios.uran.ru

В настоящее время для решения задачи создания мишень-ориентированных препаратов для адресной терапии онкологических заболеваний активно исследуются материалы на основе магнитных наночастиц (МНЧ). МНЧ способны выступать в качестве агентов, усиливающих МРТ-контраст, проявлять терапевтические свойства (при проведении магнитной гипертермии) или выступать в качестве ядра системы доставки лекарственных средств. С целью создания новых высокоэффективных препаратов, способных специфично накапливаться в опухолевых тканях, исследуются методы нанесения функциональных покрытий и модификации векторными молекулами.

В докладе обсуждаются результаты модификации поверхности МНЧ Fe_3O_4 с целью получения материалов медицинского назначения. Проведено исследование влияния *N*-фосфонометилиминодиуксусной кислоты (PMIDA), ранее применяемой нами для стабилизации МНЧ в водных растворах, на характеристики наносимого на частицы SiO_2 -покрытия, а также на особенности дальнейшей их функционализации 3-аминопропилсиланом (APS) и биологически активными молекулами (на примере pH-зависимого встраивающегося пептида (pHLIP) [1]) или доксорубина (Dox) [2]. Показано, что нанесение SiO_2 -покрытия на PMIDA-модифицированные МНЧ приводит к значительному увеличению удельной площади поверхности наночастиц (до $203 \text{ м}^2/\text{г}$), что позволяет в дальнейшем добиваться большего уровня загрузки на них APS, pHLIP, Dox.

Продемонстрирована возможность использования синтезированных материалов в качестве МРТ-контрастных агентов в опытах *in vivo*. Исследована зависимость накопления МНЧ от размера опухоли и её pH.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России
(075-15-2020-777).*

Литература

- [1] A.G. Pershina, O.Ya. Brikunova, A.M. Demin, M.A. Abakumov, A.N. Vaneev, V.A. Naumenko, A.S. Erofeev, P.V. Gorelkin, T.R. Nizamov, A.R. Muslimov, A.S. Timin, D. Malkeyeva, E. Kiseleva, S.V. Vtorushin, I.V. Larionova, E.A. Gereng, A.S. Minin, A.M. Murzakaev, V.P. Krasnov, A.G. Majouga, and L.M. Ogorodova, *Nanomedicine: NBM* 2021, 32, Article 102317.
- [2] А.М. Дёмин, А.В. Вахрушев, М.С. Валова, А.С. Минин, Д.К. Кузнецов, М.А. Уймин, В.Я. Шур, В.П. Краснов, В.Н. Чарушин, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2021, 5 (в печати).

КОМПЛЕКСЫ ВИСМУТА С 15- И 18-ЧЛЕННЫМИ АЗАКРАУН АЦЕТАТАМИ КАК КОМПОНЕНТЫ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

**Б.В. Егорова¹, Е.В. Матазова¹, А.Д. Зубенко², Г.Ю. Алешин¹,
А.В. Пашанова², А.Л. Тригуб³, О.А. Федорова², С.Н. Калмыков¹**

¹Химический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова,
119991, РФ, Москва, Ленинские горы, 1/3.

²ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова, 119991, РФ, Москва, ГСП-1, ул. Вавилова, 28.

³НИЦ «Курчатовский институт», 123182, РФ, Москва, пл. Академика Курчатова, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-124

E-mail: bayirta.egorova@gmail.com

Одними из перспективных для терапии новообразований являются радионуклиды, испускающие альфа-частицы, ^{212,213}Bi. Для связывания катионов радионуклидов, в т.ч. Bi³⁺ в качестве компонентов радиофармпрепаратов используются и исследуются ацетатные производные азкараун соединений (в первую очередь, H₄DOTA – 12-членный макроцикл). Комплексы краун-эфиров вследствие макроциклического эффекта характеризуются высокой устойчивостью в условиях живого организма по сравнению с хелатами ациклических полиаминов. Однако последние образуют комплексы при комнатной температуре за короткое время, что важно для короткоживущих изотопов висмута. В рамках нашей работы мы совместили свойства ациклических и макроциклических лигандов за счёт увеличения макроциклической полости. Было изучено комплексообразование три- и тетраацетатных 18-азакраун-6 и 15-азакраун-5 с катионами висмута. Определены константы комплексообразования, получены меченные изотопом ²⁰⁷Bi комплексы. Рассмотрена их устойчивость в средах биологического значения, в т.ч. *in vivo*.

Показано, что значение lgK(BiL)=21 достаточно для образования устойчивого к гидролизу комплекса. При этом, на устойчивость комплексов в живых системах наибольшее влияние оказывает структура лиганда. Тетраацетат 18-азакраун-6 (H₄BATA) представляет собой раскрытую модификацию лиганда H₄DOTA и образует комплексы схожей инертности, в присутствии катионов микроэлементов и сывороточных белков. Однако, ввиду большего размера макроцикла диссоциация в кислой среде (pH1) происходит значительно быстрее, чем в случае, H₄DOTA. С другой стороны, в данном случае быстрая диссоциация в кислой среде говорит о высокой подвижности протонов у аминогрупп, что и приводит к высокой скорости образования комплекса. Кроме того, лиганд триацетат 18-азакраун-6 образует комплексы с Bi³⁺ с меньшим значением lgK, чем триацетат 15-азакраун-5, но демонстрирует меньшее накопление в органах *in vivo*, что подтверждает эффективное экранирование катиона Bi³⁺ в составе комплексов с производными 18-азакраун-6.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ грант №18-73-10035

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГИБРИДНЫХ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

**М.А. Додохова¹, И.М. Котиева², А.В. Сафроненко³,
М.С. Алхусейн-Кулягинова⁴, Д.Б. Шпаковский⁵, Е.Р. Милаева⁵**

¹Кафедра биомедицины и психофизиологии,

²Кафедра патологической физиологии,

³Кафедра фармакологии и клинической фармакологии,

⁴Кафедра химии, Ростовский медицинский государственный университет,
344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.

⁵Кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, Московский
государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-125

E-mail: dodohova@mail.ru

Оловоорганические соединения, содержащие протекторный фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, являются перспективными кандидатами в противоопухолевые агенты [1,2]. Влияние соединений ((3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (Me-5), (бис(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (Me-3) на интенсивность процесса метастазирования в легкие было изучено на классических моделях перевиваемых опухолей мышей – меланоме B16 и эпидермоидной карциноме Lewis (LLC). Через 48 часов после подкожной перевивки опухолевого материала производили пятикратное внутрибрюшинное введение Me3 и Me5 в диапазоне доз от 30 мг/кг/сут до 75 мг/кг/сут. На 18 сутки (Me3) и 21 сутки (Me5) была произведена эвтаназия животных с определением индекса ингибирования метастазирования. Результаты исследования представлены на диаграмме.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (19-13-00084).

Литература

- [1] T.A. Antonenko, D.B. Shpakovsky, et al., Appl. Organomet. Chem., 2018, 32, e4381.
[2] E.R. Milaeva, D.B. Shpakovsky, et al, Pure and Applied Chemistry, 2020, 92, 1201-1216.

ПАРА-ЗАМЕЩЁННЫЕ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛЫ С ПИРИДИНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАДИОПРОТЕКТОРЫ

Е.А. Никитин¹, Е.Р. Милаева^{1,2}

¹Химический факультет, Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, с. 3.

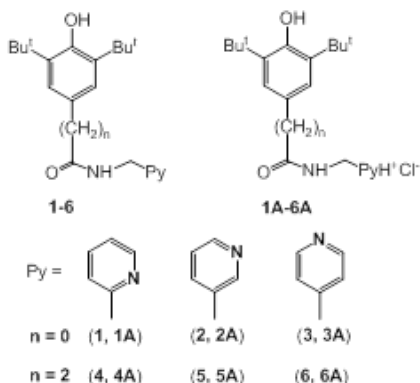
²Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Россия, Черноголовка, Северный проезд., 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-126

E-mail: evgeny.a.nikitin@yandex.ru

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения онкологических заболеваний, однако сопутствующие поражения здоровых тканей могут являться причиной патологий в организме. В этой связи, разработка новых радиозащитных препаратов является важной задачей.

Антиоксиданты являются ингибиторами цепных радикальных процессов, разрушающих биологический субстрат, и могут выступать в роли радиопротекторов. Пространственно-затруднённые фенолы являются миметиками витамина Е и обладают цитопротекторными свойствами. Целью данной работы является исследование радиозащитных свойств соединений **1-6** и **1A-6A**, содержащих фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и обладающих доказанной антиоксидантной активностью [1].



Активность соединений в роли радиопротекторов исследована в тестах с плазмидной ДНК и радикальным гидроксированием кумарина. Показано, что соединения **1-6** и **1A-6A** обладают заметными радиозащитными свойствами и способны нейтрализовать радиосенсибилизирующий эффект наночастиц золота. Полученные результаты позволяют предложить синтезированные соединения в качестве перспективных радиопротекторов.

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

Литература

- [1] E. Nikitin, D. Shpakovsky, A. Pryakhin, T. Antonenko, V. Tyurin, A. Kazak, A. Ulyanov, V. Tafeenko, L. Aslanov, L. Dubova, E. Lysova, E. Shevtsova, E. Milaeva, *Pharmacy & Pharmacology International Journal*. 2020, 8, 122-134.

NEW PROMISING ANTITUMOR RUTHENIUM COMPLEXES WITH TARGETING LIGANDS

I. Shutkov, N. Melnichuk, K. Voroshilkina, E. Milaeva and A. Nazarov

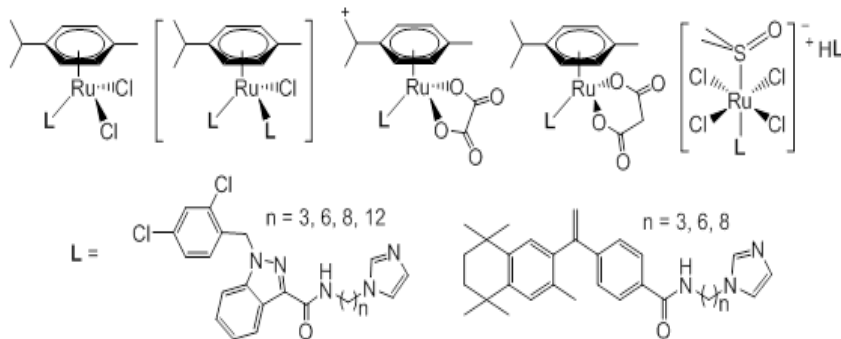
Department of Medicinal Chemistry & Fine Organic Synthesis,
M.V. Lomonosov Moscow State University,
119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 1/3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-127

E-mail: ia.shutkov@gmail.com

In cancer chemotherapy, almost every second treatment regimen includes platinum drugs, which have a number of severe side effects and resistance. In the search for new non-platinum anticancer drugs, ruthenium compounds show the best performance, especially NAMI-A and RAPTA-C, which have entered clinical trials. Ruthenium compounds have similar kinetics; however, they have greater coordination capabilities and a different mechanism of action. One of the most widely used methods is the introduction of a biologically active organic moiety into the structure of metal-based drugs [1].

Thus, analogues of RAPTA-C with chlorine ligands and NAMI containing modified lonidamine and bexarotene ligands with imidazole were prepared [2,3]. Bexarotene and lonidamine are used in the treatment of cancer in clinical practice and have proven cancer-specific molecular targets. To increase stability towards ligand exchange reaction, analogues with oxalate and malonate moiety and charged complexes with two ligands were obtained.



All obtained compounds were tested for cytotoxicity *in vitro* on a library of human cancer cell lines; based on the results, lead compounds were selected and studied in extended biological trials.

This work was supported by Russian Foundation for Basic Research (19-33-90069, 19-03-00394)

References

- [1] Y.N. Okulova, I.V. Zenin, I.A. Shutkov, K.I. Kirsanov, O.N. Kovaleva, E.A. Lesovaya, T.I. Fetisov, E.R. Milaeva, A.A. Nazarov, *Inorganica Chimica Acta*, 2019, 495, 119010.
- [2] Y.N. Nosova, D.S. Karlov, S.A. Pisarev, I.A. Shutkov, V.A. Palyulin, M. Baquió, E.R. Milaeva, P.J. Dyson, A.A. Nazarov, *Journal of Organometallic Chemistry*, 2017, 839, 91-97.
- [3] I.A. Shutkov, A.A. Antonets, V.Yu. Tyurin, E.R. Milaeva, A.A. Nazarov, *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2021, V66, N4, 502-509.

КОМПЛЕКСЫ СВИНЦА САЗАКРАУН-ЭФИРАМИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОМПОНЕНТЫ *IN VIVO* ГЕНЕРАТОРОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Л. Замуруева¹, Б. Егорова¹, А. Зубенко², А. Пашанова²

¹Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова,

Химический факультет, Москва, Россия

²ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-128

E-mail: Lyubovzham@mail.ru

Альфа-излучатели более эффективны для направленной лучевой терапии и менее токсичны при циркуляции в организме из-за малого радиуса воздействия по сравнению с бета-излучателями. Например, изотоп висмута ²¹²Bi перспективен для ядерной медицины, однако его относительно небольшой период полураспада (61 мин) ограничивает его использование. Биомолекулы могут быть конъюгированы с ²¹²Pb, более долгоживущим материнским радионуклидом ²¹²Bi с периодом полураспада 10,6 ч, который будет генерировать целевой радионуклид непосредственно в организме. Много работ с данной генераторной парой посвящено хелатору DOTA, который образует прочные комплексы с катионами свинца и висмута, однако, для прочного связывания требуется нагревание. Было показано, что около трети висмута высвобождается из комплекса с DOTA в результате распада ²¹²Pb и не связывается повторно. Такую проблему может решить использование хелаторов с быстрой кинетикой связывания висмута без нагревания.

В данной работе изучалось комплексообразование катионов свинца с азокраун-эфирами, отличающимися между собой размером гетероцикла и наличием заместителей. Были определены константы устойчивости методом потенциометрического титрования. Комплексы с наибольшими константами ($\lg \beta = 14,1; 17,2; 20,1$ и $15,6$) затем были получены с ²¹⁰Pb, была подобрана ТСХ система для определения радиохимической чистоты комплексов и определены оптимальные концентрации лигандов и буферный агент. Устойчивость полученных комплексов была изучена в жидкостях биологического назначения. Все четыре комплекса оказались устойчивыми в изотоническом растворе и растворах катионов микроэлементов в течение 24 часов. В девятикратном избытке сыворотки крови два из рассматриваемых комплекса оказались устойчивыми в течение 24 часов, а остальные диссоциировали на 20% за то же время.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 18-73-10035

СОЕДИНЕНИЯ ЗОЛОТА И РУТЕНИЯ С ФОСФИТНЫМИ ЛИГАНДАМИ НА ОСНОВЕ ГЛЮКОЗЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ АГЕНТЫ

М.Р. Гончар, Е.М. Матнуров, Ф.С. Нинин, Е.Р. Милаева, А.А. Назаров

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Москва, 119991, Россия, Ленинские горы, д. 1, с. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-129

Email: mari.kainas@yandex.ru

Поиск альтернативы платины в металлосодержащих противоопухолевых препаратах является одной из значимых задач в современной медицинской химии. Рутений и золото проявили себя как перспективные аналоги платины в разработке новых антипролиферативных агентов.

Целью данной работы явилось получение соединений золота и рутения с фосфитными лигандами на основе глюкозы, а также изучение их физико-химических и биологических свойств с целью отбора данных комплексов в потенциальные лекарственные препараты.

Были получены новые комплексы золота и рутения с фрагментом биологически активного вещества – бексаротена.

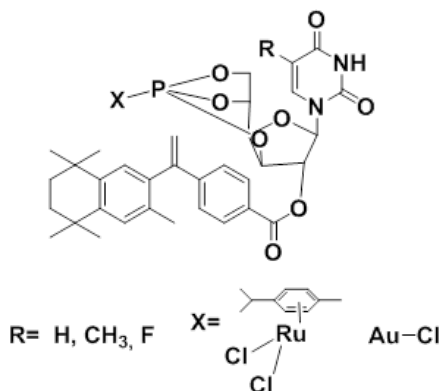


Рис. 1. Комплексы Au и Ru на основе бициклофосфитов

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

БЕНЗОАЗАКРАУН-ЭФИРЫ: НОВЫЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ ХЕЛАТОРЫ ДЛЯ РАДИОНУКЛИДОВ

**А.В. Пашанова^{1,2}, А.Д. Зубенко¹, Е.В. Матазова³, Б.В. Егорова³,
О.А. Федорова^{1,2}**

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

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

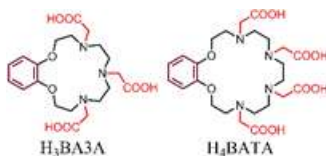
³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Химический факультет, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-130

E-mail: 1404an99@mail.ru

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

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



Лиганд	lgK				
	Cu ²⁺	Pb ²⁺	Sc ³⁺	Y ³⁺	Bi ³⁺
H3BA3A	18,4	14,0	14,2	11,4	26,9
H4BATA	23,9	22,3	21,17	17,4	32,5

Для лиганда H₄BATA была проведена серия исследований для определения возможности применения как компонента радиофармпрепаратов с ^{213,212}Bi. Показано, что 97–99% катиона связывается менее чем за минуту при комнатной температуре.

В исследованиях меченых соединений *in vitro* установлено, что комплекс BATA•Bi³⁺ обладает высокой стабильностью, а также демонстрирует эффективное выведение и отсутствие диссоциации комплекса в условиях *in vivo*.

Таким образом, H₄BATA является идеальным хелатором для получения на его основе конъюгатов с биомолекулами и создания терапевтических радиофармпрепаратов, содержащих короткоживущие изотопы висмута.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-73-10035).

Литература

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

STABILITY OF ^{207}Bi LABELED STRONTIUM HEXAFERRITE NANOPARTICLES IN BIOLOGICAL RELEVANT MEDIA

S. Khabirova¹, G. Aleshin¹, E. Anokhin², A. Shchukina³ and A. Zubenko³

¹Chemistry Department, Moscow State University,
119991, Russia, Moscow, Leninskie Gory 1, str. 3

²Department of Materials Science, Moscow State University,
119991, Russia, Moscow, Leninskie Gory 1, str. 73, Laboratory Building B.

³A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy
of Sciences, 119991, Russia, Moscow, Vavilova St. 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-131

E-mail: khabirovasophia@gmail.com

A relatively new and promising sphere in the development of radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of tumors and other tissue damage is the creation of radiolabeled nanomaterials. Nanoparticles can be synthesized as multimeric systems with specified chemical properties, geometry and configuration, while the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of nanoparticles can be varied by functionalizing their surface. In this work, we considered hard magnetic strontium hexaferrite nanoparticles coated with a thin layer of silicon dioxide, on the basis of which biocompatible stable colloidal solutions can be obtained. The advantage of magnetic nanoparticles is that they can also be used in diagnostics as a contrast for MRI and magneto-mechanical therapy or magnetically induced hyperthermia.

Conjugates of nanoparticles of strontium hexaferrite (the plate-like shape with an average diameter of 40 nm) and benzo-azacrown ether L (fig. 1) with six nitrogen atoms in a macrocycle were obtained by chemical surface modification. Modified strontium hexaferrite nanoparticles were analyzed by IR and Raman spectrometry. The efficiency of ligand binding to the nanoparticle surface was analyzed by thermogravimetry combined with mass spectrometry. The conditions for the complexation of the conjugate with $^{207}\text{Bi}^{3+}$ were determined by competitive liquid extraction.

For further study of this compound under in vivo conditions, the stability in saline solution and phosphate-buffered saline was studied using thin-layer chromatography. Studies on the stability of labeled strontium hexaferrite particles in fetal bovine serum have been conducted. The results show further promising research bismuth complexes with conjugates of strontium hexaferrite nanoparticles and azacrown ether as potential radiopharmaceuticals.

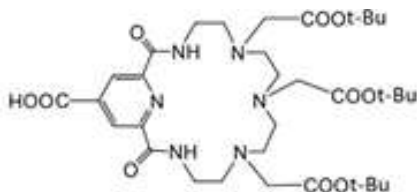


Figure 1. Benzo-azacrown ether L

The research was funded by RFBR and Moscow city Government, project number 21-33-70023

**ПОИСК НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ
ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

ANTIARRHYTHMICS BASED ON DITERPENOID ALKALOIDS

M.S. Yunusov, E.M. Tsyrlina, S.A. Kryzhanovsky, I.B. Tsorin, S.G. Yunusova

Ufa Institute of Chemistry UFRC Russian Academy of Sciences,
Russian Federation, 450054, Ufa, prosp. October, 71,

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-133

E-mail: msyunusov@anrb.ru

Diterpenoid alkaloids represent one of the most attractive basic structures for chemical transformations in order to introduce additional pharmacophore groups, since they are available and have a wide range of biological activity – antiarrhythmic, local anesthetic, anti-inflammatory, antitumor, etc. In 1987, the hydrobromic salt of lappaconitine was introduced into medical practice as an antiarrhythmic agent called allapinin. Data on antiarrhythmic drugs based on the diterpenoid alkaloid lappaconitine was summarized. The main metabolite of allapinin is N-deacetylappaconitine (DAL); it significantly surpasses allapinin in the rate of development of the antiarrhythmic effect, which allows to considering it as a potential antiarrhythmic drug that has a significant advantage for injection over allapinin.

A method for the preparation of N-desacetylappaconitine from available lappaconitine is proposed on the basis of the optimization of the acid hydrolysis of lappaconitine. Step-by-step protonation of nitrogen atoms in interaction with strong acids (HCl and HBr) was studied by NMR spectroscopy on ¹H, ¹³C, and ¹⁵N and by potentiometric titration in methanol solutions. The constants and thermodynamic characteristics of DAL protonation in methanol have been determined. The potentiometric method was used to determine the pH values of 1% solutions of mono- and di-salts. A method for the preparation of monochlorohydrates and bromohydrates of DAL in crystalline form is proposed. The HPLC method was proposed for the quantitative assessment of the content of monosalts in the injection solution. The efficacy of DAL•HCl was studied in a model of cardiac arrhythmias caused by aconitine hydrochloride, calcium hydrochloride and occlusion and subsequent hyperfusion of the coronary artery in anesthetized rats.

A series of works on the synthesis of structural analogs of lappaconitine by transformation of lappaconitine, lappaconine or N-deacetylappaconitine at the aromatic ring, at the amino group of the aromatic ring, or with the participation of the heterocyclic part of the molecule was carried out in order to study their antiarrhythmic properties.

This work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation grant No. 19-13-00096.

ПРИРОДНЫЕ ФЕНОЛЫ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СУБСТАНЦИИ

А.В. Кучин, И.Ю. Чукичева

Институт химии Коми научного центра Уральского отделения
Российской академии наук, 167000, Россия, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-134

E-mail: kutchin-av@mail.ru

Разнообразные встречающиеся в природе химические соединения могут быть получены с помощью относительно простых химических превращений [1]. В последние 15–20 лет использование таких методов, как рациональный дизайн лекарственных средств, комбинаторная химия и синтез библиотек соединений, оптимизация структуры лидеров и синтез аналогов природных соединений с заданной биологической активностью, исследование зависимости структура – активность и интенсивный скрининг новых соединений оказали большое влияние на разработки новых лекарственных средств [2]. Фармакофорные группы природных соединений широко представлены в списке «привилегированных структур», которые делают их идеальными кандидатами для построения активных блоков в химических библиотеках [3]. Замещенный фенол можно определить как структурную единицу многих биологически и фармакологически активных соединений.

В качестве структурных прототипов нами были выбраны природные фенольные соединения, в которых присутствует хиральный центр (пренилфенолы, терпенофенолы), фенилпропаноиды, кумарины, халконы и пр. [4]. Разработка на их основе гибридных структур или полифункциональных – многообещающее направление исследований при создании фармакологических субстанций [5].

В докладе будут продемонстрированы современные достижения в синтезе аналогов природных фенолов; перспективы их применения в качестве антиоксидантных, сердечно-сосудистых, противовирусных, противовоспалительных и радиопротекторных препаратов.

Работа частично выполнена при финансовой поддержке РФФИ (научный проект № 20-04-60493).

Литература

- [1] J. Kim, H. Kim, S.B. Park. J. Am. Chem. Soc. 2014. 136, 42, 14629–14638.
- [2] E.C. Barnes, R. Kumar, R.A. Davis. Nat. Prod. Rep. 2016. 33(3), 372–381.
- [3] H. Sun, G. Tawa, Wallqvist. Drug Disc. Today. 2012. 17, 310–324.
- [4] S.A. Popova, O.G. Shevchenko et al., Chem. Biodiv. 2019, 16, e1800317; И.Ю. Чукичева, И.В. Федорова и др. ЖОХ. 2020. 90(3), 346–352; Попова С.А., Павлова Е.В., Чукичева И.Ю. Изв. АН. Сер. хим. 2020, 11, 2198–2204.
- [5] E.V. Buravlev, O.G. Shevchenko, I.Y. Chukicheva, A.V. Kutchin, Chem. Pap. 2017, 1–8; M.A. Torlopov, O.G. Shevchenko, I.Yu. Chukicheva, E.V. Udoratina. React. & Funct. Polym. 2020. 156, 104740.

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕЧЕБНЫХ И ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗ- γ -ПИРОНА (ФЛАВОНОИДОВ)

Э.Т. Оганесян¹

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ВолгГМУ,
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-135

E-mail: edwardov@mail.ru

Флавоноиды – многочисленный класс природных фенольных соединений, обладающих широким спектром биологической активности (антиоксидантной, антибактериальной, противовоспалительной и др.), что связано с многообразием их химических структур и, как следствие, их различных физико-химических свойств.

Для анализа производных халкона, флаванона, флавона и флавонола анализ и сопоставление таких параметров, как связевое число (N_{μ}), индекс ненасыщенности (IUA), электронная плотность свидетельствует об их незначительном различии между собой, однако общим для них является высокая электронная плотность на С-8. Характерно, что в циннамоильном фрагменте С-1→С-6→С-7→С-8→С-9 всех трех типов структур атомы С-7 характеризуются наибольшим значением N_{μ} и положительным малликеновским зарядом, а С-8 – наименьшим связевым числом и наибольшей электронной плотностью. Это свидетельствует о том, что первичная атака электрофильного радикала $\text{HO}\cdot$ наиболее вероятна по положению С-8. Затем следует цепь последовательных превращений, определяющих антиоксидантные свойства этих соединений.

В докладе представлены достижения и перспективы создания лечебных и лечебно-профилактических средств на основе флавоноидов.

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК КАК КОМПОНЕНТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**К.П. Волчо¹, А.Л. Захаренко², Т.М. Хоменко¹, О.А. Лузина¹,
О.В. Саломатина¹, Е.В. Суслов¹, Й. Рейниссон³, О.И. Лаврик²,
Н.Ф. Салахутдинов¹**

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Россия, 630090 г. Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, 9.

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Россия, 630090 г. Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, 8.

³School of Pharmacy, Keele University, Keele, United Kingdom.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-136

E-mail: volcho@nioch.nsc.ru

Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) является важным ферментом системы репарации ДНК, играющим, в частности, ключевую роль в удалении повреждений ДНК, возникающих в результате действия ингибиторов топоизомеразы 1 (Торo1), таких как камптотecin и его аналоги, снижая эффективность их противоопухолевого действия.

Таким образом, применение противоопухолевых препаратов, особенно нацеленных на ингибирование Торo1, совместно с ингибиторами Tdp1 может значительно повысить эффективность противоопухолевой терапии.

Нами проведены систематические исследования по направленному дизайну ингибиторов Tdp1 на основе природных соединений различных структурных типов, включая монотерпеноиды, холевые кислоты, усниновую кислоту, кумарины и другие. В результате, в каждом типе производных природных соединений нами обнаружен целый ряд новых ингибиторов Tdp1, в том числе и превосходящих по активности все опубликованные ранее ингибиторы.

Впервые продемонстрирована способность найденных ингибиторов Tdp1 многократно усиливать цитотоксичность ингибиторов Торo1 в отношении опухолевых линий клеток и, что особенно важно, усиливать противоопухолевое и антиметастатическое действие топотекана, клинически используемого ингибитора Торo1, в экспериментах *in vivo*.

Таким образом, найдены высокоэффективные ингибиторы фермента Tdp1, высокоперспективные для применения в комплексной терапии онкологических заболеваний.

Исследование поддержано грантом РФФ № 19-13-00040

ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МОНО- И СЕСКВИТЕРПЕНОИДОВ

**С.А. Рубцова, Д.В. Судариков, Ю.В. Гырдымова, Н.О. Ильченко,
А.В. Кучин**

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-137

E-mail: rubtsova-sa@chemi.komisc.ru

Поиск новых лекарственных противомикробных средств остается приоритетной задачей медицинской и органической химии в силу возникающей резистентности микроорганизмов и вирусов к существующим лекарственным препаратам. К числу природных соединений, перспективных в качестве основы для создания новых противомикробных и противовирусных субстанций, относятся соединения терпенового ряда.

В докладе обсуждаются аспекты синтеза, стереохимии и биологической активности новых синтезированных S-, O-, N-, F-содержащих производных моно- и сесквитерпеноидов и их конъюгатов с известными фармакофорами. Введение в молекулу биологически активного вещества компактного липофильного моно- и сесквитерпенового фрагмента влияет на мембранный транспорт и связывание с биологической мембраной, что позволяет ожидать усиление биологической активности новых соединений, а также мультитаргетного эффекта.

Установлено, что некоторые сульфен- и сульфенимины, а также фторсодержащие сульфинамиды на основе 4-карантиола проявляют антибактериальную и противогрибковую активность в отношении *Acinetobacter baumannii* и *Candida albicans* [1]. Тиолсульфонаты пинановой структуры показали активность в отношении *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* и *Cryptococcus neoformans* [2].

S-Содержащие производные сесквитерпеновых тиолов, их виниловые тиоэфиры, симметричные и несимметричные дисульфиды, содержащие 4,5-эпоксикариофилланил- или 5-гидроксикариофилленовые фрагменты, бис-сульфиды активны в отношении вируса гриппа типа A(H1N1) [3].

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (грант № 21-13-00245) с использованием оборудования ЦКП «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Литература

- [1] D.V. Sudarikov, Yu.V. Krymskaya, N.O. Il'chenko, P.A. Slepukhin, S.A. Rubtsova, A.V. Kutchin, Russ. Chem. Bull. 2018, 67, 731-742.
- [2] O.N. Grebyonkina, O.M. Lezina, E.S. Izmet'shev, D.V. Sudarikov, S.V. Pestova, S.A. Rubtsova, A.V. Kutchin, Russ. J. Org. Chem. 2017, 53, 860-868.
- [3] Y.V. Gyrdaymova, E.O. Sinegubova, A.S. Muryleva, V.V. Zarubaev, S.A. Rubtsova, Chem Nat Compd. 2019, 55, 1179-1181.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ДИБОРНОЛА-ГЭК ПРИ ТОТАЛЬНОЙ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ У КРЫС

**О.И. Алиев¹, А.В. Сидехменова¹, А.М. Анищенко¹, Г.А. Чернышева¹,
В.И. Смольякова¹, А.В. Кучин², И.Ю. Чукичева², М.Б. Плотников¹**

¹Лаборатория фармакологии кровообращения, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского
НИМЦ РАН, 634028, Россия, Томск, пр. Ленина, 3.

²Лаборатория органического синтеза и химии природных соединений,
Институт химии Коми НЦ УрО РАН,
167000, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-138

E-mail: oal67@yandex.ru

За последние годы во всем мире проведено большое количество экспериментальных и клинических исследований, доказавших участие сдвигов реологических свойств крови в развитии и течении острых нарушений мозгового кровообращения. Вместе с тем, в настоящее время отсутствует специфическая фармакотерапия, направленная на коррекцию нарушений реологических свойств крови в острейший период нарушений мозгового кровообращения. Цель работы – доклинические исследования лекарственного средства гемореологического действия на основе 2,6-диизоборнил-4-метилфенола и гидроксипропилированного крахмала (диборнол-ГЭК).

Проведенные на моделях *in vitro* исследования показали, что диборнол-ГЭК ограничивает возрастание вязкости крови в широком диапазоне скоростей сдвига и снижает фибриноген зависимую агрегацию эритроцитов. Диборнол-ГЭК проявляет антирадикальную активность в системе с водорастворимым радикалом ABTS⁺ и в суспензии эритроцитов снижает накопление продуктов перекисного окисления липидов.

На модели тотальной транзиторной ишемии головного мозга внутривенное введение диборнола-ГЭК повышает уровень локального мозгового кровотока в коре больших полушарий головного мозга, уменьшает проявление синдрома повышенной вязкости крови за счет снижения вязкости крови в диапазоне высоких скоростей сдвига и ограничивает гиперагрегацию эритроцитов, как в стационарных условиях, так и в сдвиговом потоке. Кроме того, диборнол-ГЭК, повышает выживаемость животных и снижает выраженность неврологического дефицита после эпизода тотальной ишемии головного мозга с последующей реперфузией.

Таким образом, диборнол-ГЭК является перспективным соединением для разработки на его основе средства комплексной терапии острых ишемических нарушений кровообращения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ЛИШАЙНИКОВ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

О.А. Лузина, А.С. Филимонов, Н.Ф. Салахутдинов

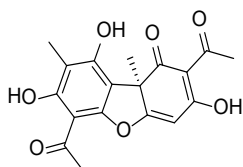
Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Россия, г. Новосибирск, пр-т ак. Лаврентьева, 9

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-139

E-mail: luzina@nioch.nsc.ru

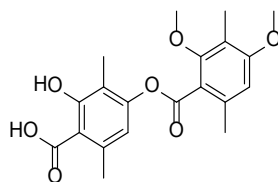
Лишайники – комплексные организмы, основой существования которых является симбиотическое сожительство разных партнёров: микобионта (гетеротрофного гриба) и фикобионта (водоросли). Физиология и биохимия входящих в лишайник грибов и водорослей во многом отличны от физиологии и биохимии свободноживущих грибов и водорослей, свидетельством чего является синтез продуктов обмена в лишайниках, отсутствующих у других групп организмов.

Депсиды и дибензофураны представляют собой наиболее важные и характерные классы вторичных метаболитов, синтезируемых по поликетидному пути биосинтеза. И усниновая кислота (соединение класса дибензофуранов) и диффрактаевая кислота (депсид) обладают сходным набором биологических свойств, включающих антибактериальную, антиоксидантную, противораковую и инсектицидную активности.



(+)-усниновая кислота

антибактериальная,
антиоксидантная,
противораковая,
инсектицидная
активности



диффрактаевая кислота

Нами отработаны процедуры выделения этих соединений из лишайникового сырья, а также разработаны методики их направленной дериватизации, приводящие к соединениям, обладающим более выраженными биологическими эффектами в сравнении с нативными веществами.

Проведённые химические модификации лишайниковых метаболитов позволили также получить ряд производных с новыми биологическими свойствами.

NOVEL 1,2,4-OXADIAZOLE DERIVATIVES OF 18 β H-GLYCYRRHETINIC AND DEOXYCHOLIC ACIDS: SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES

**O.V. Salomatina^{1,2}, A.V. Markov², A.V. Sen'kova², I.I. Popadyuk¹,
I.V. Sorokina¹, Yu.V. Meshkova¹, D.S. Baev¹, N.A. Zhukova¹, T.G. Tolstikova¹,
M.A. Zenkova² and N.F. Salakhutdinov¹**

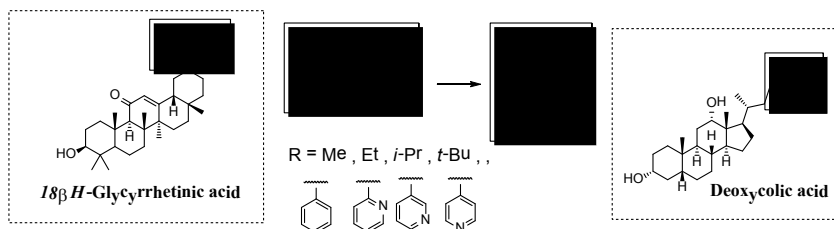
¹N. N. Vorozhtsov Novosibirsk institute of organic chemistry SB RAS,
630090, Russian Federation, Novosibirsk, acad. Lavrent'ev ave., 9.

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS,
630090, Russian Federation, Novosibirsk, acad. Lavrent'ev ave., 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-140

E-mail: o_salomatina@mail.ru

Oxadiazole derivatives, especially 1,2,4- and 1,3,4-regiostereoisomers, are widely represented in medical chemistry. These compounds have been shown to possess anti-inflammatory, anticancer, antidiabetic, among others [1]. A series of novel 18 β H-glycyrrhetic acid (GA) and deoxycholic acid (DCA) derivatives containing 3'-(alkyl/phenyl/pyridin(-2'', -3'', and -4'')-yl)-1',2',4'-oxadiazole moieties were synthesized by condensation of natural product's carboxyl group with corresponding amidoximes and further cyclization. Screening of the cytotoxicity of novel GA derivatives on a panel of tumor cell lines showed hit derivative pyridin-2''-yl-1',2',4'-oxadiazole-bearing GA. This compound marked proapoptotic activity and inhibitory effects on clonogenicity and motility of HeLa cervical carcinoma cells *in vitro*, and the metastatic growth of B16 melanoma *in vivo*. Additionally, the comprehensive *in silico* study revealed intermediate, bearing the *tert*-butyl moiety in *O*-acylated amidoxime, as a potent anti-inflammatory candidate, which was able to effectively inhibit inflammatory response induced by IFN γ in macrophages *in vitro* and carrageenan in murine models *in vivo*.



This work is supported by Russian Science Foundation under grant № 17-75-20120 and Russian state-funded budget project of NIOCH SB RAS No. 0302-2019-0003

References

- [1] Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A.T. Oxadiazoles in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 1817–1830.

ХИНОЛИЗИДИНОВЫЙ АЛКАЛОИД (-)-ЦИТИЗИН: СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ И ДИВЕРСИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

И.П. Цыпышева¹, А.В. Ковальская¹, Ю.В. Вахитова²

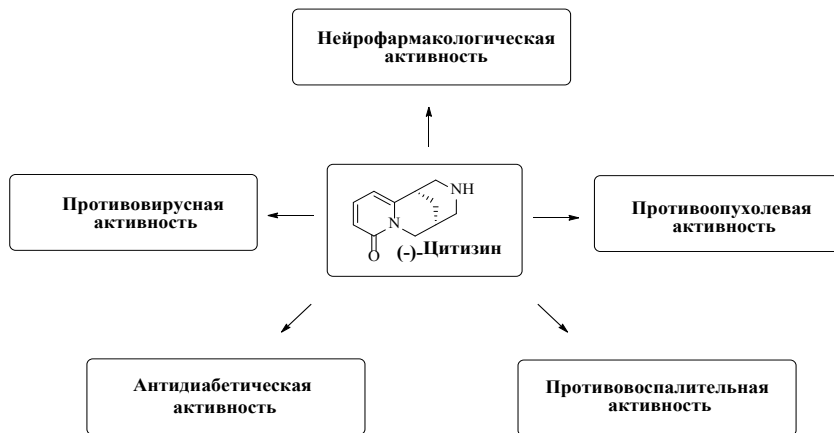
¹Уфимский институт химии Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, 71.

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», 125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-141

E-mail: tsypysheva.ip@gmail.com

(-)-Цитизин – алкалоид, содержащийся в растениях семейства бобовых (*Fabaceae*), применяется в медицинской практике в качестве дыхательного analeptika и средства для лечения никотиновой зависимости; также предпринимаются попытки создания на его основе препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний.



Доступность и синтетический потенциал сделали (-)-цитизин популярной стартовой молекулой для синтеза новых производных с противовирусными, противоопухолевыми, антидиабетическими и противовоспалительными свойствами. В докладе обсуждаются достижения в области синтетических трансформаций (-)-цитизина и результаты изучения его биологической активности, полученные за последнее десятилетие.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, проект № 18-53-52004_МНТ_а.

ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ПЕКТИНОВЫХ ОЛИГОСАХАРИДОВ

Р.М. Горшкова^{1,2,3}, Д.А. Слободова^{1,2,3}, М.Н. Комбарова², С.А. Панков²

1НОЦ «Физхимбиофарм» Государственного университета «Дубна»,
141982, Россия, г. Дубна, ул. Университетская, 19.

2ООО «Мезон», 141982, Россия, г. Дубна, ул. Университетская, 19.

3СПбГУПТД, 191186, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, 18.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-142

E-mail: gorshkova.raisa@gmail.com

Пектиновые олигосахариды (ПОс) являются перспективными веществами из класса линейных биополимеров. Известно, что они положительно влияют на рост бифидо- и лакто-бактерий, сдерживая при этом развитие патогенов и вредных микроорганизмов. Малая размерность молекулы олигосахаридов обуславливает ряд уникальных свойств, полезных для медицины и фармацевтики.

Разработан способ получения высокоочищенных пектиновых олигосахаридов (арабинозы, галактозы, глюкозы, маннозы, галактозы и ксилозы) из промышленных сельскохозяйственных отходов методом комбинированного фракционирования в реакторе колонного типа. На их основе создан широкий спектр новых лекарственных форм (ЛФ) препаратов для перорального, внутримышечного и внутривенного применения, а также медицинских изделий.

Установлено, что включение ПОс в состав препаратов в жидкой ЛФ приводит к увеличению температурной разницы между максимальной скоростью критического зародышеобразования и линейной скоростью роста кристаллов, отвечающей за стеклование всей системы. Это обуславливает появление у лекарственной формы таких специальных свойств, как крио- и термоустойчивость, что позволяет избежать необходимости соблюдения жесткого температурного режима при хранении препаратов и дает возможность их применения при различных климатических условиях.

В условиях *in vivo* на мелких и крупных лабораторных животных проведены исследования эффективности и безопасности опытных серий препаратов с включением пектиновых олигосахаридов в качестве гастропротекторных, противовоспалительных, обезболивающих и кровевосполняющих средств. Выявлено, что между ПОс и действующими лекарственными веществами возникает эффект синергизма, усиливающий в 1,5-2 раза эффективность терапевтического действия и снижающий токсичность новых лекарственных форм по сравнению с традиционными ЛФ.

ЭНДОГЕННЫЕ КАРДИОТониКИ. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

**А.Р. Колпаков, Р.А. Князев, Н.В. Трифонова, А.В. Рябченко,
М.В. Котова, Е.И. Соловьева, Л.М. Поляков**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный
исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
Научно-исследовательский институт биохимии (НИИ биохимии ФИЦ ФТМ),
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-143

E-mail: kolpakov2@yandex.ru

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является бичом современного цивилизованного мира. За последние полвека пересадка сердца стала золотым стандартом лечения больных с тяжелой сердечной недостаточностью (СН). Но лекарственная терапия продолжает оставаться ведущей в комплексном лечении больных с СН. Поиск эффективных кардиотоников ведётся как среди природных и синтезируемых ксенобиотиков, так и в самом организме. Усилить сократимость миокарда способны многие эндогенные соединения, как низкомолекулярные, так и более сложные, в том числе и пептиды. Однако необходимым условием признания их кардиотониками, позитивно влияющими на течение и прогноз ХСН, должна быть их способность длительно и стабильно повышать работоспособность миокарда без значительного увеличения потребления кислорода, как это свойственно классическим адреномimetикам. До настоящего времени такими применяемыми в клинике соединениями являются гликозиды наперстянки. Поиски кардиостероидов в организме привели к обнаружению эндогенных оубаина и дигоксина. Имея сходный механизм кардиотонического действия, они отличаются токсическими и сосудистыми эффектами.

При изучении биологических свойств сывороточных липопротеинов в НИИ биохимии выявлена способность липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) увеличивать амплитуду и частоту сокращений изолированного сердца крысы. Позднее было установлено, что повышение сократительной способности миокарда (на 30-70% в зависимости от исходного состояния) обусловлено входящим в состав ЛПВП апопротеином A-I (apoA-I), при этом потребление кислорода сердцем на единицу выполненной работы снижалось.

В продолжение этих работ в НИИ биохимии получен рекомбинантный апо-липопротеин A-I (ϵ -apoA-I) с молекулярной массой ~ 28 кДа, который по первичной структуре и своим физико-химическим свойствам соответствует нативной форме apoA-I и отличается только отсутствием двух аминокислот с N-конца. В экспериментах на изолированном по Лангендорфу сердце крысы apoA-I полностью воспроизводил эффекты нативного apoA-I, что позволяет рассматривать его как перспективное для дальнейших исследований соединение.

DEVELOPMENT OF APPROACHES TO A NEW TYPE OF ANTITHROMBOTIC DRUGS BASED ON SULFUR-CONTAINING MONOTERPENOIDS

**L.E. Nikitina^{1,2}, S.V. Kiselev¹, Z.R. Azizova¹, R.S. Pavelyev², I.R. Gilfanov¹,
A.A. Ksenofontov³, P.S. Bocharov³, E.V. Antina³, O.V. Ostolopovskaya²,
M.A. Khelkhal², V.V. Klochkov² and A.R. Kayumov²**

¹Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova str., 49.

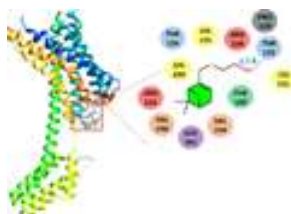
²Kazan Federal University, 420008, Russia, Kazan, Kremlevskaya str., 18.

³G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of Russian Academy of Sciences,
153045, Russia, Ivanovo, Akademicheskaya str., 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-144

E-mail: nikitl@mail.ru

The blood coagulation is known reason of various diseases and the development of novel anticoagulants is the challenge of modern pharmacy. The results of our previous investigations of antiplatelet and anticoagulative activity of sulfur-containing monoterpenoids found out promising possibility of their using as potential antithrombotics [1,2]. Here we report the effect of newly synthesized S, N, O-containing monoterpenoids on blood coagulation *in vitro*. While all tested compounds exhibited antiplatelet properties, the most pronounced effect was observed for the S-containing compound. Molecular docking revealed the putative interaction of the platelet's P2Y₁₂ receptor with all tested compounds suggesting that antiplatelet properties is apparently implemented by blocking the receptor activity of platelets. The calculated binding energy depended on heteroatom and significantly decreased with changing the sulfur atom to oxygen or nitrogen ones.



Furthermore, in NMR studies using dodecylphosphocholine (DPC) as membrane model only S-containing compound was found to be bounded with DPC micelles surface, while no stable complexes between DPC micelles with either O- or N-containing compounds were observed. Apparently, the binding of S-containing compound with cellular membrane reinforces mechanical properties of the latter thereby preventing its destabilization and

following clot formation on phospholipid surface. In general, our data demonstrate that S-containing compounds exhibit antiplatelet properties via both membrane stabilization and blocking P2Y₁₂ receptor and thus appears as promising anticoagulant for the hemostasis control.

This work was supported by the Russian Science Foundation (project 20-64-47014).

References

- [1] Nikitina, L. E.; Kiselev, S. V.; Startseva, V. A. et al., *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 116.
- [2] Liliya E. Nikitina, Roman S. Pavelyev, Valeriya A. Startseva et al., *J. Molecular Liquids*. 2020, 301. Art. №: 112366.

TARGETED PHOTSENSITIZERS WITH PHOTOINDUCED ANTITUMOR ACTIVITY BASED ON NATURAL CHLORINS

M.A. Grin, N.V. Suvorov, V.A. Pogorilyy, S.I. Tikhonov and A.F. Mironov

Department of chemistry and technology of biologically active compounds, medicinal and organic chemistry, Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA-Russian Technological University, 119571, Russia, Moscow, Prospect Vernadskogo, 86.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-145

E-mail: michael_grin@mail.ru

Recently to improve the effectiveness of anticancer therapy, polyfunctional drugs have been developed that provide targeted delivery of active pharmaceutical ingredients (API) to a tumor, reliable visualization of a tumor site, and an effective therapeutic effect leading to regression and tumor necrosis.

Due to their unique natural structure, chlorins and bacteriochlorins are theranostics, providing fluorescent tumor navigation and photodynamic therapy under light irradiation owing to the ability to generate reactive oxygen species. Focused light irradiation of the area of interest minimizes the side effects of pigments, including cutaneous phototoxicity and the need for patients to comply with the light regime. Nevertheless, targeted delivery of a photosensitizer to a tumor requires the introduction of additional vector molecules that provide receptor-mediated PS endocytosis into tumor cells.

In this work, chlorophyll a and bacteriochlorophyll a derivatives were used as a platform for the creation of the abovementioned PSs, to which a PSMA ligand was attached for targeted delivery to prostate cancer cells [1]; 3rd domain of alpha-fetoprotein for delivery to cells of various tumor lines and complexes of gold (I) and tin (IV) for target-oriented intracellular delivery of pigments [2]. All the proposed targeted drugs of the chlorin series exhibited photoinduced antitumor activity, which exceeded the cytotoxicity of chlorins without the introduced vector molecules. Thus, the combination of suitable drugs with different targets will allow for a personalized approach to treatment in oncology.

This work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (№ 19-03-00302).

References

- [1] N.V. Suvorov, A.E. Machulkin, A.V. Ivanova, A.M. Popkov, E.A. Bondareva, E.A. Plotnikova, R.I. Yakubovskaya, A.G. Majouga, A.F. Mironov, and M.A. Grin, *Journal of Porphyrins and Phtalocyanins*. 2018, 22, 1030-1038
- [2] M.A. Grin, S.I. Tikhonov, A.S. Petrova, V.A. Pogorilyy, A.N. Noev, V.V. Tatarskiy, D.B. Shpakovsky, E.R. Milaeva, E.V. Kalinina, N.N. Chernov, A.A. Shtil, A.F. Mironov, A.D. Kaprin, and E.V. Filonenko, *Anticancer Drug Research*. 2020, 20, 49-58

SEARCH FOR A DRUG-CANDIDATE FOR THE SECOND GENERATION OF POLYENE ANTIBIOTICS

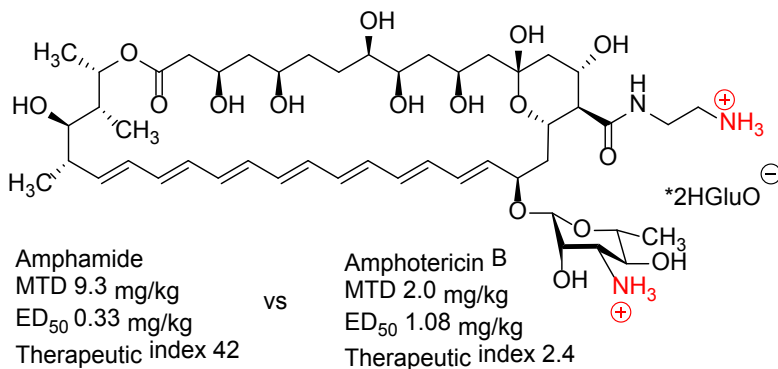
A.N. Tevyashova, E.N. Bychkova, N.E. Grammatikova, E.P. Pereverzeva

Laboratory of Chemical Transformation of Antibiotics, Gause Institute of New Antibiotics,
119021, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya, 11.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-146

E-mail: chulis@mail.ru

Amphotericin B (AmB, Fig. 1) is the drug of choice for treating the most serious systemic fungal or protozoan infections. Nevertheless, its application is limited by low solubility in aqueous media and serious side effects such as infusion-related reactions, hemolytic toxicity, and nephrotoxicity. Owing to these limitations, it is essential to search for the polyene derivatives with better chemotherapeutic properties. With an objective of obtaining AmB derivatives with lower self-aggregation and improved solubility, we synthesized a series of amides of AmB bearing an additional basic group in the introduced residue. The screening of antifungal activity *in vitro* revealed that N-(2-aminoethyl)amide of AmB (Amphamide, Fig. 1) had a superior antifungal activity compared to that of the paternal AmB. Preclinical studies in mice confirmed that Amphamide had a much lower acute toxicity and higher antifungal efficacy in the model of mice candidosis sepsis compared with that of AmB [1]. Thus, discovered Amphamide is a promising drug-candidate for the second generation of polyene antibiotics and is also perspective for in-depth preclinical and clinical evaluation.



Study of chemical modification of AmB was funded by RFBR, project number 20-04-00467.

References

- [1] A.N. Tevyashova et. al., ACS Infect. Dis. 2020, 6, 2029–2044.
<https://dx.doi.org/10.1021/acscinfdis.0c00068>.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ СОЛЕЙ ДИАЗААДАМАНТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ МОНОТЕРПЕНОВЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ, НА ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ МЫШЕЙ

**К.Ю. Пономарев¹, А.А. Котлярова², Е.А. Морозова¹, Е.В. Суслов¹,
А.В. Павлова¹, Т.Г. Толстикова¹, К.П. Волчо¹, Н.Ф. Салахутдинов¹**

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук,

630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9,

²Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии –
филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики

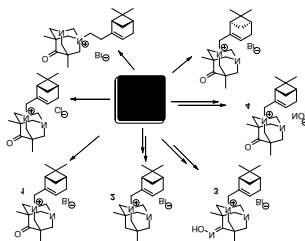
Сибирского отделения Российской академии наук»,

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-147

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 на 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**, **3** и **4** 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 **3** достоверно увеличивают дистанцию бега на 42-46%.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-03-00437.

ИНГИБИТОРНЫЕ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА 7-МЕТИЛГУАНИНА

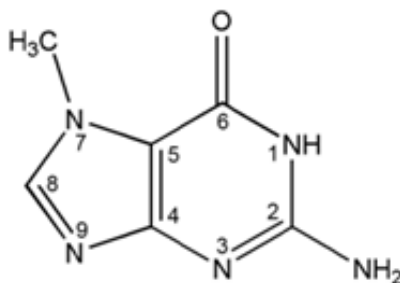
Д.К. Нилов

НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-148

E-mail: nilovdm@gmail.com

Природное соединение 7-метилгуанин (7-МГ) подавляет активность ферментов поли(АДФ-рибозо)полимеразы и тРНК-гуанинтрансгликозилазы, которые важны для пролиферации раковых клеток [1–4]. В настоящее время активно исследуются ингибиторные и противоопухолевые свойства 7-МГ *in vitro*, *in vivo*, а также методами компьютерного моделирования.



В докладе будут представлены результаты моделирования взаимодействия 7-МГ с поли(АДФ-рибозо)полимеразой и тРНК-гуанинтрансгликозилазой, результаты тестирования цитотоксического действия 7-МГ в отношении линий раковых клеток (в монорежиме и в комбинации с цисплатином и доксорубицином), а также предварительные данные по противоопухолевой активности *in vivo*, полученные при пероральном введении 7-МГ мышам с перевитой опухолью. Кроме того, будут представлены данные о способности 7-МГ быстро проникать в клетку и подавлять синтез поли(АДФ-рибозы).

Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 19-74-10072).

Литература

- [1] G. Manasaryan, D. Suplatov, S. Pushkarev, V. Drobot, A. Kuimov, V. Švedas, and D. Nilov, *Cancers* (Basel). 2021, 13, 1201.
- [2] D. Nilov, N. Maluchenko, T. Kurgina, S. Pushkarev, A. Lys, M. Kutuzov, N. Gerasimova, A. Feofanov, V. Švedas, O. Lavrik, and V.M. Studitsky, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 2159.
- [3] J. Zhang, R. Lu, Y. Zhang, Ž. Matuszek, W. Zhang, Y. Xia, T. Pan, and J. Sun, *Cancers*. 2020, 12, 628.
- [4] W.R. Farkas, K.B. Jacobson, and Katze J.R., *Biochim. Biophys. Acta.* 1984, 781, 64-75.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГЕМОЛИЗА ЭРИТРОЦИТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ *IN VITRO*

О.Г. Шевченко

Институт биологии Коми НЦ УрО РАН,
167982, Россия, Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-149

E-mail: shevchenko@ib.komisc.ru

Исследование антиоксидантной активности природных и синтетических соединений представляет интерес с точки зрения поиска перспективных лекарственных агентов для терапии широкого спектра социально-значимых заболеваний. Корректная оценка антиоксидантной активности требует сочетания репрезентативных модельных систем различной степени сложности.

Удобной и доступной клеточной моделью для исследований *in vitro* являются эритроциты крови млекопитающих, в частности, широкое применение нашел метод окислительного гемолиза эритроцитов. Исследования на эритроцитах, включающие анализ выживаемости клеток, интенсивность окисления мембранных липидов и гемоглобина, а также деградацию гема в условиях острого окислительного стресса, должны дополняться иными методами, позволяющими оценить молекулярные механизмы антиоксидантной активности. К ним относится анализ антирадикальной активности соединений, способности хелатировать ионы переходных металлов, ингибировать процессы перекисного окисления липидов в гетерогенных органических субстратах, содержащих липиды животных тканей. Результаты комплексных исследований свидетельствуют о достаточно сложной зависимости между данными, полученными различными методами в клеточной и неклеточной модельных системах. Данный подход, основанный на сочетании нескольких тест систем, включая клеточную, успешно апробирован нами при оценке антиоксидантной и мембранопротекторной активности соединений различной структуры. С результатами исследований, выполненных преимущественно совместно с сотрудниками Института химии Коми НЦ УрО РАН, можно ознакомиться в работах [1–7].

Литература

1. E.V. Buravlev, O.G. Shevchenko, A.V. Kutchin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, 25, 826–829.
2. E.V. Buravlev, O.G. Shevchenko, A.A. Anisimov et al., *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, 152, 10–20.
3. A.V. Samet, O.G. Shevchenko, Rusak VV., et al., *J. Nat. Prod.*, 2019, 82, 1451–1458.
4. I.S. Martakov, O.G. Shevchenko, M.A. Torlopov et al., *J. Inorg. Biochem.*, 2019, 199, 110782.
5. I.S. Martakov, O.G. Shevchenko, *J. Inorg. Biochem.*, 2020, 210, 111168.
6. M. A. Torlopov, O.G. Shevchenko., I.Yu. Chukicheva et al., *React. Funct. Polym.*, 2020, 156, 104740.
7. E.V. Buravlev, O.G. Shevchenko, K.Yu. Suponitsky, *Chem. biodivers.*, 2021, 18, e210022.

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЦИКОРИЯ ОБЫКНОВЕННОГО (*CICHORIUM INTYBUS L.*)

С.В. Лемясева, А.Н. Бабенко, Л.В. Крепкова

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных
и ароматических растений», 117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-150

E-mail: lemyaseva.svetlana@yandex.ru

В настоящее время большинство применяемых в медицине лекарственных средств для лечения и профилактики заболеваний печени, представляют препараты растительного происхождения, в химический состав которых входят фенольные соединения. Перспективным источником получения биологически активных веществ фенольной природы является цикорий обыкновенный (*Cichorium intybus L.*) семейства астровые (*Asteraceae*), который имеет широкий ареал произрастания на территории России, что обеспечивает его стабильную сырьевую базу [1]. В ФГБНУ ВИЛАР из травы цикория обыкновенного получен экстракт сухой (ЦОТЭС), химический состав которого представлен преимущественно фенолкарбоновыми кислотами, флавоноидами, оксикумаринами. Целью нашего исследования являлось изучение антигепатотоксического действия ЦОТЭС на экспериментальной модели острого токсического гепатита у крыс, вызванного однократным подкожным введением сулемы (хлорид ртути (II)) в дозе 3 мг/кг). ЦОТЭС вводили в желудок крысам в дозах 100 и 500 мг/кг, Силимар® (препарат сравнения) – в дозе 100 мг/кг, профилактически в течение 20 дней.

Под влиянием сулемы отмечалось токсическое повреждение печени, характеризующееся повышением активности аланин- (АлТА) и аспартаттрансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы в сыворотке крови, увеличением массы печени и наличием гиалиново-капельной дистрофии гепатоцитов. Введение ЦОТЭС в обеих дозах снижало активность указанных ферментов сыворотки крови: активность АлТА снижалась с $126,3 \pm 4,1$ Е/л, до $90,0 \pm 5$ Е/л, $p > 0,05$ и $80,9 \pm 1,6$ Е/л, $p < 0,05$, соответственно; способствовало сохранению относительной массы печени и регенерации гепатоцитов. Более выраженными эти изменения были у животных, получавших максимальную дозу 500 мг/кг. По эффективности гепатопротекторного действия на указанной модели патологии ЦОТЭС в дозе 100 мг/кг соответствовал препарату Силимар®, взятого в той же дозе.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования ЦОТЭС в качестве гепатопротекторного лекарственного средства.

Литература

- [1] О.Л. Сайбель, Т.Д. Даргаева, К.А. Пупыкина, Изучение желчегонной и гепатопротекторной активности травы цикория обыкновенного, Медицинский вестник Башкортостана. 2015, Том 10, №5(59), С.72-75.

ФУНКЦИОНАЛЬНО-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ СИНТЕЗ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ГИБРИДНЫХ АГЕНТОВ НА ОСНОВЕ СТЕРОИДНОГО СКАФФОЛДА

**В.А. Золотцев^{1,2}, А.С. Латышева¹, А.М. Корольчук¹, Г.Е. Морозевич¹,
А.Р. Мехтиев¹, А.Ю. Мишарин¹**

¹Лаборатория Синтеза физиологически активных соединений,
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
им. В.Н. Ореховича», 119121, Россия, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8.

²Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-151

E-mail: vazolottsev@mail.ru

Стероиды широко представлены в животных и растениях в качестве регуляторов физиологических функций и обмена веществ, в связи с чем являются интереснейшим классом природных соединений с родственной структурой. Медицинская химия стероидов предлагает большое количество структур с широким спектром биологической активности. К сожалению, количество природных соединений ограничено, в то время как количество возможных их синтетических аналогов, гибридов и конъюгатов ограничено только воображением.

Цель данной работы был функционально-ориентированный синтез противоопухолевых гибридных агентов на основе стероидного скелета и изучение их биологической активности.

Мы разработали удобные схемы получения стероидных блоков из прегненолона и дегидроэпиандростерона на основе 17(20)E-прегнена, 5,6-дегидроандростана, 5,6-дегидроандрост-16-ена и секо-D-андростана. Стероидные блоки превращали в целевые гибридные молекулы, содержащие в своем составе арильные и гетероциклические фрагменты. Разработанная схема позволяет получать гибриды с различными модификациями стероидного фрагмента; некоторые синтезированные соединения обладали значительной антиандрогенной активностью. С помощью компьютерного моделирования (докинг и молекулярная динамика) были построены трехмерные модели взаимодействия полученных соединений с активным центром CYP17A1 и лиганд-связывающим доменом андрогенового рецептора. Выявлено влияние структурных модификаций полученных соединений на ингибирование активности CYP17A1 и пролиферацию клеток карциномы простаты.

Работа выполнена в рамках «Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы)».

ПРОИЗВОДНЫЕ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ – ИНГИБИТОРЫ TDP1 – КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВОРАКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

**А.Л. Захаренко¹, О.А. Лузина², Е.С. Ильина¹, Н.С. Дырхеева¹,
А.С. Филимонов², В.И. Каледин³, В.П. Николин³, Н.А. Попова³,
Н.Ф. Салахутдинов², О.И. Лаврик¹**

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
630090, Россия, Новосибирск, просп. академика Лаврентьева, 8.

²Новосибирский институт органической химии СО РАН,
630090, Россия, Новосибирск, просп. академика Лаврентьева, 9.

³Институт цитологии и генетики СО РАН,
630090, Россия, Новосибирск, просп. академика Лаврентьева, 10

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-152

E-mail: a.zakharenko73@gmail.com

Настоящая работа направлена на изучение *in vitro* и *in vivo* способности низкомолекулярных соединений – ингибиторов фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1) – сенсibilизировать злокачественные опухоли к действию известных противораковых средств. Традиционная антираковая терапия имеет целью повреждение ДНК опухолевых клеток, и исход лечения зависит от эффективности систем репарации ДНК. В настоящее время использование ингибиторов репарации ДНК рассматривается как перспективная вспомогательная терапия онкологических заболеваний.

Одной из наиболее многообещающих мишеней для такой терапии является Tdp1. Этот фермент играет ключевую роль в удалении повреждений ДНК, вызванных противораковыми препаратами топотеканом, этопозидом, темозоломидом и т.д. [1], поэтому совместное использование ингибиторов Tdp1 и противораковых препаратов может значительно увеличить эффективность последних [2].

Мы обнаружили эффективные ингибиторы Tdp1 среди производных природного соединения усниновой кислоты, широко распространённого вторичного метаболита лишайников. Многие из этих соединений не проявили токсичности в отношении перевиваемых клеточных линий, что важно для создания безопасной сопровождающей терапии. Некоторые из этих соединений усиливали цитотоксический эффект известных химиопрепаратов на различных типах клеточных линий и на мышинных моделях онкологических заболеваний.

Работа поддержана грантом РФФ № 21-14-00105

Литература

- [1] E.Q. Comeaux, and R.C. Waardenburg. Drug Metab Rev. 2014, 46, 494-507.
[2] A. Zakharenko, N. Dyrkheeva, O. Lavrik. Med Res Rev. 2019, 39, 1427-1441.

РАЗРАБОТКА АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПЕПТИДНОГО БЛОКАТОРА КАТИОННОГО КАНАЛА TRPV1

О.В. Синцова¹, И.Н. Гладких¹, И.А. Дьяченко², С.А. Козлов³, Е.В. Лейченко¹

¹ФГБУН Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, 690022, Россия, Владивосток, проспект 100 лет Владивостоку, 159.

²ФГБУН Филиал Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 142290, Россия, Пушкино, проспект Науки, 6.

³ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, Россия, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, дом 16/10.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-153

E-mail: sintsova0@mail.ru

Острая и хроническая боль является ведущей причиной обращения за медицинской помощью. Современный арсенал анальгетиков ограничен опиоидами, НПВС и аналогами ГАМК, которые либо недостаточно эффективны, либо обладают серьезными побочными эффектами, что делает очевидным необходимость в новых эффективных и безопасных препаратах. Канал TRPV1 является одним из важнейших интеграторов болевых и воспалительных стимулов, и обуславливает как острую боль, так и развитие и поддержание боли и воспаления при многих хронических патологиях. Антагонисты TRPV1 вызывают длительную анальгезию за счет блокирования передачи сигналов от чувствительных нейронов, что делает их реальной альтернативой традиционным анальгетикам.

Рекомбинантный пептид HCRG21, ген которого был найден среди транскриптов морской анемоны *Heteractis crispa*, является блокатором канала TRPV1 (IC_{50} 6,9 мкМ). Действие HCRG21 было изучено в пяти болевых и воспалительных моделях: «горячая пластина»; капсаициновый тест; формалиновый тест; острое локальное воспаление, индуцированное введением каррагинана; гиперчувствительность, вызванная интраплантарным введением полного адьюванта Фрейнда, на диком типе мышей (ICR). Установлено, что пептид оказывает длительное анальгетическое действие (не менее 13 часов) в дозе 0,1 мг/кг при различных способах введения. Было показано, что HCRG21 эффективно снижает уровень ФНО-альфа при воспалении. Кроме этого, HCRG21 вызывает постепенное снижение температуры тела (до 1,5 °C), оказывая длительный гипотермический эффект, который наблюдается даже спустя 6 часов после введения.

Выше перечисленное позволяет использовать HCRG21 индивидуально или как активный компонент ГЛФ обезболивающего средства для нужд ветеринарии и медицины. Пептид или композиции, содержащие его в качестве активной формы, могут вводиться парентерально или интраназально, так как в обоих случаях он не теряет своей активности.

Работа поддержана грантом РФФИ № 19-74-20088.

СЕСКВИТЕРПЕНОИД ОКСИД КАРИОФИЛЛЕНА – СКАФФОЛД ДЛЯ ПОИСКА И СИНТЕЗА ВЕЩЕСТВ С ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Ю.В. Гырдымова, С.А. Рубцова

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
167000, Россия, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-154

E-mail: gyrdymova-jw@chemi.komisc.ru

Оксид кариофиллена – природный сесквитерпеноид, обладающий широким спектром биологической активности. Интересная и своеобразная структура этого соединения позволяет использовать его как универсальную платформу для поиска и синтеза на его основе широкого спектра продуктов разнообразного строения. Ранее нами была показана перспективность использования оксида кариофиллена в синтезе серосодержащих соединений с антиоксидантными [1], мембранопротекторными [1] и противогриппозными [2] свойствами. В представленной работе из оксида кариофиллена нами были синтезированы кетоны различного строения – кариофилланового, клованового, панасинсанового строения, которые затем были трифторметилированы системой Рупперта-Пракаша с получением F-производных.

Для синтезированных трифторметилированных продуктов была проведена оценка возможной биологической активности по Поройкову с использованием онлайн-ресурса Pass Online <http://way2drug.com/passonline/>, а также оценка безопасности и эффективности соединений с использованием онлайн-ресурса ADMET <http://qsar.chem.msu.ru/admet/>.

*Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ,
грант № 19-03-00951_А.*

References

- [1] Yu. V. Gyrdymova, D. V. Sudarikov, O. G. Shevchenko, S. A. Rubtsova, P. A. Slepukhin and A. V. Kutchin, Chem. Biodiversity. 2017, 14, e1700296.
- [2] Yu. V. Gyrdymova, E. O. Sinegubova, A. S. Muryleva, V. V. Zarubaev, and S. A. Rubtsova, Chem. Nat. Compd. 2019, Vol. 55, No. 6, 1179-1191.

НОВЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ АЛКАЛОИДЫ ИЗ МОРСКОГО ГРИБА-МИКРОМИЦЕТА *PENICILLIUM DIMORPHOSPORUM* KMM 4689

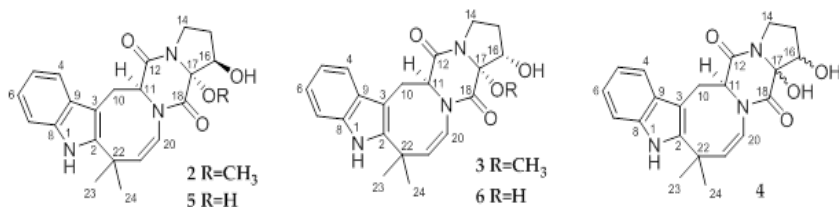
О.И. Журавлева^{1,2}, Е.А. Юрченко², С.А. Дышловой¹

¹Дальневосточный федеральный университет,
690922, Российская Федерация, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10.
² Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
690022, г. Владивосток, Проспект 100 лет Владивостоку, 159.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-155

E-mail: zhuravleva.oi@dvvu.ru

Семь новых алкалоидов (структурные формулы наиболее активных представлены на рисунке), относящихся к семейству дезоксоизоаустамидов, а также три известных, были выделены из гриба-микромикета *Penicillium dimorphosporum* KMM 4689, ассоциированного с неидентифицированным мягким кораллом (Южно-Китайское море, Вьетнам). Структуры соединений были установлены методами одно и двумерной ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Абсолютные стереоконфигурации соединений были установлены сравнением экспериментальных спектров КД, а также на основании биогенетических соображений.



Соединение **5** (10 мкМ) на 28,3% статистически достоверно увеличивало жизнеспособность кератиноцитов линии HaCaT, подвергнутых действию УФ-облучения, и снижало уровень активных форм кислорода в этих клетках. Однако это соединение не показало радикал-связывающей активности в бесклеточном тесте с DPPH реагентом, что указывает на более сложный, чем прямой антиоксидантный, путь фотопротекторного действия соединения **5**.

Для соединения **2** при 100 мкМ наблюдалось статистически достоверное снижение жизнеспособности опухолевых клеток HeLa до 70,8% после 48 ч обработки клеток веществами. Также было показано, что это соединение в нецитотоксической концентрации 20 мкМ может снижать способность вышеупомянутых клеток к колониеобразованию на 60%.

Для выделенных алкалоидов исследованы и другие виды биологической активности.

Работа выполнена при поддержке РФФ, грант № 19-74-10014.

НОВЫЙ КОМПЛЕКС ПРОТИВОГРИБКОВЫХ АНТИБИОТИКОВ, ПРОДУЦИРУЕМЫХ *STREPTOMYCES* *HYGROSCOPICUS* ИЗ КОЛЛЕКЦИИ НИИНА ИМ. Г.Ф. ГАУЗЕ

Е.А. Рогожин^{1,2}, О.П. Бычкова², В.С. Садыкова², А.С. Тренин²

¹Лаборатория нейрорецепторов и нейрорегуляторов,
Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10.

²Лаборатория таксономического изучения и коллекции культур микроорганизмов
и разработки методов поиска биологически активных соединений,
НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе,
119021, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, с.1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-156

E-mail: rea21@list.ru

Поиск продуцентов новых антибиотиков природного происхождения является крайне актуальной задачей на фоне тотального возрастания резистентности патогенных микроорганизмов к применяемым в клинической практике противомикробным средствам. Особенной значимостью среди всего разнообразия антибиотических соединений имеют природные соединения с целевой ингибирующей активностью по отношению к мицелиальным и дрожжевым грибам – возбудителям микозов человека, в том числе как вторичной инфекции на фоне более тяжелого заболевания (онкология, СПИД, туберкулез). В отличие от антибактериальных препаратов число классов антимикотиков ограничено, и к ним уже сейчас все чаще регистрируются случаи тотальной устойчивости (в частности, к широко распространенным соединениям группы азолов), что сразу переводит грибные инфекции в разряд тяжелых, трудно поддающихся терапии. Актиномицеты известны как продуценты разнообразных форм антибиотических соединений, при этом род *Streptomyces* как самый многочисленный по числу видов является в этой связи наиболее приоритетным. Ранее из культуральной жидкости штамма *S. hygroscopicus* M18 была комбинацией методов органической экстракции, пересадки и препаративной обращено-фазовой ВЭЖХ была выделена пара полиолильных нафтохиноновых антибиотических соединений, содержащих макролидный цикл и названных, соответственно, астолидами А и В. Спектр биологической активности этих молекул был преимущественно ориентирован на противогрибковую активность, в то время как антибактериальное действие детектировано не было. Дальнейший ВЭЖХ/МС анализ антибиотического комплекса, продуцируемого данным штаммом, позволил выделить ряд так называемых минорных соединений – гомологов астолидов А, В. Их дальнейшее структурно-функциональное изучение сможет позволить локализовать участки молекулы, ответственные за реализацию целевой активности и, в конечном итоге, обозначить подходы к расшифровке молекулярного механизма действия на эукариотические патогенные микроорганизмы.

NATURAL ALKALOID SECURININE IS A PROMISING SCAFFOLD FOR THE DEVELOPMENT OF NEUROPROTECTIVE DRUGS

S.G. Klochkov¹, Yu.R. Aleksandrova¹, A.V. Semakov¹, M.E. Neganova¹

¹IPAC RAS, 142432, Russia, Chernogolovka, Severny pr., 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-157

E-mail: klochkov@ipac.ac.ru

Securinine, a natural alkaloid from the roots of the genus *Securinea*, is a compound with a unique structure and has a wide spectrum of action, including anti-inflammatory, antibacterial, neuroprotective and antitumor. It has several reactive sites and is an interesting scaffold for the synthesis of biologically active compounds. Securinine is a competitive antagonist of the GABAA receptor, potentiating learning and memory [1], and can be considered as a promising basis for the synthesis of compounds with neuroprotective activity.

We have obtained a wide range of adducts of the alkaloid securinine with pharmacophoric amines, and based on the results of their in vitro study of biological activity, we have identified the leader compound allomargaritarine with a pronounced neuroprotective effect due to its influence on several key links in the development of the pathological process of neurodegenerative diseases. In addition to antioxidant and mitoprotective properties [2-3], allomargaritarine has been shown to be able to prevent the formation of pathological forms of A β by inhibiting the activity of the BACE1 enzyme, as well as the ability to prevent aggregation of A β 1-42. In an in vivo series of experiments using a model of scopolamine-induced amnesia for allomargaritarine, it was shown that impairments in learning and the formation of episodic and spatial memory in mice associated with dysfunction of acetylcholine neurotransmission were eliminated. A similar effect was found in the study of both short-term and long-term memory of transgenic 5xFAD mice, the pathological phenotype of which includes the disorders observed in Alzheimer's disease. Subsequent analysis of A β content in animal brain slices revealed a significant decrease in the number of amyloid inclusions in transgenic mice treated with allomargaritarine.

Thus, derivatives of the unique natural indolizidine alkaloid securinine, first of all, allomargaritarine, can act as a promising basis for the creation of therapeutic agents with a multiparmacological type of neuroprotective activity.

References

- [1] X. Lin, W. Guolin and Z. Jun-tian, *Planta Med.* 2002, 68 (8), 752-3
- [2] M.E. Neganova, S.G. Klochkov et al., *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, 2016, 15 (1), 102-107
- [3] M.E. Neganova, S.G. Klochkov et al., *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16 (3), 351-355

МОРСКИЕ ЗВЕЗДЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СТЕРОИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Т.В. Маляренко^{1,2}, А.А. Кича¹, В.А. Стоник^{1,2}, Н.В. Иванчина¹

¹Лаборатория химии морских природных соединений, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,

690022, Россия, г. Владивосток, пр. 100 лет Владивостоку, 159.

²Кафедра биоорганической химии и биотехнологии,

Школа естественных наук, Дальневосточный Федеральный Университет,
690000, Россия, г. Владивосток, ул. Суханова, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-158

E-mail: malyarenko-tv@mail.ru

Морские звезды (тип Echinodermata, класс Asteroidea), являясь типичными обитателями морского дна и активными хищниками, содержат разнообразные по своему химическому строению низкомолекулярные метаболиты: стерины, полярные стероидные соединения и их гликозиды, сфинголипиды, антрахиноновые пигменты и другие соединения. Интерес к низкомолекулярным соединениям морских звезд связан не только с их уникальным химическим строением, но и с разнообразной биологической активностью, которую проявляют данные метаболиты. Так, ранее нами было показано, что стероидные гликозиды из *Echinaster luzonicus*, *Protoreaster lincki* и *Anthenea aspera* уменьшали количество внутриклеточных форм активного кислорода в клетках RAW 264.7 мыши при индукции их провоспалительным эндотоксином – липополисахаридом (ЛПС) из *E. coli*, что делает их потенциальными противовоспалительными агентами.

В последние годы нашей исследовательской группой было изучено несколько десятков новых полярных стероидных соединений различных структурных классов, имеющих редкие или уникальные структурные фрагменты. Для большинства из них было исследовано их действие на пролиферацию опухолевых клеток. Например, было показано, что лептаохотенсозид А из морской звезды *Leptasterias ochotensis* в нетоксичной концентрации показал ингибирующую активность на колониях клеток рака молочной железы T-47D. Установлено, что молекулярный механизм антипролиферативного действия лептаохотенсозида А связан с ингибированием фосфорилирования MAP-киназ (ERK1/2 и МСК-1). Кроме того, стероидные гликозиды из морской звезды *Anthenea aspera* обладали значительной ингибирующей активностью в отношении ряда опухолевых клеток, подавляя экспрессию антиапоптотических (Bcl-XL) и повышая экспрессию проапоптотических (Bax и Bak) белков.

Данная работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 20-14-00040.

СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ ПОЛИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ МОНОТЕРПЕНОИДА *ТРАНС*-4-ГИДРОКСИМЕТИЛ-2-КАРЕНА

**Н.С. Ли-Жуланов¹, И.В. Ильина¹, А.Ю. Сидоренко², К.П. Волчо¹,
Н.Ф. Салахутдинов¹**

¹Новосибирский Институт Органической Химии СО РАН,
630090, Россия, Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9.

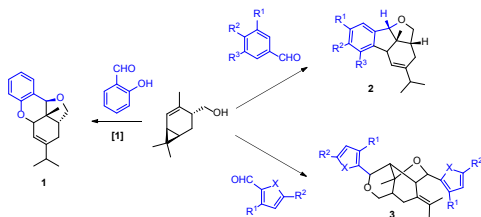
²Институт Химии Новых Материалов НАН Беларуси,
220141, Беларусь, Минск, ул. Франциска Скорины 36.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-159

E-mail: lizhulanov@mail.ru

Селективная модификация природных соединений – один из наиболее важных способов разработки и поиска новых биологически активных веществ различных структурных типов. Ранее нами было показано, что при взаимодействии *транс*-4-гидроксиметил-2-карена (вальтерола) с ароматическими альдегидами образуются гетероциклические соединения типа 1, ряд из которых обладает биологической активностью, например, продукт реакции вальтерола с изованилином обладает высокой цитотоксической активностью [1].

В настоящей работе мы изучили взаимодействие вальтерола с рядом 3,4,5-замещенных бензальдегидов и набором гетероароматических альдегидов в присутствии разнообразных гетерогенных катализаторов. В случае реакции с 3,4,5-замещенными бензальдегидами мы наблюдали образование в качестве основного продукта соединения с флуоренофурановой структурой 2, тогда как при взаимодействии с гетероароматическими альдегидами наблюдалось образование полициклических соединений 3, содержащих два остатка альдегида. Таким образом, полученные соединения новых структурных типов представляют большой интерес для изучения их биологических свойств.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-53-00004 бел_а) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант X20R-001).

Литература

- [1] S.Yu. Kurbakova, I.V. Il'ina, O.S. Mikhaltchenko, M.A. Pokrovsky, D.V. Korchagina, K. P. Volcho, A.G. Pokrovsky, N.F. Salakhutdinov, The short way to chiral compounds with hexahydrofluoreno[9,1-bc]furan framework: Synthesis and cytotoxic activity, Bioorg. Med. Chem., 2015, 23, 1472-1480.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИ- И ТРИАЗААДАМАНТАНОВ, СОДЕРЖАЩИХ МОНОТЕРПЕНОИДНЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ

**Е. Суслов¹, К. Пономарев¹, Т. Криницына^{1,2}, А. Котлярова^{1,3}, А. Павлова¹,
Е. Морозова¹, Д. Кочагина¹, Т. Толстикова^{1,2}, К. Волчо^{1,2}, Н. Салахутдинов^{1,2}**

¹ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Россия, г Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 9.

²ФГАОУВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Российская Федерация, 630090, Россия, г Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

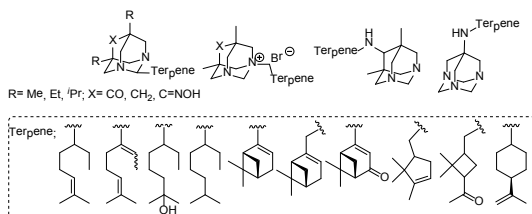
³Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН», 630060, Россия, г Новосибирск, ул. Тимакова, 2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-160

E-mail: suslov@nioch.nsc.ru

Азаадамантаны – азотистые аналоги адамантана, у которых один или несколько атомов углерода замещены на азот. Подобное строение приводит к ряду специфических свойств, как химических, так и физических и обуславливает широкий спектр полезных качеств этих соединений. Производные азаадамантанов обладают меньшей липофильностью по сравнению с адамантановыми аналогами, что влияет, в частности, и на взаимодействие их с биологическими мишенями, и на биодоступность.

Нами были разработаны методы получения и синтезирована библиотека ди- и триазаадамантанов содержащих в своей структуре остатки различных монотерпеноидов.



Эти соединения были протестированы на различные типы биологической активности: противовирусную (вирус гриппа, вирус герпеса, ортопоксвирусы), анальгезирующую и актопротекторную активность, а также ингибирующую активность по отношению к ферменту репарации ДНК человека тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1) [1-7], перспективной мишени для противоопухолевой терапии. Практически во всех случаях были обнаружены соединения, показавшие высокую биологическую активность.

Литература

- [1] K. Ponomarev, et al, Medicinal Chemistry Research, 2015, 24, 4146-4156
- [2] K. Ponomarev, et al, Medicinal Chemistry, 2017, 13, 773 – 779
- [3] E. Suslov, et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017, 27, 4531-4535
- [4] K. Ponomarev, et al, Chemistry of Natural Compounds, 2017, 53, 1131-1136
- [5] K. Ponomarev, et al, Bioorganic Chemistry, 2018, 76, 392-399
- [6] Е. Суслов, и др., Известия Академии наук. Серия химическая, 2019, 3, 601-605
- [7] Четвертичные аммонийные соли диазаадамантанов, обладающие актопротекторной активностью, заявка на патент от 21.04.2021, входящий № W21024068, регистрационный № 2021111248

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ФЕОСФЕРИДА А, МОДИФИЦИРОВАННОГО АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ ЦИКЛИЧЕСКИМИ ГРУППИРОВКАМИ

**С.А. Захаренкова¹, В.В. Абзианидзе¹, Д.С. Супонина¹, Н.И. Моисеева²,
Л.С. Чистый¹, Д.В. Криворотов¹, Ю.Г. Тришин³**

¹Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека
Федерального медико-биологического агентства, 188663, Ленинградская обл.,
Всеволожский р-н, гп. Кузьмоловский, Россия; e-mail: vvaavv@mail.ru.

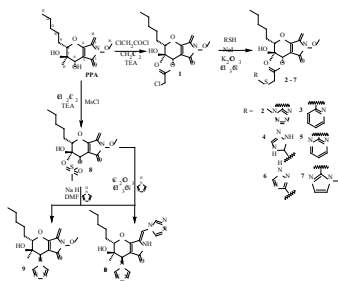
²Н.Н. Национальный медицинский исследовательский онкологический центр
им. Блохина, 115478, Москва, Российская Федерация.

³Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий
и дизайна, 198095, Санкт-Петербург, Россия.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-161

E-mail: sofya.zakharenkova@gmail.com

Синтезированы новые производные **2-7, 9, 10** на основе природного цитостатического антибиотика феосферид А [1] и оценена их противораковая активность.



Соединение	Адгезивные клеточные культуры, IC50 (μM)					Суспензионные клеточные культуры, IC50 (μM)	
	НСТ-116	MCF-7	PC3	A549	НЕК293	NCI-H929	RPMI 8226
PPA	48,0	19,0	35,0	42,0	10,0	1,3	3,2
2	6,5	4,9	20,4	15,0	7,4	2,9	6,3
4	7,6	3,4	9,8	19,0	6,7	1,0	2,2
Этопозид	21,0	8,9	27,0	658,3	1,1	1,4	7,2

Наиболее активными оказались вещества **2** и **4** по сравнению с исходным феосферидом А и контрольным веществом-этопозидом.

Литература

1. K. N. Maloney, W. Hao, J. Xu, J. Gibbons, J. Hucul, D. Roll, S. F. Brady, F. C. Schroeder, J. Clardy, Org. Lett., 2006, 8, 4067.

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФЕНИМИНОВ НА ОСНОВЕ 10-ГИДРОКСИ-ИЗОПИНОКАМФЕИЛ ТИОЛА И ЕГО ТРИФТОРМЕТИЛИРОВАННОГО АНАЛОГА

Н.О. Ильченко¹, Д.В. Судариков¹, С.А. Рубцова¹

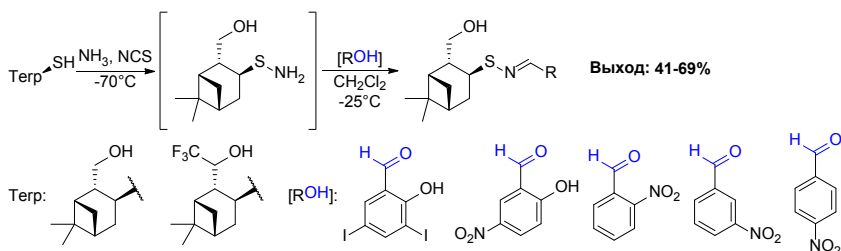
¹Лаборатория медицинской химии, Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
167000, Россия, Сыктывкар, Первомайская, д.48.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-162

E-mail: albedogrisonat@gmail.com

Направленная химическая модификация биологически активных природных соединений приводит к усилению их активности, в связи с чем данное направление является одним из наиболее востребованных в медицинской химии. Тиолы, полученные из природных монотерпеноидов, являются самостоятельными биологически активными соединениями, при этом они могут быть использованы как интермедиаты в органическом синтезе сульфениминов и сулфиниминов, [1] сульфониамидов, [2] и т.д.

Нами осуществлён синтез сульфениминов на основе миртеналь-производных тиолов и трифторметилированных аналогов этих тиолов, поскольку функционализация фторсодержащими группами приводит к усилению таких свойств как липофильность, мембранная проницаемость и стойкость к биodeградации. Нефторированные соединения подобной структуры проявляют антибактериальную [3], антиоксидантную и мембранопротекторную активности, [3,4] в связи с чем можно оценить степень влияния трифторметильной группы на биологическую активность соединений.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-03-00951 А) с использованием оборудования Центра Коллективного Пользования (ЦКП) «Химия» Института химии Коми НЦ УрО РАН.

Литература

- [1] L. E. Nikitina, V. A. Startseva, I. A. Vakulenko, I. M. Khismatulina, S. A. Lisovskaya, N. P. Glushko, R. S. Fassakhov, Pharm. Chem. J. 2009, 43, 251–254.
- [2] S. Watanabe, T. Fujita, M. Sakamoto, Y. Mino, T. Kitazume, J. Fluor. Chem. 1995, 73, 21–26.
- [3] D. Sudarikov, Yu. Krymskaya, P. Slepukhin, et al, Russ. Chem. Bull. 2018, 67, 731–742
- [4] D. Sudarikov, Yu. Krymskaya, O. Shevchenko, P. Slepukhin, et al, Chem. Biodiversity. 2019, cbdv.201900413

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПОИСК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2: ИЛЛЮЗИИ И РЕАЛЬНОСТЬ

**В.В. Поройков, Д.С. Дружиловский, П.В. Погодин, Л.А. Столбов,
С.М.Иванов, П.И. Савосина, Н.С. Ионов, Н.Ю. Бизюкова,
А.В. Веселовский, Д.А. Филимонов**

Лаборатория структурно-функционального конструирования лекарств,
ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»,
119121, Россия, Москва, Погодинская улица, д. 10, стр. 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-164

e-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

В настоящее время во всем мире проводятся интенсивные исследования, направленные на поиск фармакологических веществ для терапии COVID-19. Поиск в Google Scholar по запросу «COVID-19 AND (in silico OR virtual) AND screening» дает свыше 52 тысяч из более 3 миллионов документов, ассоциированных с COVID-19. Для анализа литературы с целью извлечения полезной информации широко применяются методы текстомики [1]. Поиск новых антикоронавирусных соединений проводится *in silico* с применением основанных на структуре мишени (молекулярное моделирование) или структуре лигандов методов (QSAR), а также подходов сетевой фармакологии [2]. С целью ускорения введения в медицинскую практику новых антивирусных соединений широко применяется репозиционирование лекарств [3]. Объем виртуальных библиотек химических структур для скрининга превысил 1 миллиард за счет охвата так называемых «синтезируемых соединений» [4]. Для отбора перспективных структур применяют комбинацию оценок по структурному сходству, методов машинного обучения и молекулярного моделирования [2, 4]. Независимое тестирование свободно доступных в сети Интернет вычислительных ресурсов приводит к выводу об ограниченности их возможностей [5]. Тем не менее, применение компьютерных методов позволяет существенно расширить многообразие анализируемого химико-биологического пространства и сократить временные и финансовые издержки, связанные с поиском новых антикоронавирусных соединений. Анализ опубликованных в литературе материалов дает возможность оценить в какой мере достигнутые результаты соответствуют ожиданиям, и сформулировать рекомендации для повышения эффективности ответных действий на возможные биогенные угрозы в будущем.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ (грант № 20-04-60285).

Литература

- [1] N.Yu. Biziukova, O.A. Tarasova, A.V. Rudik, et al., Autom. Doc. Math. Linguist., 2020, 54, 306–315.
- [2] E. Muratov, R. Amaro, C. Andrade, et al., Chem. Soc. Rev. 2021. Accepted for publication.
- [3] P.I. Savosina, D.S. Druzhilovskiy, V.V. Poroikov, Pharm. Chem. J. 2020, 54, 989-996.
- [4] D.S. Druzhilovskiy, L.A. Stolbov, P.I. Savosina, et al., Supercomp. Front. Innov. 2020, 7, 57-76.
- [5] N. Iонов, P. Pogodin, V. Poroikov, Biomedical Chemistry: Research and Methods. 2020, 3, e00140.

ИССЛЕДОВАНИЯ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ МОДУЛЯТОРОВ ИОНОТРОПНЫХ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

**В.А. Палюлин^{1,2}, М.И. Лавров^{1,2}, Е.В. Радченко^{1,2}, А.С. Тараканова¹,
Е.А. Голубева¹, Д.С. Карлов¹, Е.Б. Аверина^{1,2}, К.Н. Седенкова^{1,2},
Д.А. Василенко¹, А.А. Назарова¹, Н.С. Темнякова¹, П.Н. Веремеева¹,
Т.В. Вьюнова³, В.Л. Замойский², В.В. Григорьев^{1,2}**

¹Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, 119991, Россия, г. Москва.

²Институт физиологически активных веществ РАН, 142432, Россия, г. Черноголовка.

³Институт молекулярной генетики РАН, 123182, Россия, г. Москва

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-165

E-mail: vap@qsar.chem.msu.ru

В последние годы большое внимание уделяется созданию новых ней-ропротекторных препаратов, основной мишенью которых служит глутаматер-гическая система – главная возбуждающая медиаторная система мозга мле-копитающих. АМРА-рецепторы, один из подтипов глутаматных рецепторов, участвуют во многих нейрофизиологических процессах, задействованных в системе передачи быстрого синаптического возбуждения, формировании памяти и др. Основой терапевтического потенциала аллостерических моду-ляторов АМРА-рецепторов служит их способность значительно увеличивать синаптическую пластичность и экспрессию нейротрофических факторов, что является основным механизмом регенерации нервной ткани.

В докладе обсуждаются результаты применения системы молекулярно-го функционального скрининга аллостерических модуляторов ионотропных глутаматных рецепторов с использованием как вычислительных подходов (включая длительное моделирование молекулярной динамики), так и ряда экспериментальных методов (электрофизиологические исследования ме-тодом *patch clamp*, анализ радиолигандного связывания с рецепторами, по-веденческие тесты *in vivo* и др.). Показано, что соединения на основе двух скаффолдов – производные 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана и 1,11-диметил-3,6,9-триазатрицикло[7.3.1.1]тетрадекан-4,8,12-триона, хорошо связываю-щиеся с модуляторными сайтами АМРА-рецептора и вызывающие при этом положительный или отрицательный эффект, могут иметь и другие биомишени. Благодаря эффекту синергии такие соединения могут быть использованы для создания качественно новых лекарствен-ных препаратов для лечения ней-родегенеративных расстройств различного генеза.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда
(грант № 17-15-01455).*

ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ПОИСКЕ СИСТЕМНЫХ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

**П.М. Васильев^{1,2}, А.А. Спасов^{2,1}, Д.А. Бабков^{1,2}, Д.В. Мальцев^{2,3},
А.Н. Кочетков¹**

¹Научный центр инновационных лекарственных средств, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 400087, Россия, г. Волгоград, ул. Новороссийская, 39.

²Кафедра фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 400001, Россия, г. Волгоград, ул. Ким, д. 20.

³Лаборатория экспериментальной фармакологии, ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-166

E-mail: pvassiliev@mail.ru

Излагаются результаты использования технологии искусственных перцептронных нейронных сетей для построения классификационных консенсусных ансамблевых мультитаргетных моделей, описывающих зависимости трех различных видов системной фармакологической активности – RAGE-ингибирующей, анксиолитической и предотвращающей гиперцитокинемию, от рассчитанной методом докинга аффинности соединений к релевантным этим активностям белкам-мишеням. Модели включают: 34 ключевых биомишени для RAGE-ингибирующей активности; 14 ключевых биомишеней для анксиолитической активности; 6 ключевых биомишеней для способности снижать гиперцитокинемию. Каждая такая модель состоит из трех ансамблей нейросетей для трех градаций активности (высокая, умеренная, низкая), по семь нейросетей в каждом ансамбле. Прогноз активности соединения выполняется на основе двухуровневого консенсуса. Сначала для каждой градации активности с применением простого консенсуса обобщается спектр семи первичных оценок, полученных при прогнозе с использованием входящих в данный ансамбль нейросетей. При расчете консенсусной оценки второго уровня обобщаются консенсусные оценки первого уровня для трех градаций активности, с одновременной их проверкой на непротиворечивость. Прогностическая точность консенсусных моделей оценивалась на объединенных выборках методом ROC-анализа.

Полученные модели используются для направленного поиска *in silico* новых системных мультитаргетных веществ с высокой активностью: RAGE-ингибиторов для лечения осложнений при сахарном диабете и болезни Альцгеймера; анксиолитиков нетрадиционного действия; соединений, предотвращающих развитие гиперцитокинемии при COVID-19.

Исследования выполнены при финансовой поддержке грантов Минобрнауки России № 075-15-20-777.

COMPUTATIONAL DESIGN OF SYNTHETICALLY FEASIBLE COMPOUNDS

P. Polishchuk

Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry,
Palacky University and University Hospital in Olomouc,
77900, Czech Republic, Olomouc , Hnevotinska 5

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-167

E-mail: pavlo.polishchuk@upol.cz

The chemical universe is extremely large (10^{33} compounds). This makes systematic enumeration of compounds and their virtual screening not very efficient. De novo design proposes a reasonable alternative – compounds are generated on-the-fly in order to fit to the given property constraints. Thus, chemical space is adaptively explored and new uncovered subspaces can be visited. The main issue of computationally generated compounds is their synthetic accessibility.

There are multiple approaches to compound generation were suggested so far but reaction-based approaches were the most successful in terms of synthetic feasibility of generated compounds. However, they limit the search space and are not flexible to be combined with different search strategies. The most traditional implementation is stepwise growing of a molecule using reaction rules and a library of building block until the molecule reaches a desired property value or given maximum complexity.

Fragment-based approaches provide greater flexibility to structural modifications (growing, mutation or linking of molecules) but suffer from difficulties to control synthetic feasibility of generated compounds. We developed and implemented the framework of chemically reasonable mutations (CRem) which makes structural changes taking into account chemical context of fragments.

This results in always chemically valid structures and greatly increases control over synthetic feasibility of generated compounds [1-2]. We will demonstrate advantages of the new approach over traditional reaction-based approaches and approaches using modern generative neural networks. The most frequent use cases will be discussed as well as future perspectives of de novo design and hit/lead optimization based on this methodology.

References

- [1] P. Polishchuk, *Journal of Cheminformatics* 2020, 12, 28.
- [2] P. Polishchuk, *Journal of Chemical Information and Modeling* 2020, 60, 6074-6080.

СТРУКТУРНЫЕ ФАКТОРЫ МОЛЕКУЛ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ИХ СПОСОБНОСТЬ ПРОНИКАТЬ ЧЕРЕЗ РАЗЛИЧНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ

**В.Е. Кузьмин¹, Л.Н. Огниченко¹, А.П. Косинская², П.Г. Полищук³,
М.А. Кулинский¹, А.Г. Артеменко¹, В.Б. Ларионов¹, Н.Я. Головенко¹**

¹Отдел молекулярной структуры и хемоинформатики,
Физ.-хим. Институт им. А.В. Богатского НАН Украины,
65080, Украина, Одесса, Люстдорфская дорога, 86.

²Кафедра мед. химии, Одесский национальный мед. университет,
65000, Украина, Одесса, Валиховский пер., 2.

³Institute of Molecular and Translational Medicine, Palacky University,
77900, Czech Republic, Olomouc, Hněvotínská, 1333/5.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-168

E-mail: theorchem@gmail.com

Физиологические барьеры служат для защиты организма или отдельных его частей от изменений окружающей среды и сохранения необходимого для нормальной жизнедеятельности органов и тканей относительного постоянства состава, физико-химических и биологических, свойств внутренней среды (крови, лимфы, тканевой жидкости). Создание новых лекарственных средств для успешной терапии ряда заболеваний центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, инсульты, опухоли мозга и др.) требует учета их биодоступности (способности достигать системного кровотока при пероральном, ректальном, внутримышечном введении) и возможности проникновения из крови в мозг путем преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Авторы разработали систему 2D-QSAR моделей на основе симплексного представления молекулярной структуры [1] для эффективного прогнозирования различных показателей биодоступности и способности проникновения через ГЭБ органических соединений различных классов – потенциальных лекарственных препаратов. Все QSAR модели были реализованы в виде экспертных систем удобных для внеэкспериментального скрининга.

Проведена интерпретация построенных QSAR моделей. Использован, разработанный ранее [2], универсальный подход для оценки влияния отдельных структурных фрагментов на исследуемые свойства. Осуществлен сравнительный анализ влияния структурных и физико-химических факторов для всех показателей биодоступности и проникновения через ГЭБ, оценен баланс полярных и неполярных эффектов.

Литература

- [1] V. Kuz'min, A. Artemenko, L. Ognichenko, A. Hromov, A. Kosinskaya, S. Stelmakh, Z. Sessions and E. Muratov, Structural Chemistry, 2021, <https://doi.org/10.1007/s11224-021-01793-z>.
- [2] P. Polishchuk, O. Tinkov, T. Khristova, L. Ognichenko, A. Kosinskaya, A. Varnek and V. Kuz'min, Journal of Chemical Information and Modeling, 2016, 56, 1455-1469.

ПОИСК ГЕНОВ-МИШЕНЕЙ С ПОМОЩЬЮ РЕКОНСТРУКЦИИ ГЕННЫХ СЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Ю.Л. Орлов¹, Э.Р. Галиева², А.И. Дергилев², Н.Г. Орлова³

¹Институт цифровой медицины, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, Большая Пироговская, 2-4.

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

³Финансовый университет при Правительстве РФ,
125993, Россия, Москва, Ленинградский просп., 49.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-169

E-mail: orlov@d-health.institute

Реконструкция регуляторных генных сетей на основе данных об экспрессии генов, белок-белковых взаимодействиях, функциональной аннотации с помощью методов биоинформатики позволяет строить модели заболеваний, что важно для определения эффективности диагностики и терапии, возможности направленного лекарственного воздействия на гены-мишени. Активный исследовательский интерес к изучению болезни Паркинсона связан с медицинской и экономической значимостью проблемы [1]. Для поиска новых мишеней терапии необходим анализ генной сети (белок-белковых взаимодействий) для исследуемого заболевания, определение кластеров в сети, выявление ключевых генов, обладающих наибольшим числом контактов.

С помощью онлайн-инструментов биоинформатики [2] OMIM, PANTHER, g:Profiler, GeneMANIA и STRING-DB мы проанализировали актуальный на данный момент массив данных, связанных с болезнью Паркинсона, рассчитали категории генных онтологий для большого списка генов, визуализировали их и построили генные сети, содержащие выявленные ключевые объекты и их взаимосвязи. Среди узловых генов сети найдены SNCA, CASP3, GFRA1, HTT, PARK7, что подтверждается актуальными ассоциаций генов-кандидатов. Генетические варианты в LRRK2 связаны с большинством всех известных наследуемых проявлений болезни Паркинсона.

На примере данного заболевания отработана методика реконструкции генных сетей для комплексных заболеваний. Анализ генов, связанных с болезнью Паркинсона, определение их положения в генной сети (связанности) позволяет оценить их перспективность в качестве генов-мишеней для лекарственных воздействий.

Литература

- [1] D.G. Hernandez, X. Reed, and A.B. Singleton, J. Neurochem., 2016, 139(Suppl 1), 59–74, DOI: 10.1111/jnc.13593.
- [2] J.S. Amberger, C.A. Bocchini, A.F. Scott, A. Hamosh, Nucleic Acids Res., 2019, 47(D1), 1038-1043, DOI:10.1093/nar/gky1151.

ДИЗАЙН СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ФЕРМЕНТОВ НА ОСНОВЕ БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СУПЕРСЕМЕЙСТВ И КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

В.К. Швядас^{1,2}, Д.А. Суплатов³, Д.К. Нилов^{1,3}, Е.М. Кирилин^{1,3}

¹Научно-исследовательский вычислительный центр, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 4.

²Факультет биоинженерии и биоинформатики, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 73.

³Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-170

E-mail: vyatas@belozersky.msu.ru

До недавнего времени дизайн препаратов для подавления активности ферментов был основан на поиске конкурентных ингибиторов, предотвращающих связывание фермента с субстратами и кофакторами. В то же время наряду с активными центрами ферменты содержат множественные участки связывания, роль которых неизвестна [1]. Мы предлагаем использовать комплексный подход на основе биоинформатического анализа суперсемейств ферментов и молекулярного моделирования для идентификации новых регуляторных центров и выявления особенностей структурной организации активных центров, чтобы проводить поиск лигандов, способных оказывать селективное влияние на функциональные свойства выбранных мишеней. Разработана платформа веб-серверов (см. <https://biokinnet.belozersky.msu.ru/mustguseal>), серверы Mustguseal [2], Zebra2 и 3D [3,4], pocketZebra [5], vsFilt [6], visualCMAT [7], представляющая возможность применения биоинформатических методов для изучения структурного и функционального разнообразия ферментов, поиска и классификации центров связывания лигандов. Разрабатываемый подход представляет общую методологию поиска модуляторов белков и ферментов – прототипов новых лекарственных препаратов. С его использованием обнаружены селективные ингибиторы ферментов *Mycobacterium tuberculosis* (транскетолазы, L,D-транспептидазы, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы), способные подавлять рост патогена, селективные ингибиторы ферментов семейств поли(ADP-рибозо)-полимераз и металлопротеаз [8-10].

Исследования поддержаны Российским научным фондом (грант 21-71-30003).

Литература

1. Д. Суплатов, В. Швядас, Acta Naturae 2015, 7, 39-52.
2. D. Suplatov, K. Kopylov, N. Popova, V. Voevodin, V. Švedas, Bioinformatics 2018, 34, 1583-1585.
3. D. Suplatov, Y. Sharapova, E. Geraseva, V. Švedas, Nucl. Acids Res. 2020, 48, W65–W71.
4. D. Timonina, Y. Sharapova, V. Švedas, D. Suplatov, Comput. Struct. Biotechnol. J. 2021, 19, 1302-1311.
5. D. Suplatov, E. Kirilin, M. Arbatsky, V. Takhaveev, V. Švedas, Nucl. Acids Res. 2014, 42, W344-W349.
6. I. Gushchina, A. Polenova, D. Suplatov, V. Švedas, D. Nilov, J. Chem. Inform. Model. 2020, 60, 3692-3696.
7. D. Suplatov, Y. Sharapova, D. Timonina et al., J. Bioinform. Comput. Biol. 2018, 16, 1840005.
8. Д.К.Нилов, И.В. Гущина, Т.А. Щербакowa, С.М. Балдин, В.К. Швядас, Патент RU 2703465, 2019.
9. Д.А. Суплатов, Е.В. Шмальгаузен, В.И. Муронец, В.К. Швядас, Патент RU 2 661 151, 2018.
10. Manasaryan, D. Suplatov, S. Pushkarev, V. Drobot et al., Cancers, 2021, 13, 1201-1201.

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ АЛЬФА-ЭФФЕКТ И КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Е.Н. Офицеров

Кафедра химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ
им. Д.И. Менделеева, Россия, г. Москва, Миусская пл., д. 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-171

E-mail: ofitser@mail.ru

Соединения, имеющие амбидентные системы Э-Э (Э = O, N, P, S и другие) с НЭП, отличаются по своей реакционной способности и биологической активности при внешне схожем скелете. Известно увеличение нуклеофильности и скоростей реакций при переходе от алкоксаниона AlkO^- к аниону AlkO-O^- , хотя, исходя из представлений химии, изменения должны протекать в противоположном направлении. Это явление получило название альфа- или α -эффекта, который по своей природе является динамическим, т.е. его развитие происходит при движении комплекса реагентов по координате реакции. Однако, существуют соединения, имеющие те же атомы, но отличающиеся уникальной устойчивостью в реакциях, сопровождаемых гетеролизом связей. Можно привести в качестве примера молекулу артемизина с фрагментом O-O. Такие соединения обладают противоположным эффектом (отрицательный альфа-эффект или $-\alpha$ -эффект [1]), имеющим в отличие от положительного эффекта другую природу, а именно, статическую, что и проявляется в исходном соединении. Другой пример – липовая кислота, с одной стороны, и диалкил-дисульфиды – с другой. Тот же эффект характерен и для растительных антимикробных цистеинбогатых протеинов с четным числом остатков цистеина, которые образуют S-S связи, обеспечивая конформационную стабильность молекул и уникальные химические и биологические свойства.

Подобные примеры есть и в химии фосфора. Так, различия в спектрах четырех- и пятичленных полифосфинов и их поведение можно объяснить наличием $-\alpha$ -эффекта: для тетрафосфинов – альтернирующее чередование *транс*-расположения заместителей и НЭП P, для пентафосфина – как минимум, две НЭП всегда находятся в заслоненном положении. Именно это заслоненное положение и вносит изменения в поведение и различные свойства. Оба приведенных эффекта относят к типу стереоэлектронных взаимодействий, которые практически не учитываются при компьютерном дизайне новых лекарственных средств и построении зависимостей «структура-свойство» типа QASR. В докладе обсуждаются проблемы дескрипторов, отражающих стереоэлектронную составляющую.

Литература

- [1] Е.Офицеров и др. О природе и роли отрицательного альфа-эффекта в химии, биохимии и токсикологии, Межд. симп. «Биохимия – основа наук о жизни», Казань, 2013, Сб. трудов симпозиума, С. 110-112.

QUANTUM-CHEMICAL QUASI-DOCKING

V. Sulimov^{1,2}, D. Kutov^{1,2}, I. Ilin^{1,2}, A. Sulimov^{1,2}

¹Dimonta Ltd., 117186, Russian Federation, Moscow, Nagornaya str., 15, bldg 8.

²Research Computer Center of Lomonosov Moscow State University,
119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 1, bldg 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-172

E-mail: vladimir.sulimov@gmail.com

Molecular dynamics and docking are the most important methods used for the search and design new inhibitors of a given target proteins responsible for disease progressing. Molecular dynamics is considered to be the most accurate method for calculating the free energy of protein-ligand binding. However, before molecular dynamics can be used for accurate calculations, it is necessary to find a number of candidate molecules for the role of inhibitors. Such candidate inhibitors are usually found using docking followed by experimental testing. Docking programs are used for virtual screening of existing or virtual databases of ligands. Docking programs perform positioning of ligands by global optimization of the energy of protein-ligand complex [1]. Docking programs are highly demanded, but their accuracy is generally too low for reliable prediction of ligand inhibitory activity. One of the reasons for this is the use of classical potentials, a force field, to calculate the energy of intermolecular interactions. To increase the docking accuracy, a quasi-docking procedure was proposed [2], which reveals a broad spectrum of low energy minima of a protein-ligand complex and searches for a global energy minimum by a semiempirical quantum-chemical method. In this procedure a broad spectrum of low energy minima is found using a force field. A set of 25 carefully selected protein-ligand complexes is used to compare quasi-docking accuracy of two semiempirical quantum-chemical methods, PM7 and PM6-D3H4X. These are advanced semiempirical methods that describe well both dispersion interactions and the formation of hydrogen and halogen bonds, which play an important role in the interaction of ligands with proteins. The quantum-chemical calculations are made using the MOPAC program, and influence of solvent is taken into account by the COSMO implicit solvent model. The spectra of low energy minima of protein-ligand complexes are found using the FLM supercomputer generalized docking program [3]. It is shown that PM7 method demonstrates better docking positioning accuracy and better correlation calculated and measured value of protein-ligand binding enthalpy.

*The work was financially supported by the Russian Science Foundation,
Agreement no 21-71-20031.*

References

- [1] V. Sulimov, D. Kutov, A. Taschilova, I. Ilin, E. Tyrtysnikov and A. Sulimov, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2021, 21(6), 507–546.
- [2] V. Sulimov, D. Kutov and A. Sulimov, *Current Medicinal Chemistry*, 2019, 26(42), 7555–7580.
- [3] A. Sulimov, D. Kutov, I. Ilin and V. Sulimov. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2019, 65(2), 80–85.

CHEMOINFORMATICS MEETS SYNTHETIC MEDICINAL CHEMISTRY

T. Madzhidov¹, A. Fatykhova¹, V. Afonina¹, A. Sizov¹, R. Nugmanov¹, A. Varnek²

¹Chemoinformatics and Molecular Modelling Laboratory, A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University, 420008, Russia, Kazan, Kremlyovskaya Str., 18.

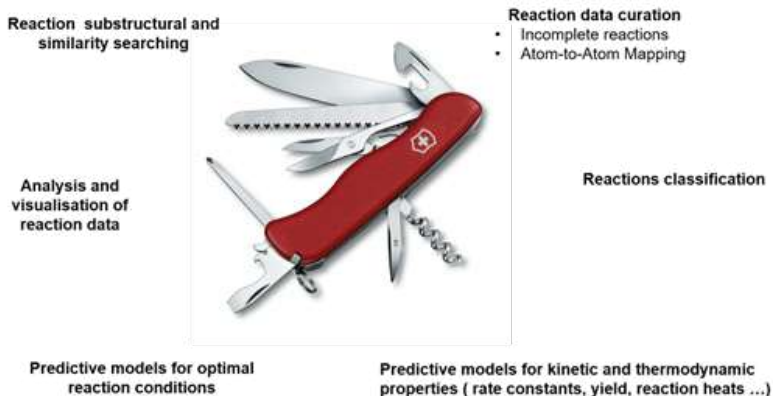
²Laboratoire d'Infochimie, UMR7140 CNRS, Université de Strasbourg, 67000, France, Strasbourg, rue Blaise Pascal, 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-173

E-mail: timur.madzhidov@kpfu.ru

At present, great amount of chemical information is accumulated in synthetic organic chemistry. They can be utilized for creation of computational tools assisting in synthesis planning, analysis and search of relevant information about chemical reactions. Practical utility and accuracy of such tools depends on two factors: data quality and effectiveness of underlying data mining approaches. The goal of presentation is to share experience and advancements achieved in our research group in development of computational tools relevant for synthetic medicinal chemistry.

The core of our technology is approach of Condensed Graph of Reaction (CGR) that fully encodes information about reaction transformation, can be used to depict reaction centers, and to represent reactions with the set of descriptors. We will show its application in reaction data curation, visualization, modeling reaction properties and conditions, visualization and analysis. Also, we show how combination of CGR can be used for discovery of novel chemical reactions. In the end, we'll show how computer-aided synthesis design can be combined with drug design to generate set of active compounds together with their synthesis strategy.



PLANNING OF CHEMICAL SYNTHESIS BASED ON MONTE-CARLO TREE SEARCH

A. Fatykhova¹, T. Madzhidov¹, R. Nugmanov¹ and A. Varnek²

¹Department of organic and medicinal chemistry, Kazan Federal University,
420000, Russia, Kazan, Kremlyovskaya, 18.

²Laboratory of chemoinformatics, University of Strasbourg,
67000, France, rue Blaise Pascal, 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-174

E-mail: adafatyhova@kpfu.ru

Currently, the planning of the chemical synthesis of any compound, in particular, medicinal compounds, is an extremely important task. Modern methods of drug development, such as virtual screening, docking, de novo design, allow the generation of many molecules with the necessary biological activity and other properties. One of the problems is that some of the promising molecules cannot move to the next stage of development due to the problem of their synthesis. In this work, we present an approach to planning forward chemical synthesis (from reagents to products) based on the Monte Carlo tree search method. In contrast to the traditional retrosynthetic approach, the forward synthesis method makes it possible to predict the path of synthesis not only of the target molecule, but also of molecules similar to the target one. This is due to the fact that gradually approaching the target molecule, at each stage, the algorithm predicts many compounds that could potentially have similar properties.

The developed tool consists of several main blocks: a database of molecules and reaction rules, modules for virtual reactions generation, and heuristic algorithms for fast search based on similarity metrics. The developed approach uses commercially available chemical compounds as initial reagents and rules of reaction transformations to generate new products. Generation of reactions proceed using the Virtual Reactor [1], which allows the generation of chemically correct structures. Monte Carlo tree search methods allow you to effectively navigate the vast space of chemical compounds, finding the best solutions in the optimal time.

Acknowledgements. This work was supported by the Russian Science Foundation (19-73-10137).

References

- [1] Nugmanov, R. et al. J. Chem. Inf. Model. 2019 59 (6), 2516-2521. doi: 10.1021/acs.jcim.9b00102.

DOES MOLECULAR MODELING EXPLAIN THE ORIGIN OF THE MICROTUBULE-CURLING EFFECT IN CANCER CELLS INDUCED BY SOME PODOPHYLLOTOXIN ESTERS?

N. Zefirov^{1,2}, A. Glaßl³, A. Borovyk¹, E. Radchenko^{1,2}, E. Milaeva^{1,2},
S. Kuznetsov³ and O. Zefirova^{1,2}

¹Department of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University,
119992, Russia, Moscow, Leninskie gory, 1/3.

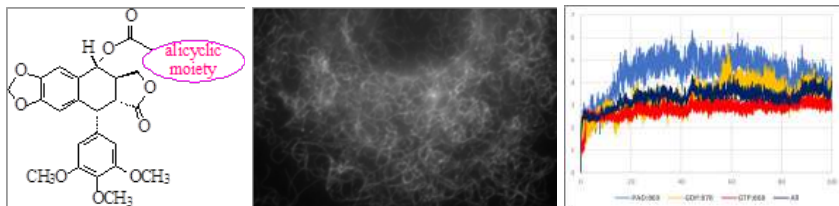
²Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences,
142432, Russia, Chernogolovka, Severny pr., 1.

³Institute of Biological Sciences, University of Rostock,
D-18059, Rostock, Germany, Albert-Einstein-Str., 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-175

E-mail: kolaz92@gmail.com

Natural lignan podophyllotoxin (PF, **1**) possesses pronounced anticancer activity due to its ability to inhibit polymerization of α,β -tubulin to microtubules (MTs) leading to a disruption of cell division. PF is not applied in chemotherapy because of its high general toxicity, so numerous its analogues were synthesized in a search of more safe drugs. The majority of these analogues were obtained by modification at C^4 of PF structure. In the course of these works several bridged esters were obtained and tested on cancer cell lines [1–4]. Some of these esters altered the dynamics of microtubule cytoskeleton in unusual manner by stimulating the formation of involuted structures defined as «curled MTs» (see the picture). As though active podophylloxin derivatives generally cause the MTs depolymerization only, we performed computer molecular docking and molecular dynamics study of expanded series of complexes C^4 -PF esters – tubulin with the aim to explain the origin of MTs curling effect.



The study allowed proposing two different hypotheses explaining the MTs «curling» action and its relation to cytotoxicity to cancer cells.

The work was partially supported by Russian Science Foundation (project 19-13-00084).

References

- [1] N. A. Zefirov, A. Kruth, B. Wobith et al, Mendeleev Commun., 2018, 28, 47.
- [2] N. A. Zefirov, Yu. A. Evteeva, B. Wobith, S. A. Kuznetsov, O. N. Zefirova, Struct. Chem., 2019, 30, 465.
- [3] J. L. López-Pérez, E. del Olmo, B. de Pascual-Teresa et al, Bioorg. Med. Chem., 2004, 14, 1283.
- [4] N. A. Zefirov, E. A. Lavrushkina et al, Biomedicinskaia Chimia (in Russ.), 2019, 65, 86.

DERIVATION OF STRUCTURAL FEATURES THAT AFFECT DRUG METABOLISM BY CYP2C9

N. Amangeldiuly¹, D.S. Karlov², N. Strushkevich¹ and M.V. Fedorov¹

¹Center for Computational and Data-Intensive Science and Engineering, Skolkovo Institute of Science and Technology, 121205, Russia, Moscow, Bolshoy Boulevard, 30.

²School of Pharmacy, Queen's University Belfast, BT9 7BL, United Kingdom, Belfast, Lisburn, 97.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-176

E-mail: nurlybek.amangeldiuly@skoltech.ru

Understanding the cytochrome metabolism-affecting structural features of ligands is an important and challenging task in drug discovery as it can help develop safe and effective therapeutic agents [1]. In this work, we report virtual ligand screening of a large dataset of 4.2 millions of available compounds from Enamine and Chemrар companies. As target structures for parallel docking we obtained five crystal structures from Protein Data Bank (PDB) of different conformations (4N2Z, 5A5I, 5W0C, 5XXI, 6VLT) chosen by the difference in root mean square deviation from alignments (Figure 1). We ran high-throughput (HTVS) and standard (SP) precision mode docking setups in Schrodinger 2018 software, consequently decreasing the dataset to highly scored 5000 compounds. We clustered the docked ligands by their structural features by applying UPGMA algorithm to distance matrices of molecular fingerprint vectors. We filtered out few representative compounds from each cluster to run activity assays. In the course of this work we are planning to filter out and to study experimentally the binding of the ligands by their distance to the heme and azole-containing compounds from the database.

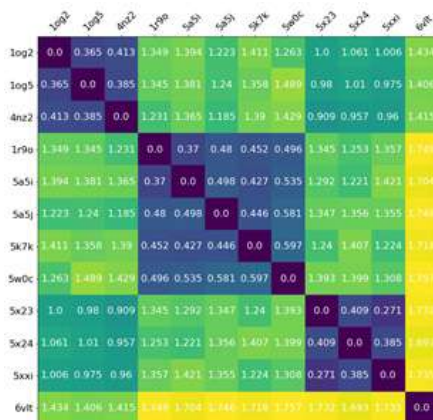


Fig. 1. Structural comparison of available crystal structures of CYP2C9 in PDB.

References

[1] S.C. Gay, A.G. Roberts, and J.R. Halpert, Future Med Chem. 2010, 2(9): 1451-1468

CORRELATION ANALYSIS BASED ON QUANTUM CHEMICAL PARAMETERS IN THE STUDY OF VDAC REGULATORS CONTAINING 4-HYDROXY-3,5-DI-TERT-BUTYL PHENYL GROUP

D.I. Pozdnyakov, M.V. Chernikov, A.V. Mamleev

Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical
and Pharmaceutical Institute-branch of Volgograd state medical university,
357532, Russia, Stavropol Territory, Pyatigorsk, Kalinina ave., 11.

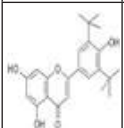
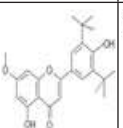
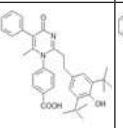
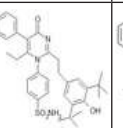
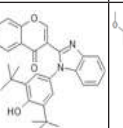
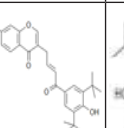
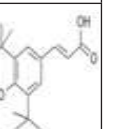
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-177

E-mail: Pozdniackow.dmitry@yandex.ru

In cerebral ischemia, VDAC channels regulate the formation of the mitochondrial transitional permeability pore and, accordingly, the processes of cellular bioenergetics and apoptosis, which makes them a promising pharmacotherapeutic target [1]. This study focused on the study of the VDAC-regulatory potential of compounds having a 4-hydroxy-3,5-di-tert-butyl phenyl group in their structure and assessing the dependence of the level of pharmacological activity of these compounds on the quantum-chemical and stereometric parameters of molecules. A total of 7 compounds were analyzed.

Table 1

Structure of test-substances

MitoFL1	MitoFL2	MitoPYR1	MitoPYR2	Mito FC1	Mito FC2	ATACL
						

As a pathology model, a model of permanent focal cerebral ischemia in Wistar rats was chosen as reflecting the spectrum of negative changes in cell mitochondria mediated by impaired VDAC activity [2]. The test substances were administered at a dose of 50 mg / kg *per os* after simulating cerebral ischemia for 3 days, after which changes in the activity of VDAC channels were determined in the brain tissues. As a result, it was found that the use of all studied compounds contributed to a decrease in the activity of VDAC channels, and the level of pharmacological activity of the evaluated substances depended to a greater extent on the length of the molecule ($r = 0.97509$); molecular area ($r = 0.89957$) and molecule volume ($r = 0.85641$) and practically did not depend on the heat of formation ($r = 0.07892$), dipole moment ($r = 0.03498$) and normal gradient ($r = 0.03626$).

References

- [1] Fang D, Maldonado EN. VDAC Adv Cancer Res. 2018; 138: 41-69.
- [2] Liu HT, Tashmukhamedov BA, Inoue H, Okada Y, Sabirov RZ. Gliia. 2006; 54 (5): 343-57.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПОИСК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ С АНТИ-ВИЧ ЭФФЕКТОМ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ПРОФИЛЕЙ ТРАНСКРИПЦИИ В Т ЛИМФОЦИТАХ

С.М. Иванов, О.А. Тарасова, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков

Лаборатория структурно-функционального конструирования лекарств,
ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»,
119121, Россия, Москва, Погодинская улица, д. 10, стр. 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-178

E-mail: smivanov7@gmail.com

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является одной из важнейших причин смертности в России и мире. Современные подходы к терапии ВИЧ-инфекции снижают вирусную нагрузку, но не позволяют достигнуть полной элиминации вируса. Одним из направлений поиска новых способов терапии ВИЧ-инфекции является анализ взаимодействия ВИЧ с организмом человека. Известно, что степень контроля над вирусом и скорость прогрессии заболевания различаются у разных пациентов, что, помимо прочего, может быть связано с разным функциональным состоянием CD4+ и CD8+ Т лимфоцитов [1, 2].

Целью данной работы являлась разработка подхода, включающего: (1) анализ профилей транскрипции в CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитах у пациентов с разной скоростью прогрессии ВИЧ-инфекции, принимающих и не принимающих антиретровирусные препараты; (2) поиск мастер-регуляторов (белков, которые могут активировать другие звенья сети молекулярных взаимодействий и опосредовать наблюдаемые изменения транскрипции генов по отношению к норме); (3) идентификация лекарственных соединений, потенциально способных действовать на выявленные мастер-регуляторы, на основе поиска в свободно-доступных базах данных и прогноза воздействия на мастер-регуляторы при помощи анализа «структура-активность». В результате мы идентифицировали новые потенциальные белки-мишени человека для терапии ВИЧ-инфекции, включая рецепторы интерлейкинов-2 и 4, интерферона гамма, хемокиновые рецепторы C-X-C 2 и 4. Для идентифицированных мишеней выявлены лекарства – «кандидаты» для терапии ВИЧ-инфекции, включая миноциклин и глицирризиновую кислоту.

*Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда,
грант № 19 75 10097.*

Литература

- [1] E. Gonzalo-Gil, U. Ikediobi, and R.E. Sutton. *Yale J Biol Med.* 2017, 90, 245-259.
- [2] S. Ivanov, D. Filimonov, and O. Tarasova. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021, 19, 2447-2459.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БЕЛКОВ-МИШЕНЕЙ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ОСНОВЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ТЕКСТОВ

Н.Ю. Бизюкова, О.А. Тарасова, В.В. Поройков

Лаборатория структурно-функционального конструирования лекарств, отдел
биоинформатики, ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича»,
119121, Россия, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 7.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-179

E-mail: nad.smol@gmail.com

Целью данной работы является извлечение наименований белков и генов организма, которые потенциально ассоциированы с различной скоростью прогрессии ВИЧ-инфекции, из текстов научных публикаций.

Для этого нами был разработан алгоритм распознавания наименований белков и генов в текстах научных публикаций с использованием скриптов (Python 3.7) и метода машинного обучения «условные случайные поля» (CRF). При пятикратной кросс-валидации на выборке объемом 2500 рефератов, были получены значения точности precision, recall и F1-score, равные 0,87, 0,81 и 0,84, соответственно.

Извлечение наименований белков и генов, потенциально ассоциированных с различной скоростью прогрессии ВИЧ-инфекции, проводилось из текстов рефератов, релевантных исследованиям об элитных контроллерах и типичных прогрессорах. Отбор публикаций проводился на основе алгоритма, реализованного на языке Python. Классификация рефератов по принадлежности к тематике элитных контроллеров и типичных прогрессоров проводилась с использованием машинного обучения с применением выборки текстов, отобранных вручную.

Из выборок текстов по элитным контроллерам и типичным прогрессорам были извлечены все наименования белков и генов с помощью разработанного алгоритма. Фильтрация извлеченных наименований белков и генов с точки зрения принадлежности к организму проводилась с использованием базы знаний UniProt и скрипта Python. Помимо фильтрации, данные из UniProt использовались для установления функции извлеченных белков и генов.

Окончательный список извлеченных уникальных наименований белков и генов, которые могут быть связаны с более медленной скоростью развития ВИЧ-инфекции состоял из 403 наименований. Белки и гены были верифицированы в литературе, и определена их функциональная значимость для более медленной прогрессии ВИЧ-инфекции у элитных контроллеров.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 19-75-10097.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ОЦЕНКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЭФФЕКТОВ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

В.С. Сухачёв, С.М. Иванов, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков

Лаборатория структурно-функционального конструирования лекарств,
ФГБНУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича,
119121, Россия, г. Москва, Погодинская ул., д. 10, стр. 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-180

E-mail: withstanding@yandex.ru

Совместное применение лекарственных средств часто приводит к межлекарственным взаимодействиям, которые могут сопровождаться различными неблагоприятными эффектами, представляющими угрозу для жизни и здоровья пациентов. Неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему является одним из наиболее значимых эффектов межлекарственных взаимодействий. Клиническая оценка неблагоприятных эффектов взаимодействий между всеми используемыми в терапевтической практике парами лекарств не представляется возможной.

Цель данной работы заключалась в построении моделей для прогнозирования неблагоприятных эффектов взаимодействий пар лекарств на сердечно-сосудистую систему с применением анализа «структура-активность».

Данные о неблагоприятных эффектах взаимодействий 1300000 уникальных пар лекарств были получены из базы данных DrugBank¹. Для описания пары структур лекарств были использованы PoSMNA дескрипторы². Модели были построены при помощи модифицированного наивного байесовского классификатора, реализованного в программе PASS^{3,4}. Средняя точность прогноза сердечно-сосудистых эффектов, вычисленная на основе скользящего контроля с исключением по одному, превысила 80%. Точность прогноза составила 72% для аритмии, 90% для брадикардии, 74% для удлинения интервала QT на ЭКГ, 86% для тахикардии, 87% для гипертензии и 72% для гипотензии.

Полученные результаты позволяют прийти к заключению о применимости методов анализа «структура-активность» для прогнозирования неблагоприятных эффектов межлекарственных взаимодействий.

*Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда
(проект № 17-75-20250).*

Литература

[1] <https://go.drugbank.com>

[2] A. Dmitriev et. al, Pharmaceutics. 2021, 13(4), 538

[3] D. Filimonov et al., Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2014, 50(3), 444-457

[4] <http://www.way2drug.com/PASSOnline>

ПОЛНОСВЯЗНАЯ НЕЙРОННАЯ РЕГРЕССИОННАЯ СЕТЬ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ, РЕГУЛИРУЮЩИХ СНИЖЕНИЕ LPS-ИНТОКСИКАЦИИ

**М.А. Перфильев¹, П.М. Васильев^{2,1}, Д.А. Бабков^{2,1}, А.Н. Кочетков²,
А.Р. Королева¹, А.В. Голубева¹**

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 400001, Россия, г. Волгоград, ул. Ким, д. 20.

²Научный центр инновационных лекарственных средств, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 400087, Россия, г. Волгоград, ул. Новороссийская, 39.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-181

E-mail: maxim.firu@yandex.com

Построение полносвязной нейронной регрессионной сети ингибиторов киназ с асимметричной матрицей связности и оценка ее применимости для прогноза химических соединений на способность снижать LPS-интоксикацию.

Обучающая выборка для построения сети была получена по данным докинга 5328 известных соединений с высокой ингибирующей активностью в специфические сайты сигнальных киназ BTK, IRAK1, JAK1, JAK3 и TYK2, влияющих на уровень LPS-интоксикации. Тестовая выборка была сформирована по данным докинга в эти же киназы 12887 известных соединений, испытанных на способность снижать LPS-интоксикацию. Оптимизацию 3D-моделей лигандов выполняли методами молекулярной механики и квантовой химии в программах Marvin 20.19 и MOPAC2016. Валидные 3D-модели киназ были найдены в базах данных UniProtKB и PDB, коды 4OTF, 6BFN, 6HZU, 7C3N и 3NZO для BTK, IRAK1, JAK1, JAK3 и TYK2, соответственно. Ансамблевый докинг в сайты связывания выполняли в программе AutoDock Vina 1.1.2. В качестве метрик связности использовали полученные в программе Weka 3.8.4 коэффициенты нейросетевой регрессии. Рассчитаны значения суммативного и мультипликативного функционалов сети, определены адаптивные границы классификации для выраженной LPS-ингибирующей активности.

Границы классификации выраженной LPS-ингибирующей активности равны 32.20 и 42.70 для суммативного и мультипликативного функционалов, соответственно. Общая точность прогноза на тестовой выборке составила 61.1%.

Построена полносвязная нейронная регрессионная сеть ингибиторов киназ, влияющих на уровень LPS-интоксикации, оценена ее прогностическая способность. Модель используется для поиска новых соединений с LPS-ингибирующим действием, потенциальных лекарственных веществ, предотвращающих развитие цитокинового шторма при осложнениях COVID-инфекции.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (грант № 075-15-20-777).

МУЛЬТИДЕСКРИПТОРНОЕ НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЫК2-ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

А.Р. Королева¹, П.М. Васильев^{1,2}, Д.А. Бабков^{1,2}, А.Н. Кочетков²

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, 400001, Россия, г. Волгоград, ул. Ким, д. 20.

²Научный центр инновационных лекарственных средств, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава
России, 400087, Россия, г. Волгоград, ул. Новороссийская, 39.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-182

E-mail: korolyova1698@mail.ru

Целью исследования явилось построение на основе технологии многослойных перцептронных нейронных сетей модели зависимости уровня ТЫК2-ингибирующей активности химических соединений от их множественного описания структурными дескрипторами.

Создана верифицированная база данных структур и активности 2156 известных ингибиторов нерецепторной тирозин-протеинкиназы 2 (ТЫК2). Градации уровней активности определяли путем объединения сходных методик и последующей кластеризации. С применением системы IT Microcosm v7.3 для этих соединений было получено описание их структуры в виде множества дескрипторов первого ранга языка QL. С использованием технологии искусственных нейронных сетей прямого распространения с архитектурой многослойного перцептрона рассчитаны зависимости для прогноза высокого и выраженного уровней ТЫК2-ингибирующей активности. Обучение проводили в программе Statistica в стандартном режиме. Для каждого уровня активности было построено по 200 нейронных сетей, среди которых, по оценкам точности прогноза на объединенной выборке и данным ROC-анализа, выбрана наилучшая сеть.

Найдены оптимальные нейросетевые модели со следующими характеристиками прогностической способности: общая точность $F_0=90,7\%$, чувствительность $F_{\alpha}=85,3\%$, специфичность $F_{\beta}=93,5\%$, площадь под кривой $AUC_{ROC} = 95,2\%$; $F_0=9,6\%$, $F_{\alpha}=93,9\%$, $F_{\beta}=90,7\%$, $AUC_{ROC}=96,5\%$ – для высокого и выраженного уровней ТЫК2-ингибирующей активности соответственно.

На основе технологии многослойных перцептронных нейронных сетей построены модели зависимости уровня ТЫК2-ингибирующей активности химических соединений от их множественного описания структурными дескрипторами. Модели используются для поиска новых соединений, предотвращающих развитие цитокинового шторма при COVID-19.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Минобрнауки РФ
№ 075-15-20-777.*

НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ IRAK1-ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ИХ СТРУКТУРНЫХ И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИХ ДЕСКРИПТОРОВ

А.В. Голубева¹, П.М. Васильев^{2,1}, Д.А. Бабков^{2,1}, А.Н. Кочетков²

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России, 400001, Россия, г. Волгоград, ул. Ким, д. 20.

²Научный центр инновационных лекарственных средств, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава
России, 400087, Россия, г. Волгоград, ул. Новороссийская, 39.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-183

E-mail: arina_arina_golubeva@mail.ru

Целью работы явилось построение с помощью технологии искусственных нейронных сетей модели зависимости IRAK1-ингибирующей активности химических соединений от их структурных и квантово-химических параметров.

Создана база данных по структуре и активности 1127 известных ингибиторов IRAK1. Градации уровней активности были определены путем объединения сходных методик и последующей кластеризации. С использованием системы IT Microcosm v7.3 сформировано описание структуры этих соединений дескрипторами 1-го ранга языка QL. С помощью программы MOPAC2016 рассчитаны пять квантово-химических параметров указанных молекул. При построении зависимостей между двумя уровнями IRAK1-ингибирующей активности (высокой и выраженной) и структурно-квантово-химическим описанием соединений использовали технологию искусственных нейронных многослойных перцептронных сетей. Обучение проводили в стандартном режиме программы Statistica 12. Для каждого уровня активности рассчитывали по 200 сетей, с последующим проведением ROC-анализа и тестированием точности на объединенной выборке.

Найдены оптимальные по точности нейронные сети со следующими характеристиками прогностической способности: ROC=93,4%, $F_0=95,4\%$, $F_a=85,6\%$, $F_n=97,3\%$; ROC=92,7%, $F_0=91,7\%$, $F_a=91,3\%$, $F_n=91,9\%$ – для уровней IRAK1-ингибирующей активности «высокая» и «выраженная», соответственно. Использование при обучении совместно структурных и квантово-химических дескрипторов позволило существенно повысить точность прогноза IRAK1-ингибирующей активности.

Построены высокоточные нейросетевые зависимости IRAK1-ингибирующей активности химических соединений от их структурных и квантово-химических дескрипторов. Полученные модели используются в направленном поиске лекарственных веществ, блокирующих развитие цитокинового шторма при осложнении COVID-инфекции.

*Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Минобрнауки РФ
№ 075-15-20-777.*

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

СЮРПРИЗЫ ОТ АНТИТЕЛ ИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ НАБОРОВ: ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ С ПОМОЩЬЮ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОЛИГОСАХАРИДОВ

Н.Э. Нифантьев, В.Б. Крылов

Лаборатория химии гликоконъюгатов, Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Москва, Ленинский проспект 47.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-185

E-mail: nen@ioc.ac.ru

Значительное распространение грибковых заболеваний становится всё более и более серьезной мировой проблемой. Смертность от грибковых инфекций в мире сопоставима со смертностью от туберкулеза и сегодня составляет несколько миллионов случаев в год. Ввиду высокой летальности и отсутствия специфических клинических проявлений, важнейшим условием успешного лечения микозов является их ранняя диагностика. Однако представленные сегодня на рынке наборы для иммуноферментного анализа (ИФА используются наиболее широко для диагностики грибковых инфекций) имеют недостаточную специфичность. Их ключевыми компонентами являются моноклональные антитела, информация об эпитопной специфичности которых является основой для понимания природы ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а также необходима для совершенствования существующих сегодня диагностикумов.

В большей части грибковых диагностикумов мишенью являются полисахаридные маркеры. Благодаря разработанным эффективным методам стереоспецифичного синтеза антигенных олигосахаридов в нашей лаборатории создана тематическая библиотека лигандов, отвечающих иммунодетерминантным фрагментам полисахаридов клеточной стенки патогенных грибов [1]. Данные соединения и конъюгаты на их основе являются мощным инструментом для генерации, отбора и анализа моноклональных антител. Применение полученных соединений позволило пересмотреть углеводную специфичность у ряда моноклональных антител [2, 3], используемых в известных сегодня диагностикумах, а также получить новые антитела, распознающие маркерные эпитопы [4, 5]. Это, в свою очередь, создало основу для разработки диагностических средств нового уровня. В докладе рассматриваются новые результаты работ в обозначенных направлениях.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 19-73-30017.

Литература

- [1] V.B. Krylov, N.E. Nifantiev, Curr. Top. Microbiol. Immunol., 425 (2020) 1-16.
- [2] V. B. Krylov, A. S. Solovov, D. A. Argunov, J.-P. Latgé, N. E. Nifantiev, Heliyon, 2019, 5, e01173.
- [3] V. B. Krylov, A. S. Solovov, I. A. Puchkin, D. V. Yashunsky, A. V. Antonets, O. Y. Kutsevalova, N. E. Nifantiev, J. Fungi, 2021, 7, 504.
- [4] A. L. Matveev, V. B. Krylov, L. A. Emelyanova, A. S. Solovov, Y. A. Khlusevich, I. K. Baykov, T. Fontaine, J.-P. Latgé, N. V. Tikunova, N. E. Nifantiev, PloS One, 2018, 13, e0193938.
- [5] A. L. Matveev, V. B. Krylov, Y. A. Khlusevich, I. K. Baykov, D. V. Yashunsky, L. A. Emelyanova, Y. E. Tsvetkov, A. A. Karelin, A. V. Bardashova, S. S. W. Wong, V. Aimaniananda, J.-P. Latgé, N. V. Tikunova, N. E. Nifantiev, PloS One, 2019, 14, e0215535.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ПРИГОДНЫЕ ДИПЕПТИДНЫЕ МИМЕТИКИ НЕЙРОТРОФИНОВ

Т.А. Гудашева¹, С.Б. Середенин²

¹Отдел химии лекарственных средств,

²Отдел фармакогенетики, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,
125315, РФ, Москва, ул. Балтийская, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-186

E-mail: tata-sosnovka@mail.ru;
gudasheva@academpharm.ru

Нейротрофины (НТ) активируют Trk рецепторы, сопряженные с сигнальными каскадами PI3K/AKT, MAPK/ERK и PLC-γ, опосредующими как физиологические эффекты (нейропротекцию, дифференцировку, синаптическую пластичность и нейрогенез), так и побочные действия (гиперальгезию, катастрофическую потерю веса, онкогенез). Фармакологическая регуляция системы НТ целесообразна, поскольку нарушения их метаболизма определяют патогенез многих неврологических и психических заболеваний. Однако, заместительная терапия НТ ограничена их неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами и наличием побочных действий. Поэтому внимание исследователей направлено на создание низкомолекулярных миметиков НТ. НТ представляют собой симметричные гомодимеры, содержащие 3 экспонированные наружу шпилькообразные петли 1, 2, 4. Мы высказали гипотезу, что миметики разных петель НТ имеют разную картину пострецепторного сигналинга. Нами по единому плану были сконструированы миметики отдельных петель NGF и BDNF. При этом сохранялся центральный дипептидный фрагмент бета-изгиба, предшествующий а.о. заменялся на его биоизостер, димеризацию проводили по С-концам. *In vitro* было показано, что полученные миметики NGF активируют TrkA, а BDNF – TrkB. Миметик 4-й петли NGF (ГК-2) и миметик 1-й петли BDNF (ГСБ-214) активировали AKT, а миметик 2-й петли BDNF (ГТС-201) – ERK. Миметики 1-й петли NGF (ГК-6) и 4-й петли BDNF (ГСБ-106) активировали оба пути. Все миметики активировали PLC-γ. Миметики, активирующие все три каскада, по своим эффектам были близки соответствующим нативным НТ. ГК-6 обладал *in vitro* нейропротективной и дифференцировочной активностями, а также снижал порог болевой чувствительности у крыс. Для ГСБ-106 была выявлена антидепрессивная активность, характерная для BDNF. ГК-2, обладая выраженной нейропротективной активностью, но не влияя на дифференцировку и не вызывая гиперальгезию, а ГСБ-214 и ГТС-201 проявляли нейропротективную, но не антидепрессивную активность. Ни один из миметиков не вызывал потерю веса. Таким образом, выявленные на культуре клеток НТ-22 паттерны активации пострецепторных путей полностью соответствовали спектру зарегистрированных фармакологических эффектов.

Работа выполнена при поддержке РФФ (проект № 18-15-00381).

CREATION OF NOVEL CARDIOPROTECTIVE AGENTS ON THE BASIS OF LINKED BIAROMATIC PHARMACOPHORE

G.V. Mokrov

Medicinal chemistry department, Zakusov State Research Institute of Pharmacology,
125315, Russia, Moscow, Baltiyskaya str., 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-187

E-mail: g.mokrov@gmail.com

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in the world. CVDs are especially widespread in Russia, where they occupy 45-60% in the mortality structure. It is actual to create new cardioprotective agents with high efficiency, complex mechanism of action and with modern safety profile.

The concept of creating multitarget cardioprotective agents based on a pharmacophore model, which includes two aromatic nuclei linked by a linear linker is developing in Zakusov Institute of Pharmacology. This model describes a large number of known agents for the treatment of CVD of various classes. Using this model, we have designed and synthesized a group of bis-(alkoxyphenyl)- triazaalkanes. Compounds of this series have shown pronounced cardioprotective properties in in vivo models of arrhythmia and ischemia [1].



Based on the results of structure-activity relationship, compound ALM-802 (Arkadin) was selected for further development, which had the maximum severity of effects in all models of arrhythmia and ischemia at doses of 1–2 mg/kg (iv). When studying the mechanism of action of ALM-802, it was found that it blocks both sodium and potassium current, and also blocks ryanodine (RyR2) receptors. The relatively low acute toxicity (LD50 = 119 mg/kg, mice, i.p.) and the positive pharmacokinetic characteristics of ALM-802 indicate the prospects for the development of this drug as a new cardioprotective agent.

References

[1] G.V. Mokrov, A.M. Likhoshershtov, V.V. Barchukov et al., Pharm. Chem.J. 2019, 53(6), 500-506.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ЗАМЕЩЕННОГО ГЛИПРОЛИНА ГЗК-111, ПРЕДШЕСТВЕННИКА ЦИКЛОПРОЛИЛГЛИЦИНА

К.Н. Колясникова¹, Е.А. Кузнецова¹, Т.А. Гудашева¹, С.Б. Середенин²

¹Отдел химии лекарственных средств,

²Отдел фармакогенетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,
125315, РФ, Москва, ул. Балтийская, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-188

E-mail: kszolotova@mail.ru

Цикло-пролилглицин (ЦПГ), ранее сконструированный в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова как дипептидный топологический аналог классического ноотропа пирацетама, был обнаружен нами в мозге крыс в качестве физиологического соединения [1]. Открытие ЦПГ было подтверждено зарубежными исследователями, которые показали, что его эндогенным предшественником является *N*-концевой трипептид H-Gly-Pro-Glu-OH инсулиноподобного фактора роста 1 [2]. Для ЦПГ в экспериментах *in vivo* были выявлены ноотропный, анксиолитический, антигипоксический, нейропротекторный, антидепрессивный и анальгетический эффекты. В экспериментах *in vitro* было показано, что он способен оказывать положительное модулирующее действие на глутаматные AMPA-рецепторы и усиливать синтез мозгового нейротрофического фактора (BDNF). В связи с последним нами было высказано [3, 4] предположение о его BDNF-ергическим механизме действия.

Целью данной работы было создание пролекарства, способного превращаться в ЦПГ *in vivo*. Нами сконструирован и синтезирован замещенный дипептид, этиловый эфир *N*-фенилацетилглицил-*L*-пролина (*N*-Phac-Gly-*L*-Pro-OEt, ГЗК-111) и изучены его фармакологические эффекты. В батарее валидированных тестов показано, что при внутрибрюшинном введении в диапазоне доз 0,1–10 мг/кг ГЗК-111 проявляет комплекс фармакологических эффектов, характерных для ЦПГ, при этом его активность сохраняется при пероральном введении (10 и 30 мг/кг). Также показано превращение ГЗК-111 в циклопролилглицин *in vitro* и *in vivo*.

Таким образом, полученный линейный замещенный глипролин ГЗК-111 может рассматриваться как терапевтически потенциальный для комплексного лечения психиатрических патологий, включающих тревожные, депрессивные расстройства и нарушения когнитивных функций.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 20-015-00102).

Литература

- [1] T.A. Gudasheva, S.S. Boyko, V.Kh. Akparov et al., FEBS Letters, 1996, 391(1–2), 149–152.
- [2] J. Guan, P. Gluckman, P. Yang, et al., Scientific reports, 2015, 4, 4388.
- [3] Т.А. Гудашева, В.В. Григорьев, К.Н. Колясникова и др., Доклады академии наук, 2016, 471(1), 106–108.
- [4] Т.А. Гудашева, К.Н. Колясникова, Т.А. Антипова, и др., Доклады Академии наук, 2016, 469(4), 492–495.

ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ 4,7-ДИГИДРО-6-НИТРОАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНОВ

**В.В. Мелехин^{1,2}, Д.Н. Ляпустин¹, Е.Н. Уломский¹, В.Л. Русинов¹,
С.К. Котовская¹, Э.Б. Пшигонова¹, О.Г. Макеев²**

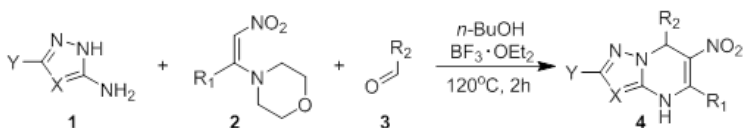
¹Уральский федеральный университет имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-189

E-mail: melekhinvv@mail.ru

6-Нитроазоло[1,5-а]пиримидины – изомеры природных пуринов, обладают разнообразной биологической активностью [1]. 4,7-Дигидро-6-нитроазоло[1,5-а]пиримидины **4a-h** – малоизученный класс таких соединений, получены нами в результате мультикомпонентных реакций с участием соответствующих аминоазолов **1**, морфолинонитроалкенов **2** и альдегидов **3**. Реакции можно проводить при кипячении в бутаноле с трифторидоэфиром бора или в уксусной кислоте. В обоих случаях целевыми продуктами являются 4,7-дигидро-6-нитроазоло[1,5-а]пиримидины **4a-h**.



4 a) X = CCO₂Et, Y = H, R₁ = Et, R₂ = C₆H₄-4-NO₂; b) X = CCN, Y = H, R₁ = Et, R₂ = C₆H₄-4-NO₂;
c) X = CCN, Y = SMe, R₁ = Et, R₂ = C₆H₄-4-NO₂; d) X = CCN, Y = H, R₁ = Et, R₂ = C₆H₃-3-OMe-4-OH;
e) X = CCN, Y = SMe, R₁ = H, R₂ = Ph; f) X = CCN, Y = H, R₁ = Et, R₂ = C₆H₄-4-OMe;
g) X = N, Y = CF₃, R₁ = Et, R₂ = C₆H₄-4-NO₂; h) X = CN, Y = H, R₁ = Et, R₂ = thiophenyl

Посредством МТТ-теста изучено цитотоксическое действие азолопиримидинов **4a-h** в отношении культивируемых опухолевых клеток глиобластомы (A172), остеосаркомы (Hos) и рабдомиосаркомы человека (Rd). Соединения **4a-h** вносили в культуры клеток в диапазоне концентраций до 1 mM. Полученные результаты позволили оценить зависимость жизнеспособности опухолевых клеток от концентрации исследуемых веществ в питательной среде. Сравнение образцов проведено по расчетному параметру индекса цитотоксичности (IC₅₀), продемонстрировавшему высокую вариабельность значений анализируемых проб. Выявленные показатели IC₅₀ в ряде случаев оказались на уровне 0,2 mM и ниже, продемонстрировав возможную перспективность дальнейшего исследования противоопухолевого действия данного класса гетероциклов.

*Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2020-0058
(H687/426.223/20).*

Литература

[1] V.L. Rusinov, V.N. Charushin and O.N. Chupakhin, Russ. Chem. Bull. 2018, 67(4), 573-599.

ДИПЕПТИДНЫЕ ЛИГАНДЫ TSPO КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

О.А. Деева¹, И.В. Рыбина², М.А. Яркова², Т.А. Гудашева¹, С.Б. Середенин²

¹Отдел химии лекарственных средств,

²Отдел фармакогенетики, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, РФ,
Москва, ул. Балтийская, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-190

E-mail: olga.angstrem@gmail.com

Транслокаторный белок (18 кДа, TSPO) рассматривается в качестве фармакологической мишени для разработки новых анксиолитиков [1], участвующих в транспорте холестерина от внешней митохондриальной мембраны к внутренней, что является лимитирующей стадией в синтезе нейростероидов [2].

Сиспользованием оригинальной стратегии пептидного драг-дизайна [3] были сконструированы первые дипептидные лиганды TSPO: амид N-карбобензоксип-триптофанил-L-изолейцина (ГД-23) [4] и амид N-фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина (ГД-102) [5]. Оба дипептида проявили анксиолитическую активность в двух валидированных тестах – «Открытое поле со световой вспышкой» (ОП) у мышей BALB/c, и «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) у мышей ICR: ГД-23 в интервале доз 0,1-1,0 мг/кг при внутривбрюшинном (в/б) введении и в интервале доз 0,1-5,0 мг/кг при введении внутрь [4], в то время как ГД-102 проявлял анксиолитическую активность в дозах, на порядок меньших (0.01-1.0 мг/кг, в/б). Участие TSPO в механизмах действия обоих дипептидов доказано ингибиторным анализом и методом молекулярного докинга [4, 5]. Установлено также, что ГД-102 обладал антидепрессивной активностью в дозах 0,01 и 0,05 мг/кг в/б у мышей BALB/c в тесте «Вынужденное плавание» по Порсолту.

Для выявления фармакофорных элементов проведено исследование связи структура – анксиолитическая активность в ряду аналогов дипептидов ГД-23 и ГД-102. Показано, что в структуре дипептидного лиганда TSPO для проявления анксиолитического эффекта необходимы наличие аминокислотных остатков триптофана и лейцина в их природной L-конфигурации, а также N-фенилпропионильного радикала и незамещенной амидной группы на C-конце дипептида.

Таким образом, нами впервые в мире получен новый класс лигандов TSPO на основе дипептидов.

Литература

- [1] B. Costa, E. Da Pozzo, C. Martini, et al. Current topics in med. chem., 2012, V.12, № 4, 270-285.
- [2] R. Rupprecht, V. Papadopoulos, G. Rammes et al. Nat. Rev. 2010, №9, 971-987.
- [3] Т.А. Гудашева, Изв. Академии наук. 2015, №9, 2012-2021.
- [4] Т.А. Gudasheva, O.A. Deeva, G.V. Mokrov et al. Medicinal Chemistry, 2019, №15 (4), 383-39.
- [5] Т.А. Gudasheva, O.A. Deeva, A.S. Pantileev, et al. Molecules, 2020, № 25(21), 5132.

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА
МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ,
ТЕХНОЛОГИЯ СУБСТАНЦИЙ
И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ,
ИХ СТАНДАРТИЗАЦИЯ
И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ**

ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Э.Ф. Степанова

Кафедра фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии,
Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, 357500, Россия, г. Пятигорск, ул. Кирова, 33.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-192

E-mail: efstepanova@yandex.ru

Лекарственная форма (ЛФ), одно из базовых понятий фармации, продолжает с годами наращивать свою значимость. Именно поэтому для лекарственных форм появилось много характеристических терминов, не входящих в традиционные классификационные рамки, которые и обсуждаются в настоящем докладе. Одним из таких понятий является безусловно емкое определение – инновационные. Инновационные лекарственные формы – это оригинальные, запатентованные ЛФ, обладающие медицинскими, фармацевтическими и потребительскими преимуществами перед существующими традиционными ЛФ.

В настоящее время групп, которые можно было бы причислить к инновационным довольно много, поэтому можно выделить два центральных направления среди многочисленных инновационных ЛФ: это быстрорастворимые ЛФ и пролонгированные. Быстрорастворимыми при определенных условиях могут быть многие твердые лекарственные формы – гранулы, капсулы, микрокапсулы, пеллеты. Но наиболее вариабельны в этом отношении таблетки – это диспергируемые, ородисперсные, растворимые и рапид. А также доминирующие по всем показателям – шипучие таблетки.

Быстрорастворимые лекарственные формы обеспечивают высокую биологическую доступность действующих веществ, и в то же время существуют варианты, обеспечивающие дальнейшее повышение их биологической доступности. В настоящее время с этой целью успешно используются такие инновационные технологии, как криоизмельчение, микронизация, получение полуфабрикатов в виде твердых дисперсий. Но можно достичь увеличения биологической доступности и с помощью некоторых групп вспомогательных веществ, что упрощает общую технологическую схему: это солиubilизаторы, комплексоны (трилон Б, например), суперинтегранты. Все эти быстрорастворимые лекарственные формы находятся в постоянной динамике: совершенствуются не только технологически, но и список их неуклонно растет.

Что касается пролонгированных лекарственных форм и терапевтических систем, то их разработка развивается еще более интенсивно: следует особо отметить трансдермальные и пероральные терапевтические системы.

В отношении таблетированных лекарственных форм (как наиболее востребованных) можно отметить их разнообразие. Их широкий список включает в себя таблетки, покрытые пленочной оболочкой, действующие на основе принципа гидродинамического баланса, осмотического насоса; слоистые таблетки, каркасные, матричные таблетки и многие другие. Разнообразны и капсулированные пролонгированные формы, к которым относятся спансулы, капсулы для имплантаций, пролонгированные капсулы и проч. Подобное многообразие позволяет не только повысить комфортность лечения и расширить возможности выбора для больного, но и достичь большей эффективности и безопасности использования лекарственных средств.

ДИЗАЙН БИОДОСТУПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КРИСТАЛЛОВ

Г.Л. Перлович

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

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-193

E-mail: glp@isc-ras.ru

Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов, не возможен без разработки медицинских материалов и препаратов нового поколения. В последнее время огромное внимание, как в литературе, так и в фармацевтической индустрии уделяется разработке биодоступных препаратов.

Анализ литературы показывает, что около 40% веществ, представленных на рынке, и 80% соединений, находящихся на стадиях разработки в фармацевтических компаниях, имеют плохую растворимость в водных средах. Это существенно снижает терапевтическую эффективность лекарственных препаратов и способствует появлению побочных эффектов. Корректировка характеристик растворимости и проницаемости может осуществляться с использованием принципиально новых подходов, основанных на целенаправленной настройке физико-химических свойств многокомпонентных молекулярных кристаллов (сокристаллов).

Экономический эффект от внедрения таких фармацевтических систем сопоставим с выводом на рынок нового препарата. Кроме этого, разрабатываемые инновационные технологии позволяют продлевать жизнь на рынке дженериковых соединений, которые приобретают улучшенные свойства и новый торговый бренд.

К основным преимуществам сокристалльных фармацевтических систем следует отнести следующие:

- увеличение растворимости на порядки по сравнению с нерастворимой компонентой;
- великолепные характеристики хранения (высокая термодинамическая стабильность);
- возможность значительно разнообразить/модифицировать кристаллические формы (т.е. расширение ассортимента торговой линейки);
- возможность целенаправленной корректировки фармакологических и физико-химических характеристик;
- улучшение клинических свойств.

ПРОЦЕДУРА БИОВЕЙВЕР КАК ОСНОВА ОЦЕНКИ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

И.Е. Смахова, Ю.М. Ладутько, О.В. Калинина

Кафедра технологии лекарственных форм, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский
государственный химико-фармацевтический университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России),
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-194 E-mail: Irina.Smekhova@pharminnotech.com

Биовейвер (*biowaiver*) – это процедура, в соответствии с которой определение взаимозаменяемости и регистрация генериков проводятся на основании их биофармацевтических свойств (по биофармацевтической системе классификации (БКС)) и эквивалентности *in vitro*, как альтернатива исследованиям биоэквивалентности *in vivo* [1].

Регуляторную процедуру биовейвер допускают нормативные документы FDA, ВОЗ, Агентства по фармацевтической продукции и медицинским приборам, МЗ Украины, Европейского медицинского Агентства, Канады и др.

В России в настоящее время процедура биовейвер законодательно не регламентируется, а испытания сравнительной кинетики растворения *in vitro* применяются для оценки эквивалентности разных дозировок одного и того же генерика, и учитываются при регистрации генериков [2]. В 2016 г. данная процедура была принята Решением Совета Евразийской экономической комиссии [3].

Возможность проведения процедуры биовейвер зависит от определенных условий. Это должна быть твердая лекарственная форма немедленного высвобождения системного действия. Действующие вещества должны обладать широким терапевтическим индексом, быть хорошо растворимыми и подвергаться полной или ограниченной абсорбции (I или III класс по БКС). Учитываются характеристики растворения *in vitro* исследуемого и референтного препаратов, качественный и количественный состав вспомогательных веществ, способных повлиять на биоэквивалентность. Оцениваются также риски при принятии ошибочного решения о применении процедуры биовейвер.

Таким образом, обоснованные данные, полученные *in vitro*, позволяют избежать проведения исследований биоэквивалентности *in vivo*.

Литература

- [1] V. Mirsha, U. Gupta, N. K. Jain, Pharmazie. 2010. N65 (3), P. 155-161.
- [2] Руководство по экспертизе лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. – М, 2013.
- [3] Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016г. №85.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ВИСМУТА

**Л.И. Щербакова¹, Ю.М. Юхин², В.П. Щербаков¹, А.А. Мосман³,
М.А. Мездрин³, Е.С. Коледова²**

¹Общество с ограниченной ответственностью «Брайт Вэй Индастриз»,
124460, Россия, г. Москва, г. Зеленоград, проспект Генерала Алексеева, д. 42, строение 1.

²Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения Российской
академии наук, 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, д. 18.

³Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм»,
640008, Россия, г. Курган, проспект Конституции, д. 11.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-195

E-mail: yukhin@solid.nsc.ru

Мировое потребление висмута составляет 16 тысяч тонн/год. При этом потребление висмута в виде соединений оценивается в 57,2 %, из них в медицине – порядка 30 %. На опытном производстве ИХТТМ СО РАН, имеющем Лицензию Минпромторга РФ на осуществление производства лекарственных средств, внедрена технология получения лекарственной субстанции висмута трикалия дицитрата, включенной Распоряжением Правительства РФ в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2020 год». Разработанная технология является принципиально новой в плане использования отечественного исходного сырья, позволяет получать высокочистый по содержанию примесных металлов и нитрат-ионов целевой продукт. На основе данной субстанции сотрудники Государственного института лекарственных средств и надлежащих практик (г. Москва) разработали противоязвенный препарат и провели доклинические исследования [1], а на ООО «Велфарм» (г. Курган) организовано производство отечественного препарата «Витридинол» типа «Де-Нол» (Нидерланды).

На ООО «Велфарм» построен цех для производства фармацевтических субстанций с целью импортзамещения лекарственных препаратов. Наряду с внедрением технологии висмут-калий-аммоний цитрата [2], в стадии разработки находится технология висмута субсалицилата для производства антидиарейного препарата типа «Десмол» (США). Планируется также размещение производства и других субстанций: висмута субнитрата, субкарбоната, цитрата и висмута галловокислого основного.

Литература

- [1] Ю.М. Юхин, Е.С. Найдено, Е.М. Карпова, Л.Е. Фрумин, К.Р. Савельева, Г.Н. Хлябич, В.Н. Шестаков Противоязвенный препарат на основе субстанции висмута(III) калия дицитрата. Бутлеровские сообщения. 2014. Т. 38, № 4. С. 87–93.
- [2] Патент № 2675869 РФ. Способ получения висмут-калий-аммоний цитрата. Ю.М. Юхин, В.П. Щербаков, А.А. Мосман, Е.С. Найдено, А.В. Кудряшова; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Брайт Вэй». – № 2018104239, заявл. 05.02.18, опубл. 25.12.18, Бюл. № 36.

ПРОБЛЕМЫ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

С.Э. Кондаков¹, В.В. Гордеев^{1,3}, С.Н. Егорова², Ю.А. Абдуллина²

¹Химический факультет, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, к. 3.

²Институт фармации, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

³ООО «ФармПринт», 115201, Россия, г. Москва, ул. Котляковская, д. 3, с. 13.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-196

E-mail: kse@excite.chem.msu.ru

Развитие персонализированной медицины, а также специфика фармакотерапии в педиатрии обуславливают необходимость индивидуального дозирования лекарственных препаратов (ЛП). В фармации для обеспечения персонализированной дозы ЛП промышленного производства используются дозирующие устройства: капельницы, мерные емкости – для жидких пероральных лекарственных форм, распылитель-дозатор – для аэрозолей и спреев, резорбтивного действия; на таблетки наносятся разделительные риски. Однако промышленный выпуск унифицированных составов не позволяет обеспечить индивидуальное дозирование фармацевтических субстанций в большинстве видов лекарственных форм, не подлежащих разделению: таблеток, покрытых оболочкой (в том числе кишечнорастворимых и пролонгированного действия), матричных таблеток, капсул, суппозиторий и др. Медицинской, фармацевтической и экономической проблемой является отсутствие на фармацевтическом рынке детских лекарственных форм для парентерального применения уменьшенных объемов и/или концентраций. Проведенный нами анализ патентной информации показывает перспективность развития аптечного изготовления ЛП по индивидуальным прописям с использованием тритураций-полуфабрикатов фармацевтических субстанций¹. Использование 2D- и 3D-печати² позволяет обеспечить не только точность индивидуального дозирования, но и направленное высвобождение лекарственных веществ, сочетать их микроколичества в персонализированном ЛП.

Проблемами экстенпорального изготовления ЛП по индивидуальным прописям являются отсутствие в аптеках аналитического оборудования для контроля содержания фармацевтических субстанций, возможное взаимодействие лекарственных и вспомогательных веществ, опасность перекрестного загрязнения технологического оборудования и ЛП и малый срок годности лекарственных форм аптечного изготовления.

Литература

1. С.Н.Егорова, А.Р.Хаятов, патент RU2659206. 2017, Бюллетень №19.

2. С.Э.Кондаков, В.В.Гордеев и др., патент RU 2674692. 2018, Бюллетень №35.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К АНАЛИТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ НЕКОТОРЫМИ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

И.П. Ремезова¹, А.С. Анацкая¹, Д.Ю. Санжиева¹, Н.Д. Бунятян^{2,3}

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357500, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 4

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-197

E-mail: i.p.remezova@pmedpharm.ru,
ndbun@mail.ru

По данным Европейского регионального Бюро ВОЗ на долю психических расстройств выпадает 19,5% всех лет жизни, утраченных в результате инвалидности [1]. Современные зарубежные тенденции в фармакокинетике и терапевтического лекарственного мониторинга показывают введение быстрых аналитических методов для одновременного количественного анализа нескольких препаратов и их метаболитов с целью предотвращения отравлений [2, 3].

Предложены методики изолирования, обнаружения и количественного определения клозапина, рисперидона, сертиндола, оланзапина, арипипразола, алимемазина, флупентиксола в случае ненаправленного и направленного анализа. С целью замены плазмы как объекта исследования на слюну для терапевтического мониторинга и химико-токсикологических анализов, а также сопоставимости полученных данных с учетом влияния эндогенных веществ слюны и плазмы на результаты анализа нами были рассчитаны коэффициенты корреляции. Предложена формула пересчета концентраций нейролептиков при замене плазмы крови на слюну. Для экспресс-диагностики отравлений разработаны методики анализа в моче изучаемых веществ.

Литература

1. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2018 г. Целевые ориентиры и более широкая перспектива – новые рубежи в работе с фактическими данными [Электронный ресурс] – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2018. Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/data-and-evidence/european-health-report-2018>.
2. Изотов Б.Н., Козлов А.А., Клименко Т.В., Бондарь И.В., Носфырев А.Е. Создание системы химико-токсикологического контроля немедицинского потребления наркотических средств и психотропных веществ на основе современных методов физико-химического анализа. Часть 1/ [и др.]/Наркология. 2009. №7. С. 61-69.
3. Wang B., Dearing C.L., Wager-Miller J., Mackie K. Drug detection and quantification directly from tissue using novel ionization methods for mass spectrometry [Электронный ресурс] / Eur. J. mass. spectrom. 2015. №21(3). Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26307700>.

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К СОЗДАНИЮ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ БИОПОЛИМЕРОВ

Д.А. Слободова^{1,2,3}, Р.М. Горшкова^{1,2,3}, Я.В. Гаврилюк², С.А. Панков²

1000 «Мезон», 141982, Россия, г. Дубна, ул. Университетская, 19.
2НОЦ «Физхимбиофарм» Государственного университета «Дубна»,
141982, Россия, г. Дубна, ул. Университетская, 19.
3СПбГУПТД, 191186, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, 18.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-198

E-mail: dar.slobodova@gmail.com

В настоящее время большой интерес вызывают композиционные материалы медико-биологического назначения на основе биополимеров, предназначенные для создания препаратов, применяемых для терапии заболеваний различной этиологии. Основной задачей при этом является сохранение эффективности и снижение токсичности действующих веществ.

Для решения данной задачи разработаны физико-химические и медико-биологические подходы к созданию систем адресной доставки лекарственных веществ (СДЛ) контролируемого высвобождения и пролонгированного действия на основе природных, биологических активных, нетоксичных, биосовместимых и биodeградируемых полимеров – некрахмальных полисахаридов и белков растительного и животного происхождения. Исследованы процессы макромолекулярного комплексообразования компонентов системы, оптимизированы области устойчивости многокомпонентных систем. Изучены физико-химические параметры, как отдельных биополимеров, так и композиций, выявлены зависимости степени захвата лекарственного вещества, прочности, чувствительности, стабильности СДЛ от соотношения компонентов и их характеристик. Используя в качестве модельных препаратов действующие вещества с противотуберкулезной, цитостатической, анальгезирующей, анестезирующей, противовоспалительной, противовирусной активностью созданы как наноразмерные капсулы для инъекционных препаратов, так и микрокапсулы для буккального, сублингвального и перорального применения. В условиях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* изучена кинетика высвобождения действующего вещества из СДЛ, выявлен механизм массопереноса. Установлено, что созданные системы безопасны и их эффективность превышает лекарственные препараты в традиционной форме более чем в 2 – 3 раза. Доказана универсальность разработанного подхода к созданию новых лекарственных форм, не снижающих эффективность действующего вещества и устраняющих нежелательные побочные эффекты, что дает возможность расширить рынок инновационных препаратов.

ПОЛУЧЕНИЕ НОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ПРОИЗВОДНЫХ НЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ВИДЕ ПОЛИМЕРНЫХ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

**Е.Д. Никольская¹, В.А. Сохранева^{1,2}, Н.В. Гроза², Н.Э. Грамматикова³,
Н.Г. Яббаров¹, М.Б. Сокол¹, М.Р. Моллаева¹, М.В. Фомичева¹**

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
119334, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4.

²МИРЭА – Российский технологический университет,
119454, Россия, г. Москва, пр. Вернадского, д. 78.

³ФГБНУ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
им. Г.Ф. Гаузе, 119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-199

E-mail: elenanikolskaja@gmail.com

Перспективным направлением при создании пролекарств является разработка препаратов на основе природных соединений. Механизмы антибактериального действия фенольных соединений и ненасыщенных жирных кислот (НЖК) обусловлены изменением проницаемости клеточных мембран и различных внутриклеточных функций, вызванных связыванием водорода фенольных соединений с ферментами, или модификацией жесткости клеточной стенки. Применение антибиотиков ограничено их низкой биодоступностью. Наночастицы из сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) в качестве систем доставки препаратов позволяют сохранять стабильность включенных препаратов, увеличивать их биодоступность, а также уменьшать неспецифическую токсичность благодаря пассивной доставке таких систем.

Были синтезированы конъюгаты производных фенола и НЖК: ЭТОК – 2-изопропил-5-метилфенилолеат и ТЛК – 2-изопропил-5-метилфениллинолеат, которые затем были инкапсулированы в наночастицы PLGA с помощью метода одинарных эмульсий. Полученные частицы обладали средним диаметром не более 250 нм, дзета-потенциалом -15 мВ, степенью включения 65% и общим содержанием действующего вещества около 13%.

В экспериментах *in vitro* было показано, что субстанции ТЛК и ЭТОК не проявили активности ни к одному из тест-штаммов (МПК больше 5000 мкг/мл), что может быть обусловлено их низкой биодоступностью в связи с ограниченной растворимостью в водных средах. При этом наночастицы обладали высоким уровнем антибактериальной активности: НЧ-ТЛК в отношении *S.aureus* ATCC 29213, *B.cereus* ATCC 10702; НЧ-ЭТОК в отношении *Candida albicans* ATCC 10231 и *Aspergillus niger* 37a, превосходя по активности тимол в 2–4 раза.

Таким образом, было показано увеличение биодоступности и антибактериальной активности субстанций после включения их в наночастицы – новую лекарственную форму.

РН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ЧАСТИЦЫ ИОННЫХ КОМПЛЕКСОВ НА ОСНОВЕ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ПОЛИМЕРА *N,N'*-ДИАЛЛИЛ-*N,N'*-ДИМЕТИЛАММОНИЙ ХЛОРИДА ДЛЯ ДОСТАВКИ ПЛОХО РАСТВОРИМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

М. Бабаев, А. Лобов, Н. Шишлов, А. Орлов, С. Иванов

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, 450054, Россия, Уфа, пр. Октября, 71.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-200

E-mail: b.marat.c@mail.ru

Тритерпеноиды и их производные обладают широким спектром биологической активности, включая гепатозащитные, гипогликемические, иммуномодулирующие, противовоспалительные, антиоксидантные и противоопухолевые свойства. Однако их низкая растворимость в воде и плохая биодоступность серьезно ограничивают их применение. Получение ионных комплексов тритерпеноидов с водорастворимыми полимерами может решить эти задачи.

Цель проведенного исследования – изучение влияния модификации сополимера *N,N'*-диаллил-*N,N'*-диметиламмоний хлорида с малеиновой кислотой (ДМААХ-МК) бетулоновой кислотой (БК) на процесс формирования частиц ионных комплексов (ИонК) и размеры этих частиц. Проведена модификация ДМААХ-МК бетулоновой кислотой, получены образцы с различным содержанием модифицированных звеньев ДМААХ (0.1, 0.3, 0.5, 0.7 и 0.8). Состав и структура полученных ионных солей изучены методами элементного анализа, ИК и ЯМР-спектроскопии. Показано, что ионные соли образуют в водном растворе частицы ИонК. Методом лазерного светорассеяния (Shimadzu SALD-7101) определены размеры частиц ИонК. Модификация полиэлектролита приводит к уменьшению его лиофилизующей способности и увеличению размеров образующихся частиц ИонК. Наличие в частицах мицеллярной фазы, образованной гидрофобными фрагментами молекул БК, подтверждено методом солубилизации маслорастворимого красителя. Изучено влияние рН и ионной силы раствора на размеры частиц ИонК. В сравнении с частицами ионных комплексов на основе известного ПАВ показано, что частицы ИонК способны эффективно солубилизовать молекулы плохо растворимых в воде веществ. Полученные частицы могут представлять интерес при разработке полимерных технологий для доставки смесей активных фармацевтических компонентов [1].

«Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-33-60083».

Литература

- [1] T. Yang, Y. Lan, M. Cao, X. Ma, A. Cao, Y. Sun, Y. Liu, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2019. 175, 106-115.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА В НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ

Т.Н. Барыбина, М.Н. Макарова

Группа фармакокинетики, ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»,
188633, Россия, Ленинградская область, Всеволожский район,
г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д. 3 корп. 245.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-201

E-mail: barybina.tn@doclinika.ru

Основным документом, регламентирующим деятельность испытательных лабораторий, является ISO/IEC 17025 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий». Ключевым требованием стандарта является построение эффективной системы менеджмента качества лаборатории, которая обеспечивает получение точной и достоверной информации [1].

В докладе обсуждаются различные аспекты обеспечения качества в научно-исследовательской лаборатории по фармацевтической разработке. Исходя из специфики своей деятельности, такая лаборатория требует внедрения более адаптивной и гибкой системы менеджмента качества, которая предполагает наличие комплекта соответствующей внутренней документации, компетентного персонала, оснащенных лабораторных помещений, удовлетворяющих предписаниям воспроизводимых методик.

Разработка и тестирование лекарственных средств в лабораторных условиях должны осуществляться с помощью прошедших валидацию/верификацию стандартных методик с использованием лабораторного оборудования, прошедшего квалификацию, калибровку и поверку. На все лабораторное оборудование должны быть разработаны инструкции по его использованию. Для обеспечения корректной эксплуатации имеющегося оборудования должно проводиться своевременное обучение персонала свежим версиям разработанных инструкций [2].

Таким образом, разработка и выполнение стандартных операционных процедур, разработка инструкций нестандартных методик, ведение первичной документации, обеспечивающей прослеживаемость полученных в ходе исследования данных, – являются обязательным атрибутом при выполнении научно-исследовательских работ по фармацевтической разработке.

Литература

- [1] Межгосударственный стандарт «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий», ГОСТ ISO/IEC 17025-2019.
- [2] Д.В. Демченко, И.Н. Ампилогова, М.Н. Макарова. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020, Т.9, №4, 68-69.

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ ФАРМИНДУСТРИИ К КАЧЕСТВУ ХИМИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Ю.В. Скорняков

ООО «АксельФарм»

140237, Московская область, Воскресенский район, село Барановское,
ул. Центральная, д. 131, пом. 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-202

E-mail: skornyakov@axelpharm.ru

Стабильное воспроизводимое производство, высочайшая степень очистки и всеобъемлющий контроль качества продукта, – три составные части успеха в промышленном производстве активных фармацевтических субстанций (АФС).

В докладе будут рассмотрены различия в требованиях к качеству химической продукции, принятое в научных кругах и общего химического производства и производства АФС, а также рассмотрены основные критерии оценки качества продуктов для фармацевтических целей, требования 9-я Европейской и 14-я Фармакопеи РФ, а также фармакопеи ЕврАзЭС к качеству и стабильности качества субстанций, требования к присутствию и количеству родственных примесей, а также генотоксических, канцерогенных, мутагенных и тератогенных примесей.

Литература

- [1] Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
- [2] Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств»
- [3] Приказ Министерства промышленности и торговли РФ от 18 декабря 2015 г. № 4148 «О внесении изменений в приказ № 916»
- [4] XIV Фармакопея РФ 2019 г

МЕСТО ЛАБОРАТОРНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ В СОЗДАНИИ МОДУЛЯ 3 ОТД

И.Н. Ампилогова, В.Г. Макаров, М.Н. Макарова

ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»,
188663, Россия, Ленинградская обл., г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, дом 3, корп. 245.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-203

E-mail: ampilogova.in@doclinika.ru

Одним из важнейших этапов жизненного цикла лекарственных средств является фармацевтическая разработка (ФР), целью которой является создание препарата соответствующего качества с обоснованными этапами производства для обеспечения планируемых характеристик препарата на постоянной основе. В соответствии с требованиями ЕАЭС «фармацевтическая разработка» должна быть представлена в модуле 3 «Качество» Общего технического документа (раздел 3.2.P.2).

Создание новых лекарственных препаратов является чрезвычайно ресурсоемким процессом, состоящим из нескольких этапов с четко заданными задачами и масштабом их реализации. На сегодняшний день это: лабораторная разработка, масштабирование технологии и пилотная наработка опытных партий [1]. Этап лабораторной части ФР в общем объеме разработки занимает хоть и небольшую, но основополагающую часть: именно в ходе лабораторной ФР выявляются ключевые свойства фармацевтических субстанций (ФС), исследуется ее совместимость со вспомогательными веществами, осуществляется выбор первичной упаковки и оптимальной технологии создания готовой формы, что в дальнейшем служит основой для выявления критических показателей качества препарата (CQA) и критических параметров процесса (CPP) [2]. Получение достоверной информации по свойствам ФС и технологическим параметрам процесса производства лекарственного препарата, сведения о которых затем подаются в составе регистрационного досье, обеспечивается рядом факторов. Важнейшими из них являются использование лабораторного оборудования надлежащего качества и применение разработанных стандартных методик, выполняемых обученным персоналом [1, 3].

Таким образом, исходя из того, что лабораторная часть ФР предшествует промышленному выпуску лекарственных препаратов, то именно ее реализация с позиции спланированного качества будет способствовать дальнейшему производству качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

Литература

- [1] Н.Б. Демина, Разработка и регистрация лекарственных средств, 2016, 1(14), 38-46.
- [2] Ж.И. Аладышева и др. – Москва: Российская академия наук, 2019, 394 с.
- [3] Д. В. Демченко и др., – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2020, 76-79.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКОЙ

М.В. Карлина, М.Н. Макарова, В.Г. Макаров

Группа фармакокинетики, ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»,
188633, Россия, Ленинградская область, Всеволожский район,
г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, д.3 корп. 245.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-204

E-mail: karlina.mv@doclinika.ru

Фармацевтическая разработка инновационного высокоэффективного и конкурентоспособного лекарственного препарата является долгим и дорогостоящим процессом, результат которого достаточно сложно спрогнозировать заранее. Для ускорения выхода нового препарата на рынок и снижения материальных затрат разработчика необходимо использовать риск-ориентированный подход к фармацевтической разработке (определение целевого профиля лекарственного средства, установление критических показателей качества, оценка рисков, установление пространства проектных параметров, разработка стратегии контроля), что позволит эффективно управлять жизненным циклом препарата [1].

Процесс создания препарата неразрывно связан с проведением доклинических исследований (фармакокинетики, фармакодинамики и токсичности), объем которых определяется, как правило, уже после выбора состава лекарственного средства. Согласно нормативным документам отчет по доклиническим испытаниям составляет значительную часть регистрационного досье с целью государственной регистрации лекарственного препарата [2]. Однако на этапе доклинических исследований может быть установлено, что разработанный препарат малоэффективен, обладает низкой биодоступностью, не обладает требуемыми фармакокинетическими характеристиками и т.д. В этом случае разработчик будет вынужден снова вернуться к работе над выбором лекарственной формы и состава препарата.

Для повышения вероятности успешности фармацевтической разработки необходимо проведение пилотных экспериментов по изучению фармакокинетики и/или фармакодинамики на этапе выбора лекарственной формы и ее состава. Проведение подобных экспериментов позволяет разработать лекарственный препарат с оптимальным фармакокинетическим профилем, снизить количество доклинических исследований и обеспечить успешную трансляционность данных в клиническую практику.

Литература

- [1] А. Феофилова, А. Фотеева, Н. Ростова, Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020, т.9, №4, 171-179.
- [2] Решение Совета ЕЭК №78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» от 03.11.2016 г

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ СИНТЕЗА АТОЗИБАНА И ДЕСМОПРЕССИНА ВЫСОКОЙ ЧИСТОТЫ ДЛЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Д.В. Авдеев, М.В. Овчинников, А.С. Молокоедов, М.В. Сидорова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии»
Минздрава России, 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская, 15А.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-205

E-mail: peptides.dv@gmail.com

В современном мире проблема преждевременных родов является частой при протекании беременности. Единственным лекарством для её предотвращения является препарат Атозибан («Трактоцил») – антагонист окситоциновых рецепторов.

Первичный ночной энурез распространён в основном среди детей до 5 лет (5–10%), несахарный диабет, гемофилия А и болезнь Виллебранда являются редкими заболеваниями, которые довольно сложно поддаются лечению. Для купирования этих болезней в основном применяется препарат Десмопрессин («Пресайнекс») – агонист второго типа вазопрессиновых рецепторов (V2).

Атозибан и Десмопрессин – дезаминоаналоги гипотизарных гормонов, состоящие из 9 аминокислотных остатков. Известны различные методы получения данных пептидов, но судя по литературным данным, предпочтение отдаётся синтезу в растворе. Нами был проведён синтез этих пептидов полностью на полимерном носителе, включая стадию циклизации. Так как Атозибан и Десмопрессин являются циклическими дисульфидами, именно стадия циклизации является основополагающей. Замыкание внутримолекулярного S-S мостика на полимере помогло нам обойти проблему высоких разбавлений, необходимых при окислении в растворе, и сократить образование побочных продуктов, а также упростить процедуру выделения целевых соединений. Так как данные пептиды не содержат в своей структуре остатков триптофана в качестве окислителя мы выбрали I_2 , поскольку он хорошо растворим в органических растворителях, обеспечивающих хорошую сольватацию пептидилполимера, и при его использовании наблюдается прямая конверсия цистеин-защищённого пептида в циклический дисульфид. Проводя циклизацию, мы изучили влияние различных избытков I_2 на чистоту целевого дисульфида и выбрали оптимальные условия. Разработанная нами методика позволяет получить технический Атозибан чистотой 91,97% и Десмопрессин чистотой 96,94%. Образование димерных продуктов в обоих случаях было менее 1%, что открывает возможности внедрения этой методики в промышленное производство.

Работа выполнена при финансовой поддержке ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания».

НАНО- И СУБМИКРОННЫЕ ЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ САМООРГАНИЗУЮЩИХСЯ СОПОЛИМЕРОВ В КАЧЕСТВЕ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЦИТОСТАТИКОВ

**А.Ю. Джужа², Н.Н. Зашихина¹, М.Л. Левит¹, И.И. Тарасенко¹,
Е.Г. Коржикова-Влах¹**

¹Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет,
198504, Россия, Санкт-Петербург, Университетский пр., 26.

²Институт высокомолекулярных соединений, Российская академия наук,
199004, Россия, Санкт-Петербург, Большой пр., 31.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-206

E-mail: vlakh@hq.macro.ru

Разработка новых систем доставки лекарств является одним из лидирующих направлений в области создания безопасных и эффективных цитостатических лекарственных препаратов. Среди существующего многообразия нано- и микрочастиц, рассматриваемых для доставки цитостатиков, полимерные нано- и микрочастицы имеют ряд преимуществ, таких как широкая вариация состава и структуры сополимеров, более высокая емкость загрузки лекарственного вещества (ЛВ), возможность пролонгированного высвобождения ЛВ, вариация функциональных групп на поверхности, возможность модификации поверхности частиц векторами для адресной доставки, и т.д.

В рамках данной работы получена серия амфифильных сополимеров различного состава и строения, небiodeградируемых и обладающих способностью к биodeградации, на основе которых за счет самоорганизации в водных средах были получены нано- и субмикронные наночастицы различной морфологии. Характеристики последних были установлены с использованием различных физико-химических методов, а именно, динамического и электрофоретического рассеяния света, анализа траектории наночастиц, просвечивающей электронной микроскопии. Все полученные системы были протестированы на предмет цитотоксичности, клеточного проникновения и скорости захвата макрофагами.

Наиболее перспективные полимерные системы были выбраны для инкапсулирования гидрофобных и амфифильных цитостатических субстанций. С использованием нескольких раковых клеточных линий проведено изучение и сравнение цитотоксичности полученных инкапсулированных форм со свободными ЛВ в растворе. Установлено, что инкапсулированные цитостатики сохраняли биологическую активность в отношении раковых клеток на уровне свободных лекарственных субстанций или превосходили последние, в то время как сами системы доставки не демонстрировали цитотоксических эффектов. Таким образом, некоторые из разработанных систем имеют перспективы дальнейшей апробации в экспериментах *in vivo*.

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект №21-73-20104)
и с использованием оборудования Научного парка СПбГУ.*

**ПОИСК И РАЗРАБОТКА НОВЫХ
ПРОТИВОВИРУСНЫХ ВЕЩЕСТВ
(ВКЛЮЧАЯ ИНФЕКЦИЮ COVID-19)**

МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОИСК ИНГИБИТОРОВ ВИРУСА SARS-COV-2

О.И. Яровая¹, Д.Н. Щербаков², С.С. Борисевич³, Н.Ф. Салахутдинов¹

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

²Федеральное Бюджетное Учреждение Науки Государственный Научный Центр
Вирусологии и Биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора,
630559, Россия, Новосибирская обл., р.п. Кольцово.

³Уфимский институт химии УФИЦ РАН, 450054, Россия г. Уфа, проспект Октября, 71.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-208

E-mail: ooo@nioch.nsc.ru

Глобальная пандемия новой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2, началась в китайском городе Ухань в декабре 2019 года и с тех пор распространилась по всему миру. На сегодняшний день успешная разработка вакцин проводится сразу в нескольких ведущих вирусологических и научно-исследовательских центрах, и массовая вакцинация уже началась в России и по всему миру. Другое важное направление борьбы с вирусными инфекциями – применение специфических химиотерапевтических агентов, направленных на подавление репликации вируса в клетке хозяина. Использование противовирусных препаратов на ранней стадии развития болезни может существенно снизить вирусную нагрузку на организм и значительно уменьшить развитие осложнений, вызванных инфекционной болезнью. Каждый этап жизненного цикла вируса может быть потенциальной мишенью для лекарственной терапии. Перспективные мишени для лекарств включают неструктурные белки, например, 3-химотрипсин-подобная протеаза, папаин-подобная протеаза, РНК-зависимая РНК-полимераза или поверхностные белки вируса.

Нашим коллективом исследователей разработаны подходы к мишень-ориентированному поиску новых химических соединений, влияющих на важные этапы жизненного цикла вируса SARS-CoV-2. С целью поиска агентов, активных на ранней стадии вирусной репликации, нами разработана псевдовирусная система, имеющая на своей поверхности гликопротеин вируса SARS-CoV-2. С использованием этой системы нами обнаружено два класса соединений, перспективных в качестве эффективных ингибиторов входа вируса. Нами разработана тест-система, позволяющая проводить изучение активности синтезированных веществ в отношении основной протеазы. В качестве препаратов сравнения использовались дисульфирам и эбселен. Для оценки эффективности каждого из потенциальных ингибиторов создана флуоресцентная тестовая система. В настоящий момент нами обнаружены соединения, активные в отношении основной протеазы в микромольной и субмикромольной концентрации.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда
фундаментальных исследований в рамках проекта № 20-04-60038.*

НОВЫЕ КОНЬЮГАТЫ ПУРИНА: СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

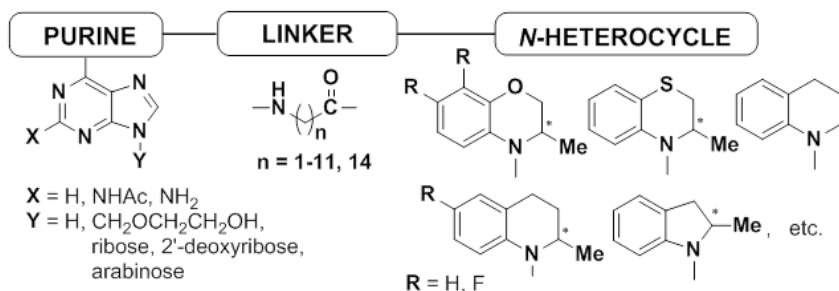
В.П. Краснов, Г.Л. Левит, В.Н. Чарушин

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

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-209

E-mail: ca@ios.uran.ru

В результате исследований конъюгатов пурина нами обнаружен ряд соединений, обладающих высокой антигерпетической активностью[1]. Целью настоящей работы являлся синтез новых конъюгатов пурина, аналогов соединения-лидера, в которых фрагмент пурина соединен линкером – омега-аминокислотой, с гетероциклическим амином.



Разработаны методы синтеза целевых соединений, которые различались наличием заместителя в пуриновом ядре, длиной линкера, строением и стереоконфигурацией (в случае хиральных соединений) гетероциклического амина.

В результате исследований обнаружен ряд соединений, обладающих высокой антигерпетической активностью как в отношении эталонного штамма HSV-1/L₂, так и в отношении ацикловир-резистентного штамма HSV-1/L₂/R; выявлены связи между структурой и активностью указанных соединений. Показано, что на основе синтезированных конъюгатов методом хемоэнзиматического гликозилирования могут быть получены соответствующие гликозиды, некоторые из которых также обладают антигерпетической активностью. Изучена противовирусная активность конъюгатов в отношении вируса гриппа.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 19-13-00231.

Литература

- [1] V.P. Krasnov, V.V. Musiyak, O.A. Vozdvizhenskaya, G.A. Galegov, V.L. Andronova, D.A. Gruzdev, E.N. Chulakov, A.Yu. Vigorov, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, G.L. Levit, V.N. Charushin, Eur. J. Org. Chem. 2019, 4811–4821.

СОВРЕМЕННЫЕ АНАЛИТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**А.Д. Рогачев^{1,2}, О.И. Яровая^{1,2}, А.А. Охина^{1,2}, А.С. Соколова²,
В.П. Путилова², А.Г. Покровский¹, Н.Ф. Салахутдинов^{1,2}**

¹Институт медицины и психологии Зельмана, Новосибирский государственный университет, 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

²Лаборатория физиологически активных веществ,
Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Россия, г. Новосибирск, просп. Лаврентьева, 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-210

E-mail: rogachev@nioch.nsc.ru

Разработка любого лекарственного препарата всегда проходит стадию доклинических исследований, в ходе которых оценивается эффективность агента, изучается его фармакокинетика, метаболизм и т.д. Как правило, данные исследования проводятся с использованием мелких грызунов – мышей и крыс, однако существенным препятствием, осложняющим эти исследования, является невозможность отбора большого количества крови у животного, например, для определения концентрации агента.

В докладе представлены результаты исследования фармакокинетики новых противовирусных агентов, полученных на основе природных моно-терпеноидов и показавших активность против вирусов гриппа, осповакцины, Марбург и Эбола. Рассматриваются вопросы разработки методик их количественного анализа в цельной крови животных методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием современных способов пробоподготовки (метод сухого пятна крови, волунометрического адсорбционного пробоотбора, твердофазная экстракция модифицированным целлюлозным носителем), исследования стабильности веществ и подходов к анализу соединений, неустойчивых в биологических матрицах. Также приводятся примеры изучения метаболизма препаратов *in vivo* и их фармакокинетики.

Работа была выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования (проект FSUS-2020-0035) и РФФИ (проект 20-04-60314).

Литература

- [1] A. D. Rogachev, O. I. Yarovaya et al. J. Chrom. B, 2016, v. 1036-1037, p. 136-141.
- [2] A. D. Rogachev, O. I. Yarovaya et al. J. Pharm. Biomed. Anal., 2018, v. 161, p. 383-392.
- [3] A. A. Okhina, A. D. Rogachev et al. J. Pharm. Biomed. Anal., 2020, v. 180, 113039.
- [4] A. D. Rogachev, V. P. Putilova et al. J. Pharm. Biomed. Anal., v. 199, 114062.

ПСЕВДОВИРУСНЫЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ ПОИСКА ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

А.А. Кононова, С.В. Чересиз, А.Г. Покровский 1

Лаборатория фундаментальной медицины, Новосибирский Государственный
Университет, 630090, РФ, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-211

E-mail: alenkononova@yandex.ru

Экспериментальные работы, направленные на поиск противовирусных средств, действующих в отношении высокопатогенных вирусов, требуют соблюдения целого ряда строгих правил, направленных на обеспечение личной и общественной безопасности и защиту окружающей среды. Для соблюдения этих требований необходима специальная подготовка сотрудников, а также особые материальные и инженерно-технические условия, доступные лишь ограниченному числу лабораторий. Биологически безопасные модельные тест-системы позволяют более широкому кругу исследователей производить поиск потенциальных противовирусных агентов.

Псевдовirusы – репликационно-дефектные химерные частицы, содержащие капсидные белки одного вируса и поверхностные белки другого, воспроизводят отдельные этапы жизненного цикла инфекционных вирусов и могут быть использованы для поиска противовирусных агентов. Важным преимуществом использования псевдовirusов является возможность изучения отдельных стадий вирусной инфекции, обусловленных конкретными белками (в том числе, поверхностными белками, ответственными за начальные стадии инфекции), что бывает важно для четкого определения молекулярной мишени противовирусного соединения.

Нами получена коллекция псевдовirusов на основе капсида рекомбинантного вируса везикулярного стоматита, а также на основе лентивирусного капсида, для поиска ингибиторов поверхностных белков филовirusов (вирус Марбург), вируса гриппа А (субтип H5N1), нового коронавируса SARS-CoV-2 и найдены соединения, селективно и неселективно блокирующие данные псевдовirusы.

Использование псевдовirusов позволяет оптимизировать процедуру поиска и изучения эффективных антивirusных препаратов, дает возможность оценивать эффективность кандидатных препаратов до начала их тестирования с помощью инфекционных вирусных изолятов, или же изучать механизмы действия веществ с уже выявленной противовирусной активностью.

НОВЫЕ НИДО-КАРБОРАНСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА: СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

Д.А. Груздев¹, А.А. Телегина^{1,2}, Г.Л. Левит¹, В.В. Зарубаев³, В.П. Краснов¹

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Пастера Уральского отделения Российской академии наук, 620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22/20.

²Химико-технологический институт Уральского федерального университета, 620062, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28.

³Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 197101, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.

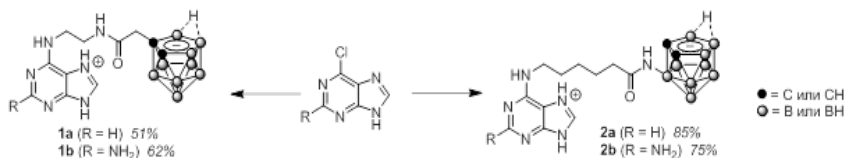
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-212

E-mail: gruzdev-da@ios.uran.ru

Борьба с современными вирусными инфекциями (SARS-CoV-2, грипп, герпес, гепатит и др.) осложнена распространением лекарственно-устойчивых штаммов вирусов. Поиск новых противовирусных препаратов с новыми механизмами действия является актуальной задачей.

Ранее нами синтезирован ряд конъюгатов пурина и гетероциклических аминов, содержащих фрагменты ω-аминокислот, среди которых обнаружены соединения, высокоактивные в отношении вирусов герпеса простого I типа [1, 2] и гриппа А [3].

Отрицательно заряженный фрагмент 7,8-дикарба-нидо-ундекаборана (нидо-карборана) является уникальным фармакофором, на основе которого могут быть получены водорастворимые соединения. В настоящей работе мы впервые получили производные пурина и 2-аминопурина, содержащие остатки нидо-карборана в положении 6 (соединения **1a,b** и **2a,b**) и протестировали *in vitro* их противовирусную активность в отношении вируса гриппа А (H1N1). Среди синтезированных нидо-карборансодержащих конъюгатов пурина выявлены соединения, проявляющие заметную противовирусную активность (ХТИ около 10). Кроме того, соединения **1** и **2** представляют интерес в качестве потенциальных агентов доставки бора для бор-нейтронозахватной терапии опухолей.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант 19-13-00231)

Литература

- [1] V.P. Krasnov, G.L. Levit, V.V. Musiyak, D.A. Gruzdev, and V.N. Charushin, *Pure Appl. Chem.* 2020, 92, 1277-1295.
- [2] O.A. Vozdvizhenskaya, V.L. Andronova, G.A. Galegov, G.L. Levit, V.P. Krasnov, and V.N. Charushin, *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021, 57, 490-497.
- [3] V.P. Krasnov, V.V. Zарубаев, D.A. Gruzdev, O.A. Vozdvizhenskaya, S.A. Vakarov, V.V. Musiyak, E.N. Chulakov, A.S. Volobueva, E.O. Sinegubova, M.A. Ezhikova, M.I. Kodess, G.L. Levit, and V.N. Charushin, *Chem. Heterocycl. Compd.* 2021, 57, 498-504.

СИНТЕЗ И АНТИОРТОПОКСВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ БИЦИКЛИЧЕСКИХ ТЕРПЕНОИДОВ

**А.С. Соколова¹, С.О. Куранов¹, К.С. Ковалева¹, О.И. Яровая¹,
Н.И. Бормотов², Л.Н. Шишкина², Н.Ф. Салахутдинов¹**

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

²ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора,
630559, Россия, Новосибирская область, р.п. Кольцово.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-213

E-mail: asokolova@nioch.nsc.ru

Ортопоксвирусы, принадлежащие к семейству Poxviridae, содержат более 10 видов вирусов, включая вирусы натуральной оспы, осповакцины, оспы коров, оспы обезьян, экстремелии и др. Вспышки натуральной оспы, происходили в истории человечества в течение тысяч лет, но с 1980 года после успешной программы вакцинации, проводимой Всемирной организации здравоохранения, данное заболевание было ликвидировано на планете. Однако нет никаких гарантий, что эта болезнь не возникнет в будущем, поскольку ортопоксвирусы способны выживать в течение десятилетий при низких температурах в местах захоронений умерших от оспы.

В рамках данной работы, на основе коммерчески доступных монотерпеноидов, таких как (+)-камфора и (-)-фенхон были синтезированы производные, включающие бициклический остов, ароматический фрагмент и азотсодержащую функциональную группу между ними (рисунок 1).

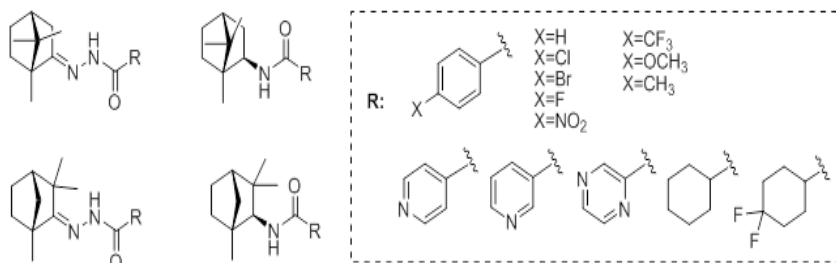


Рис. 1.

Была исследована противовирусная активность синтезированных агентов в отношении вируса осповакцины, вируса экстремелии и вируса оспы коров. Наибольшую вирусингибирующую активность проявили производные, включающие в пара-положение нитро группу или атом галогена.

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

ДИЗАЙН ИНГИБИТОРОВ РАБОТЫ ИОННОГО КАНАЛА E КОРОНАВИРУСОВ

В.А. Ширяев¹, Ю.Н. Климочкин¹

Кафедра органической химии, Самарский государственный технический университет,
443100, Россия, Самара, ул. Молодогвардейская, 244.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-214

E-mail: shiryayev.va@samgtu.ru

Семейство коронавирусов включает 43 вида вирусов, которые вызывают заболевания человека и животных. Возбудители подсемейства *Betacoronavirus* уже вызвали две вспышки – в 2002 и 2012 годах, а также все еще продолжающуюся пандемию. Несмотря на наличие действующих вакцин, их применение может быть ограничено малым сроком иммунного ответа, а также невозможностью вакцинирования некоторых групп населения. В связи с этим разработка химиотерапевтических средств представляется целесообразным.

Репродуктивный цикл коронавирусов включает синтез 27 белков [1], многие из которых предложены в качестве мишеней для возможного вмешательства. Одной из них является ионный канал E, который, вероятно, принимает участие в сборке вирусных частиц и выходе их из клетки [2] и является одним из определяющих факторов патогенности штаммов вируса. Известно, что ионный канал E имеет может быть блокирован соединениями каркасной структуры, в том числе производными аминокислот адамантаном [3] и гексаметиленамилоидом [4].

Для поиска новых соединений, способных блокировать работу ионного канала E5 коронавирусов было проведено моделирование молекулярной динамики ионного канала E в билипидном слое и проведен молекулярный докинг структур, имеющих фрагмент адамантана, гомоадамантана и бицикло[3.3.1]нонана. В качестве сайтов связывания были выбраны внешний вестибуль ионного канала и карманы на внешней стороне. Для структур, показавших наибольшие энергии связывания проведена верификация блокирования ионного канала при помощи молекулярной динамики, а также проведена оценка влияния строения молекулы на ее энергию связывания. На основании полученных данных, выбраны структуры-лидеры и наиболее перспективные направления их модификации.

*Работа проведена при поддержке Российского научного фонда,
проект 21-73-20103.*

Литература

- [1] Z. Liu, X. Xiao, X. Wei, J. Li, J. Yang, H. Tan, J. Zhu, Q. Zhang, J. Wu, L. and Liu, J. Med. Virol. 2020, 92(6), 595-601
- [2] M.L. DeDiego, J.L. Nieto-Torres, J.A. Regla-Nava, J.M. Jimenez-Guardeño, R. Fernandez-Delgado, C. Fett, C. Castaño-Rodriguez, S. Perlman and L. Enjuanes, J. Virol. 2014, 88, 913–924.
- [3] K. Fink, A. Nitsche, M. Neumann, M. Grossegeisse, K.-H. Eisele and W. Danysz, Viruses 2021, 13, 539.
- [4] Y. Li, W. Surya, S. Claudine and J. Torres, J. Biol. Chem. 2014, 289, 12535–12549

ОЦЕНКА ПРОТИВОВИРУСНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРОИЗВОДНЫХ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РЕПЛИКАЦИИ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА

**А.А. Штро¹, А.В. Галочкина¹, Ю.В. Николаева¹, К.В. Волчо²,
О.И. Яровая², Т.М. Хотенко², О.А. Лузина², Н.Ф. Салахутдинов²**

¹ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России,
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17.

²ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-215

E-mail: anna.shtro@influenza.spb.ru

Респираторно-синцициальный вирус является причиной сезонных вспышек ОРВИ среди широких слоев населения, вызывая ежегодные эпидемии. У детей старше 5 лет и взрослых инфекция протекает как легкое заболевание верхних дыхательных путей либо протекает бессимптомно, однако для младенцев в возрасте до 2 лет и пожилых людей характерно поражение не только верхних, но и нижних дыхательных путей с развитием тяжелых бронхолитов и пневмоний, вплоть до летального исхода.

Средств для терапии респираторно-синцициальной инфекции на территории Российской Федерации не зарегистрировано, предлагается только препарат Синагис (Паливизумаб) для профилактики данного заболевания, из-за высокой стоимости недоступный широким слоям населения. В данной работе был проведен первичный скрининг противовирусной активности в отношении респираторно-синцициального вируса панели веществ природного происхождения, относящихся к различным химическим классам.

В ходе выполнения работы было протестировано более 100 веществ. Активность препаратов оценивали в экспериментах *in vitro* на клеточной культуре HEp-2 по лечебно-профилактической схеме. Для каждого соединения высчитывали ЦТД₅₀ (50% цитотоксическую концентрацию) и ЭД₅₀ (50% эффективная концентрация), а также их отношение – химиотерапевтический индекс. Вещества, имеющие химиотерапевтический индекс более 10, считались перспективными.

В ходе выполнения данной работы было выявлено более 20 перспективных соединений, относящихся к природным соединениям различных структурных типов.

Работа была проведена при поддержке гранта РФФН[®] 21-13-00026

«Дизайн новых агентов для борьбы с респираторно-синцициальным вирусом у детей на основе трансформаций природных соединений»

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К СКРИНИНГУ *IN VITRO* И *IN SILICO* – СТРАТЕГИЯ ПОИСКА НОВЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**Д.И. Осолодкин^{1,2,3}, А.А. Никитина^{1,2}, А.А. Орлов^{1,2}, В.И. Уварова¹,
А.Д. Фомина^{1,2}, В.С. Фроленко^{1,3}, Е.В. Хватов¹, Л.И. Козловская^{1,3},
А.А. Ишмухаметов^{1,3}, А.М. Егоров^{1,2}**

¹ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита),
108819, Россия, Москва, поселение Московский, пос. Института полиомиелита, д. 8, стр. 1.

²Химический факультет Московского государственного университета
им. М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1 стр. 3.

³Институт трансляционной медицины и биотехнологии, ФГАУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет),
119991, Россия, Москва, Нахимовский проспект, 45.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-216

E-mail: osolodkin_di@chumakovs.ru

Вирусные инфекции представляют собой постоянно существующую угрозу общественному здоровью и обладают потенциалом внезапного возникновения и распространения до пандемических масштабов. Применение противовирусных препаратов на основе малых молекул является важнейшей стратегией профилактики и лечения вирусных инфекций, дополняющей либо заменяющей программы вакцинации. Сочетание фенотипического и мишень-ориентированного скрининга *in vitro* и *in silico* позволяет достичь максимальной эффективности на ранних стадиях разработки противовирусных препаратов. В докладе рассматриваются примеры применения этой стратегии.

На основе анализа больших объёмов общедоступных данных о противовирусной активности малых молекул методами машинного обучения [1-4] нами выявлены новые хемотипы ингибиторов репродукции вируса клещевого энцефалита [4-8] и коронавируса SARS-CoV-2 [3,7], активность которых подтверждена экспериментально. Разработаны методы исследования взаимодействия малых молекул с вирусными белковыми мишенями (белок оболочки Е и метилтрансфераза ВКЭ, протеаза 3CL^{pro} SARS-CoV-2 и др.), применимые для изучения механизмов действия ингибиторов репродукции вирусов, а также для мишень-ориентированного скрининга. Методами структурной вирусологии ведётся исследование строения лиганд-белковых комплексов наиболее перспективных соединений для дальнейшей оптимизации.

Литература

- [1] A.A. Nikitina et al., Database. 2019, 2019, bay139.
- [2] E.A. Sosnina et al., ACS Omega. 2020, 5, 15039-15051.
- [3] D. Horvath et al., Molecular Informatics. 2020, 39, 2000080.
- [4] A.A. Orlov et al., Molecular Informatics. 2019, 38, 1800166.
- [5] D. Ruzek et al., Antiviral Research. 2019, 164, 23-51.
- [6] D.A. Vasilenko et al., Bioorganic Chemistry. 2019, 87, 629-637.
- [7] L.I. Kozlovskaya et al., European Journal of Medicinal Chemistry. 2021, 220, 113467.
- [8] E.V. Dueva et al., Antiviral Chemistry and Chemotherapy. 2020, 28, 2040206620943462.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ F- И ОН-СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИГИДРО-2H-ХРОМЕНОВ, ПРОИЗВОДНЫХ МОНОТЕРПЕНОВ ПАРА-МЕНТАНОВОГО РЯДА

**И.В. Ильина¹, О.С. Патрушева¹, В.В. Зарубаев², К.П. Волчо¹,
Н.Ф. Салахутдинов¹**

¹ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 9.

²ФГБУН Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и
микробиологии им. Пастера, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-217

Природные соединения, включая монотерпеноиды, являются важным источником новых противогриппозных средств [1,2,3]. Мы обнаружили активность против вируса гриппа А (H1N1) ряда соединений с гидро-2H-хроменовым остовом, которые были синтезированы в одну препаративную стадию исходя из спиртов пара-ментанового ряда и карбонильных соединений. В качестве катализаторов реакций использовали монтмориллонит K10 или наноразмерный галлуазит. Хроменолы, полученные из (-)-изопулегола и алифатических кетонов (ацетон и циклопентанон), продемонстрировали высокую активность в сочетании с низкой токсичностью в отношении вируса гриппа А (H1N1). Введение атома фтора в молекулу является важной стратегией при разработке новых биологически активных соединений, которая позволяет изменять липофильность и электростатические взаимодействия и повышать метаболическую стабильность соединений и, как следствие, влиять на их физиологическую активность. Мы синтезировали фтор- и гидроксисодержащие полигидро-2H-хромены в присутствии каталитической системы $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$, действующей как кислотный катализатор и источник фтора. Изучена активность полученных соединений против вируса гриппа А (H1N1), проведены эксперименты по установлению возможного механизма действия наиболее активных соединений.

Работа выполнена при поддержке Российским фондом фундаментальных исследований (проект 20-53-00004 Бел_а)

Литература

- [1] N.F. Salakhutdinov, K.P. Volcho, O.I. Yarovaya, Pure Appl. Chem. 2017, 89, 1105-1117
- [2] I. V. Ilyina, V. V. Zarubaev, I. N. Lavrentieva, A. A. Shtro, I. L. Esaulkova, D. V. Korchagina, S. S. Borisevich, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2018, 28, 2061-2067
- [3] E. V. Nazimova, A. A. Shtro, V. B. Anikin, O. S. Patrusheva, I. V. Il'ina, D. V. Korchagina, V. V. Zarubaev, K. P. Volcho, N. F. Salakhutdinov, Chem. Nat. Compd. 2017, 53, 260-264.

АЗОТСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАМФОРЫ С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ

**К.С. Ковалева¹, В.В. Орешко^{1,3}, О.И. Яровая¹, Д.Н. Щербаков²,
А.А. Зайковская², Л.Н. Шишкина², Н.Ф. Салахутдинов¹**

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова,
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 9.

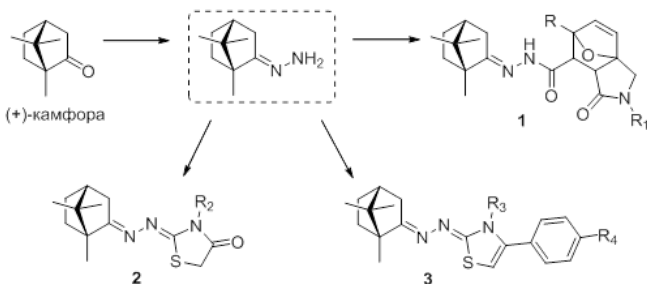
²ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, 630559, Россия, г. Кольцово.

³Новосибирский Государственный Университет,
630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-218

E-mail: kseniya.kovaleva3103@yandex.ru

Распространение инфекционных болезней зачастую имеет серьезные социально-экономические последствия, а в ряде случаев может повлечь за собой возникновение чрезвычайных ситуаций. Анализ пандемии новой коронавирусной инфекции подтверждает серьезную опасность вирусных заболеваний. За последние десятилетия удалось добиться значительного прогресса в разработке противовирусных агентов, сертифицированных для лечения широкого ряда заболеваний. Однако химиотерапия пока практически бессильна перед целым рядом инфекций. В связи с этим поиск новых противовирусных агентов по сей день является актуальной проблемой и важной задачей медицинской химии. Перспективными стартовыми молекулами для поиска новых лекарственных препаратов являются терпеноиды. Известно, что азотсодержащие производные природных бициклических монотерпеноидов обладают широким спектром противовирусных свойств [1]. В ходе работы из (+)-камфоры был получен соответствующий гидразон, на основе которого были синтезированы конъюгаты с эпоксиизоиндолами 1, N-замещенные 2-иминотиазолидин-4-оны 2 и 2,3-дигидротиазолы 3. Синтезированные соединения проявили широкий спектр противовирусной активности.



Работа поддержана грантом Минобрнауки России № 075-15-2020-777.

Литература

[1] О.И. Яровая, Н.Ф. Салахутдинов, Успехи химии, 2021, Т. 90, N 4, 488-510.

ГДЕ СВЯЗЫВАЮТСЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ RBD SARS-COV-2?

С.С. Борисевич¹, Э.М. Хамитов¹, М.А. Гуреев², О.И. Яровая³, Н.Ф. Салахутдинов³

¹Лаборатория химической физики, Уфимский институт химии УФИЦ РАН, 450074, Россия, Уфа, пр. Октября, 71.

²Лаборатория биоинформатики, Первый МГМУ им. Сеченова, 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, 2-4.

³Отделение медицинской химии, Новосибирский институт органической химии СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, пр. Академика Лавренyteва, 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-219

E-mail: monrel@mail.ru

Для поиска потенциальных ингибиторов рецептор-связывающего домена S-белка SARS-CoV-2 практически всегда рассматривается интерфейс связывания RBD и ACE-2. Спайк белок связывается своим RBD с ACE-2 с высоким сродством. Предполагается, что потенциально активная молекула может связываться в зоне контакта RBD и ACE-2 и, как следствие, изменить структурную гибкость белка [1]. Однако возникает вопрос: может ли активная молекула связываться в другом месте домена и, оказывая влияние на вторичную структура белка, ослабевать связывание домена с ферментом? Возможно ли участие не одной, а нескольких молекул в процессе ингибирования домена? Для ответа на эти вопросы мы создали ряд молекулярных моделей, включающих домен и комплекс домен-фермент, и провели ряд молекулярно-динамических симуляций в присутствии различного количества молекул арбидола. Арбидол был выбран в качестве вероятного ингибитора на основании данных [2]. Нами определялись возможные места связывания потенциальных ингибиторов и оценивалась степень влияния молекул арбидола на структурную гибкость протеина.

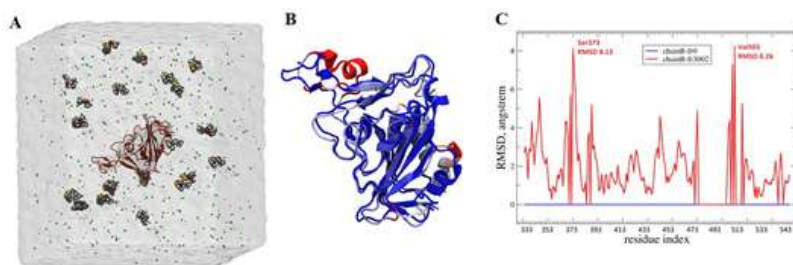


Рис. 1. Молекулярная модель:

*А – стартовая система RBD и 20 молекул арбидола, точками представлены Na⁺ и Cl⁻;
В – изменение вторичной структуры домена в течении процедуры молекулярно-динамической симуляции, красным цветом выделены наиболее драматические изменения;
С – колебания значений RMSD аминокислотных остатков домена.*

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках проекта № 20-04-60038

Литература

- [1] A.K. Padhi et al., Eur. J. Pharm. 2021, 894, 173836.
- [2] Xi Wang et al., Cell Discovery. 2020, 6 (28), 1-5.

3-НИТРО-4-ГИДРОКСИ-1,4-ДИГИДРО-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[5,1С] [1,2,4]ТРИАЗИНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**Р.А. Дрокин¹, Я.Л. Есаулкова², А.С. Волобуева², В.В. Зарубаев²,
В.Л. Русинов¹**

¹Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.

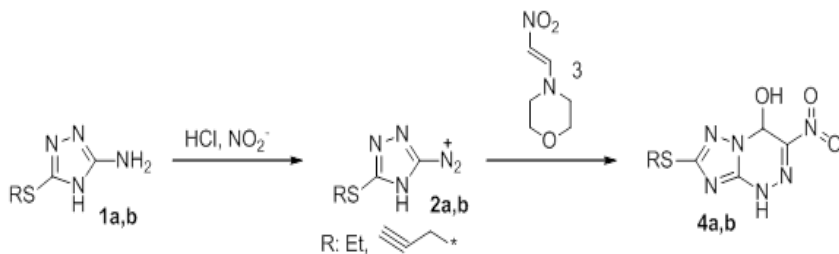
²ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 197101, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, 14 .

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-220

E-mail: drokinroman@gmail.com

Азоло[5,1-с][1,2,4]триазины – соединения азаетероциклического ряда, представляющие огромный интерес из-за их структурного сходства с известными противовирусными препаратами, применяемыми в медицинской практике, пуриновыми антиметаболитами и другими структурами, входящими в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

В результате исследования, созданы новые химические соединения 3-нитро-4-гидрокси-1,4-дигидро-7-пропаргилтио-1,2,4-триазоло[5,1с]-1,2,4-триазин **4a** и 3-нитро-4-гидрокси-1,4-дигидро-7-этилтио-1,2,4-триазоло[5,1с]-1,2,4-триазин **4b**, обладающие противовирусным действием в отношении энтеровирусов, в частности вируса Коксаки В3, размножающегося в клетках миокарда и вызывающего миокардиты у человека. На сегодняшний день химиопрепаратов и вакцин от вируса Коксаки нет. Данные соединения могут быть использованы для создания отечественных лекарственных противовирусных препаратов.



Для соединений были оценены: цитотоксичность, острая токсичность для лабораторных животных, противовирусное действие. Индексы селективности оказались соответственно **307** и **115**. Эти показатели превосходят пороговое значение **SI=10**, на основании которого делается заключение о перспективности того или иного соединения как потенциального противовирусного средства, что убедительно доказывает высокие вирусингибирующие характеристики соединений.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Грант № 075-15-2020-777.

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

**НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ
В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ**

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ 2-АРИЛ-4-(2-АМИНОФЕНИЛ)-4-ОКСО-БУТИРОНИТРИЛОВ – ПОДХОД К ПЕРСПЕКТИВНЫМ ПРОИЗВОДНЫМ 3-ОКСОИНДОЛА

И.В. Аксенова, Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов, Д.С. Аксенова, Л.А. Притыко

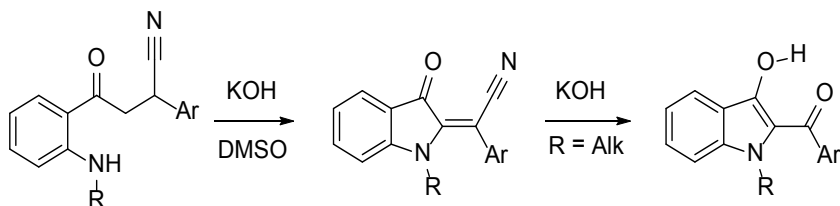
Химико-Фармацевтический факультет, Северо-Кавказский федеральный университет,
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-222

E-mail: naksenov@ncfu.ru

Индоксил является фрагментом, присутствующим в широком круге природных биологически активных малых молекул, таких как: индирубин, Racemozine A, Isastine A, Aristotelone, Brevinamide, Austamide, Duocarmycin.

Мы обнаружили, что 2-арил-4-(2-аминофенил)-4-оксо-бутиронитрилы под действием системы КОН/ДМСО претерпевают окислительную циклизацию, что приводит к малодоступным 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацетонитрилам. Производные N-алкил-анилина ведут себя иначе: отсутствие кислого NH-протона приводит к быстрому гидролизу до соответствующих 2-ацил-3-гидроксииндолов, что значительно снижает выход целевого продукта. Высокая реакционная способность 2-(3-оксоиндолин-2-илиден)-2-арилацето-нитрилов не только делает их перспективными билдинг-блоками для сборки целого ряда производных индола, но и обуславливает их низкую доступность. В единственной работе, посвящённой данным соединениям, описано взаимодействие с гидразин-гидратом приводящее к продуктам с хорошей противотуберкулезной активностью [1].



*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда
(проект № 21-73-10029).*

Литература

- [1] V.S. Velezheva, P.J. Brennan, V.Yu. Marshakov, D.V. Gusev, I.N. Lisichkina, A.S. Peregudov, L. N. Tchernousova, T.G. Smirnova, S.N. Andreevskaya, A.E. Medvedev, J. Med. Chem., 2004, 47 (13), 3455-3461.

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ ИМИДАТОВ

Ю.Л. Зотов¹, Д.С. Климов¹, П.М. Васильев²

¹Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, г. Волгоград, пр. им. Ленина, 28,

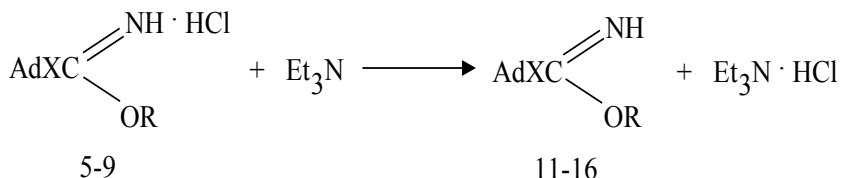
²Волгоградский государственный медицинский университет,
4000066, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-223

E-mail: ylzotov@mail.ru

Многие азотсодержащие производные адамантана обладают биологической активностью. Некоторые из них выпускаются и применяются как лекарства (ремантадин, мидантан). О биологической активности имидатов известно давно, а проведенные нами исследования показали, что спектр действия таких соединений очень широк.

Нами синтезирована серия адамантан-содержащих имидатов с целью последующего скрининга на различные виды активности:



Для всех синтезированных веществ был проведен вычислительный прогноз по 15 видам биологической активности. Массив обследованных имидатов составил 28 соединений, различающихся заместителями адамантильной группы.

Результаты компьютерного скрининга свидетельствуют о том, что потенциальными "фармакофорами", определяющими спектр биологической активности соединений являются адамантильная и иминоэфирная группы. Химическая природа углеводородной эфирной группы, не содержащей адамантан, оказывает незначительное влияние на уровень биологической активности.

В итоге прогнозируются следующие виды медико-биологической активности: антидепрессантная, фунгицидная, антигерпесная, нейролептическая, ноотропная, антипикорновиральная, антисептическая, транквилизирующая, туберкулостатическая.

СИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ГЛИЦЕРИНА И КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ ДЛЯ КОСМЕТИЧЕСКОГО И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ю.Л. Зотов, Д.М. Заправдина

Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, г. Волгоград, пр. им. Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-224

E-mail: ylzotov@mail.ru

При производстве биодизеля путем переэтерификации масла метанолом (или другими спиртами) образуется глицерин в качестве побочного продукта, составляющего 10 мас%. Таким образом, развитие технологий получения биодизельного топлива приводит к увеличению количества глицерина на мировом рынке.

Сложные эфиры глицерина и карбоновых кислот используются в качестве липофильной фракции в косметических составах, а также в качестве солюбилизатора активных ингредиентов в косметических или фармацевтических составах. Традиционно, синтез сложных эфиров глицерина и карбоновых кислот осуществляют этерификацией глицерина карбоновой кислотой с использованием сильных кислот в качестве катализаторов, таких как H_2SO_4 , H_3PO_4 и др. Применение кислотных катализаторов приводит к образованию побочных продуктов, низкой селективности по образованию моноглицеридов и трудоемкой стадии нейтрализации реакционной массы для удаления катализатора.

Нами исследованы новые катализаторы на основе соединений кальция в процессе этерификации глицерина олеиновой кислотой. В качестве катализаторов были испытаны три группы соединений кальция: первая – оксид и гидроксид кальция, вторая – соль кальция органической кислоты и третья группа – алкоголяты кальция. Установлено, что алкоголяты кальция обладают высокой каталитической активностью, позволяют повысить конверсию сырья и селективность по образованию моноглицеридов по сравнению с оксидом, гидроксидом и карбоксилатом кальция. Таким образом, предложенный способ этерификации глицерина с использованием алкоголятов кальция в качестве катализатора, позволяет достигать высоких выходов моноглицерида, при этом существенно упрощается стадия удаления катализаторов, снижается количество отходов. Сущность разработанного способа заключается в каталитическом воздействии не на кислоту, а на спирт, что позволяет повысить его активность в процессе этерификации и избежать образования побочных продуктов, характерных при кислотном катализе процесса.

МАТРИЧНАЯ ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ ИОННЫХ МОНОМЕРОВ НА САМООРГАНИЗУЮЩИХСЯ СТРУКТУРАХ КАК ТЕХНОЛОГИЧНЫЙ СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (МУЛЬТИ) ЛИПОСОМАЛЬНЫХ СТРУКТУР ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ю.В. Шулевич, Л.Р. Лишнева, А.В. Навроцкий, И.А. Новаков

Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, Волгоград, проспект им. В.И. Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-225

E-mail: yanalieva.laura@yandex.ru

Развитие современной медицины и фармакологии неразрывно связано с понятием направленного транспорта лекарственных веществ, который позволяет увеличить концентрацию лекарственных веществ в больном органе или тканях, в то время как накопление этого же вещества в здоровых органах и тканях оказывается незначительным или, вовсе блокированным. Одним из перспективных направлений в этой области исследования является инкапсулирование лекарственных средств в бислойные липидные везикулы (липосомы). К сожалению, ограниченный внутренний объем липосом не позволяет иммобилизовать в них достаточное количество лекарственных средств. Возможным вариантом решения этой проблемы является формирование, так называемой, (мульти)липосомальной структуры, представляющей собой комплекс полиэлектролит – липосома.

Для фундаментальных исследований способ получения (мульти)липосомальных контейнеров достаточно прост и заключается в смешении готовых разбавленных растворов полиэлектролитов и липосом. В лаборатории, и даже на пилотных установках это несложно реализовать. Однако, с целью промышленной реализации технологии создания таких контейнеров необходимо учесть множество факторов, чтобы в результате получить эффективную с точки зрения экономики и производительности промышленную технологию. Современная химия полимеров предлагает простое и технологичное решение этой задачи – матричный синтез.

7. В настоящей работе для синтеза модельных липосомальных структур использовали два поверхностно-активных вещества: натрия диоктилсульфосукцинат (АОТ) и кокамидопропилбетаин (КАПБ). Синтез липосомальных структур осуществляли, используя в качестве растворителя фосфатный буфер (тетраборат натрия/дигидрофосфат калия; pH = 7.2). Обсуждается влияние концентрации компонентов, мольного соотношения АОТ/КАПБ и условий синтеза на свойства полученных липосомальных структур, а также их взаимодействие с ионогенным катионным мономером.

СИНТЕЗ 6-R-БЕНЗО[GH]ПЕРИМИДИН-7-КАРБАЛЬДЕГИДОВ

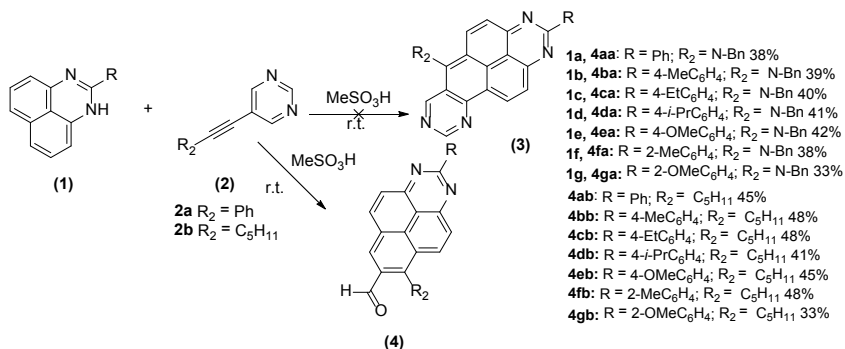
**С.В. Щербаков, А.Ю. Магометов, М.В. Вендин, В.Ю. Щербакова,
А.В. Аксенов**

Северо-Кавказский федеральный университет,
355009, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-226

E-mail: sshcherbakov@ncfu.ru

Ранее в нашей лаборатории был разработан метод синтеза 7H-имидазо[4',5':4,5]бензо[1,2,3-gh]перимидинов, основанный на реакции перимидинов **1** с 5-бромпиридином в полифосфорной кислоте [1]. Исходя из полученного результата, мы предположили возможность образования 6-замещенных сопряженных молекулярных гибридов хиназолина и перимидина **3**, при взаимодействии 1H-перимидинов **1** с 5-этинилпиридинами **2** в метансульфоновой кислоте. Однако, в ходе исследования выяснилось, что в результате реакции не образуются искомые гибриды, а основным продуктом являлись производные пирена – 6-R-бензо[gh]перимидин-7-карбальдегиды.



Полученные соединения ранее не были описаны. Мы предполагаем, что они могут быть использованы в качестве перспективных флуорофоров или в качестве биологически активных веществ со способностью к ДНК-интеркаляции [2]. Реакционная способность данных соединений также представляет интерес за счет широкого круга реакций карбонильной группы.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ № МК-2298.2021.1.3.

Литература

- [1] Aksenov A. V. et al. Pyrimidines as Surrogates for 1, 3-Dicarbonyl Compounds in peri Annulation of Perimidines en Route to 1, 3-Diazapyrenes //European Journal of Organic Chemistry. – 2017. – Т. 2017. – №. 12. – С. 1666-1673.
- [2] Østergaard M. E., Hrdlicka P. J. Pyrene-functionalized oligonucleotides and locked nucleic acids (LNAs): Tools for fundamental research, diagnostics, and nanotechnology //Chem. Soc. Rev. – 2011. – Т. 40. – С. 5771-5788.

ЗАМЕЩЁННЫЕ 4-АМИОБУТАНОВЫЕ КИСЛОТЫ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

О.С. Васильева, Е.С. Остроглядов, С.В. Макаренко

Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,
191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48.

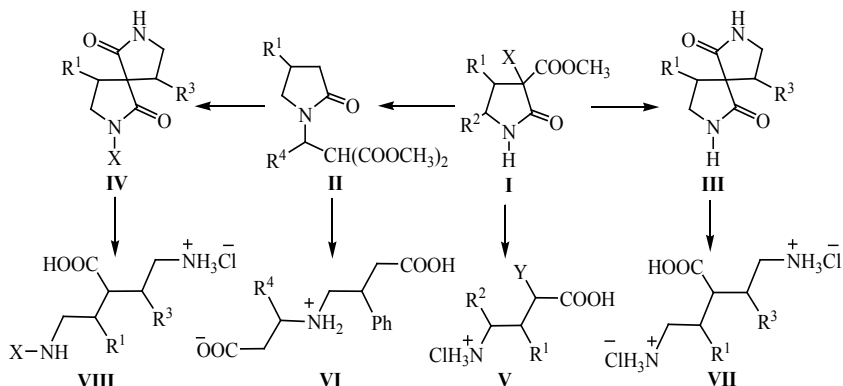
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-227

E-mail: kohrgpu@yandex.ru

Известно, что производные 2-пирролидонкарбоксилатов являются удобными реагентами для синтеза новых типов потенциально биологически активных аминокислот, содержащих в составе молекул «привилегированные» структуры арил(гетерил)этиламина или γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

С целью получения аминокислот подобной структуры нами изучены реакции кислотного гидролиза соответствующих замещённых 2-пирролидон-3-карбоксилата (I), N-диалкоксикарбонилэтил-2-пирролидон-3-карбоксилатов (II) или 3,3'-спироби[2-пирролидонов] (III, IV). Установлено, что кислотный гидролиз пирролидонкарбоксилатов (I, II) сопровождается раскрытием лактамного цикла и приводит к 4-амино-, 3,4-диаминобутановым кислотам (V), а также к арил(гетарил)замещённым 3-арил(гетарил)-N-карбоксиэтилГАМК (VI).

Представители оригинальных производных ГАМК, содержащих фрагменты фармакофорных арил(гетерил)этиламина и β -аланина (VII, VIII) получены в результате гидролиза 3,3'-спироби[2-пирролидонов] (III, IV) в значительно более жёстких условиях.



Разработанные методы получения малоизученных арил(гетерил)замещённых аналогов ГАМК просты в аппаратном оформлении и перспективны для организации промышленного производства новых веществ-субстанций в ряду производных ГАМК.

СИНТЕЗ И ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНОГО 1,2,3-ТРИАЗОЛО[5,1-В]1,3,4-ТИАДИАЗИНА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ВОЛОКНИСТОГО КОМПОНЕНТА КОЖИ В УСЛОВИЯХ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОЖГОВОЙ РАНЫ

**Т.В. Глухарева^{1,2}, И.М. Петрова¹, Д.В. Зайцев¹, А.В. Жданова³,
С.Л. Хацко¹, О.А. Высокова¹, Т.А. Калинина¹**

¹Уральский федеральный университет имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.

²Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20.

³ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40»,
620102, Россия, г. Екатеринбург, Волгоградская, 189.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-228

E-mail: taniagluhareva@yandex.ru

В данном исследовании был осуществлен синтез и проведена оценка влияния производного 1,2,3-триазоло-1,3,4-тиадиазина на восстановление волокнистого компонента кожи в условиях заживления ожоговой раны. В качестве экспериментальных животных использовали самцов белых беспородных лабораторных крыс. Опытным животным моделировали ожоговую рану кожи III А степени. Лечение осуществлялось нанесением на пораженный участок мази, содержащей исследуемое вещество. Данные морфологического анализа свидетельствуют о стимулирующем влиянии 1,2,3-триазоло-1,3,4-тиадиазина на регенерацию кожи, в частности, восстановление волокнистого компонента. Так, уже к 14-м суткам эксперимента в зоне рубца определяются толстые пучки коллагеновых волокон, сложенные в тяжи; наблюдается тенденция к превалированию волокнистого компонента в ткани. К 21-м суткам эксперимента большую часть дермы занимают сильно извитые коллагеновые волокна, собранные в толстые массивные пучки. Окраска волокон намного интенсивнее, чем в группах сравнения. Основного вещества и клеток мало, что свидетельствует о приобретении рубцом значительной степени зрелости. Наблюдается достоверное увеличение толщины коллагеновых волокон и площади, занимаемой ими. К 14-м суткам эксперимента все образцы имеют слабые механические характеристики. Однако, на 21-е сутки эксперимента образцы из группы с тестируемым веществом демонстрируют более высокие прочностные свойства, растягиваясь на $28,893 \pm 4,548$ % при максимальной нагрузке в $0,804 \pm 0,129$ МПа. Достоверное различие с интактным значением (кожа до разрыва растягивается на $31,434 \pm 4,921$ % при нагрузке в $5,082 \pm 0,060$ Мпа) связано, вероятно, с тем, что механические свойства кожи определяются не только толщиной коллагеновых волокон, но и способом укладки волокон в пучки, взаимным расположением и взаимодействием с другими структурными компонентами ткани.

ДИАЗОЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ДИАЗОФУНКЦИЮ, КАК КЛЮЧЕВЫЕ ИНТЕРМЕДИАТЫ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Е.В. Садчикова^{1,2}, Д.Л. Алексеева¹, А.Ю. Петров²

¹Кафедра технологии органического синтеза, химико-технологический институт, ФГАОУ ВО УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 28.

²Кафедра фармации и химии, фармацевтический факультет, ФГБОУ ВО УГМУ, 620026, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Декабристов, д. 32.

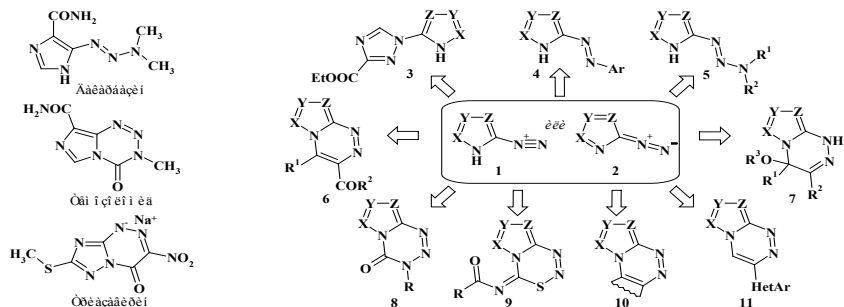
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-229

E-mail: selena-ekb@rambler.ru

Несмотря на то, что в последние годы в области разработки и производства современных лекарственных средств начинают доминировать биофармацевтические технологии, химический синтез малых органических молекул сохраняет свою актуальность.

Для реализации стратегии направленного синтеза несомненный интерес представляет изучение методов получения и свойств гетероциклических производных, содержащих в своей структуре диазофункцию, поскольку они обладают широким потенциалом, объединяющим в себе синтетические возможности как ароматических солей диазония, так и алифатических диазосоединений [1]. Полученные на основе диазоазолов и используемые в настоящее время в клинической практике соединения с противовирусной («Триазапирин») и противоопухолевой («Дакарбазин», «Темозоломид») активностью придают еще большую практическую значимость продолжению исследований в данной области.

В докладе представлены результаты изучения методов синтеза и идентификации солей диазония **1** и диазосоединений **2** в ряду имидазолов и пиразолов, а также их синтетические возможности, позволившие получить и исследовать свойства широкого ряда разнообразных гетероциклических производных **3–11**.



Литература

- [1] Мокрушин В.С. Химия гетероциклических диазосоединений / В.С. Мокрушин, Е.В. Садчикова. – СПб.: Проспект Науки, 2013. – 224 с.

DISCOVERY AND STRUCTURE–ACTIVITY RELATIONSHIP OF POTENT AND SELECTIVE COVALENT INHIBITORS OF SMYD3

E.V. Manasova¹, V.A. Vasilichin¹, A.A. Shtil¹, A. Altieri¹, M.D. Parenti², C. Ferroni², G. Varchi², A. Del Rio² and A.V. Kurkin¹

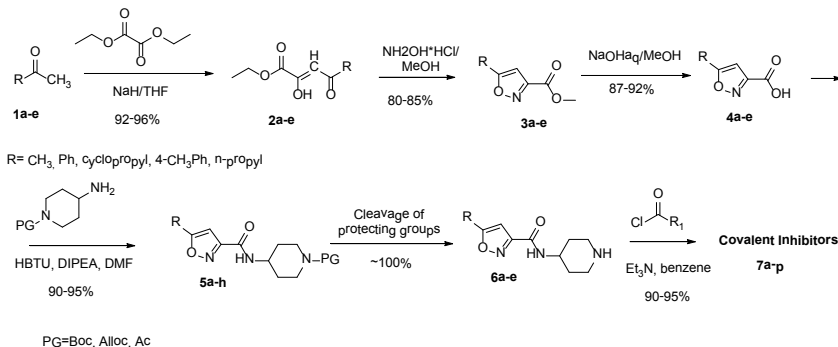
¹Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Moscow, Russia.

²Institute of Organic Synthesis and Photoreactivity – ISOF,
Italian National Research Council, Via Gobetti 101, 40129 Bologna, Italy.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-230

E-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru

SMYD3, a member of the SMYD lysine methylase family, plays an important role in methylation of histone and non-histone targets. An aberrant SMYD3 expression contributes to carcinogenesis; SMYD3 up-regulation has been proposed a prognostic marker in various solid cancers. The potential of SMYD3 as a drug target for cancer treatment suggests that well-designed covalent SMYD3 inhibitors could serve not only to design future drugs but also to validate the role of SMYD3 as an oncotarget. In this study we report the first generation of 4-aminopiperidine-based covalent SMYD3 inhibitors that were synthetically modified with an appropriate reactive cysteine trap to covalently bind CYS186. The resulting covalent SMYD3 inhibitors can act with a higher potency and selectivity in respect to reversible SMYD3 inhibitors and can exert long-lasting effects that will translate in high antiproliferative properties. The synthesis of piperidine-based compounds bearing the reactive moiety at the 4-position of the piperidine scaffold is reported in the Scheme:



While other small molecular weight SMYD3 inhibitors have been reported, and a similar isoxazole analog of this series has been exemplified^{1,2} the compounds disclosed here represent a detailed SAR study of this class. In particular, the close analog EPZ028862 showed excellent inhibition of SMYD3. So, the compounds disclosed in this work represent a novel structural class of SMYD3 inhibitors. Modification of HTS hit, compound **7a**, with the structure guided SAR study led to compound **7p**, a potent, selective, orally bioavailable small molecule SMYD3 inhibitor.

The reported study was funded by RFBR and CNR, project number 20-53-7808.

References

1. Mitchell, L. H. et al., ACS Med. Chem. Lett. 2016, 7 (2), 134–8.
2. Thomenius, M.J. et al., PLoS One 2018, 13 (6), No. e0197372.

СПОСОБ НЕПРЕРЫВНОГО ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО АЛКИЛИРОВАНИЯ НИТРОБЕНЗОЛА КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

В.М. Мохов, С.Е. Латышова, А.В. Разваляева, А.О. Панов,
Ю.В. Попов

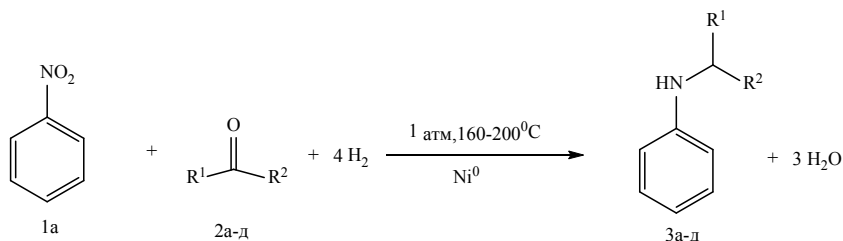
1Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, г. Волгоград, пр-кт им. В.И. Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-231

E-mail: tons@vstu.ru

Производные анилина получили широкое применение в качестве полупродуктов в синтезе фармакологических препаратов, красителей и др. Перспективным методом получения N-алкиланилинов является восстановительное алкилирование нитробензола карбонильными соединениями, при котором восстановление нитробензола в анилин, образование иминов с карбонильным соединением и их гидрирование во вторичный амин протекают в одном реакторе и на одном катализаторе.

Нами разработан непрерывный способ N-алкиланилинов в проточном реакторе на доступных катализаторах, состоящий в пропускании смеси нитробензола, карбонильного соединения и водорода через слой гетерогенного катализатора. Катализаторы приготавливались пропиткой водным раствором NiCl_2 носителя $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ или MgO с последующим восстановлением NaBH_4 в воде.



$\text{R}^1 = \text{H} : \text{R}^2 = \text{Et}$ (2a, 3a), $i\text{-Pr}$ (2б, 3б), Fu (2в, 3в); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ (2г, 3г), $\text{R}^1 - \text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$ (2д, 3д)

Выходы целевых продуктов достигали 98% при 180-220°C и атмосферном давлении водорода. Способ может быть применен для малотоннажного синтеза N-алкиланилинов в производстве фармакологических средств.

СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ ПОЛИЭДРИЧЕСКИХ ГИДРИДОВ БОРА С ХОЛЕСТЕРИНОМ И КУРКУМИНОМ ДЛЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИХ В БОР-НЕЙТРОНОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА

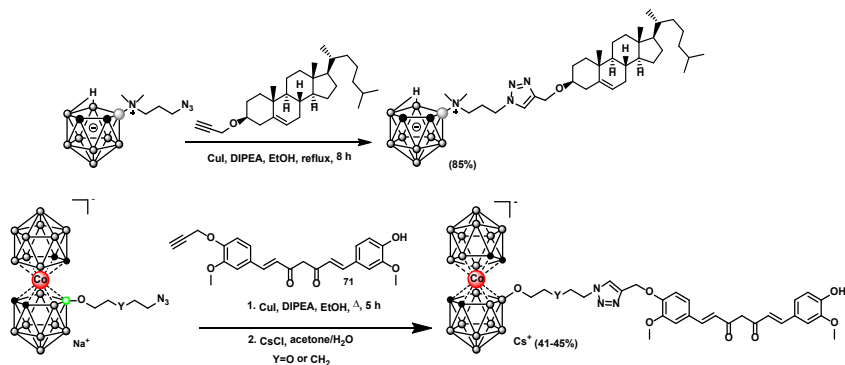
А.А. Друзина, В.И. Брегадзе

Лаборатория алюминий- и борорганических соединений,
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д.28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-232

E-mail: ilinova_anna@mail.ru

Создание биологических наномолекул, содержащих большое количество атомов бора и способных селективно накапливаться в раковых клетках, является одним из ключевых требований бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) рака. Борсодержащие производные холестерина и куркумина могут быть пригодными для потенциального использования в БНЗТ опухолей как в качестве самостоятельных агентов, так и в составе липосом, которые являются хорошим транспортом для селективного накопления соединений в опухоли. Введение терапевтических агентов в водную фазу и/или оболочку липосом является инновационным высокотехнологичным подходом, позволяющим увеличить биодоступность за счет пассивного нацеливания, а также снизить риск возникновения побочных эффектов [1]. Таким образом, разработаны подходы к синтезу конъюгатов бис(дикарболлида) кобальта с куркумином, а также липофильных производных холестерина с нидо-карбораном, которые могут быть использованы в дизайне частиц липосомальной природы [2].



Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда
(грант № 20-73-00228)

Литература

- [1] G. Terstappen, R. Roncarati, J. Dunlop and R. Peri, *Future Med. Chem.* 2010, 5, 715-730.
- [2] A. Druzina, O. Zhidkova, N. Dudarova, I. Kosenko, I. Ananyev, S. Timofeev and V. Bregadze, *Molecules*, 2021, 26, 530-545.

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 3-ГИДРОКСИХИНАЗОЛИН-4-ОНА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

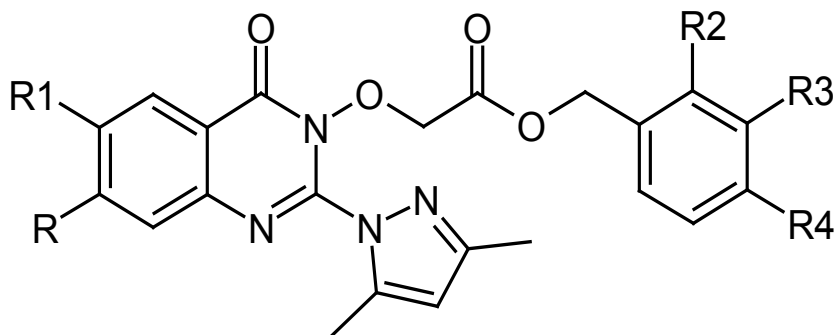
В.Н. Осипов, А.А. Вартанян, Д.В. Гусев, Л.М. Борисова

НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России,
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-233

E-mail: ovn65@yandex.ru

Синтезирована серия новых производных 3-гидроксихиназолин-4-она. Целевые соединения получали многостадийным синтезом, на заключительной стадии проводили алкилирование производных 3-гидрокси-2-(3,5-диметил-1Н-пиразол-1-ил)хиназолин-4(3Н)-онов различными бензиловыми эфирами 2-хлоруксусной кислоты [1].



где R = H, OMe; R1 = H, Hal, OMe; R2, R3, R4 = H, Hal, OMe.

Проведена оценка цитотоксического *in vitro* и противоопухолевого действия *in vivo* синтезированных соединений [2]. Ферроптоз – одна из форм некроза, при которой в присутствии ионов железа в клетке накапливаются продукты перекисного окисления фосфолипидов, одного из основных компонентов всех клеточных мембран. Индукторы ферроптоза способны индуцировать гибель резистентных к терапии опухолевых клеток [3]. Исследовано влияние синтезированных соединений на их способность индуцировать ферроптоз *in vitro*.

Литература

- [1] Вартанян А. А., Осипов В. Н. Патент РФ 2722308.
- [2] Борисова Л. М., Осипов В. Н. Российский биотерапевтический журнал. 2021, 20, 67-73.
- [3] Вартанян А. А. Российский биотерапевтический журнал, 2017, 16, 14.

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ АМИНОВ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫМ АМИНИРОВАНИЕМ КАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В НЕПРЕРЫВНЫХ УСЛОВИЯХ

Д.Н. Небыков, В.М. Мохов, А.О. Панов, М.А. Лагутин, Ю.В. Попов

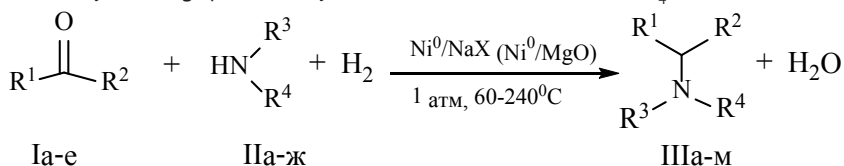
Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, г. Волгоград, пр-кт им. В.И. Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-234

E-mail: tons@vstu.ru

Амины и их производные являются распространенными полупродуктами при получении фармакологических средств. Одним из наиболее распространенных методов образования связи C-N является восстановительное аминирование карбонильных соединений. Данный процесс, как правило, осуществляется в периодических условиях под избыточным давлением водорода, либо с применением комплексных гидридов металлов в качестве восстановителя.

Нами разработан способ непрерывного синтеза вторичных или третичных аминов по реакции восстановительного аминирования карбонильных соединений в проточном реакторе с использованием водорода в качестве восстановителя. Разработана группа катализаторов на основе металлов переменной валентности (Ni, Cu и их сочетания). Катализаторы получены пропиткой растворами солей металлов носителей (γ - Al_2O_3 , цеолит NaX, активированный уголь, MgO) с последующим восстановлением NaBH_4 в воде.



$\text{R}^1 = \text{Ph}$ (Iа, IIIа); $\text{R}^1 = i\text{-Pr}$ (Iб, Iг, IIIб, IIIв, IIIг); $\text{R}^1 = \text{Pr}$ (Iв, IIIд, IIIк); $\text{R}^1 = \text{Bu}$ (Iе); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_{13}$ (Iд);
 $\text{R}^1\text{-R}^2 = \text{Cy}$ (Iг, IIIе, IIIи, IIIк, IIIл), $\text{R}^1\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (IIи, IIIо).

$\text{R}^2 = \text{H}$ (Iа, Iб, Iв, Iг, Iд, Iе).

$\text{R}^3 = \text{Bu}$ (IIа, IIIа); $\text{R}^3 = \text{Ph}$ (IIIб, IIIл, IIIм); $\text{R}^3\text{-R}^4 = (\text{CH}_2)_4$ (IIб, IIIб); $\text{R}^3\text{-R}^4 = \text{Cy}$ (IIг, IIIг);
 $\text{R}^3\text{-R}^4 = (\text{CH}_2)_5$ (IIд, IIIг); $\text{R}_3\text{-R}_4 = (\text{CH}_2)_6$ (IIд, IIIд, IIж, IIIж); $\text{R}^3 = \text{C}_6\text{H}_{13}$ (IIе, IIIе).

$\text{R}^4 = \text{H}$ (IIа, IIIа, IIб, IIIб, IIг, IIIг, IIе, IIIе, IIз, IIIз, IIIи, IIIк, IIIл, IIIм).

Катализаторы проявляли высокую активность и селективность – выходы целевых продуктов составили 70-95% при 60-180°C и атмосферном давлении. Способ может быть рекомендован для малотоннажного синтеза аминов в производстве фармакологических средств.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ АЦИКЛИЧЕСКИХ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ 3-ФЕНАЦИЛУРИДИНА

О.В. Вострикова¹, И.А. Новаков¹, М.Б. Навроцкий¹, И.А. Кириллов¹,
Е.С. Титова¹, Т.Г. Толстикова²

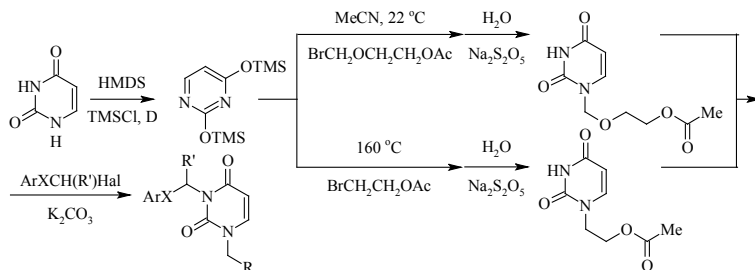
¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный технический университет,
400005, Российская Федерация, Волгоград, пр. имени Ленина, 28.

²Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-235

E-mail: olyavostrikova@yandex.ru

Поиск новых снотворных средств, лишенных способности вызывать привыкание и болезненное пристрастие, продолжает оставаться одним из важных направлений химии лекарств на сегодняшний день. Ранее было показано, что *N*³-фенацилуридин обладает выраженной снотворной активностью при интрацеребральном введении в опытах *in vivo* [1]. В этой связи, нами были предложены к синтезу, получены и исследованы в опытах *in vivo* уксусные эфиры биоизостерических аналогов 3-фенацилуридина, содержащие ациклонуклеозидный остаток в положении 1 пиримидинового гетероцикла и обладающие большей липофильностью по сравнению с прототипом [2].



где $R = \text{AcOCH}_2\text{CH}_2\text{O}, \text{AcOCH}_2$; $R' = \text{H}, \text{Me}$; $X = \text{C(O)}, \text{S}$; $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4$

Структура и чистота полученных соединений доказаны с использованием современных физико-химических методов анализа. Изучение биологических свойств этих веществ в условиях острого эксперимента *in vivo* не выявило наличия у них собственных гипнотических свойств и способности усиливать эффекты хлоралгидрата и диазепама.

Литература

- [1]. I. Yamamoto, J. Kuze, T. Kimura, K. Watanabe, S. Kondo, I. K. Ho. The Potent Depressant Effects of *N*³-Phenacyluridine in Mice // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 1994. – Vol. 17, No. 4. – P. 514-516.
- [2]. И. А. Новаков, Л. Л. Брунилина, И. А. Кириллов, М. Б. Навроцкий, М. Д. Робинovich, Е. С. Титова, Д. С. Шейкин, Е. А. Ручко, А. В. Павлова, А. А. Котлярова, Т. Г. Толстикова. Синтез новых ациклических аналогов 3-фенацилуридина и сравнительная оценка их биологической активности *in vivo* // Химия гетероциклических соединений. – 2020. – Т. 56, № 6. – С. 769-775.

СИНТЕЗ И IN SILICO-ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ АЗОЛИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ НИТРОНОВ

А.А. Акулов¹, М.В. Вараксин^{1,2}, И.И. Буторин¹, В.Н. Чарушин^{1,2}, О.Н. Чупахин^{1,2}

¹Кафедра органической и биомолекулярной химии, УрФУ им. первого Президента России Б.Н.Ельцина, 620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19.

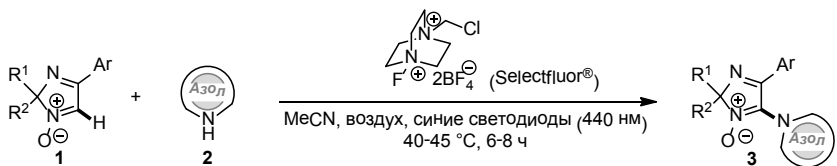
²ИОС им. И.Я.Постовского УрО РАН, 620990, Россия, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-236

E-mail: a.a.akulov@urfu.ru

Циклические нитроны представляют собой соединения, вызывающие живой интерес для медицинской химии как с точки зрения своей практической значимости, так и с позиции синтетической многогранности. В частности, в серии исследований на примере модельных альдонитронов, 2*H*-имидазол-1-оксидов, была продемонстрирована возможность прямой модификации таких соединений различными функциональными фрагментами с использованием стратегии прямой активации азометиновой С–Н-связи [1].

Было показано, что 2*H*-имидазол-1-оксиды **1** способны вступать в реакции кросс-дегидрогенативного сочетания с рядом NH-содержащих азолов **2** в присутствии реагента Selectfluor® [2]. Более того, существенного увеличения выходов продуктов таких сочетаний (**3**) удалось достичь при использовании видимого света в качестве источника энергии.



25 примеров, выходы до 94 %

Для ряда структур, отвечающих общей формуле **3**, были проведены *in silico*-исследования в части определения аффинности к некоторым мишеням, ассоциированным с прогрессированием болезни Альцгеймера (5HT_{2A}, 5HT₆, A_{2A}-рецепторам, а также бета-секретазе BACE1). В результате молекулярного докинга для каждой из мишеней определены лиганды-лидеры, чьи свободные энергии связывания оказались ниже показателей, установленных для стандартных нативных лигандов, использованных для сравнения.

Исследование проводилось при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта 20-43-01004.

Литература

- [1] A.A. Akulov, M.V. Varaksin, P. Mampuy, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, and B.U.W. Maes, Org. Biomol. Chem. 2021, 19, 297-312.
- [2] A.A. Akulov, M.V. Varaksin, A.N. Tsmokalyuk, V.N. Charushin, and O.N. Chupakhin, Green Chem. 2021, 23, 2049-2057.

СИНТЕЗ ЛИПИДОВ ДЛЯ БОР-НЕЙТРОЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА

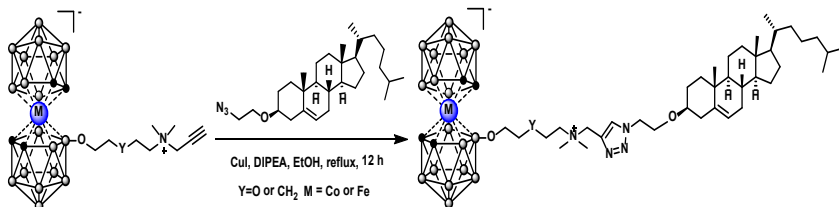
О.Б. Жидкова, А.А. Друзина, В.И. Брегадзе

Лаборатория алюминий- и борорганических соединений,
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-237

E-mail: zolga57@mail.ru

В настоящее время наиболее перспективным методом борьбы с онко-заболеваниями представляется бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) рака. Одним из технологичных способов направленной доставки лекарственных соединений в опухоль является использование их в виде липосом. Липосомальный транспорт может также активно применяться и для доставки в опухоль самых различных борных полиэдров, которые сами по себе не способным проникать через клеточные мембраны [1]. Поэтому создание бор-содержащих липидов для дальнейшего образования липосомальных препаратов, имеющие в своем составе полиэдрические гидриды бора, является актуальной задачей. Так, по CuI-катализируемой реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения алкинов к азидам получены борсодержащие липиды [2]. Гидрофильная часть таких липидов содержит бис (1,2-дикарболлиды) кобальта и железа, а липофильная – холестерол. Полученные липиды могут быть использованы в качестве предшественников липосом, обеспечивающих избирательную доставку бора в опухолевые клетки для бор-нейтронозахватной терапии рака (БНЗТ).



Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-33-70011)

Литература

- [1] D. Feakes, K. Shelly, C. Knobler and M. Hawthorne, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994, 91, 3029-3033.
- [2] A. Druzina, I. Kosenko, O. Zhidkova, I. Ananyev, S. Timofeev and V. Bregadze, Eur. J. Inorg. Chem. 2020, 27, 2658-2668.

СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ 3-НИТРО-4-АМИНО-АЗОЛО[5,1-С][1,2,4]ТРИАЗИНОВ

Е.К. Воинков¹, Н.П. Евстигнеева², Е.Н. Уломский¹, В.Л. Русинов¹

¹Химико-технологический институт, Уральский федеральный университет им. первого Президента Б. Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.

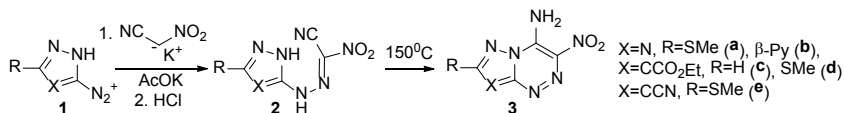
²Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, 620076, Россия, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-238

voinkov-egor@mail.ru

Наиболее распространенным способом получения азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов является сочетание диазоазолов с СН-активными азокомпонентами. Комбинация разнообразных азольных фрагментов с производными нитрилов позволила синтезировать широкий ряд 4-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, обладающих различной биологической активностью. Представители этого ряда проявляют антиоксидантную [1], антимикробную [2], противоопухолевую [3], противогрибковую [4] и некоторые другие виды активностей.

3-Нитро-4-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазины были получены с использованием доступной калиевой соли нитроацетонитрила[5].



Для соединений 3 была исследована антимикробная активность в отношении эталонных штаммов клинически-значимых микроорганизмов.

штаммы препараты	МИК, мкг/мл							
	E. coli ATCC 8739	C. braakii ATCC 101/57	S. flex-neri 1a8516	Pr. vul- garis 222	S. marce- scens ATCC 13880	Kl. pneu- moniae ATCC 13883	P. aeru- ginosa ATCC 9027	S. aureus ATCC 25923
3a	31,2	62,5	31,2	125	62,5	62,5	>500	62,5
3b	62,5	>500	31,2	125	250	>500	>500	31,2
3c	125	500	250	250	500	500	>500	125
3d	500	>500	500	500	500	500	>500	125
3e	125	250	31,2	62,5	250	250	>500	62,5

Как видно из таблицы, 3 из 5 соединений активны одновременно в отношении нескольких штаммов микроорганизмов. Таким образом, ряд 3-нитро-4-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов заслуживает расширенного изучения антимикробной активности.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Грант № 075-15-2020-777.

Литература

- [1] A. El-Mekabaty, A.A. Fadda. J. Heterocycl. Chem. 2018, 55, 2303.
- [2] M.A. Metwally, M.A. Gouda, A.N. Harmal, A.M. Khalil. Eur. J. Med. Chem. 2012, 56, 254.
- [3] R.A. Mekheimer, M.A. Al-Sheikh, H.Y. Medrasi, G.A.A. Bahat heg. Synth. Commun. 2017, 47, 1052
- [4] M.A. Gouda. J. Heterocycl. Chem. 2015, 52, 990.
- [5] E.K. Voinkov, E.N. Ulomskiy, V.L. Rusinov et al. Mendeleev Commun. 2016, 26, 172.

НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 4,7-ДИГИДРО-6-НИТРОАЗОЛО[1,5-А]ПИРИМИДИНОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ КАЗЕИНКИНАЗЫ 2

**Д.Н. Ляпустин¹, Е.Н. Уломский¹, В.В. Федотов¹, В.Л. Русинов¹,
С.К. Котовская¹, А.А. Спасов², Д.А. Бабков²**

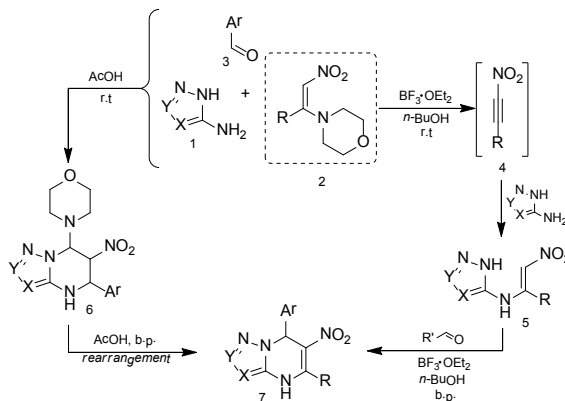
¹Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России
Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19.

²Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-239

E-mail: lyapustin.danil@yandex.ru

6-Нитроазоло[1,5-а]пиримидины – изостеры природных пуриновых оснований, представляют интерес в качестве потенциально биологически активных соединений. Однако поиск биологически активных соединений в данном ряду ограничен немногочисленностью синтетических приемов для их создания. Нами предложен новый подход для получения 4,7-дигидро-6-нитроазоло[1,5-а]пиримидинов **7** – мультикомпонентная реакция с участием аминоазолов **1**, морфолинонитроалкенов **2** и альдегидов **3**, которая может протекать по двум направлениям в зависимости от применяемого катализатора. Предложенный метод расширяет возможности структурной модификации 4,7-дигидро-6-нитроазоло[1,5-а] пиримидинов.



Соединения **7** исследованы на способность ингибировать высокоплеiotропную и консервативную серин/треониновую кazeинкиназу (СК2), которая играет ключевую роль в росте, пролиферации и выживании клеток, и рассматривается как многообещающая мишень химиотерапии опухолевых заболеваний [1]. Некоторые из изученных соединений превосходят или сопоставимы по активности с веществом сравнения *стауроспорином*.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2020-0058 (H687/425.223/20).

Литература

[1] B. Guerra, O.G.Issinger.. Curr. Med. Chem. 2008, Vol. 15 (19), 1870–1886.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF SPIRO[BENZO[H]QUINAZOLINE-5,1'-CYCLOHEPTANE]- 4(6H)-ONE DERIVATIVES

A.S. Ayvazyan¹, A.I. Markosyan¹, F.H. Arsenyan¹ and Kh.S. Hakobyan¹

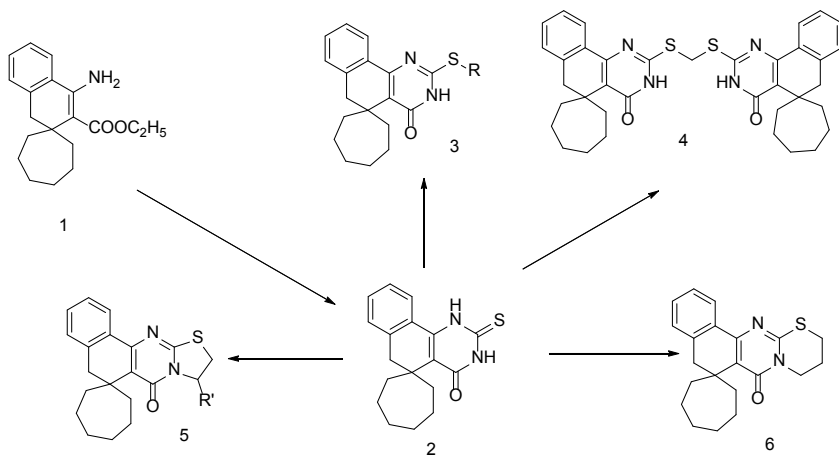
¹Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of NAS RA
Armenia, 0014, Yerevan, Azatutyun ave. 26. Phone: +374 10 288 443.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-240

E-mail: ani.ayvazyan17@mail.ru

As a result of the interaction of ethyl 4'-amino-1'H-spiro[cycloheptane-1,2'-naphthalene]-3'-carboxylate [1] and benzoyl isothiocyanate, followed by cyclization of the resulting thiourea, 2-thioxo-2,3-dihydro-1H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cycloheptan]-4(6H)-one (2). Condensation of the latter with halides of various structures are synthesized 2-thiosubstituted 3H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cycloheptan]-4(6H)-ones (3), 2,2'-(methylenebis(sulfaneydiyl))bis(3H-spiro[benzo[h]quinazoline-5,1'-cycloheptan]-4(6H)-one) (4), 9,10-dihydrospiro[benzo[h]thiazolo[2,3-b]quinazoline-6,1'-cycloheptan]-7(5H)-ones (5) and 10,11-dihydro-5H-spiro[benzo[h][1,3]thiazino[2,3-b]quinazoline-6,1'-cycloheptan]-7(9H)-one (6).

Studied antitumor properties against sarcoma 180 and antibacterial properties of the synthesized compounds. Gram-positive (*Staphylococcus aureus* 209p, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) and gram-negative microorganisms (*Sh. Flexneri* 6858, *E. coli* 0-55) were used as test objects.



References

- [1] A. I. Markosyan, A. S. Ayvazyan, S. H. Gabrielyan, S. S. Mamyan. Chem J. Armenia. 2019, v. 72 (4), p. 469-482.

ПРЯМАЯ НУКЛЕОФИЛЬНАЯ С-Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ 2*H*-ИМИДАЗОЛ-1-ОКСИДОВ ФРАГМЕНТАМИ ПОЛИФЕНОЛОВ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ

**Е.А. Никифоров¹, Т.Д. Мосеев¹, М.В. Вараксин^{1,2}, В.Н. Чарушин^{1,2},
О.Н. Чупахин^{1,2}**

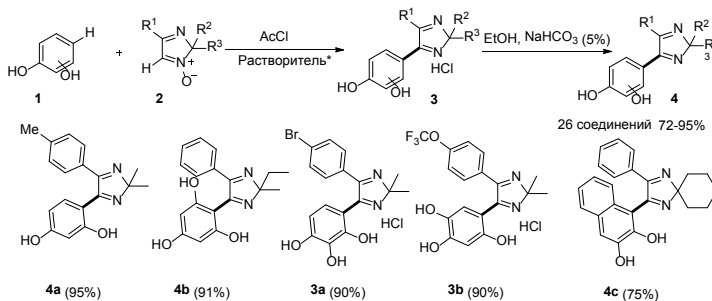
¹Уральский федеральный университет им. первого президента России Б.Н. Ельцина,
620002 Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19.

²Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского,
620041 Россия, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-241

E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru

Среди множества функциональных производных фенолов особый интерес для медицинской химии представляют органические соединения, в которых структурный фрагмент фенола напрямую соединен с азагетероциклическим субстратом. В рамках настоящего исследования ряд перспективных азагетероциклических молекул, содержащих полифенольные фрагменты, были получены путем нуклеофильного замещения водорода (S_NH) в 2*H*-имидазол-1-оксидах. В ходе работы была проведена оптимизация условий синтеза при использовании различных растворителей (этанол, бензол/дихлорметан, толуол/дихлорметан, толуол/ТГФ, толуол/ацетон, ацетон, хлорбензол/ацетон, гексахлорацетон/ацетон), в результате которой было установлено, что для каждого полифенольного субстрата выбор растворителя или смеси растворителей весьма специфичен для достижения максимальной конверсии исходных реагентов. Оптимизированные условия реакции С-Н/С-Н сочетания различных полифенолов с 2*H*-имидазол-*N*-оксидами, приводящие к целевым соединениям с выходами 72-95%, представлены на Схеме 1.



*Растворители: толуол/ацетон 2/1 для 4а; ацетон для 4b, гексахлорацетон/ацетон 7/1 для 3а и 3b, хлорбензол/ацетон 7/1 для 4с

Схема 1. Функционализация 2*H*-имидазол-1-оксидов полифенольными фрагментами
Исследование проводилось при финансовой поддержке Российского Научного Фонда
(проект № 20-43-01004).

РЕАКЦИЯ РЕГИОСПЕЦИФИЧНОГО S-АМИНОАЛКИЛИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 5-АЛКИЛ-6-ГИДРОКСИ-2-ТИОУРАЦИЛА В НАПРАВЛЕННОМ КОНСТРУИРОВАНИИ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ИЗОТИБАРБАМИНА

**Д.С. Шейкин¹, И.А. Новаков¹, М.Б. Навроцкий¹, Л.Л. Брунилина¹,
Н.А. Салыкин¹, Л.А. Саблина², М.Ю. Воронцов²**

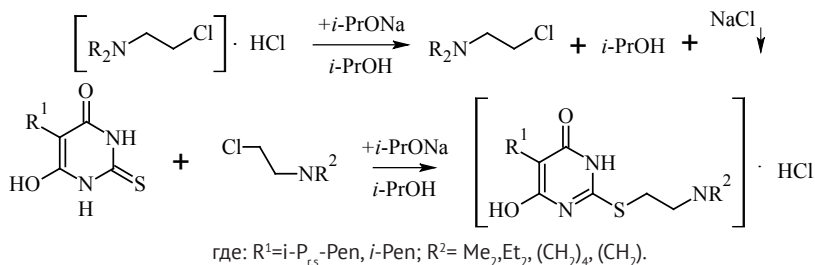
¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный технический университет,
400005, Российская Федерация, Волгоград, пр. имени Ленина, 28.

²ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация,
400131 Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-242

E-mail: d.sheikin@yandex.ru

С целью направленного конструирования новых структурных аналогов Изотиобарбамина, обладающих актопротекторными и антигипоксическими свойствами, была изучена реакция S-аминоалкилирования производных 5-алкил-6-гидрокси-2-тиоурацила, а также подобраны условия, в которых эта реакция проходит региоспецифически. Достичь этого результата удалось с использованием безводного *i*-PrOH в качестве растворителя и предварительного приготовления растворов свободных *N,N*-диалкил-*N*-(2-хлорэтил)аминов обработкой их гидрохлоридов раствором *i*-PrONa в *i*-PrOH. Это позволило на ранней стадии отделить NaCl, практически нерастворимый в *i*-PrOH, и обеспечить протекание алкилирования в гомофазе[1,2]:



Структура и чистота полученных соединений доказаны с использованием современных физико-химических методов анализа. Целевые соединения были подвергнуты исследованию в тестах *in vivo*. Установлено, что они проявляют актопротекторные, ноотропные анксиолитические свойства.

Литература

- [1] Пат. 2744470 РФ, МПК C07D239/66. Способ получения Изотиобарбамина. И.А. Новаков, Л.Л. Брунилина, П.П. Дешевов, М.Б. Навроцкий, Д.С. Шейкин. – ВолгГТУ. – 2018.
- [2] И.А. Новаков, Д.С. Шейкин, В.В. Чапуркин, М.Б. Навроцкий, Б.Д. Кореньков, И.А. Кириллов, П.П. Дешевов, О.В. Вострикова, Л.Л. Брунилина. Региоспецифичное S-аминоалкилирование 5-замещенных производных 6-гидрокси-2-тиоурацила в синтезе структурных аналогов изотиобарбамина. // Известия Академии Наук – Серия Химическая. – 2021. – № 5. – С. 943-948.

НОВЫЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ АНИЛОВТЕРПЕНОИДНЫХ КЕТОНОВ В НАПРАВЛЕННОМ КОНСТРУИРОВАНИИ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ БРОМАНТАНА

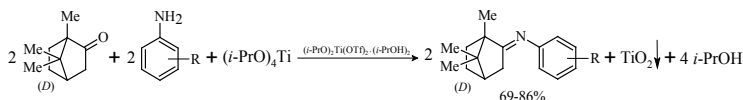
**А.А. Вернигора, И.А. Новаков, М.Б. Навроцкий, А.В. Давиденко,
Р.В. Брунилин**

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный технический университет,
400005, Российская Федерация, Волгоград, пр. имени Ленина, 28.

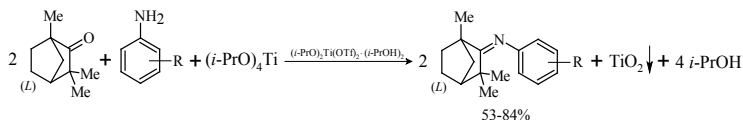
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-243

E-mail: vernigoraa@vstu.ru

В рамках выполнения работ по направленному конструированию новых структурных аналогов синтетического адаптогена – Бромантана, с прицелом на снижение гепатотоксических свойств прототипа, был предложен новый подход [1, 2] к получению ключевых интермедиатов синтеза – аниловтерпеноидных кетонов. В основе данного подхода лежит реакция конденсации соответствующего кетона – камфоры или фенхона, с соответствующим ариламином в присутствии $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$ и комплексного катализатора $[(i\text{-PrO})_2\text{Ti}(\text{OTf})_2] \cdot (i\text{-PrOH})_2$ [3], полученного *insitu*:



где: R = H; 2-Me; 2-Et; 3-MeO; 4-MeO; 4-Br



где: R = H; 3-MeO; 4-MeO; 4-EtO; 3,5-Me

Установлено, что этот подход позволяет получить анилы, недоступные другими методами. Попытки восстановления полученных соединений с использованием $\text{AlH}_3 \cdot \text{Li}[\text{AlH}_4]$ и в условиях реакции Швенка-Папа к успеху не привели. В то же время, восстановление этих соединений NaBH_4 и $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в MeOH протекает успешно, но сопровождается гидронолизом связи углерод-галоген в случае производных галогенированных анилинов. Боран, полученный *insitu*, даёт стабильные продукты присоединения. Попытка восстановления Zn в AcOH сопровождается разложением исходного анила.

Литература

- [1] Патент 2020140906 РФ МПК C07C 249/02, C07C 251/20. Способ получения аниловD-камфоры. И.А. Новаков, Р.В. Брунилин, А.А. Вернигора, А.В. Давиденко, П.П. Дешевов, М.Б. Навроцкий – ВолгГТУ. 2020.
- [2] Заявка на патент РФ 2020140936. Способ получения аниловL-фенхона. И.А. Новаков, Р.В. Брунилин, А.А. Вернигора, А.В. Давиденко, П.П. Дешевов, М.Б. Навроцкий. Дата поступления 11.12.2020.
- [3] Y. Motoyama, M. Tanaka, K. Mikami, InorganicaChimicaActa. 1997, 256, 2, 161-163.

НЕПРЕРЫВНЫЙ СИНТЕЗ ВТОРИЧНЫХ И ТРЕТИЧНЫХ АМИНОВ ГИДРИРОВАНИЕМ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫМ АМИНИРОВАНИЕМ НИТРИЛОВ

А.О. Панов, В.М. Мохов, Е.В. Шепотько, Ю.В. Попов

Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, г. Волгоград, пр. В.И. Ленина, 28.

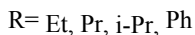
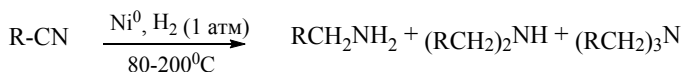
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-244

E-mail: tons@vstu.ru

Одним из способов получения алкиламинов, являющихся ценными полупродуктами в фармакологии, является реакция гидрирования нитрилов. Наиболее широко применяется каталитическое восстановление нитрилов в первичные амины. Однако, применение данного процесса для направленного получения вторичных и третичных аминов является недостаточно разработанным.

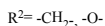
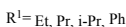
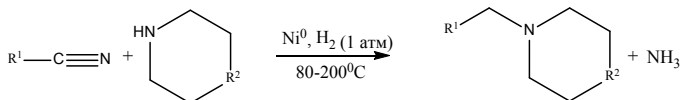
Целью настоящей работы являлось разработка способа непрерывного получения аминов гидрированием нитрилов на наночастицах никеля, иммобилизованных на твердом носителе.

В качестве катализатора были использованы наночастицы никеля, нанесенные на цеолит NaX или γ - Al_2O_3 . Для получения диалкиламинов нами проведено гидрирование нитрилов.



Основными продуктами реакции являлись симметричные диалкиламины, выход которых достигал 95%.

Показано, что введение в реакционную смесь вторичных циклических аминов позволяет получить несимметричные третичные алкиламины.



Показано, что в данных условиях выход целевых продуктов достигает 90%. Способ может быть рекомендован для малотоннажного синтеза алкиламинов в производстве фармакологических средств.

ПРОИЗВОДНЫЕ (2,2'-БИПИРИДИН-6-ИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА КАК СЕНСОРЫ В ЖИВЫХ КЛЕТКАХ

**Н.В. Словеснова^{1,2,3}, О.С. Тания^{2,3}, А.С. Минин^{3,4}, А.Ю. Петров¹,
Д.С. Копчук^{2,3}, Я.К. Штайц², А.П. Криночкин^{2,3}, И.С. Ковалев²,
Г.В. Зырянов^{2,3}**

¹Кафедра фармации и химии, Уральский государственный медицинский университет, 620028, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Репина, 3.

²Кафедра органической и биомолекулярной химии, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Мира, 19.

³Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук,

620137, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, дом 22/20.

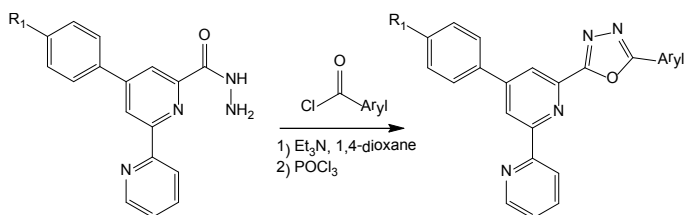
⁴Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, 620049, Российская Федерация, Екатеринбург ул. Первомайская, 106.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-245

E-mail: saarge@mail.ru

Перспективность использования олигопиридиновых лигандов для люминесцентного обнаружения катионов цинка, в т.ч. в водной среде, была показана в ряде публикаций, в частности, сотрудников ИОС УрО РАН и УрФУ [1]. Некоторые из подобных соединений могут быть использованы для обнаружения катиона цинка в живых системах.

В рамках данной работы был предложен ряд новых соединений, способных к образованию подобных комплексов. УФ- и люминесцентное титрования данных объектов перхлоратом цинка в среде ацетонитрила показали селективность данных лигандов к катионам Zn^{2+} и Cd^{2+} .



Помимо усиления флуоресценции за счет образования комплекса с катионами цинка возможно использование самих лигандов в качестве флуоресцентных красителей за счет распределения электронной плотности по поверхности молекул и их родства к некоторым органеллам клетки.

Литература

[1] Koptchuk D.S., Prokhorov A.M., Slepukhin P.A., Kozhevnikov D.N. Tetrahedron Lett., 2012, 53, 6265.

НОВЫЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ АНТИ-ВИЧ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 5-АЛКИЛ-2-АЛКОКСИ-6-БЕНЗИЛПИРИМИДИН-4(3Н)-ОНА

И.А. Кириллов¹, И.А. Новаков¹, М.Б. Навроцкий¹, D. Schols², П.П. Дешевов¹

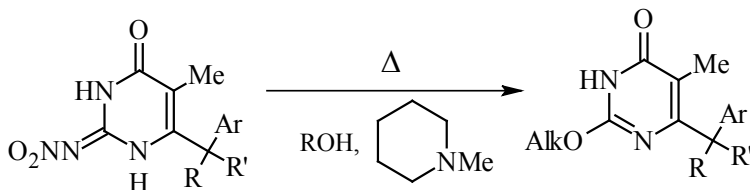
¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный технический университет,
400005, Российская Федерация, Волгоград, пр. им. Ленина, 28.

²Рега институт медицинских исследований,
B1030 3000, Бельгия, Лёвен, ул. Миндербродерстрат, 10.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-246

E-mail: kirillow.vania@yandex.ru

В продолжение работ [1] по направленному конструированию блокаторов ретровирусной репликации ряда производных DABO была впервые показана возможность получения этих соединений с использованием реакции алкоголиза производных *N*²-нитроизоцитозина в условиях катализа третичным амином, не описанная ранее в литературе. Соответствующие превращения иллюстрируются следующей схемой реакции:



где Alk = *i*-Pen, *n*-Bu, *i*-Bu, *c*-Pen; Ar = 2,6-F₂-C₆H₃, 2,6-Cl₂-C₆H₃, 2-F-6-Cl-C₆H₃, 3,5-Me₂-C₆H₃;
R = Me, MeO; R' = H; R+R'=(CH₂)₂

Было установлено, что в случае первичных алифатических спиртов, а также циклоалканолов эта реакция становится основной и приводит к образованию соответствующих производных 2-алкоксипиримидин-4(3Н)-она. Использование разветвленных вторичных спиртов приводит к образованию производного урацила.

Полученные впервые соединения были подвергнуты исследованию в отношении ВИЧ-1/2 в условиях острого эксперимента *in vitro*. Данные соединения показывают сопоставимую и более высокую активность в отношении ВИЧ-1, чем препараты сравнения, однако уступают им по анти-ВИЧ-2 активности. Структура и чистота полученных соединений доказаны с использованием современных физико-химических методов анализа.

Литература

- [1]. И.А. Новаков, Л. Л. Брунилина, А.А. Вернигора, И. А. Кириллов, А. С. Мкртчян, М. Б. Навроцкий, Д. С. Шейкин, А. С. Яблоков, Е. А. Ручко, В. В. Качала. Аминолиз 6-[1-(2,6-дифторфенил)циклопропил]-5-метил-2-(нитроамино)пиримидин-4(3Н)-она // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53, № 12. – С. 1808-1815.

ПОЛУЧЕНИЕ СПИРО[ИНДОЛ-3,5'-ИЗОКСАЗОЛОВ] *ONE-POT* ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬЮ ДОБАВЛЕНИЯ РЕАКТИВА ГРИНЬЕРА / СПИРОЦИКЛИЗАЦИИ

Е.В. Александрова¹, А.А. Скоморохов¹, Д.А. Аксенов¹, Н.А. Аксенов¹,
М. Рубин^{1,2}, А.В. Аксенов¹

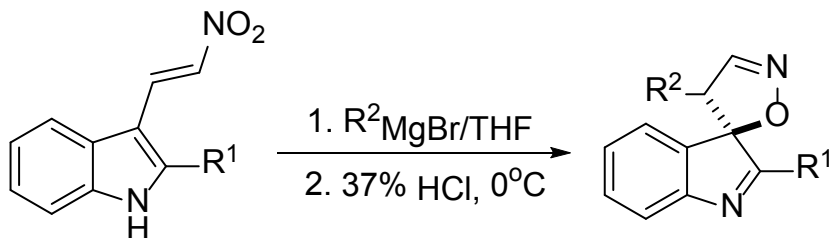
¹Кафедра органической и аналитической химии Северо-Кавказский федеральный университет, 355009, Россия, Ставрополь, ул. Пушкина, д.1а.

²Department of Chemistry, University of Kansas,
1567, USA, Irving Hill Road, Lawrence, KS 66045.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-247 E-mail: elena.aleksandrova1607@gmail.com

Благодаря разнообразию биологических свойств и важной фармацевтической активности природные и синтетические спирогетероциклы в качестве синтетических мишеней постоянно находились в центре внимания многих исследовательских групп. Нашей группой уже была представлена высокоэффективная и диастереоселективная формальная [4+1]-спироциклизация индолов с нитроалкенами, выступающими в качестве необычных диполей 1,4-CCNO.

Усовершенствованная нами методика *one-pot*, сочетающая последовательное добавление реактива Гриньяра к 3-(2-нитровинил)-1H-индолам и последующую спироциклизацию с помощью кислоты Бренстеда, позволила получить 4'H-спиро[индол-3,5'-изоксазолы] диастереоселективно с хорошими выходами, включая труднодоступные другими способами 4-алкилзамещенные производные.



Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020- 0031).

Литература

- [1] Preparation of spiro[indole-3,5'-isoxazoles] via Grignard conjugate addition/spirocyclization sequence, Alexander V. Aksenov, Dmitrii A. Aksenov, Nicolai A. Aksenov, Anton A. Skomorokhov, Elena V. Aleksandrova and Michael Rubin, RSC Adv., 2021, 11, 1783-1793.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА И ИЗАТИНА СО СПИРОПИРАНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

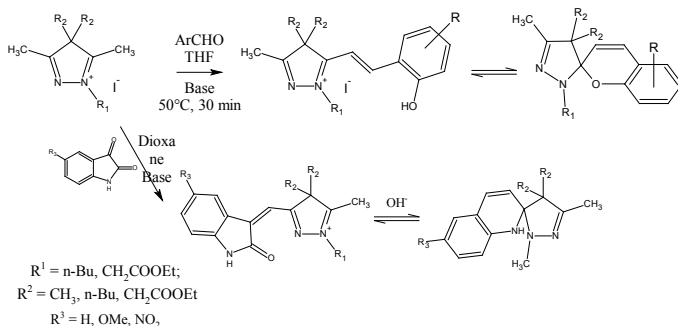
Е.А. Жегулович, М.Ю. Селиверстов, Н.А. Лозинская

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, 119991, Москва, Россия, Ленинские горы д.1 стр.3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-248

E-mail: klavrik97@mail.ru

Среди известных молекулярных переключателей выдающимися свойствами обладают представители класса спиропиранов. Их соединения демонстрируют обширный диапазон чувствительности к свету, изменениям температуры и pH, окислительно-восстановительным процессам, что может оказаться полезным для различных медицинских целей [1]. В настоящей работе индолин-пирановые красители [2] стали прототипом для создания новых цианиновых производных на основе пиразола, в которых потенциально возможно внутри-молекулярное нуклеофильное присоединение с образованием спиропиранового фрагмента. Была разработана общая методика синтеза данных соединений, включающая конденсацию пиразолиевых солей с активной метиленовой компонентой с рядом ароматических гидроксидов альдегидов либо с рядом изатининовых производных в присутствии оснований.



Для некоторых полученных соединений характерны фото-, сольвато- и ацидохромизм. Исследования на разных клеточных культурах показали низкую цитотоксичность производных на основе ароматических альдегидов, что открывает возможности к их применению в качестве биомаркеров, а продукты на основе изатинов могут потенциально иметь заметную активность к рецепторам МТ3, отвечающим за снижение внутриглазного давления.

Литература

1. Klajn R., "Spiropyran-based dynamic materials" // Chemical Society Reviews, 2014, v.43, №1, pp. 148-184.
2. Fischer E., Hirshberg Y., "Formation of coloured forms of spiroyrans by low-temperature irradiation" // Journal of the Chemical Society, 1952, pp. 4522-4524.

ДИЗАЙН И СИНТЕЗ НОВЫХ 5,7- И 6,7-СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ ДЛЯ ПОСТРОЕНИЯ НА ИХ ОСНОВЕ БИБЛИОТЕК МАЛЫХ МОЛЕКУЛ

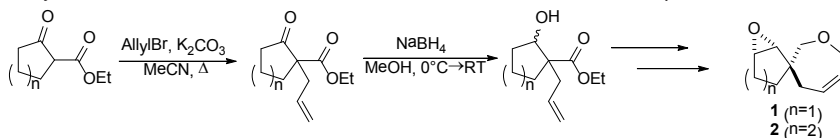
И.Р. Юсупов, А.В. Куркин

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия,
119991, Ленинские горы, д.1, стр. 3.

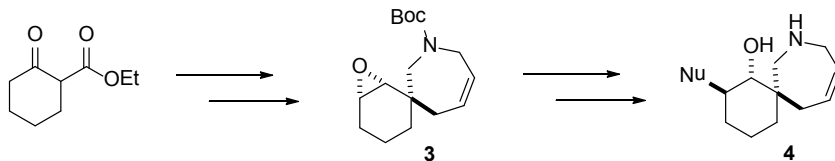
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-249

E-mail: chemmsuildar@gmail.com

Спироциклические соединения в медицинской химии представлены широким спектром соединений. Благодаря присущей им трехмерности и структурному разнообразию спироциклические фрагменты все чаще используются в поиске лекарственных препаратов [1]. Нами синтезированы новые спиро соединения, содержащие гетероцикл. Каркасом данных соединений являются 7-оксаспиро[4.6]ундец-9-ен (**1**) и 8-оксаспиро[5.6]додец-10-ен (**2**). Синтез каркасов включал в себя семь стадий, первые две из которых описаны в литературе. Ключевой стадией получения спироцикла являлась внутримолекулярная реакция метатезиса алкенов. Дальнейшее раскрытие эпоксидов различными нуклеофилами позволяет получить библиотеки соединений с известной и доказанной стереохимией.



Следующим этапом работы было получение спироцикла с атомом азота в гетероцикле из того же исходного соединения. Полученные производные типа **4** относятся к классу γ -аминоспиртов. Данный фрагмент встречается как в природных соединениях, так и в лекарственных препаратах [2].



Приведенный синтез проводился с использованием простых и доступных реактивов, а общие выходы для соединения **1** составил 37 %, для **2** – 47 % и 31 % для **3** (9 стадий).
Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-33-90036.

Литература

- [1] Zheng Y., Tice C. M., Singh S. B. The use of spirocyclic scaffolds in drug discovery. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. V.24. P. 3673–3682.
- [2] Verkade J. M. M., Quaedflieg P. J. L. M., Verzijl G. K. M., Lefort L., van Delft F. L., de Vries J. G., Rutjes F. P. J. T. Enantio- and diastereoselective synthesis of γ -amino alcohols. // Chem. Commun. 2015. V.51. P. 14462–14464.

СОРБЦИЯ ДОКСОРУБИЦИНА НА НАНОЧАСТИЦЫ $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -APS

А.В. Вахрушев, А.М. Дёмин, М.С. Валова, А.А. Тумахов, В.П. Краснов

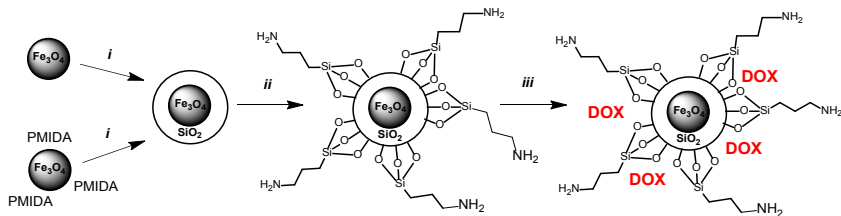
Лаборатория асимметрического синтеза, Институт органического синтеза УрО РАН,
620137, Россия, Екатеринбург, улица Софьи Ковалевской, 22.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-250

E-mail: avv@ios.uran.ru

В настоящее время магнитные наночастицы Fe_3O_4 (МНЧ) с покрытиями на основе SiO_2 привлекают большое внимание в качестве материалов для применения в медицине в качестве визуализирующих и терапевтических агентов, а также в качестве систем доставки лекарств.

В данной работе изучен процесс модификации поверхности МНЧ тетраметилорто-силикатом (TEOS) (с использованием 1,5, 3,0 и 5,0 мол. экв. TEOS в расчёте на моль МНЧ) и 3-аминопропилтриметоксисилоном (APTMS). Показано, что использование *N*-фосфонометилиминодиуксусной кислоты (PMIDA) для стабилизации исходных наночастиц позволяет значительно увеличить толщину покрытия и удельную поверхность целевых МНЧ в сравнении с наночастицами без какой-либо стабилизации. Исследована возможность сорбции на полученные МНЧ противоопухолевого препарата доксорубицина (DOX). Синтезированные наноматериалы охарактеризованы данными СЭМ, ИК спектроскопии, РФА, ВЕТ, магнитометрии, ДРС. Разработаны методы определения количества сорбированного DOX с использованием УФ/Вид-спектрометрии и флуориметрии. Данными ВЭЖХ и флуориметрии продемонстрировано, что DOX в процессе сорбции может частично разрушаться в зависимости от условий сорбции.



i: TEOS 1,5; 3,0; 5,0 ммоль/г МНЧ, NH_4OH ; EtOH 70%, УЗ ; ii: APTMS, NH_4OH ; EtOH 70%, УЗ . iii: DOX, H_2O , $+20^\circ\text{C}$, 20 ч.

Показано, что степень сорбции DOX возрастает с увеличением удельной поверхности частиц. Для наночастиц с лучшим показателем сорбции DOX исследован процесс десорбции (в фосфатных буферных растворах с $\text{pH}=5,8$ и $\text{pH}=7,4$). Продemonстрировано, что при использовании буфера с $\text{pH}=5,8$ процесс десорбции протекает более эффективно.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (075-15-2020-777).

Литература

- [1] A.M. Demin, A.V. Vakhruшев, M.S. Valova, A.S. Minin, D.K. Kuznetsov, M.A. Uimin, V.Ya. Shur, V.P. Krasnov, and V.N. Charushin, Russ. Chem. Bull., 2021, 70(5), 987–994.

**МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

СИНТЕЗ 1,3-ДИЗАМЕЩЁННЫХ МОЧЕВИН И ТИОМОЧЕВИН, СОДЕРЖАЩИХ ТЕРПЕНОИДНЫЙ ФРАГМЕНТ

М.Х. Аббас Саиф, Д.А. Питушкин, А.А. Вернигора, В.В. Бурмистров, Г.М. Бутов

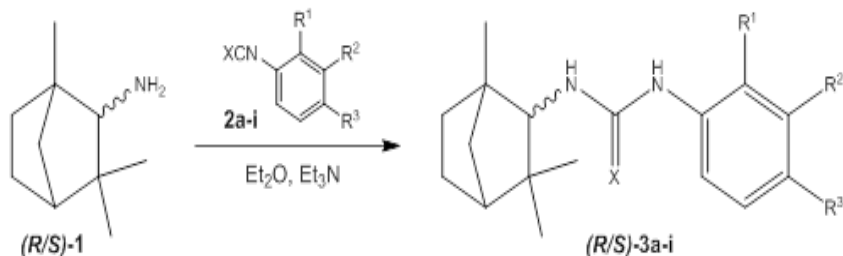
Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-252

E-mail: buto@volpi.ru

Для расширения массива данных об энантиомерной специфичности растворимой эпоксидгидролазы человека (sEH), представляет интерес биоизостерическая замена (1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-ильного) фрагмента на (1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]-гептан-2-ильный), получаемый из фенхона. Фенхон является изомерным камфоре терпеноидом и в природе содержится в таких растениях как *Foeniculum vulgare* Mill. (фенхель), *Pimpinella anisum* L. (анис), *Anethum graveolens* L. (укроп) и других.

Синтезированы 1,3-дизамещённые мочевины и тиомочевины, содержащие в своей структуре оптически активную бициклическую липофильную группу природного происхождения по реакции (*R* и *S*)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-амин (полученного из терпеноида фенхона) с ароматическими изоцианатами и изотиоцианатами с выходами до 88% и 87 % соответственно.



$R^1 = R^2 = R^3 = H, X = O$ (**3a**), $R^1 = F, R^2 = R^3 = H, X = O$ (**3b**), $R^2 = F, R^1 = R^3 = H, X = O$ (**3c**), $R^3 = F, R^1 = R^3 = H, X = O$ (**3d**), $R^1 = Cl, R^2 = R^3 = H, X = O$ (**3e**), $R^2 = Cl, R^1 = R^3 = H, X = O$ (**3f**), $R^2 = F, R^1 = R^3 = H, X = S$ (**3g**), $R^3 = F, R^1 = R^2 = H, X = S$ (**3h**), $R^2 = Cl, R^1 = R^3 = H, X = S$ (**3i**)

Образование мочевины протекает с приемлемым выходом при проведении реакции в диэтиловом эфире. Исходные изоцианаты и изотиоцианаты хорошо растворимы в эфире, как и 1,3,3-триметил бицикло[2.2.1]гептан-2-амин, поэтому применение ДМФА в качестве растворителя не требуется. *S*-изомер соединения **1** вводился в реакцию в виде гидрохлорида, а *R*-изомер в виде гидросульфата. Соответствующие гидрохлорид и гидросульфат не растворимы в эфире, однако при добавлении триэтиламина происходит образование гомогенной системы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-33-60024).

ПОИСК НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ БАКТЕРИАЛЬНОГО БЕЛКА FtsZ

**К.Л. Обыденнов¹, Т.А. Калинина¹, Н.А. Галиева¹, М.А. Яшная²,
Т.В. Берёзкина¹, Т.В. Глухарева^{1,3}, В.А. Бакулев¹**

¹Химико-технологический институт, Уральский федеральный университет,
620002, Россия, Екатеринбург, Мира, 19.

²Институт естественных наук и математики, Уральский федеральный университет,
620002, Россия, Екатеринбург, Куйбышева, 48.

³Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского,
УрО РАН, 620990, Россия, Екатеринбург, С. Ковалевской/Академическая, 20/22.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-253

E-mail: k.Lobydenov@urfu.ru

Бактериальная инфекция представляет большую опасность для здоровья человека. В настоящее время многие бактериальные штаммы стали устойчивыми к существующим антибиотикам, что делает лечение неэффективным. Поэтому существует острая необходимость в разработке новых антибактериальных средств с новыми механизмами действия, которые могут решить проблему распространения резистентности бактерий. Процесс деления бактериальных клеток – это новая и привлекательная цель для разработки новых антибактериальных препаратов. Деление клеток – важнейшее событие в жизни каждого организма. Нитевидный термочувствительный белок Z (FtsZ), гомолог тубулина, является наиболее многочисленным и высококонсервативным белком в делении клеток почти всех бактерий, играя важную роль в делении прокариотических клеток.

Целью данного исследования был поиск новых антибактериальных соединений – ингибиторов бактериального белка FtsZ – с использованием компьютерных методов исследования биологической активности веществ (*in silico*) и биологического скрининга (*in vitro*). Методами QSAR и фармакофорных теорий с использованием данных о структуре известных ингибиторов FtsZ и пространственном строении белка-рецептора, сделан прогноз антибактериальной активности библиотеки соединений – производных бензимидазола, бензотиазола и бензоксазола, и произведен отбор потенциальных антибактериальных веществ – ингибиторов FtsZ.

В результате оценки антибактериальной активности 42 соединений *in vitro* были обнаружены 2 соединения с высокой антибактериальной активностью в отношении широкого ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий. В ходе молекулярного докинга были выявлены особенности взаимодействия исследуемых веществ с белком FtsZ *Staphylococcus aureus* в полости связывания, расположенной рядом с петлей T7 и C-концом.

КОНЬЮГАТЫ 4-АМИНО-2,3-ПОЛИМЕТИЛЕНХИНОЛИНА И ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

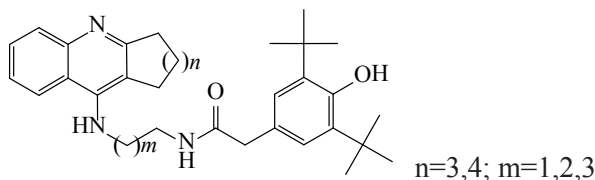
**Е.В. Рудакова, Н.В. Ковалева, Н.П. Болтнева, И.В. Серков,
Е.В. Бовина, Г.Ф. Махаева**

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Российская Федерация, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-254

E-mail: rudakova@ipac.ac.ru

Создание мультифункциональных препаратов – мультитаргетных лигандов, взаимодействующих с несколькими мишенями, ответственными за патогенез, является современным перспективным подходом в терапии мультифакторных заболеваний, к которым относится болезнь Альцгеймера (БА). Нами синтезированы конъюгаты 4-амино-2,3-полиметиленихинолинов и известного фенол-содержащего антиоксиданта ди-трет-бутилфенола (ВНТ), объединенные амид-содержащим спейсером:



Показано, что все синтезированные конъюгаты являются высокоэффективными ингибиторами как ацетилхолинэстеразы (АХЭ) так и бутирилхолинэстеразы (БХЭ), с преимущественным ингибированием БХЭ (в наномолярных концентрациях). Высокая селективность ингибирования ферментов-мишеней в сравнении с ингибированием карбоксилэстеразы предполагает отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий при применении данных соединений в терапевтических дозах. Конъюгаты проявляют высокую радикал-связывающую и железо-восстанавливающую активность, сравнимую со стандартным антиоксидантом тролоксом, а также приобретают новые свойства – связываются с периферическим анионным сайтом АХЭ и вытесняют из него пропидий на уровне и выше стандартного соединения донепезила, что свидетельствует об их потенциальной способности блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию бета-амилоида. Таким образом, новые гибридные соединения сочетают в одной молекуле антихолинэстеразную, антиагрегантную и антиоксидантную активности.

Полученные результаты демонстрируют перспективность дальнейшей разработки синтезированных конъюгатов и оптимизации их структуры в качестве мультифункциональных препаратов терапии БА.

Работа выполнена в рамках темы госзадания ИФВ РАН № 0090-2017-0019 при финансовой поддержке РФФИ, грант 20-03-00590а.

НАПРАВЛЕННАЯ РАЗРАБОТКА ПРОИЗВОДНЫХ 7-АМИНО-5-АРИЛ-6-ЦИАНОАЗОЛО [1,5-А]ПИРИМИДИНОВ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CDK2 И СК2

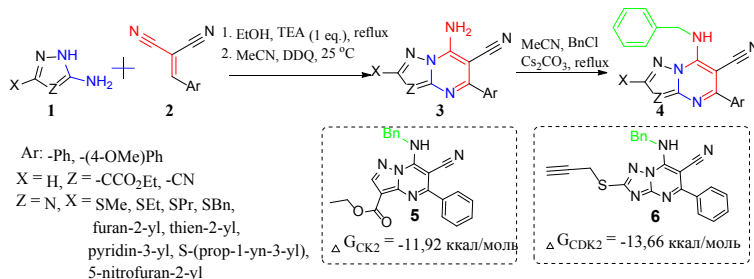
И.И. Буторин, П.А. Нехожина, С.К. Котовская, В.Л. Русинов

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
620002, Россия, Екатеринбург, Мира, 19.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-255

E-mail: iibutorin@urfu.ru

Производные азолопиримидинового ряда, благодаря структурному родству с пуринами, занимают особую нишу в направленной разработке лекарственных препаратов, участвующих в регуляции широкого спектра биохимических процессов, связанных с развитием опухолевых, воспалительных и иных патологий. Дизайн эффективных противоопухолевых агентов в ряду азолопиримидиновых производных, как известно, смещён в сторону поиска конкурентных киназных ингибиторов таких белков, как CK2, EGFR, CDK2/4/6/8 и некоторых других. Для расширения ряда 7-амино-5-арил-6-цианоазоло[1,5-а]пиримидинов, получены по методике [1] по реакции между замещёнными аминазолами **1** и акрилонитрилами **2**. Методом молекулярного докинга установлена высокая потенциальная активность на белки CDK2 и CK2 относительно азолопиримидиновых ингибиторов.



При дальнейшем молекулярном моделировании возможных функциональных модификаций соединений вида **3** установлена более высокая *in silico* активность N-алкилированных (бензилированных) производных **4**, часть из которых позже была получена по методике алкилирования ароматических аминов [2].

В целом, и незамещённый ряд соединений **3**, и их алкилированные производные **4**, по данным докинга имеют лучшие значения свободной энергии связывания ΔG в сравнении с наномолярными ингибиторами азолопиримидиновой природы и высокое фармакофорное подобие к описанным в БД ChEMBL ингибиторам CDK2 и CK2.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2020-0058
(H687/42Б.223/20).

Литература

- [1] M. D. Wendt, A. Kunzer, et al. Tetrahedron Letters, 2007, 48 (36), 6360–6363
- [2] J.-C. Castillo, J. Orrego-Hernandez, J. Portilla, European Journal of Organic Chemistry, 2016 (22), 3824–3835.

POLYFLUOROALKYL-2-HYDROXYIMINO-1,3-DIKETONES AS NEW SELECTIVE CARBOXYLESTERASE INHIBITORS

N.P. Boltneva¹, S.V. Lushchekina^{1,2}, O.G. Serebryakova¹, E.V. Rudakova¹, T.Yu. Astakhova², N.A. Agafonova³, E.V. Shchegolkov³, N.S. Boltacheva³, V.I. Filyakova³, E.V. Radchenko⁴, V.A. Palyulin⁴, G.F. Makhaeva¹, Ya.V. Burgart³, V.I. Saloutin³, R.J. Richardson⁵

¹Institute of Physiologically Active Compounds RAS,
142432, Russia, Chernogolovka, Severny proyezd, 1.

²Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS, 119334, Russia, Moscow, Kosygina Str., 4.

³Postovsky Institute of Organic Synthesis UB RAS,
620990, Russia, Ekaterinburg, S. Kovalevskoy/Akademicheskaya Str., 22/20.

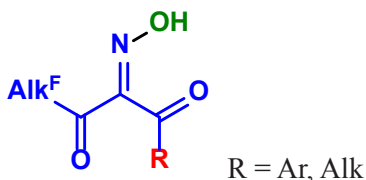
⁴Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
119991, Russia, Moscow, Leninskie gory, 1/3.

⁵Departments of Environmental Health Sciences and Neurology,
University of Michigan, 48109 USA Michigan, Ann Arbor.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-256

E-mail: boltneva@ipac.ac.ru

Carboxylesterases (CES, EC 3.1.1.1) are important enzymes of hydrolytic metabolism for major therapeutic agents and other xenobiotics containing an ester group, as well as endogenous esters and thioesters, including lipids. We have shown that the polyfluoroalkyl-2-imino-1,3-dione scaffold is promising for the design of specific CES inhibitors. In this work, a number of polyfluoroalkyl-2-hydroxyimino-1,3-diketones (DKs) of the general formula was obtained:



Analysis of the esterase profile demonstrated that DKs effectively and selectively inhibit CES with a very weak inhibition of structurally related cholinesterases. Quantum-mechanical calculations of the DK structure agree with the results of X-ray diffraction analysis. The ¹⁹F NMR and QM calculations showed the ease of hydration of CF₃-substituted DKs in polar media, which explains the close anti-CES activity of the ketone and hydrated forms. The mechanism of CES inhibition by diketones and their hydrates was consistent with the results of enzymatic kinetics, molecular docking and QM/MM calculations. All compounds possess high antiradical activity and have favorable ADMET profiles. They are of interest as potential candidates for CES inhibition in biomedical applications.

This work was supported by RFBR 20-03-00312 and Russian State assignment 0090-2019-0005 to IPAC RAS (biological assay).

КОНЬЮГАТЫ ТАКРИНА С ПРОИЗВОДНЫМИ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ – НОВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МУЛЬТИТАРГЕТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

**Н.В. Ковалева¹, М.В. Грищенко², Е.В. Рудакова¹, Н.П. Болтнева¹,
Г.Ф. Махаева¹, Е.В. Щегольников², Я.В. Бургарт², В.И. Салютин²**

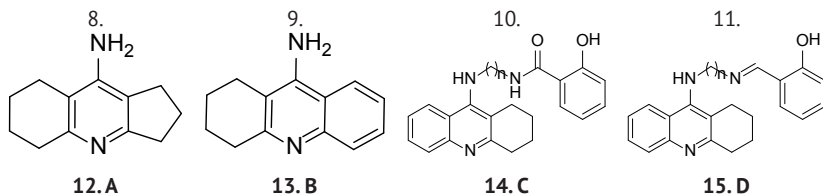
¹Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Россия, Черноголовка, Северный проезд, 1.

²Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620990, Россия, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-257

E-mail: kovalevanv@ipac.ac.ru

Одним из перспективных подходов к созданию мультитаргетных препаратов для терапии болезни Альцгеймера (БА) является объединение через спейсер двух фармакофоров, где в качестве одного из них используют известный антихолинэстеразный препарат. В плане сравнения свойств конъюгатов на основе отечественного препарата амиридина (А) и снятого с применения такрина (В) в качестве первого этапа в данной работе нами синтезированы гибридные соединения на основе такрина и производных салициловой кислоты – салициламида (С) и салицилальмина (D) (n=2,4,6).



Исследование эстеразного профиля показало, что конъюгаты **C** и **D** эффективно ингибируют ацетил- (АХЭ) и бутирилхолинэстеразу (БХЭ) с преимущественным ингибированием БХЭ (IC₅₀БХЭ=10-20 нМ). Анти-АХЭ активность возрастает с увеличением длины спейсера и для соединений с n=6,8 превышает по активности такрин. Ингибирование карбоксилэстеразы достаточно слабое, т.е. не следует ожидать нежелательных лекарственных взаимодействий при терапевтическом применении данных конъюгатов. Конъюгаты ингибируют АХЭ и БХЭ по смешанному механизму и вытесняют пропилий из периферического анионного сайта АХЭ, при этом производные салицилальмина **D** существенно более активны (18-20% при 20 мкМ), что указывает на их способность блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию β-амилоида. Конъюгаты эффективно связывают свободные радикалы, более активны производные салициламида **C** (TEAC = 0.6-0.9). Таким образом, новые гибридные соединения сочетают в одной молекуле способность эффективно ингибировать холинэстеразы, связывать свободные радикалы и антиагрегантные свойства.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант 19-53-26016а.

**НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПОИСКА
И СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

THE GHRELIN RECEPTOR ANTAGONIST [D-LYS3]-GHRP-6 REDUCES THE RISK BEHAVIOR IN THE RAT GAMBLING MODEL BY ALTERING THE TURNOVER OF DOPAMINE AND SEROTONIN

**A. Lebedev, I. Karpova, I. Thyssen, N. Yakushina, K. Gramota,
E. Bychkov, P. Shabanov**

FSBI «Institute of Experimental Medicine», St. Petersburg,
197376, Acad. Pavlov str.12, Russia.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-259

E-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Introduction. Gambling as an object for study is of particular interest. In the international classifiers (ICD 10 and DSM-5) it stands out as a separate disease, is one of the non-chemical forms of addiction and has all the characteristics in the traditional understanding of this term: the development of tolerance (addiction), the development of addiction itself and the corresponding withdrawal syndrome. The most objective way to assess the degree of manifestation of a subject's gambling in laboratory conditions is the IOWA gambling task method. In recent years, the IOWA gambling task has been used in animal experiments. In our laboratory, a version of the model of this test in a three-arm maze in rats was developed.

Methods. For three weeks, the rats were trained in a three-arm maze using the food reinforcement (sunflower seeds). During the first five days, at the end of the 1st arm, the animals received 1 seed, at the end of the 2nd arm, 2 seeds, and at the end of the 3rd arm, 3 seeds. In the following days, the reinforcement was differentiated: each entry in arm 1 was reinforced with 1 seed, each second entry in arm 2 was reinforced with 2 seeds and every third entry in arm 3 was reinforced with 3 seeds. 3 days after testing the rats were administered with 0.9% NaCl or D-Lys3-GHRP-6. After 80 minutes, the brain structures were isolated. HPLC was used to determine the content of dopamine, serotonin in the hypothalamus, hippocampus, striatum, and olfactory tubercle.

Results. Intranasal administration of the ghrelin receptor antagonist [D-Lys3]-GHRP-6 (20 µl, 1 mg/ml) increased the number of entries into the 1st arm (with a high (100%) probability, but less reinforcement). The serotonin content significantly increased in the left hippocampus. The turnover of monoamines in the olfactory tubercle and striatum changed only in the right hemisphere, while the ratio of the content of 5-hydroxyindoleacetic acid to the content of serotonin increased in both structures. In the right striatum, these changes were also accompanied by an increase in the content of serotonin and dopamine metabolites.

Discussion. Thus, the ability of [D-Lys3]-GHRP-6 to change the strategy of choice in favor of the greatest probability, but the least amount of reinforcement, is based on an increase in the activity of the dopaminergic and serotonergic systems in the dorsal and ventral striatum of the right hemisphere of the brain and the serotonin content in the hippocampus of the left hemisphere.

СОЗДАНИЕ СИСТЕМ ДОСТАВКИ НА ОСНОВЕ ФУЛЛЕРЕНА C_{60} : ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е.В. Литасова, А.Ф. Сафонова, В.В. Ильин, Л.Б. Пиотровский

ФГБНУ «ИЭМ», Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Ак. Павлова, 12.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-260

E-mail:llitasova@mail.ru

Фуллерен – красивая компактная молекула, обладающая интересными физико-химическими свойствами, привлекает внимание химиков и фармакологов, практически с момента открытия. Создание систем доставки лекарственных веществ на основе фуллерена представляет интерес и для медицинской химии. Доставка низкомолекулярных веществ через ГЭБ, может открыть возможности лечения многих неврологических заболеваний.

Нами синтезирован ряд комплексов карбокси-производных фуллерена C_{60} с бис-катионом гексаметония для установления возможности доставки низкомолекулярного, заряженного соединения в ЦНС. Было исследовано подавление судорог, вызванных никотином, *in vivo* на лабораторных животных [1], и показана проходимость барьера *in vitro* на модельных липидных мембранах [2]. Таким образом, подтверждено проникновение гексония из этих комплексов через ГЭБ в ЦНС.

На данный момент установили острую токсичность этого ряда комплексов. Работа выполнена на белых мышах-самцах, полученных из питомника Рапполово. Для оценки острой токсичности использовали метод Прозоровского. Исследовали комплексы с гексонием на основе производных фуллерена C_{60} с аминокислотами и фуллеренмалоновыми кислотами (ИЭМ-2143, ИЭМ-2144, ИЭМ-2197, ИЭМ-2214 и ИЭМ-2222), в качестве препарата сравнения использовали бензогексоний.

Результаты указывают на отсутствие токсичности этих соединений в дозах, использованных в эксперименте. Во всех комплексах эффективная доза на несколько порядков меньше летальной, а также все комплексы оказались менее токсичны, чем сам препарат сравнения бензогексоний.

Таким образом, показано, что существуют возможности и перспективы создания систем доставки лекарственных препаратов на основе C_{60} , и это представляет несомненный интерес для дальнейших исследований.

Литература

- [1] L.B. Piotrovskiy, E.V. Litasova, M.A. Dumpis, et.al. Doklady Biochemistry and Biophysics, 2016, 468, 173-175
- [2] S.S. Efimova, D.A. Khaleneva, E.V. Litasova, et.al. BBA – Biomembranes 1862. 2020, 183433

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2H-ИМИДАЗОЛОВ

**Е.Р. Газизуллина¹, Е.Л. Герасимова¹, Т.Д. Мосеев¹, М.В. Борисова¹,
Е.А. Никифоров¹, М.В. Вараксин^{1,2}, А.В. Иванова¹, О.Н. Чупахин^{1,2},
В.Н. Чарушин^{1,2}**

¹Уральский федеральный университет, 620002, Россия, Екатеринбург, ул. Мира, 19.

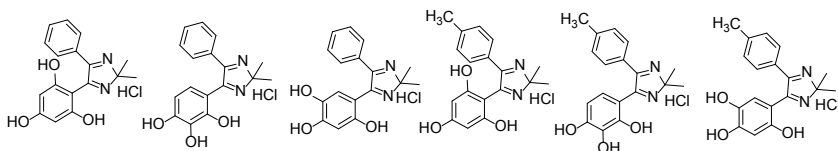
²Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620990, Россия, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-261

E-mail: e.r.gazizullina@urfu.ru

Известно, что митохондриальная дисфункция играет важную роль в патофизиологических процессах болезни Альцгеймера, следствием которой становится подавление энергоемких процессов в нейронах, повреждение свободными радикалами мембранных структур клеток, нейровоспаление, и, в конечном счете, гибель нейронов [1]. Таким образом, для эффективного лечения данного заболевания необходимы препараты сочетанного действия, проявляющие нейропротекторные и антиоксидантные свойства.

Поскольку соединения имидазольного ряда проявляют нейропротекторные свойства, а природные полифенолы – антиоксидантные, нашей исследовательской группой был выполнен синтез производных 2H-имидазола, модифицированных фрагментами полифенолов (флороглюцин, пирогаллол, оксигидрохинон) и исследованы их антиоксидантные свойства по механизму переноса электрона и атома водорода.



Некоторые полифенольные производные 2H-имидазолов, исследованные в данной работе.

Исследование антиоксидантных свойств проводили потенциометрическим методом посредством оценки антиоксидантной емкости (АОЕ, механизм переноса электрона) [2] и антирадикальной емкости (АРЕ, механизм переноса атома водорода) [3]. Несмотря на то, что значения АОЕ и АРЕ синтезированных соединений меньше исходных полифенолов, все полученные аддукты проявили антиоксидантные свойства. Наибольшее значение АОЕ проявили соединения с фрагментами флороглюцина и пирогаллола, а наибольшую АРЕ проявляют соединения, модифицированные флороглюцином.

Исследование проводилось при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-777).

Литература

- [1]. B.P.F. Rutten, H.W.M. Steinbusch, and H. Korr, Cur. Op. Clin. Nutr. 2002, 5, 645–651.
- [2]. A.V. Ivanova, E.L. Gerasimova, and Kh.Z. Brainina, Crit Rev Anal Chem. 2015, 4, 311–322.
- [3]. A.V. Ivanova, E.L. Gerasimova, and E.R. Gazizullina, Anal. Chim. Acta. 2019, 1046, 69–76.

КОМПЛЕКСЫ ДЕНДРИМЕРА РАМАМ И ПОЛИФЕНОЛОВ: ПОЛУЧЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

**Е.В. Попова¹, Д.М. Полякова², К.К. Мишин¹, Д.М. Кочура¹,
Д.В. Криворотов¹, Р.В. Гамазков¹, А.С. Радилов¹**

¹ФГУП НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России,
188663, Российская Федерация, Ленинградская область, Всеволожский район,
г.п. Кузьмолровский, ст. Капитолово, корп. №93.

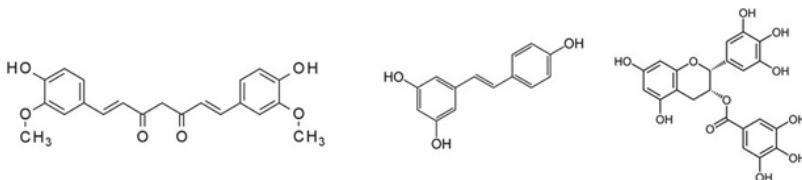
²Университет ИТМО, РФ, 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., 49.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-262

E-mail: arabka2008@mail.ru

Дендримеры РАМАМ – это гиперразветвленные наноразмерные полимеры, состоящие из этилендиаминового ядра, с ветвями из амидоамина, с четким распределением по размерам и с многофункциональной терминальной поверхностью.

В работе представлена методика разработки полимерной системы доставки для полифенолов (куркумин, ресвератрол, эпигаллакатехин галлат) на основе дендримера РАМАМ третьего поколения с последующими исследованиями физико-химических свойств полученных комплексов.



Формирование комплекса происходило за счет электростатических взаимодействий между дендримером РАМАМ 3-го поколения (G3) и ОН группами полифенолов. Дендример РАМАМ третьего поколения способен связываться как с гидрофильными, так и с гидрофобными веществами за счет положительно заряженных концевых NH_3^+ групп и внутренних полостей. Включение полифенолов в комплекс оценивали методом УФ-спектрофотометрии.

В работе было показано, что на одну молекулу дендримера приходится до шести молекул куркумина, до четырех молекул ресвератрола и до пяти молекул эпигаллакатехина галлата. Полученные комплексы исследовали методами ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, ИК-Фурье спектроскопии и масс-спектрометрии.

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ПЕПТИДОМИМЕТИКОВ НА ОСНОВЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПИЛЛАР[5]АРЕНОВ

А.А. Назарова, И.И. Стойков

Химический институт им. А. М. Бутлерова, Казанский федеральный университет,
420008, Россия, Казань, Кремлёвская, 18.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-263

E-mail: anas7tasia@gmail.com

Молекулярное распознавание в воде является основой для различных жизненно важных процессов. На сегодняшний день синтезировано значительное количество макроциклических соединений (циклодекстрины, кукурбитурилы, каликсарены и их тиа-аналоги), которые способны связывать молекулы «гостей» в воде. Пилларарены являются новым типом синтетических «хозяев» с превосходной способностью к молекулярному распознаванию. Данный класс макроциклических соединений играет особую роль в современных исследованиях ввиду того, что представляет собой строительные блоки, используемые для создания супрамолекулярных полимеров и сенсоров, чувствительных к большому количеству субстратов различного типа. Так, введение хиральных аминокислотных фрагментов в структуру пиллар[5]арена позволит создавать на их основе водорастворимые рецепторы, а также использовать их для доставки лекарственных средств и применять в качестве ионных каналов.

В ходе проведённого исследования был синтезирован ряд новых водорастворимых пиллар[5]аренов, содержащих аминокислотные фрагменты. Структура полученных соединений подтверждена комплексом физических методов (ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК спектроскопия, масс-спектрометрия, а состав – элементным анализом). Изучены комплексообразующие свойства синтезированных макроциклов по отношению к некоторым хиральным и нехиральным гостям, содержащим сульфогруппу. Показано применение S-камфорсульфоновой кислоты (S-CSA) в качестве хирального темплата для пиллар[5]арена, содержащего фрагменты L-Ala, вокруг которого происходит сборка нового типа структур.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФНФ (грант № 17-13-01208) и грантов Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (МК-723.2021.1.3) и ведущих научных школ Российской Федерации (НШ-2499.2020.3).

ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ СОНОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ ДЛЯ МЕТОДА СОНОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**А.В. Гопин¹, Н.В. Андропова², Е.М. Трещалина², А.В. Саранцев¹,
А.Л. Николаев¹**

¹Химический факультет, Московский государственный университет имени
М.В.Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 10.

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе 24.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-264

E-mail: gopin@radio.chem.msu.ru

В медицине для терапии онкологических заболеваний применяются различные физические факторы, в частности ультразвук. Одним из перспективных ультразвуковых методов является сонодинамическая терапия. В ее основе лежит воздействие на опухоль ультразвука средней интенсивности в присутствии предварительно введенных в нее веществ – соносенсибилизаторов. Основным разрушающим фактором полагают активные формы кислорода, возникающие при воздействии на среду, содержащую сенсибилизатор и молекулярный кислород, ультразвука. Было оценено соносенсибилизирующее действие производных фталоцианинов – октанатриевые соли октакарбоксифталоцианина кобальта и октакарбоксифталоцианина цинка. Нами показано, что в их присутствии генерация активных форм кислорода увеличивается. Совместное действие ультразвука и соносенсибилизаторов на опухоли экспериментальных животных приводит к существенному торможению их роста – до 2-3 раз по сравнению с контролем. Другим фактором может быть уменьшение прочности мембран клеток или кавитационной прочности среды при введении соносенсибилизатора, что может привести к деструкции опухолевой ткани кавитационными событиями. Это может происходить при введении в опухоль различных наночастиц. Так, нами показано соносенсибилизирующее действие наночастиц гидроксиапатита, связанного с альбумином, который интенсивно метаболизируется опухолью, обеспечивая транспорт. В оптимальных условиях противоопухолевый эффект комбинированного действия ультразвука и наночастиц гидроксиапатита превышает ультразвуковой в 2-3 раза и сопоставим со стандартной химиотерапевтической схемой. Не исключено подобное действие и в случае производных фталоцианинов, которые в физико-химических условиях опухолевой ткани способны образовывать твердую фазу кислых форм или кальциевых солей.

Таким образом, при выборе соносенсибилизаторов следует руководствоваться не только данными о генерации активных форм кислорода, но и о способности формировать наночастицы твердой фазы в условиях опухоли.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 1,2-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

М.А. Бруси́на, Е.Е. Яковлева, Д.Н. Николаев, Л.Б. Пиотровский

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-265

E-mail: mashasemen@gmail.com

Среди 1- и 2-монозамещенных имидазол-4,5-дикарбонových кислот (4,5-ИДК) известен целый ряд соединений, обладающих выраженным биологическим действием, в частности, влиянием на NMDAергическую передачу. В связи с этим представляет значительный интерес изучение ранее не исследованной биологической активности 1,2-дизамещенных 4,5-ИДК, поскольку известно, что при взаимодействии производных 4,5-ИДК с NMDA-рецепторами важную роль играет их липофильность, обусловленная размером и положением радикала в имидазольном цикле. Разработка препаративного метода получения 1,2-дизамещенных 4,5-ИДК окислением соответствующих бензимидазолов пероксидом водорода в контролируемых условиях позволила впервые получить соединения данного класса и исследовать их биологическую активность.

Изучение противопаркинсонической активности 1,2-дизамещенных производных 4,5-ИДК показало, что противопаркинсоническое действие у ряда тестируемых веществ (ИЭМ-2247, ИЭМ-2258) было сопоставимо по большинству показателей или достоверно превосходило действие препарата сравнения – амантадина. На модели каталепсии у крыс для всех опытных групп установлено достоверное уменьшение проявлений каталепсии.

Исследование противосудорожного действия 1,2-дизамещенных производных 4,5-ИДК на модели NMDA-индуцированных судорог, вызванных внутрижелудочковым введением NMDA у мышей, показало, что производные 4,5-ИДК проявляют противосудорожную активность различной степени выраженности. Значимый противосудорожный эффект установлен для соединения ИЭМ-2258, на фоне применения которого отсутствовали NMDA-индуцированные летальные исходы. Соединение ИЭМ-2248 в 100% случаев предотвращало летальные исходы и полностью защищало животных от развития судорог.

Таким образом, в ряду 1,2-дизамещенных производных 4,5-ИДК обнаружены вещества, обладающие дозозависимой противопаркинсонической активностью и вещества, способные оказывать дозозависимое противосудорожное действие, обусловленное блокадой NMDA-рецепторного комплекса.

ВЛИЯНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛИПОФИЛЬНОСТИ ЦНС-АКТИВНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ВЭЖХ МЕТОДОМ

Д.М. Кочура, Д.В. Криворотов, А.С. Радилов, С.А. Дулов

Федеральное государственное унитарное предприятие
«Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России),
188663, Россия, Ленинградская область, Всеволожский район,
г.п. Кузьмолровский, ст. Капитолово, корп. №93.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-266

E-mail: 79117050635@yandex.ru

Показатель липофильности (logP) можно определять ВЭЖХ-методом в соответствии с принципами, отраженными в руководстве ОЭСР: «Partition Coefficient (n-Octanol/Water), High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Method» (1989г).

Целью исследования являлось изучение влияния состава подвижной фазы и влияния типа модифицированного сорбента хроматографической колонки (C8/C18) на качество оценки липофильности ряда известных фармакологических средств ВЭЖХ-методом.

Для построения калибровочной зависимости нами были предложены вещества – ионизирующиеся лекарственные средства, с хорошо изученной липофильностью. В зависимости от комбинации подвижной фазы и хроматографической колонки получили 4 калибровочных зависимостей зависимости logP от логарифма коэффициента удерживания стандартных образцов (logk). По полученным калибровочным зависимостям рассчитали коэффициенты распределения для модельных веществ.

Изучаемые фарм. средства	logP							
	справ. Drug Bank*	Расчетные значения logP			Полученные значения logP методом ВЭЖХ			
		ACD/ Percepta	ALOGPS	Chem Axon	Колонка C18 Элюент MeOH: H ₂ O (1:3)	Колонка C18 Элюент CH ₃ CN: H ₂ O (3:17)	Колонка C8 Элюент MeOH: H ₂ O (1:3)	Колонка C8 Элюент CH ₃ CN: H ₂ O (3:17)
налоксон	2,09	1,45±0,64	1,47	1,62	1,78	1,77	1,79	1,78
налтрексон	1,92	1,80±0,55	2,07	1,36	1,91	1,94	1,90	1,93
апоморфин	2,00	3,05±0,40	2,51	2,87	2,18	2,14	2,14	2,12
атропин	1,83	1,53±0,37	2,19	1,57	2,22	2,22	2,20	2,18
налмефен	–	2,65±0,49	2,24	1,95	2,36	2,36	2,30	2,34
папаверин	3,00	3,74±0,50	4,19	3,08	2,75	2,77	2,81	2,82
дипренорфин	–	2,21±0,57	3,52	2,28	2,77	2,84	2,67	2,70

Анализ результатов показал, что наибольший вклад в уравнение зависимости липофильности от логарифма времени удерживания вносит неподвижная фаза. Для дальнейшего более глубокого изучения процессов, влияющих на определение logP хроматографическим методом, требуется расширять обучающую выборку путем добавления в нее веществ, как с большим, так и с меньшим значением logP.

СОСУДИСТОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТАГОНИСТА 5-НТ_{2А} РЕЦЕПТОРОВ – СОЕДИНЕНИЯ РУ-31

**К.Т. Султанова^{1,2}, Д.С. Яковлев^{1,2}, А.А. Спасов^{1,2}, А.С. Морковник³,
О.Н. Жуковская³**

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

²Лаборатория экспериментальной фармакологии, Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр» 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

³Лаборатория органического синтеза, Научно-исследовательский институт Физической и Органической Химии (НИИ ФОХ) Южного Федерального Университета, 344090, Россия, г. Ростов-на-Дону проспект Стачки, д. 194 корпус 2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-267

E-mail: sultanova.pharma@gmail.com

Серотонинергическая система играет существенную роль в регуляции тонуса сосудов головного мозга, вовлечена в регуляцию ноцицепции и опосредует выделение провоспалительных факторов, что в совокупности инициирует приступы мигрени, определяет способность 5-НТ_{2А}-антагонистов устранять цереброконстрикторные эффекты серотонина [1]. В рамках государственного контракта №14.N08.11.0159 от 2 июня 2017 года было проведено изучение спектра фармакологической активности нового 5-НТ_{2А}-антагониста – производного 1-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)-имидазо[1,2-а]бензимидазола (Рис. 1).

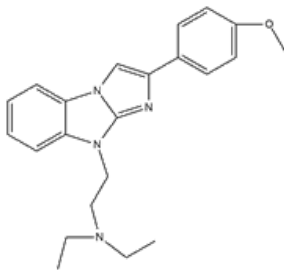


Рис. 1. Структура соединения РУ-31

Была выявлена способность устранять серотонинопосредованные спазмы сосудов в условиях характерных для мигренозной сосудистой патологии, что характеризует данное соединение как высокоэффективный антимигренозный агент.

Литература

- [1] А.А. Спасов, Д.С. Яковлев, А.А. Бригадирова, Д.В. Мальцев, Я.В. Агацарская Современные направления разработки новых средств для лечения мигрени. Акцент на антагонисты 5-НТ_{2А}-рецепторов. Биоорганическая химия, 2019, 45(3), 238-251.

АНАЛИЗ БИБЛИОТЕКИ СОЕДИНЕНИЙ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ВЫДЕЛЕНИЕМ ИХ НАИБОЛЕЕ АКТИВНЫХ СТРУКТУРНЫХ КЛАСТЕРОВ

И.В. Жиркина¹, Д.А. Скворцов¹, Л.А. Васильева²

¹Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

²Факультет биоинженерии и биоинформатики, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 73.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-268

E-mail: irina.zhirkina@chemistry.msu.ru

По данным ВОЗ онкологические заболевания являются одной из основных причин смерти в мире. В связи с этим поиск низкомолекулярных соединений с потенциальной противоопухолевой активностью остаётся важной задачей для науки.

Ранее нами была разработана методика флуоресцентного скрининга с использованием двух моделей: рака лёгкого и рака молочной железы, в основе каждой из которых лежит сокультивация флуоресцентных клеточных линий опухолевого и неопухолевого происхождения. Эти модели были использованы для исследования селективной цитотоксичности порядка 10000 соединений, отобранных различными методами.

В ходе исследования был выделен ряд кластеров структур соединений, показавших наибольшую селективную цитотоксичность на вышеуказанных моделях. Среди таких кластеров: производные дигидро-6-метил-2(1*H*)-пиримидинтиона; производные хиназолинов, индолов и их конъюгаты; производные диазинетрионов. Для наиболее активных соединений внутри каждого кластера было проведено подтверждение данных скрининга с помощью независимого МТТ-теста. Более того, для каждого из кластеров на основании всех исследований и анализа литературы удалось построить зависимость структура-свойство. Данные результаты были использованы для отбора соединений в рамках следующего поколения скрининга и оптимизации их структурных свойств.

ВЛИЯНИЕ ДИКАЛИЕВЫХ СОЛЕЙ БЕНЗОИЛ ТАУРИНА НА ПРОСТАЦИКЛИН-КИНАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ ИКОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ ПИАЛЬНЫХ СОСУДОВ

В.Э. Пустынников, Н.В. Атапина, Ю.Н. Будаева, А.К. Брель

Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО, ВолгГМУ,
400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-269 E-mail: Pustynnikov200122@gmail.com

В настоящее время нарушения мозгового кровообращения (НМК) являются одной из частых причин смертности и инвалидизации в развивающихся странах, чему способствует широкая распространенность патологий, при которых наблюдается склонность к тромбообразованию (сахарный диабет, атеросклероз, гипертония и др.). Улучшение микроциркуляции тканей головного мозга – одно из главных направлений лечения и профилактики острых и хронических НМК. Подобными свойствами могут обладать производные гидроксibenзойной кислоты, для которых отмечено положительное влияние на скорость восстановления в условиях экспериментального НМК [1,2,3]. В связи с этим было изучено производное гидроксibenзойной кислоты (С-60) на модели НМК посредством двусторонней окклюзии общих сонных артерий. В течение 7 дней после операции животные получали лечение соответственно группе: физ.р-р (контроль), С-60 и аспирин (препарат сравнения). Активность простациклин-синтетической системы оценивали по реакции пиальных сосудов на индометацин [4]. При измерении диаметра сосуда после внесения индометацина было отмечено, что курсовое введение С-60 и аспирин приблизительно в равной степени восстанавливают эндотелиальную функцию пиальных сосудов в условиях НМК. Также было обнаружено, что постишемические нарушения системы гемостаза связаны с нарушением функционирования простациклин-синтетической системы.

Литература

- [1] Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А., и др. Влияние нового агониста рецептора GPR119 соединения ZB-16 на коагуляционный гемостаз крыс при экспериментальном сахарном диабете // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. № 1 (57). С. 48-51.
- [2] Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Будаева Ю.Н., Родина Н.В., Волотова Е.В., Куркин Д.В., Бакулин Д.А. Динатриевая соль салицилуровой кислоты, обладающая церебропротективной активностью. Патент на изобретение RU 2570644 C1, 10.12.2015. Заявка № 20141130538/04 от 23.07.2014.
- [3] Брель А.К., Тюренков И.Н., Лисина С.В., Будаева Ю.Н., Родина Н.В., Волотова Е.В., Куркин Д.В., Бакулин Д.А. N-(4-ацетоксibenзоил)глицинат калия, обладающий церебропротективным действием. Патент на изобретение RU 2556637 C1, 10.07.2015. Заявка № 20141130538/04 от 17.04.2014.
- [4] Горшкова О.П., Ленцман М.В., Артемьева А.И., Дворецкий Д.П. Динамика изменения реактивности пиальных сосудов после кратковременной ишемии головного мозга // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. – №1(53). – С.74-78

ПСИХОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ИЗОТИОБАРБАМИНА

Л.А. Саблина¹, М.Ю. Воронцов¹, Д.С. Шейкин², Л.А. Брунилина²

¹Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, ВолгГМУ, 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

²ФГБОУ ВО Волгоградский государственный технический университет, 400005, Россия, Волгоград, пр. имени Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-270

E-mails: fibfuv@mail.ru;
maxim.nawrozkiy@vstu.ru

Астения является распространенным состоянием и лежит в основе депрессивных и тревожных расстройств, которые лидируют среди психических заболеваний[1]. Некоторые производные тиабарбитуровой кислоты могут увеличивать физическую работоспособность в неблагоприятных условиях, что отмечено у изотиобарбамина. Это делает целесообразным продолжить поиск психотропных эффектов среди новых веществ этой группы [2].

Исследование психотропной активности ряда новых структурных аналогов изотиобарбамина выполнено на крысах-самцах линии Wistar, соединения вводили однократно перорально за 60 мин до тестов, в эквивалентных дозах, определенных как наиболее эффективные в предварительных экспериментах. Психотропную активность оценивали в тестах «Открытое поле», «**Принудительное плавание с грузом**», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Конфликтная ситуация вариант Vogel» и «Принудительное плавание по Porsolt»[3].

Среди исследуемых новых структурных аналогов изотиобарбамина все соединения оказали сопоставимое с изотиобарбамином актопротекторное действие в тесте «**Принудительное плавание с грузом**», при этом по результатам теста «Открытое поле» все соединения не проявляли седативного или психостимулирующего действия. При дальнейшем исследовании у некоторых структур было выявлено сопоставимое с фенибутом анксиолитическое действие в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Конфликтная ситуация вариант Vogel» или сопоставимое с флуоксетином антидепрессантное действие в тесте «Принудительное плавание по Porsolt».

Для производных изотиобарбамина характерен широкий спектр психотропной активности. Целесообразно продолжить поиск в ряду новых структурных аналогов изотиобарбамина средств для лечения астении, тревожных и депрессивных расстройств.

Литература

- [1] N. Watanabe, R. Stewart, R. Jenkins, D. K. Bhugra, T.A. Furukawa, JPsychosomRes, 2008, 64, 357.
- [2] И. А. Новаков, Д. С. Шейкин, В. В. Чапуркин, М. Б. Навроцкий, А. С. Бабушкин, Я. П. Кузнецов, Е. А. Ручко, В. В. Качала, А. Ю. Марышев, Д. Шольц, Химия гетероцикл. соединений, 2020, 67.
- [3] А.Ю. Вигоров, В.П. Краснов, И.А. Низова и др. Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах. 2020, 494(1), 9-14.

**МЕДИЦИНСКАЯ БИОНЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ.
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF NOVEL SN(IV) COMPLEXES WITH SCHIFF BASE BEARING ANTIOXIDANT MOIETY

T. Antonenko, Yu. Gracheva, D. Shpakovsky, V. Tafenko and E. Milaeva

Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
119991, Russia, Moscow, Leninskie gory, 1-3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-272

E-mail: taisiya.antonenko@mail.ru

Organotin compounds possess antitumor properties [1]. The mechanisms of antiproliferative activity of tin compounds are based on the ability of the Sn atom to bind to SH-groups of proteins and to promote oxidative stress. A decrease in undesirable nonspecific toxicity towards healthy cells is possible due to the introduction of a fragment of 2,6-di-*tert*-butylphenol – a mimetic of the natural antioxidant vitamin E – into the structure of the molecule.

Novel complexes of 2-(N-3',5'-di-*tert*-butyl-4'-hydroxyphenyl) – iminomethylphenol (**L**) with Me₂SnBr₂ (**1**), Ph₃SnBr (**2**) and Bu₂SnCl₂ (**3**) have been synthesized. Single crystals of compounds **3** and **L** were obtained, the structures of which were studied by X-ray diffraction. It was found that the coordination polyhedron around the metal center in compound **3** is an octahedron, and the ligand forms a bond with the Sn atom due to the presence of the O atom (Fig. 1).

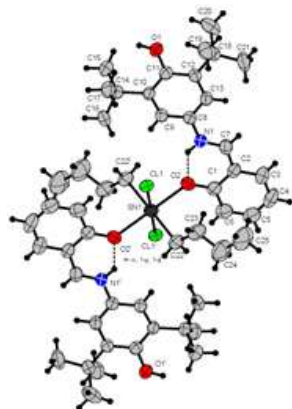


Fig. 1. Molecular structure of complex **3**.

The antioxidant activity of compounds **1-3** was investigated using the CUPRAC and DPPH tests. It was found that the Sn(IV) complexes are more active than the initial ligand **L** and the standard Trolox.

Cytotoxicity of **1-3** was investigated on the cell lines of human colon cancer HCT-116 and human breast adenocarcinoma MCF-7 in the MTT test (Table 1).

Tab. 1

IC₅₀ values (μM), MTT-test

Compound	HCT-116	MCF-7
1	58 ±14	81±10
3	0.2±0.1	0.3±0.1

It was discovered that the cytotoxicity of complex **2** lies in the nanomolar range, which indicates the critical role of the organotin fragment in mechanism of action of polyfunctional compounds.

The financial support of RFBR (grant № 20-03-00471) and RSF (19-13-0084) is gratefully acknowledged.

References

- [1] T. Antonenko, D. Shpakovsky, M. Vorobyov, et.al., Applied Organometallic Chemistry, 2018, 32, e4381.

ОЦЕНКА ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ И ХЕЛАТИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ ДИ- И ТРИСУЛЬФИДОВ

М.А. Половинкина¹, В.П. Осипова¹, А.Д. Осипова², Н.Т. Берберова²

¹Федеральный исследовательский центр ЮНЦ РАН,
344006, Россия, г. Ростов-на-Дону, просп. Чехова, д.41.

²Астраханский государственный технический университет,
414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева д.16.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-273

E-mail: polovinkina.ast@gmail.com

В работе методом FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), основанным на способности антиоксидантов выступать в качестве доноров электрона, оценена восстанавливающая активность сераорганических соединений: дифенилтрисульфид (1), бис(2-метоксифенил)дисульфид (2), 4,4'-дигидроксифенилдисульфид (3), дифенилдисульфид (4), бис(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)дисульфид (5); дибутилдисульфид (6), ди-трет-бутилдисульфид (7), диаллилдисульфид (8), метилпропилтрисульфид (9). Антиоксидантный потенциал соединений **1-9** рассчитан в эквивалентах водорастворимого аналога витамина Е – тролокса ($TEAC_{FRAP}=1$). Методом, в основе которого заложено взаимодействие потенциальных антиоксидантов с ионами Fe^{2+} , препятствующее образованию стабильного комплекса с феррозином, исследована Fe^{2+} -хелатирующая активность ди- и трисульфидов. Для сравнения хелатирующей способности соединений **1-9** рассчитаны концентрации полумаксимального ингибирования (FIC, IC_{50} , мМ), представленные в таблице. Установлено, что ароматические олигосульфиды **1-5** не демонстрируют высокую активность в реакции восстановления Fe^{3+} до Fe^{2+} по сравнению с тролоксом, а алифатические ди- и трисульфиды **6-9** вообще не проявляют восстановительной способности во FRAP-тесте.

Соединение	1	2	3	4	5	6	7	8	9
TEACFRAP	0.26± 0.03	0.58± 0.02	0.69± 0.02	0.06± 0.05	0.69± 0.02	н/а	н/а	н/а	н/а
FIC, IC ₅₀ мМ	7.76± 1.1	9.6± 1.5	5.62± 0.9	3.74± 0.5	8.69± 0.8	н/а	н/а	6.95± 1.3	0.19± 0.1

Большая активность характерна для соединений **2, 3 и 5**, что объясняется наличием редокс-активных групп в бензольном кольце. Металлхелатирующую активность показывают все сераорганические соединения, кроме дисульфидов **6 и 7**. Наибольшая хелатирующая активность обнаружена у метилпропилтрисульфида **9** ($IC_{50}=0.19 \pm 0.01$ мМ), остальные соединения имеют значительно меньшие значения концентраций полумаксимального ингибирования по сравнению с эталоном ЭДТА ($IC_{50} = 0.4 \pm 0.05$ мМ). Таким образом, изучена восстанавливающая и Fe^{2+} -хелатирующая активности сераорганических соединений и не установлено выраженной зависимости проявления свойств от количества атомов серы (ди- и трисульфиды) и строения органического радикала (алифатический, ароматический).

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

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ ПАЛЛАДИЯ С ТЕРПЕНОВЫМИ ЛИГАНДАМИ

**Я.А. Гурьева¹, О.А. Залевская¹, А.В. Кучин¹, Ю.Р. Александрова²,
М.Е. Неганова²**

¹Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,

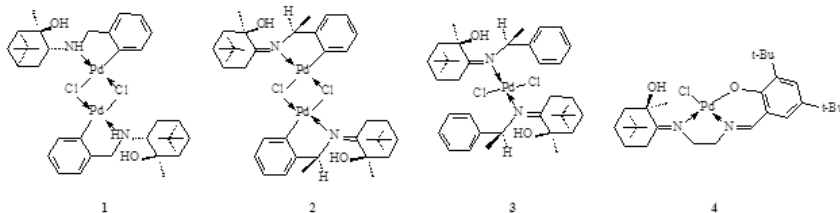
167000, Россия, Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 48.

²ИФВ РАН, 142432, Московская обл., Черноголовка, Северный проезд, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-274

E-mail: gurjeva-ja@chemi.komisc.ru

В настоящее время металлокомплексные соединения уже нашли эффективное применение в клинической практике в качестве противоопухолевых препаратов [1]. Комплексы палладия с различными органическими лигандами активно исследуются в этом направлении [2]. Нами выполнены исследования цитотоксической активности ранее описанных и новых комплексов палладия различного типа, содержащих терпеновые лиганды. Определение цитотоксического профиля проводили на ряде клеточных линий опухолевого происхождения – A549, SH-SY5Y, Hep-2, HeLa, и на клетках нормального происхождения – эмбриональной почки человека (Hek-293).



Установлено, что наиболее выраженными противоопухолевыми свойствами обладают комплексы палладия с терпеновыми производными бензиламина (**1-3**) и палладокомплекс саленового типа (**4**). Наибольшей цитотоксичностью обладало соединение **4**, для которого на клетках нейробластомы SH-SY5Y величина IC_{50} составляла меньше 0,1 мкМ. В ходе изучения возможных механизмов их анти-неопластического действия было обнаружено, что данные вещества способны модулировать функциональные характеристики митохондрий, запуская процесс «набухания» органелл и оказывая деполяризующее действие на митохондриальную мембрану, а также ингибировать процесс гликолиза в клетках опухолевого происхождения HeLa.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-03-00027.

Литература

- [1] S. Medici, M. Peana, V.M. Nurchi et al., Coord. Chem. Rev. 2015, 284, 329–350.
- [2] J. Pengpeng, O. Ruizhuo, C. Penghui et al., J. Coord. Chem. 2017, 70, 2175–2201.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА (БСА) В КАЧЕСТВЕ ЛИНКЕРА ДЛЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ НАНОГИДРОКСИАПАТИТА

**А.В. Северин, Е.С. Шаламова, М.А. Орлова, В.Ю. Ярышев,
Я.А. Березин**

Химический факультет, Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-275

E-mail: severin@radio.chem.msu.ru

Функционирование радиофармпрепарата (РФП) в организме всегда сопровождается его взаимодействием с белковыми компонентами крови, в частности, с транспортным белком альбумином. Это взаимодействие играет особую роль при использовании гидроксиапатита (ГАП) в качестве носителя радионуклида, поскольку сорбция альбумина на ГАП практически необратимый процесс. Таким образом целью данной работы стало выявление особенностей процесса сорбционного связывания ионов металлов (в данной работе Bi^{3+} и Zn^{2+} как аналоги медицинских радионуклидов ^{213}Bi и $^{69\text{m}}\text{Zn}$), а также некоторых гетероциклических лигандов с наночастицами ГАП в присутствии БСА (в качестве аналога человеческого альбумина). Предполагалось, что молекула альбумина может выступать сразу в нескольких ипостасях; линкера для связывания всех компонентов РФП, защиты от перехелатирования радионуклида в физиологической среде, а также неспецифического вектора. Как показали результаты работы, ионы висмута способны десорбироваться в раствор альбумина, однако затем происходит их обратный уход в твердую фазу совместно с белком. В качестве гетероциклических лигандов в работе рассмотрены 2-аминопиримидин (L1) и N(5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазин-2-ил) бензамид (L2), обладающие терапевтической антилейкемической активностью. Однако их сорбционное связывание с ГАП отсутствует как при наличии БСА в растворе, так и без него, несмотря на то, что лиганд L2 способен формировать комплекс с белком. В случае ионов цинка большую роль играет наличие специфических сайтов связывания этого металла с альбумином. Как результат при совместном присутствии оба компонента взаимодействуют между собой вплоть до образования отдельной твердой фазы. А сорбционное связывание с ГАП резко снижено. Однако последовательный вариант сорбции, когда на ГАП сначала сажают один из компонентов, а потом отдельно – второй можно использовать для создания комплекса ГАП-Zn-БСА, где ион металла будет защищен от внешнего перехелатирования. По нашим данным более перспективным является последовательность ГАП – БСА – Zn^{2+} .

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-08-00055.

ПОЛУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ

В.В. Голодная, С.И. Тихонов, М.А. Грин

МИРЭА - Российский технологический университет,
Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,
119571, Россия, Москва, пр-кт Вернадского 86.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-276

E-mail: sonea_g@mail.ru

Наиболее широко исследуемыми среди металлопрепаратов на данный момент являются карбоксилатные комплексы олова (IV), где в качестве лиганда выступают соединения с функциональной группой -COOH, по которой происходит комплексообразование. Оловоорганические карбоксилаты обладают противомикробными, противогрибковыми и противоопухолевыми свойствами, среди многих других. Было доказано, что для данного класса веществ характерно отсутствие перекрестной устойчивости, а также большая эффективность по сравнению с комплексами платины [1].

Ввиду широкого спектра возможных применений соединений на основе олова, в данной работе были рассмотрены, а также получены и охарактеризованы с помощью масс, ИК- и ЯМР-спектроскопии ряд ди- и три- замещенных Sn-комплексов на основе п-аминобензойной кислоты (PABA) и защищенного по NH_2 -функциональным группам лизина (prLys) с потенциальной противоопухолевой активностью. Было исследовано взаимодействие синтезированных соединений с рядом клеточных мишеней с помощью УФ-спектроскопии, а также выполнен молекулярный докинг.

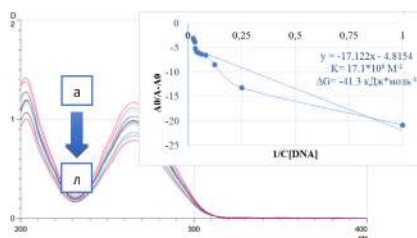


Рис. 1. Пример ЭСП Sn-комплекса (а)
и в присутствии (п) 40 мкМ
ДНК с шагом 4 мкМ.

Характерные длины волн: $\lambda=203, 265$ нм.

Соединение	Константа связывания, 106 M ⁻¹	Энергия Гиббса, кДж*моль ⁻¹
PABA-Sn-TMe	17.1	-41.3
PABA-Sn-DPh	2.05	-36
PABA-Sn-DBu	56.1	-44.2
prLys-Sn-TMe	1.85	-35.8
prLys-Sn-DPh	18.5	-41.5
prLys-Sn-DBu	54.3	-44.1
DP-PABA-Sn-TMe	1.58	-35.4
DP-Lys-Sn-TMe	125.5	-46.2

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-03-00302.

Литература

1. Enis Nadia Md Yusof et al, Polyhedrone. 2021, V. 198, 115069.

ФЕРМЕНТАТИВНО СИНТЕЗИРОВАННЫЙ ГИДРОКСИАПАТИТ КАК НОСИТЕЛЬ РАДИОНУКЛИДОВ ИТТРИЯ И РУТЕНИЯ

В.К. Долгова, А.В. Гопин, А.Л. Николаев, А.В. Северин,
М.А. Орлова

Химический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, с.3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-277

E-mail: varya.dolgova@mail.ru

Данная работа посвящена созданию и характеристике свойств носителя на основе ферментативного гидроксиапатита для радионуклидов иттрия и рутения, а также апробация меченого рутением-97 органо-комплекса *in vivo*, как прототипа радиофармацевтического агента. Ферментативный метод является одним из наиболее перспективных для создания частиц носителя на основе гидроксиапатита для применения в методе радиоэмболизации. Он основан на ферментативном гидролизе органического фосфата в среде, содержащей ионы кальция. Гидролизом глицерофосфата кальция в присутствии щелочной фосфатазы были синтезированы сферические частицы гидроксиапатита с развитым рельефом поверхности. Их средний диаметр составлял 3 мкм, удельная поверхность – 130 м²/г и объем пор – 0,4 см³/г.

На модельных сорбатах (ионы меди, конго красный) было показано, что сорбция протекает достаточно быстро, при этом достигаются высокие значения удельной сорбции. Проводили сорбцию целевых радионуклидов (⁹⁰Y и ¹⁰³Ru) на ферментативном гидроксиапатите. Для иттрия характерна быстрая кинетика, выход на плато достигается за 15 минут. Максимальная сорбция составляет 500 мг/г. При этом десорбция практически не наблюдается. Для рутения выход на плато достигается за 60 минут, максимальная сорбция значительно меньше, чем для иттрия, и составляет 18 мг/г, при этом в некоторых случаях наблюдается значимая десорбция. Из-за этого возможны потери нуклида в организме. В связи с этим проводили эксперименты на модельных животных. Было определено распределение и накопление препаратов ⁹⁷RuCl₄ и ⁹⁷Ru-комплекс с (2S,2'S)-2,2'-(пиридин-2,6-диилбис(карбонилимино))бис(4-метилмульфанил бутановой кислотой) в органах мышей CD1 при внутрибрюшинном введении. Наибольшее накопление наблюдается в почках, печени и селезенке. Также наблюдается накопление комплекса в легких, что может применяться в терапии заболеваний легких.

Таким образом, ферментативно синтезированный гидроксиапатит может быть использован в качестве носителей радионуклидов иттрия и рутения для метода радиоэмболизации.

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ОЗОНА ПО ОТНОШЕНИЮ К НУКЛЕИНОВЫМ ОСНОВАНИЯМ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

А.А. Максютова, Ю.С. Зимин

Химический факультет, Башкирский государственный университет,
450076, Россия, Уфа, Заки Валиди, 32

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-278

E-mail: ajm-ajms@mail.ru

В последние десятилетия значительно выросло применение озона в общей терапии болезней и косметологии. В то же время, использование озона способно приводить к окислению компонентов РНК, ДНК и, конечно же, нуклеиновых оснований (НО). В связи с этим актуальность приобретают исследования, которые направлены на изучение реакционной способности O_3 по отношению к НО. Недавно [1, 2] получены первые результаты по кинетике озонированного окисления производных урацила. В настоящей работе изучена реакционная способность озона по отношению к четырем нуклеиновым основаниям – аденину, тимину, урацилу и цитозину – в водных растворах.

Исследования выполнены методом УФ-спектроскопии на приборе UV-2600 фирмы «Shimadzu». На первом этапе определены коэффициенты экстинкции НО, использованные в дальнейшем для расчетов их остаточных концентраций. Далее, при равенстве начальных концентраций реагентов ($[HO]_0 = [O_3]_0$), изучена кинетика окисления нуклеиновых оснований озоном в водных растворах. Установлено, что кинетические кривые расходования исходных реагентов хорошо линеаризуются в координатах уравнения реакции второго порядка. Из опытов на барботажной установке следует, что на 1 моль НО приходится 1 моль O_3 . Таким образом, исследуемые реакции подчиняются кинетическому закону второго порядка (первого – по НО и первого – по O_3). По интегральным уравнениям реакций рассчитаны константы скорости, значения которых свидетельствуют о сравнительно высокой реакционной способности озона по отношению к изученным основаниям.

В диапазоне температур 285–309 К исследована температурная зависимость констант скорости второго порядка. Обработка полученных результатов в логарифмических координатах уравнения Аррениуса позволила определить значения активационных параметров изученных реакций.

Исследование выполнено за счет гранта РНФ (проект № 19-73-20073).

Литература

- [1] A.A. Maksyutova, Yu.S. Zimin, A.R. Gimadieva, and A.G. Mustafin, Russ. J. Phys. Chem. A. 2019, 93 (9), 1672-1676.
- [2] А.А. Максютова, Е.Д. Моисеева, Ю.С. Зимин, и А.Г. Мустафин, Вест. БашГУ. 2020, 25 (2), 302-307.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНИОНООБМЕННЫХ СМОЛ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ГЕНЕРАТОРНОЙ СИСТЕМЕ 44Ti/44Sc

Н.А. Титченко, Б.В. Егорова, А.О. Якушева, С.Н. Калмыков

Химический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-279

E-mail: nikolaytitchenko@yandex.ru

Скандий является перспективным элементом для применения в ядерной медицине, он обладает тераностической парой: диагностическим ^{44}Sc (β^+ , $T_{1/2}=3,97$ ч) и терапевтическим ^{47}Sc (β^- , $T_{1/2}=3,35$ дня). Одним из способов получения ^{44}Sc является использование генераторной системы $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$. Преимуществом этого метода перед получением на циклотроне является высокая радионуклидная чистота за счёт отсутствия примеси $^{44\text{m}}\text{Sc}$ ($T_{1/2}=2,44$ дня). В работах [1,2] предложен генератор на основе анионообменной смолы AG 1x8 с последующей обработкой элюата.

В данной работе были исследованы генераторные системы на основе анионообменных смол DOWEX 1-X8 и TEVA (TrisKem Int.). В качестве элюента был использован раствор $0,005 \text{ M H}_2\text{C}_2\text{O}_4 + 0,065 \text{ M HCl}$, предложенный в литературе для AG 1x8 [1]. Для перевода полученного скандия в пригодную для радиофармацевтического синтеза среду использовали систему, предложенную в [2]: катионообменная смола DOWEX 50-X8, элюент $0,5 \text{ M NH}_4\text{OAc}$ $\text{pH} = 4,0$. Дополнительно данный процесс был исследован при скоростях элюирования $0,7 \text{ мл/мин}$ и $0,2 \text{ мл/мин}$, а также при $\text{pH} = 3,5/4/5$. Возможность использования ^{44}Sc , полученного данным способом, была подтверждена путём синтеза комплексов ^{44}Sc с DOTA-конъюгатами коротких пептидов.

Было показано, что элюент $0,005 \text{ M H}_2\text{C}_2\text{O}_4 + 0,065 \text{ M HCl}$ является пригодным для создания генератора на основе TEVA. Генераторная система на основе TEVA является более эффективной, чем DOWEX 1x8 и позволяет получить ^{44}Sc с выходом $98,8\%$, объём элюата 5 мл . Обработку элюента предпочтительнее проводить при $\text{pH} = 4$ и скорости элюирования $0,2 \text{ мл/мин}$. Выход составил 38% , объём элюата $0,5 \text{ мл}$. Полученный скандий может быть применён в радиофармацевтическом синтезе.

Литература

- [1] Filosofov, D. V., N. S. Laktionova, and Frank Rösch. «A $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ radionuclide generator for potential application of ^{44}Sc -based PET-radiopharmaceuticals.» *rca-Radiochimica Acta* 98.3 (2010): 149-156.
- [2] Pruszyński, M., et al. «Post-elution processing of $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generator-derived ^{44}Sc for clinical application.» *Applied Radiation and Isotopes* 68.9 (2010): 1636-1641.

СИНТЕЗ И УСТОЙЧИВОСТЬ В БИОЛОГИЧЕСКОЙ СРЕДЕ $[^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$

А.П. Сахоненкова, А.Е. Мирославов

Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет,
198504, Россия, Санкт-Петербург, Университетский пр., 26.

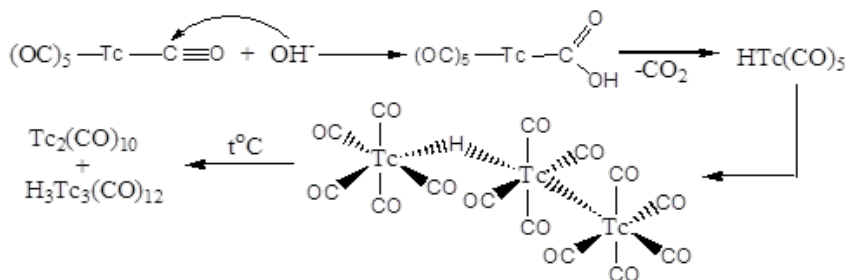
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-280

E-mail: annash000@gmail.com

В настоящее время почти 80% диагностических процедур ядерной медицины основаны на применении технеция-99m. $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ (Cardiolite®) и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тетрофосмин (Myoview®) являются наиболее широко используемыми препаратами для визуализации сердца, однако (пока) только 3% введенного количества накапливается в сердечной ткани [1]. Поэтому поиск новых кардиотропных препаратов является важной задачей.

Нашей научной группой был предложен метод синтеза катиона гексакарбонила технеция (I), $[^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ [2], который является химическим аналогом широко применяющегося кардиотропа $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$. В настоящей работе предлагается новая методика, позволяющая получить $[^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ при атмосферном давлении CO в присутствии AlCl_3 в качестве катализатора. Продукт был подтвержден методом жидкостной ИК-спектроскопии.

Также была изучена устойчивость препарата $[^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ в биологической среде при pH=7,4. При подщелачивании водного раствора $[^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ до pH=7 образуется желтый осадок. Рентгеноструктурный анализ показал, что это ранее неизвестный $^{99}\text{Tc}_3\text{H}(\text{CO})_{12}$ [3]. При нагревании в вакууме $^{99}\text{Tc}_3\text{H}(\text{CO})_{12}$ разлагается с образованием $^{99}\text{Tc}_2(\text{CO})_{10}$ и $\text{H}_3^{99}\text{Tc}_3(\text{CO})_{12}$. На основе данных ИК-спектроскопии, а также DFT анализа был предложен механизм гидролиза гексакарбонила технеция (I). Таким образом, $[^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ не устойчив при pH=7, что обусловлено нуклеофильной атакой гидроксид-иона на карбонильный атом углерода карбонильной группы $[^{99}\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$.



Литература

- [1] R.D. Okada, D. Glover, T. Gaffney and S. Williams Circulation, 1988, 77, 491-498
- [2] A.E. Miroslavov, G.V. Sidorenko, A.A. Lumpov, D.N. Suglobov, O.V. Sizova, D.A. Maltsev, V.V. Gurzhii and Yu. S. Polotskii J. Organom. Chem., 2012, 720, 1-6
- [3] A.E. Miroslavov, A.P. Shishkina, G.V. Sidorenko, V.V. Gurzhii, D.A. Maltsev and E.V. Kurysheva Inorganic Chemistry, 2020, 59(13), 9239-9243

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРЫ И ТОКСИЧНОСТИ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ 2,6-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛФЕНОЛА

**М.С. Алхусейн-Кулягинова¹, М.А. Додохова², И.М. Котиева³,
А.В. Сафроненко⁴, Д.Б. Шпаковский⁵, Е.Р. Милаева⁵**

¹Кафедра химии, ²кафедра биомедицины и психофизиологии, ³кафедра патологической физиологии, ⁴кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Ростовский медицинский государственный университет, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д.29.

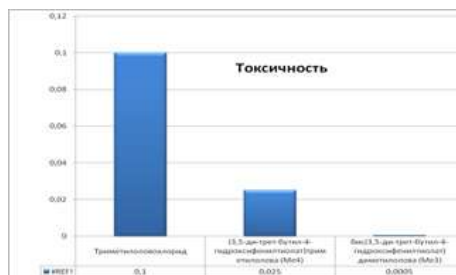
⁵Кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Химический факультет, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д.1, стр.3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-281

E-mail: rita.kuljaginva@rambler.ru

Спектр химиотерапевтических агентов, используемых в терапии злокачественных новообразований чрезвычайно обширен. Все противоопухолевые лекарственные средства обладают высокой общей токсичностью и выраженными побочными эффектами, что обуславливает необходимость поиска новых подходов химической модификации субстанций введением протекторных групп для снижения токсичности [1,2].

На примере модификации оловоорганических соединений Me_3SnCl , Me_2SnCl_2 введением фрагмента 2,6-ди-*трет*-булфенола была выявлена закономерность снижения токсичности по сравнению с соединениями аналогами. Токсичность вычисляли по формуле $\text{Tox}=1/[\text{LD}_{50}]$, где $[\text{LD}_{50}]$ абсолютное значение показателя средней смертельной дозы, которая была определена при однократном внутрижелудочном введении крысам линии Wistar по протоколу «вверх/вниз» OECD 425.



Данные виды модуляции могут быть предложены как универсальные для дальнейшей разработки новых лекарственных препаратов на основе соединений металлов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (19-13-00084).

Литература

- [1] T.A. Antonenko, D.B. Shpakovsky, et al., Appl. Organomet. Chem., 2018, 32, e4381.
[2] E.R. Milaeva, D.B. Shpakovsky, et al, Pure and Applied Chemistry, 2020, 92, 1201-1216.

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЁННЫХ 1*H*-ИНДЕН-1,3(2*H*)-ДИОНА И ИНДЕНОБЕНЗОФУРАНА

**А.Д. Осипова¹, В.П. Осипова², М.А. Половинкина²,
А.В. Великородов³, Н.Т. Берберова¹**

¹Астраханский государственный технический университет,
414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева д.16.

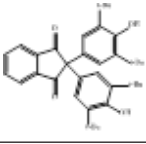
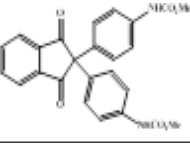
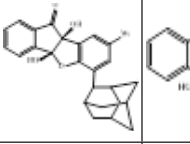
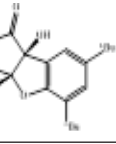
²Федеральный исследовательский центр ЮНЦ РАН,
344006, Россия, г. Ростов-на-Дону, просп. Чехова, д.41.

³ 1Астраханский государственный университет,
414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева д.20.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-282

E-mail: osipova_nd95@mail.ru

В работе изучены восстановительные свойства новых функционально замещенных 1*H*-инден-1,3(2*H*)-диона (**1**, **2**) и инденобензофурана (**3**, **4**), полученных конденсацией нингидрина с 2,6-ди-*трет*-бутилфенолом, метил *N*-фенилкарбаматом, 2,4-ди-*трет*-бутилфенолом и 2-(1-адамантил)-4-метилфенолом. Несмотря на наличие систем переноса атомов водорода (*НАТ*-механизм), функционально замещенные соединения **1-4** не проявляют выраженную антирадикальную активность (0.94÷6.75% ингибирования) в реакции со стабильным 1,1-дифенил-2-пикрилгидразильным радикалом (ДФПГ-тест).

				
	1	2	3	4
ДФПГ, %	5.22 ± 0.03	неактивно	0.94 ± 0.01	6.75 ± 0.05
TEACCUPRAC	0.48 ± 0.01	0.11 ± 0.02	0.29 ± 0.05	0.24 ± 0.03
Fe ²⁺ -хелат. актив., %	40.1 ± 0.1	33.6 ± 0.5	38.4 ± 0.2	–
TEACFRAP	0.44 ± 0.05	0.34 ± 0.03	0.28 ± 0.02	0.18 ± 0.01

Восстановительная способность изучена в CUPRAC и FRAP-тестах, основанных на способности соединений **1-4** переносить электроны на Cu²⁺ и Fe³⁺, соответственно. В отличие от ДФПГ-теста, данные методы позволяют выявить антиоксиданты, которые являются только донорами электронов, а не атомов водорода. Активность выражена в эквивалентах стандарта – тролокса (TEAC_{FRAP}=1 и TEAC_{CUPRAC}=1). Установлена значительно меньшая восстановительная активность соединений **1-4** (0.11÷0.48) по сравнению с эталоном. По способности связывать ионы Fe²⁺ оценены металлхелатирующие свойства функционально замещенных 1*H*-инден-1,3(2*H*)-диона и инденобензофурана. Полученные данные также свидетельствуют об умеренной Fe²⁺-хелатирующей активности соединений **1-4** (33.6÷40.1%). Суммарно большую антиоксидантную активность проявляет соединение **1**, что объясняется наличием в структуре двух антирадикальных 2,6-ди-*трет*-бутилфенольных фрагмента.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-03-00006.

**ПОИСК НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

СИНТЕЗ И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЕННЫХ ПИРОКАТЕХИНОВ С МЕТИЛЕН-ТИОЭФИРНЫМ ЛИНКЕРОМ

**И.В. Смолянинов¹, М.В. Арсеньев², Д.А. Бурмистрова¹,
М.А. Хахалева³, Н.Т. Берберова¹**

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет,
414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева 16.

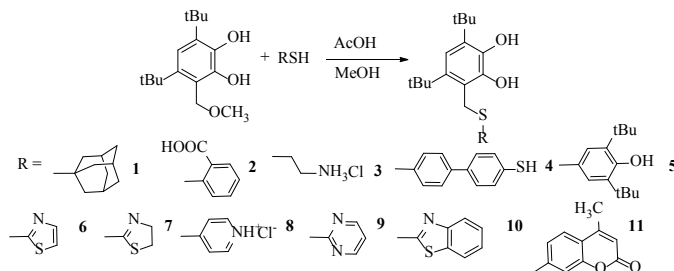
²ФГБУН Институт металлорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН,
603137, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Тропинина, 49.

³ФГБУ Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН,
344006, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова, 41.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-284

E-mail: ivsmolyaninov@gmail.com

В работе получена серия новых 3-метилтиозамещенных пирокатехинов 1-11 на основе взаимодействия 3,5-ди-*трет*-бутил-6-метоксиметилпирокатехина с тиолами различного строения. Выход целевых соединений варьировался от 47 до 83%.



Исследованы антиоксидантные свойства тиоэфиров в различных модельных реакциях. Взаимодействие пирокатехинов со стабильным ДФПГ радикалом протекает в течение 5-60 мин, показатель ЕС₅₀ изменяется в диапазоне от 7.5 до 23.2 μмоль. Наибольшая антирадикальная активность характерна для соединений 2,4 и 6. В реакции окислительного повреждения молекулы ДНК, промотированной ААРН, большинство веществ обладают умеренной антиоксидантной активностью. Соединение 4 с тиольной группой оказывает промотирующий эффект в данном тесте. В процессе пероксидного окисления липидов (ПОЛ) *in vitro* в присутствии тиоэфиров 3, 6-11 наблюдается выраженное антиоксидантное действие, эффективность которого возрастает во времени. Пирокатехины 1 и 4 интенсифицируют реакцию ПОЛ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 20-13-00084).

EFFECT OF PEPTIDE HORMONES ON SEXUAL MOTIVATION IN RATS AFTER CHRONIC SOCIAL ISOLATION

I.Y. Tissen, L.A. Magarramova, A.A. Lebedev and P.D. Shabanov

Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine,
197376, Russia, St. Petersburg, Akad. Pavlov st., 12.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-285

E-mail: iljatis@mail.ru

Social isolation in early life deregulates reproductive function. It is known that kisspeptin stimulates secretion of gonadotrophin releasing hormone. The aim of this study was to examine the effects of social isolation and some hormonal peptides on sexual motivation in male rats. Wistar males ($n=60$) were used, into 6 groups. Animals in the first group were intact. In the other groups, the rats were housed in full social isolation since the 17th up to 100 days. Control animals were administrated with saline while the remaining groups were administrated with Buserelin acetate 40 μ g intranasally, Kisspeptin-10 3 μ g intranasally, Kisspeptin-10 30 μ g/ μ l intraperitoneally.

Open-field reward-proximity chamber was used for assessment of sexual motivation. The chamber construction allowed the subjects to investigate estrous female but prevented copulation. Behavior was registrated in the dark room with red light for 10 minutes. Blood samples for testosterone ELISA were collected at 30 min after substance administration from tail vein.

Social isolation didn't significantly act on latent time before trying to reach the female (11,2 \pm 9,6 sec.vs 8,0 \pm 4,5 sec.in control). Only intranasal administration of kisspeptin-10 reduced latent time (5,3 \pm 1,7sec). Both Kisspeptin-10 forms induced trying to reach the female (17,5 \pm 3,5 Kiss-10 I/N, 19,3 \pm 3,9 Kiss-10 I/P vs 13,8 \pm 3,1 in control). Social isolation decrease testosterone level twice (7,5 \pm 2,9 nmol/ml vs 14,5 \pm 6,2 nmol/ml in control). Buserelin acetate and intraperitoneal but not intranasal kisspeptin-10 restore testosterone level about control (19,5 \pm 4,3 nmol/ml and 13,6 \pm 4,2 nmol/ml).

These data show that the effect of social isolation affects hormonal status more than sexual motivation per se. This provides the preconditions for finding new mechanisms underlying the regulation of reproductive behavior and the effect of stress factors on its realization.

References

- [1] E.G.A. Mills, K.T. O'Byrne, A.N. Comninou Kisspeptin as a Behavioral Hormone. 2019 Semin. Reprod. Med.;37(2):56-63.
- [2] S.B.Z. Stephens, A.S. Kauffman Regulation and Possible Functions of Kisspeptin in the Medial Amygdala. 2017 Front Endocrinol (Lausanne); 8: 191.
- [3] I.Y. Tissen, L.A. Magarramova, A.S. Kraskova, P.P. Khokhlov, A.A. Lebedev, P.D. Shabanov Kisspeptin and gonadotropin releasing hormone independently regulated sexual motivation in male rats. 2019 Steroids. and nervous system con. Mat.; 204-205.

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ПИРИДОКСИНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ SACCHARUMOSIDE-B

М.В. Пугачев, М.Н. Агафонова, О.А. Бастрикова, Ю.Г. Штырлин

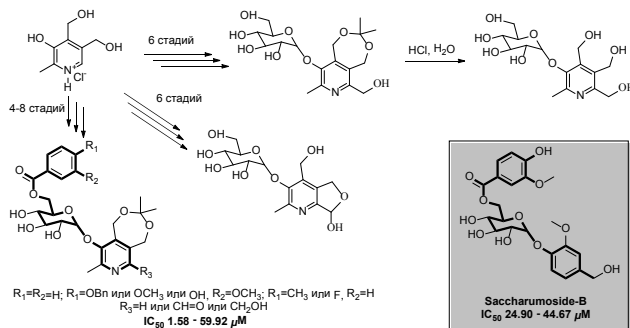
Научно-образовательный центр фармацевтики, Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-286

E-mail: mpugachev@kpfu.ru

Разработка противоопухолевых агентов, обладающих высокой эффективностью и безопасностью, является одним из приоритетных направлений в медицинской химии. Известно, что saccharumoside B и его биоизостерные аналоги обладают антипролиферативной и проапоптотической активностью [1].

В продолжение систематических исследований производных пиридоксина [2], содержащих фармакофорные группы в различных положениях пиридинового цикла, нами был получен широкий ряд структурных аналогов saccharumoside B с различными заместителями в бензоильном и пиридоксиновом фрагментах. Исследования *in vitro* были проведены на трех условно нормальных и девяти опухолевых клеточных линиях из коллекции АТСС. Наиболее активные соединения обладают выраженной противоопухолевой активностью, превосходящей saccharumoside B, и представляют интерес для дальнейшей разработки на их основе новых противоопухолевых средств.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ (МК-73.2020.3).

Литература

- [1] S. Rayavarapu, N. Yarla, S. Kadiri, A. Bishayee, S. Vidavalur, R. Tadikonda, M. Basha, V. Pidugu, K. Dowluru, D. Lakappa, M. KamaI, G. Ashraf, V. Tarasov, V. Chubarev, S. Klochkov, G. Barreto, S. Bachurin, and G. Aliev, *Sci Rep.* 2017, 7 (8309), 1-14.
- [2] Ю.Г. Штырлин, А.С. Петухов, А.Д. Стрельник, Н.В. Штырлин, А.Г. Иксанова, М.В. Пугачев, Р.С. Павельев, М.С. Дзюркевич, М.Р. Гарипов, и К.В. Балакин, *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2019, 5, 911-945.

INFLUENCE OF ARNICA FOLIOSA NUTT. DRY EXTRACT ON THE GENERATIVE FUNCTION OF RATS

A.N. Babenko, L.V. Krepkova, S.V. Lemyaseva

FSBSI All-Russian research institute of medicinal and aromatic plants,
117216, Russia, Moscow, Grina str., b.1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-287

E-mail: babenko@vilarnii.ru

Despite the wide arsenal of anti-inflammatory drugs on the modern pharmaceutical market, the problem of developing and implementing new effective and low-toxic herbal medicines is urgent. One of such promising plants for the creation of medicines of this activity on its basis is *Arnica foliosa* Nutt. In the VILAR, a dry extract of *Arnica foliosa* Nutt. (DEAF) was obtained from its aerial parts, the chemical composition of which is mainly represented by phenolic compounds that make up 30-35% (flavonoid glycosides, phenol-carboxylic acids). The aim of our study was to study the effect of DEAF on the generative function of male and female rats when it was administered intragastrically for 60 and 15 days, respectively, at doses of 250, 1250 and 2500 mg/kg before mating with intact animals.

The administration of DEAF in the tested doses to rats of both sexes before mating with intact animals did not reduce the ability of males to fertilize and females to conceive. DEAF did not cause an increase in pre- and post-implantation death rates compared to the control group. Pregnant females obtained after mating rats injected with the test extract with intact animals gave birth to healthy rat pups. The number of newborns in the litter and their body weight in all experimental groups did not differ significantly, and the survival index for 21 days of their postnatal development was 100%. The physical development of the rats of all experimental groups was the same and corresponded to the physiological standards.

The results obtained made it possible to create rectal suppositories based on *Arnica foliosa* Nutt. 0,05 g, cream 1,5 % and gel 1 % for external use, intended for local conservative treatment of inflammatory diseases [1].

References

- [1] V. V. Bortnikova, L. V. Krepkova, N. S. Mikhieva, M. V. Borovkova, Preclinical study of the safety of *Arnica foliosa* Nutt. dry extract, Experimental and clinical pharmacology. 2019, Volume 82, No. 5, pp. 28-35.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ω -6, ω -3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ТЕРРИТОРИИ РФ

С.Г. Юнусова¹, С.С. Ляшенко², М.С. Юнусов¹, О.Н. Денисенко²

¹Уфимский институт химии УФИЦ РАН, 450054, Россия, ул. Пр. Октября 71.

²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-288

E-mail: msyunusov@anrb.ru

Значительный интерес вызывают растительные липиды, содержащие в своем составе эссенциальные, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) ряда C-18: α -линолевую - ω -6, 18:2 (Δ 9,12) γ -линоленовую - ω -6, 18:3 (Δ 6,9,12); α -линоленовую - ω -3, 18:3 (Δ 9,12,15); стеарионовую α -3, 18:4 (Δ 6,9,12,15). Наличие в одном объекте ПНЖК ω -3 и ω -6 типа дает возможность выбрать масла, оптимизированные по соотношению ω -3 и ω -6 кислот, играющих важную роль в рационе питания. Отсутствие в повседневном питании ПНЖК может приводить к развитию широкого спектра заболеваний [1, 2]. Наиболее богатым источником C₁₈ ПНЖК являются виды сем. *Boraginaceae*. РФ имеет богатейшие запасы растительного сырья, липидный состав которого мало изучен.

Исследованы липиды семян 14 видов растений сем. *Boraginaceae*, произрастающие на территории РФ: *Borago officinalis*, *Cynoglossum officinale*, *Echium vulgare*, *Lappula squarrosa*, *Simphitum officinale*, *Pulmonaria obscura*, *Pulmonaria mollis*, *Nonea pulla*, *Lythospermum officinale*, виды *Onosma*: *tanaitic*, *polyphylla*, *rigida*, *simplicissima*, *setosa* и 12 образцов *P. mollis*, *N. pulla*, *L. officinalis*, *O. simplicissima*, произрастающие в различных климатических зонах РФ. Из липидных фракций выделены и идентифицированы нейтральные и полярные липиды, липорастворимые компоненты и жирные кислоты, установлен их состав и содержание. Выявлено наличие алкалоидов во всех изученных липидных фракциях. Среди исследованных видов найдены перспективные для интродукции источники ω -3 и ω -6 ПНЖК и нейтральных липидов (масло) (*Borago officinalis*, *Echium vulgare*, *Lappula squarrosa*, *Pulmonaria obscura*, *Pulmonaria mollis*) с оптимальным соотношением ω -3 и ω -6 ПНЖК.

Проделанная работа дала возможность создать сфокусированную библиотечку перспективных растительных источников липидов и ПНЖК на территории РФ, которые могут найти применение в фармации и медицине.

Литература

1. Charles R., Harper M. D., Terry A., Jacobson M. D.: Arch Intern Med. 2001. Vol. 161. No. 18. Pp. 2185.
2. Deckelbaum R.J. Torrejón C. J Nutr. 2012. Vol. 142. No. 5. Pp. 87S-91S.

ХЕЛАТНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МЕДИ(II) НА ОСНОВЕ ТЕРПЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЭТИЛЕНДИАМИНА: СИНТЕЗ, АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ

О.А. Залевская¹, Я.А. Гурьева¹, О.Г. Шевченко²

¹Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
167000, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д.48.

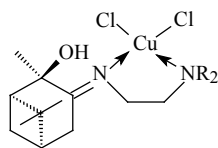
²Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН,
167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д.28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-289

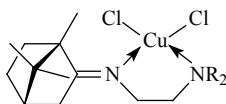
E-mail: zalevskayaoo@rambler.ru

Комплексы меди характеризуются большим потенциалом биомедицинского применения [1-4], который может быть обусловлен в том числе и их антиоксидантной активностью (АОА).

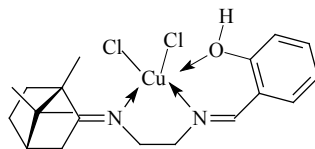
В настоящей работе впервые представлен синтез и сравнительная оценка антиоксидантных свойств новых хелатных комплексов меди (**1-5**) с терпеновыми производными этилендиамин. Синтез металлокомплексов **1-5** выполнен на основе ранее описанных иминов, полученных конденсацией этилендиамин с соответствующими карбонильными производными природных терпеноидов.



R=CH₃(**1**), H(**2**)



R=CH₃(**3**), H(**4**)



5

Для полученных соединений исследована антирадикальная активность в тесте с DPPH, АОА на субстрате, полученном из головного мозга лабораторных животных, антиоксидантные и мембранопротекторные свойства на модели H₂O₂- и ААРН- индуцированного гемолиза эритроцитов. И при использовании в качестве субстрата окисления эмульсии, содержащей легкоокисляемые липиды головного мозга, и в экспериментах на живых клетках наибольшая АОА отмечена для металлокомплексов, которые превосходят соответствующие лиганды и в ряде случаев не уступают по активности стандарту – иону. Наиболее перспективным для более детального изучения биологической активности представляется ионный комплекс **5**, содержащий N,N,O-донорный лиганд саленового типа.

Литература

- [1] C. Duncan and A.R. White, *Metallomics*. 2012, 4, 127–138
- [2] C. Santini, M. Pellei, V. Gandin et al., *Chem. Rev.* 2014, 114, 815–862
- [3] G. Psomas, *Coord. Chem. Rev.* 2020, 412, e213259
- [4] A.K. Patel, R.N. Jadeja, H. Roy et al., *Polyhedron*. 2020, 186, e114624

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ КОНЬЮГАТОВ ДАУНОРУБИЦИНА С СЕСКВИТЕРПЕНОВЫМИ ЛАКТОНАМИ В ОТНОШЕНИИ РЕЗИСТЕНТНОЙ ЛИНИИ КЛЕТОК A549/DNR

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

Лаборатория природных соединений, Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, РФ, Черноголовка, Северный проезд, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-290

E-mail: anikina1970@gmail.com

Антрациклиновые антибиотики как противоопухолевые агенты остаются препаратами первой линии при лечении гемобластозов, рака молочной железы и легкого, сарком мягких тканей, несмотря на значительные органо-токсические побочные эффекты и развитие лекарственной устойчивости к ним опухолей. Для преодоления лекарственной устойчивости активно синтезируются производные антрациклиновых антибиотиков с природными соединениями различных классов [1,2]. Нами были синтезированы конъюгаты даунорубицина с сесквитерпеновыми лактонами по 3'-аминогруппе антрациклина с эпоксиизоалантолактоном (L04-DNR), дегидрокостуслактоном (SL62-DNR), и рейнозином (SL73-DNR).

Резистентный к даунорубицину фенотип клеток A549 (A549/DNR) был получен в нашей лаборатории из родительской линии клеток A549 (карцинома легкого, ATCC® CCL-185™) путем длительного культивирования клеток с возрастающими концентрациям (от 5 до 400 нМ) даунорубицина. Для эксперимента обе линии – родительскую A549 и резистентную A549/DNR – параллельно подвергали воздействию DNR, L04-DNR, SL62-DNR, SL73-DNR в диапазоне доз от 10 до 0,01 μM в течение 72 часов, после чего определяли цитотоксичность в МТТ-тесте с вычислением IC_{50} .

Результаты исследований свидетельствуют о том, что культивируемая при 0,4 мкМ даунорубицина линия клеток A549/DNR приобрела к нему резистентность, значения IC_{50} по отношению к даунорубицину выросли в 10 раз. Конъюгаты дегидрокостуслактона SL62-DNR и рейнозина SL73-DNR с даунорубицином оказались менее эффективны в отношении этой линии, – в 10 раз и в 17 раз соответственно, и только конъюгат с эпоксиизоалантолактоном L04-DNR снизил свою активность всего в 5 раз. В дальнейшем планируется провести исследование кинетики взаимодействия L04-DNR с резистентной опухолевой линией клеток A549/DNR – захват, накопление, выброс – по сравнению с исходным даунорубицином.

Литература

- [1] A.V. Semakov, L.V. Anikina et al, Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2018, 44, 538-546
- [2] L.V. Anikina, A.V. Semakov et al, Pharmaceutical Chemistry Journal. 2018, 52, 308-311

ИЗУЧЕНИЕ *IN VIVO* ДИМЕРНОГО МАКРОЦИКЛИЧЕСКОГО ТАНИНА (ОЕНОТНЕИН В, ДМТ) НА МЫШАХ С ПЕРЕВИВАЕМЫМИ СОЛИДНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

**С.А. Сасов, Н.С. Сапрыкина, Л.М. Борисова, Е.Н. Бедрина,
Т.А. Алиева, З.С. Шпрах, Д.В. Гусев**

1ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-291

E-mail: d.gusev@ronc.ru

В настоящее время большое внимание уделяется разработке и внедрению в практику лекарственных средств на основе растительных танинов для лечения различных заболеваний человека и животных [1]. Ранее сотрудниками ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России выявлено наличие противоопухолевых и антиангиогенных свойств у олигомерных макроциклических танинов [2, 3].

Эллаготанин ДМТ выделен нами из соцветий Кипрея узколистного *Chamerion angustifolium* (L.). В рамках углубленного изучения исследовали противоопухолевую активность ДМТ *in vivo* методами экспериментальной химиотерапии на солидных перевиваемых опухолях мышей различного типа и патогенеза, привитых подкожно: эпидермоидной карциноме легкого Льюис LLC, меланоме В-16, аденокарциноме молочной железы Ca-755, раке шейки матки РШМ-5, раке лёгкого RL-67. ДМТ в дозах 2–12,5 мг/кг вводили мышам BDF1 и CBA/Lac внутрибрюшинно ежедневно в течение 5 дней. ДМТ дозозависимо кратковременно ингибировал рост LLC (ТРО (торможение роста опухоли) – 53–91%); В16 (ТРО – 56–73%); РШМ-5 (ТРО – 61–85%). Наиболее сильно ДМТ ингибировал рост RL-67 (ТРО 77–96%) и Ca-755 (ТРО = 63–100%). Противоопухолевая активность ДМТ не зависела от типа и патогенеза перевиваемой опухоли.

Полученные результаты позволяют рекомендовать ДМТ для дальнейшего исследования с целью создания средства для лечения злокачественных заболеваний.

Литература

- [1] M. Fraga-Corral et al., *Foods*. 2021, 10(2), 221
- [2] С.А. Сасов и др., *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2010, 10, 24
- [3] Д.А. Хоченков и др., *RU2634253C1*. 2016

ТЕРПЕНОИДЫ В ДИЗАЙНЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ АГЕНТОВ МУЛЬТИТАРГЕТНОГО ДЕЙСТВИЯ

С.О. Куранов, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов

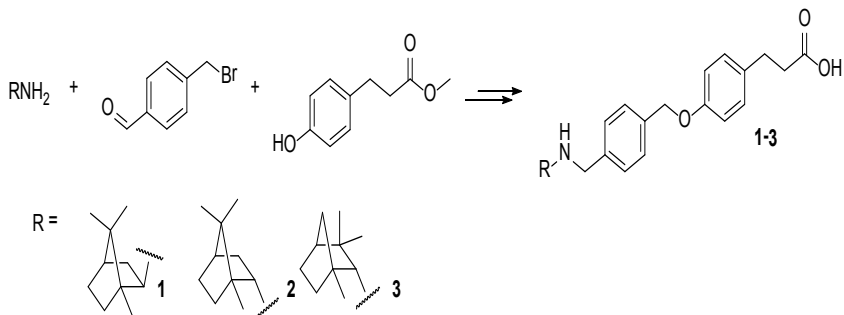
ЛФAB, НИОХ СО РАН,
630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-292

E-mail: s.o.kuranov@chemomsu.ru

Сахарный диабет второго типа является серьезной проблемой для современного здравоохранения. Несмотря на большое количество существующих вариантов терапии, у подавляющего числа пациентов не удаётся добиться удовлетворительной компенсации симптомов, поэтому поиск новых гипогликемических агентов является актуальной задачей.

Ранее нами было синтезировано соединение **1**, совмещающее в своей структуре борнильный остов с фрагментом фенилпропановой кислоты. Было показано, что соединение **1** проявляет гипогликемическую активность в тестах *in vivo*, что может быть связано, согласно *in silico* расчетам, с его мульти-таргетным действием [1, 2].



Для развития подходов к синтезу структурных аналогов соединения **1** нами предложена новая методика, заключающаяся в последовательных реакциях функционально замещенного терпеноида, бромометилбензальдегида и метил (4 гидроксифенил) пропаноата. С использованием данного подхода получены соединения **1-3**. Изучение их биологической активности позволит провести анализ закономерностей «структура – активность».

Выполнено при поддержке гранта РНФ 20-13-00029.

Литература

- [1] S. Kuranov, et al., Bioorganic Chemistry. 2020, 99, 103830.
- [2] S. Kuranov, et al., Pharmaceuticals. 2020, 13, 404.

NOVEL PROMISING INHIBITORS OF TYROSYL-DNA PHOSPHODIESTERASE I (TDP 1) COMBINING 4-ARYLCOUMARIN AND MONOTERPENOID MOIETIES

T. Khomenko¹, A. Zakharenko², A. Chepanova², E. Ilina², O. Zakharova², V. Kaledin³, V. Nikolin³, N. Popova³, D. Korchagina¹, K. Volcho¹, N. Salakhutdinov¹ and O. Lavrik²

¹N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry,
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
630090, Russia, Novosibirsk, pr. Lavrentieva, 9.

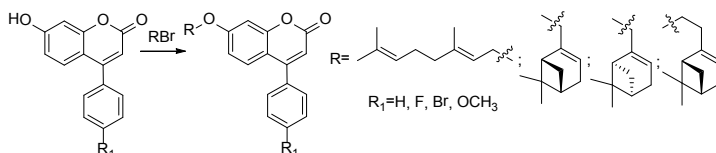
²Novosibirsk Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine,
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
630090, Russia, Novosibirsk, pr. Lavrentieva, 8.

³Institute of Cytology and Genetics, 10, acad. Lavrentjev Ave., 630090 Novosibirsk, Russia.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-293

E-mail: chomenko@nioch.nsc.ru

Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (Tdp1) is a promising inhibition target for the development of new chemosensitizing agents due to its ability to remove DNA damage caused by topoisomerase 1 (Top1) poisons, such as topotecan. We have synthesized new arylcoumarin (neoflavonoid) derivatives with monoterpene substituents for testing their inhibitory activity against Tdp1, and studying the synergistic effect with topotecan, a clinically-important Top1 inhibitor, in *in vivo* experiments. Substituted coumarins were prepared by the reaction of monoterpene bromides with coumarins synthesized by the Pechmann condensation of resorcinol with β -ketoesters.



Our results showed that arylcoumarin-monoterpene hybrids are potent Tdp1 inhibitors with IC₅₀ values in the submicromolar range [1]. *In vivo* experiments with mice were revealed that the derivative of geraniol and 4-arylcoumarin (R₁=F) (IC₅₀ 0.62 μ M) induced a significant increase in the antitumor effect of topotecan on the Krebs-2 ascites tumor model. In addition, these compounds presented the good physicochemical properties required for oral bioavailability. Thus, this type of arylcoumarin-monoterpene hybrids represents an excellent starting point for the further development of adjuvant therapy against cancer in combination with Top 1 poisons.

This work was supported by the Russian Science Foundation (grant 19-13-00040).

References

[1] T. M. Khomenko, A. Zakharenko, A. Chepanova et al. Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 126.

МОНОМЕРЫ ШЕЛЛАКА – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СТРОИТЕЛЬНЫЕ БЛОКИ ДЛЯ СИНТЕЗА НОВЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

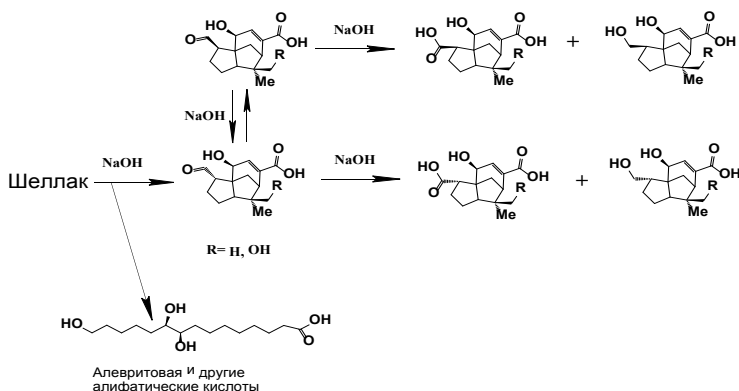
С.В. Афанасьева, А.В. Семаков, С.Г. Клочков

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Россия, Черноголовка, Северный проезд, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-294

E-mail: svafa@ipac.ac.ru

Шеллак – коммерчески доступная смола природного происхождения. Основной ее компонент – полимер, который представляет собой полиэфир из чередующихся остатков линейных алифатических кислот и сесквитерпеновых кислот с углеродным скелетом типа кедрана. Большой интерес как субстраты для синтеза новых соединений представляют именно сесквитерпеновые кислоты. Несмотря на доступность шеллака как сырья, его сесквитерпеновые кислоты-мономеры никогда ранее не использовались как строительные блоки или скаффолды для синтеза новых биологически активных соединений. Небольшая молекулярная масса, наличие сразу нескольких разнородных функциональных групп (первичные и вторичные спирты, алкеновая, карбоксильная и альдегидная группы), жесткая каркасная структура молекулы, умеренная липофильность, отсутствие собственной цитотоксичности чистых сесквитерпеновых мономеров делают их перспективными веществами для использования в качестве строительных блоков для синтеза на их основе новых соединений. Процесс разделения кислот шеллака на индивидуальные компоненты удобнее проводить путем хроматографии не в чистом виде, а в виде их метиловых эфиров. Исходные кислоты затем регенерируют также щелочным гидролизом из чистых эфиров.



Содержание продуктов гидролиза зависит от времени и температуры. При длительном гидролизе в смеси не наблюдается альдегидных кислот из-за их полного диспропорционирования.

МОРСКИЕ МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ГРИБЫ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ИСТОЧНИКИ НОВЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А.Н. Юрченко

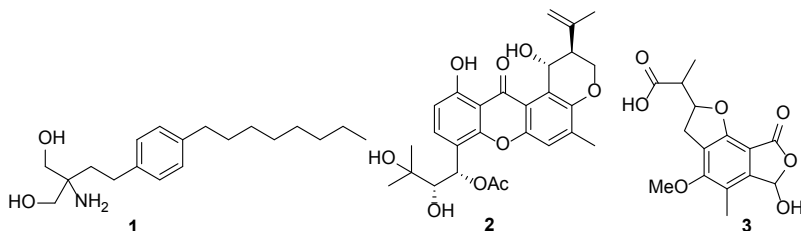
Лаборатория химии микробных метаболитов,
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН,
690022, Россия, г. Владивосток, пр. 100-летия Владивостока, 159.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-295

E-mail: yurchant@ya.ru

Микроскопические грибы являются известными продуцентами биологически активных соединений. Наземные экоформы таких грибов стали первоисточниками таких лекарственных соединений [1], таких как антибиотик пенициллин, гипохолистеринемический препарат ловастатин [2] и финголимод (1) для лечения рассеянного склероза [3].

Морские грибы все еще мало изучены, но имеют не меньший потенциал: в морском грибе рода *Cephalosporium* был впервые обнаружен цефалоспорин С [4].



За последние пять лет из морских грибов было выделено 246 новых биологически активных соединений. Противовирусная активность была показана для 12 из них, антибактериальная – для 57, противоопухолевая – 62, цитопротекторная – 70. Такие антибактериальные вещества как эмериксантон Е (2) и пеникацид D (3) представляют особый интерес, поскольку действуют на патогены, рекомендованные ВОЗ как приоритетные мишени для новых антибиотиков.

Современные вызовы приводят к интенсификации изучения биологически активных вторичных метаболитов морских грибов, причем кроме традиционных направлений исследования антибактериальной и цитотоксической активностей значительно увеличивается интерес к цитопротекторным соединениям.

Работа частично поддержана за счет средств РФФИ (грант № 21-53-54005).

Литература

- [1] J.H. Powers, Clin. Microbiol. Infect. 2004, 10, 23–31.
- [2] A.W. Alberts, J. Chen, G. Kuron et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1980, 77, 3957-3961.
- [3] C.R. Strader, C.J. Pearce, N.H. Oberlies, J. Nat. Prod. 2011, 74, 900-907.
- [4] G.G.F. Newton, and E.P. Abraham, Nature 1955, 175, 548.

PD-CATALYZED C-C BOND FORMATION AS A PERSPECTIVE ROUTE FOR DESIGN OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE N⁶-SUBSTITUTED ADENOSINES

V.E. Oslovsky, A.A. Zenchenko, M.S. Drenichev

Engelhardt Institute of Molecular Biology, RAS,
119991, Russia, Moscow, Vavilov Str. 32.

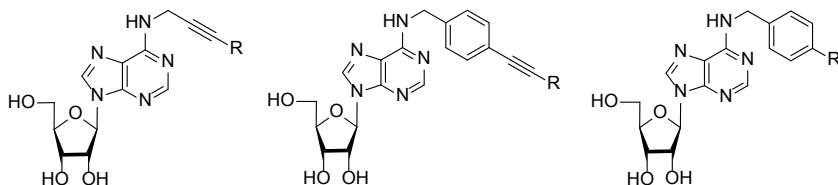
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-296

E-mail: vladimiroslvsky@gmail.com

It was recently found by our research group, that various analogs of natural nucleoside N⁶-benzyladenosine containing different hydrophobic aromatic substituents at the N⁶ position of adenine possess high antiviral activity against human enterovirus EV71 [1, 2]. The most potent and selective were derivatives modified with acetylene linker between amino group of adenine and phenyl group or containing fluorine atoms or trifluoromethyl group in phenyl ring.

In the present study we report on the synthesis of a number of new N⁶-substituted adenosines containing additional bulky hydrophobic substituents using Pd-catalyzed cross-coupling reactions of the carbon-carbon bond formation (Sonogashira and Suzuki reactions).

The compounds were prepared from N⁶-propargyl-N⁶-acetyl-2',3',5'-tri-O-acetyladenosine and as initial substrate using the Sonogashira coupling methodology with various iodobenzenes, or from N⁶-(4-iodobenzyl)-N⁶-acetyl-2',3',5'-tri-O-acetyladenosine in the reaction with terminal alkynes to obtain N⁶-benzyladenosine derivatives containing the acetylenic linker between the phenyl ring and adenine moiety. Besides, N⁶-(4-iodobenzyl)-N⁶-acetyl-2',3',5'-tri-O-acetyladenosine was also used as starting substrate in the Pd-catalyzed Suzuki reaction with alkyl boronic acids to obtain N⁶-benzyladenosine analogs with additional aromatic or aliphatic substituent connected to benzyl moiety. Subsequent removal of acetyl protecting groups affords the final nucleosides in good overall yields.



The synthesized compounds were evaluated for their antiviral activity for the panel of epidemiologically important RNA viruses, and it was found that some of these compounds have potential as inhibitors of virus replication in a mammalian bioassay.

This work was supported by Russian Federation President Program for Young Scientists (MK-1657.2021.1.4).

References

- [1] M.S. Drenichev, V.E. Oslovsky, et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2016, 111, 84–94.
- [2] V.E. Oslovsky, M.S. Drenichev, et al. *Molecules*. 2017. 22. 1219.

РАЗРАБОТКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ПЕПТИДОВ И ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

О.А. Попова¹, Н.Д. Бунятян^{1,2}, И.П. Ремезова³

¹ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр. 4.

³Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 357500, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-297

E-mails: PopovaOA@expmed.ru ,
ndbun@mail.ru, i.p.remezova@pmedpharm.ru

Разработка новых фармацевтических композиций на основе пептидов и лекарственного растительного сырья является актуальным направлением в развитии современной фармацевтической промышленности и медицины в целом. Растения рода *Ferula* проявляют широкий спектр фармакологической активности, который обеспечивает большое количество соединений различных классов [1, 2]. Имеется множество новых официальных данных о фармакологической активности камеде-смолы ферулы: антиоксидантной, антилейшманиозной, противораковой, антиконвульсантной, антидиабетической, противоспазматической, гипотензивной и антиноцицептивной [3, 4].

На основании анализа данных литературы [5–7] мы предположили, что новая фармацевтическая композиция на основе камеде-смолы ферулы ассафоеитиды и трипептида с последовательностью аминокислот H-Pro-Ala-Glu-OH может представлять интерес для последующего изучения её фармакологической активности.

В ходе экспериментальных исследований нами получен сухой экстракт камеде-смолы *Ferula assafoetida* L., а также синтезирован новый трипептид H-Pro-Ala-Glu-OH. Свойства разработанной фармацевтической композиции в настоящее время изучаются.

Литература

1. Саидова Н.Г., Кодирова Г.Х., Кароматов И.Дж. Лечебное растение ферула вонючая/ Биология и интегративная медицина 2017. №9. С. 58-77.
2. Иманбаева А.А., Сарсенбаев К.Н., Сагындыкова М.С. Анатомическое строение надземных и подземных органов *Ferula foetida* (Bunge) Regel в природных популяциях Мангистау/ Сибирский экологический журнал. 2015. №6. С. 899-908.
3. Bagheri S. M., Mohammadsadeghi H., Dashti-R. M. H., Mousavian S., Aghaei Z. A. Effect of *Ferula assafoetida* oleo-gum-resin on renal function in normal Wistar rats/ Indian J Nephrol [serial online]. 2016.V.26. №6. P. 419-422.
4. Mohammadhosseini M., Venditti A., Sarker S.D., Nahar L., Akbarzadeh A. The genus *Ferula*: Ethnobotany, phytochemistry and bioactivities – A review / Industrial Crops & Products. 2019. № 129. P. 350–394.
5. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. – Пептидные тимомиметики – СПб., Наука, 2000. -158 с.
6. Холназаров Б.М. Разработка и фармакологическое исследование иммуномодуляторов на основе пептидов и их координационных соединений с ионом железа (II): автореф. дис. докт. фарм. наук: 14.03.06. Белгород, 2018. -51 с.
7. Бобиев Г.М. Препараты на основе иммуноактивного дипептида и его координационных соединений с ионом цинка): автореф. дис. докт.фарм. наук: 14.04.02. М., 2012.- 48 с.

ИНГИБИТОРЫ TDP1 НА ОСНОВЕ БЕРБЕРИНА

**Е.Д. Гладкова^{1,2}, О.А. Лузина¹, А.Л. Захаренко³, К.П. Волчо¹,
О.И. Лаврик³, Н.Ф. Салахутдинов¹**

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

²Новосибирский государственный университет, 630090, Россия, Новосибирск, Пирогова,
1.

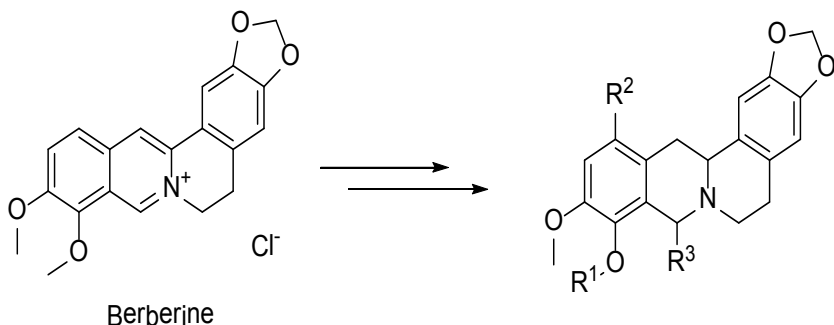
³Новосибирский институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
630090, Россия, Новосибирск, пр-т Лаврентьева, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-298

E-mail: liza-shirokova95@mail.ru

Создание ингибиторов фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1) является перспективным направлением поиска агентов, использующихся в противоопухолевой терапии. Нами впервые показано, что производные берберина являются эффективными ингибиторами Tdp1. Синтезирован и протестирован *in vitro* ряд производных изохинолинового алкалоида берберина, дериватизированных по 8, 9 и 12 положениям.

В результате проделанной работы были выявлены соединения-лидеры, обладающие высокой ингибирующей активностью ($IC_{50} = 0.5 - 4$ мкМ) и низкой цитотоксичностью (CC_{50} на клеточной линии HeLa >100 мкМ). Среди синтезированных производных берберина наиболее выраженную активность проявили 9-*O*-сульфонатные [1][2] и 9-*O*-амидные производные. Некоторые циклические сульфонаты сенсibiliзируют опухолевые клетки к действию топотекана.



Работа поддержана грантом РФФ № 19-13-00040.

Литература

- [1] E. Gladkova, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 7162-7177
[2] E. Gladkova, Molecules. 2021, 26, 1945-1967

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СТАБИЛЬНОСТЬ, РАСТВОРИМОСТЬ И БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ЦВИТТЕР- ИОННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕРБЕРИНА

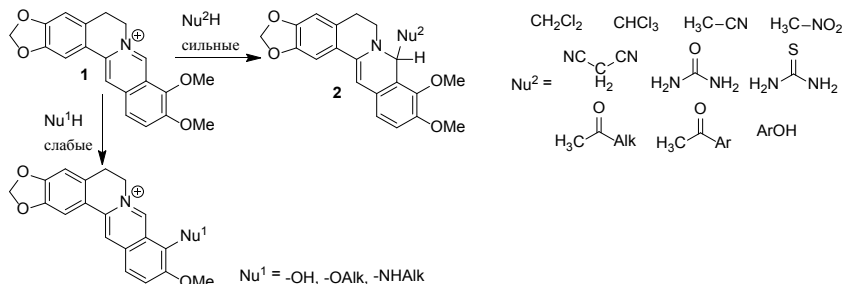
А.Д. Загребаев, С.В. Курбатов

Южный федеральный университет,
344006, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/42.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-299

E-mail: qv1psdc@mail.ru

Замещенные изохинолины, а также многочисленные алкалоиды на их основе являются широко распространенными биологически активными веществами, которые излучаются и применяются в медицинской практике в настоящее время. Одним из таких алкалоидов выступает берберин (**1**) – наиболее распространенный представитель природных изохинолинов, биологическую активность которого часто связывают с его высокой липофильностью при наличии в структуре кватернизованного атома азота. Берберин и его производные обладают противовирусными, антибактериальными, противораковыми свойствами. Функционализация берберина с целью получения более активных его аналогов является не простым вопросом, так как наличие положительного заряда в системе существенно сужает спектр применяемых реакций. Обычно для проведения реакции с электрофилами берберин изначально восстанавливают до его дигидро-формы (**2**). Известно, что сильные нуклеофилы реагируют по 8-положению и дают дигидро-форму, а слабые нуклеофилы – по 9-положению. В настоящей работе разработан метод нуклеофильного присоединения, благодаря которому были получены новые 8-производные берберина. Нам удалось ввести во взаимодействие как сильные, так и, на первый взгляд, слабые нуклеофилы.



Для всех целевых соединений были проведены биологические испытания на ряде простейших бактерий (антибактериальная активность), ряде клеток человека (противораковая активность), а также на способность связываться с белком NS1 (противовирусная активность).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках проекта 20-33-90262.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТРИТЕРПЕНОВЫХ 1,2,3,4-ТЕТРАЗОЛИПРОИЗВОДНЫХ

А.В. Петрова¹, Д.А. Бабков², Э.Ф. Хуснутдинова¹

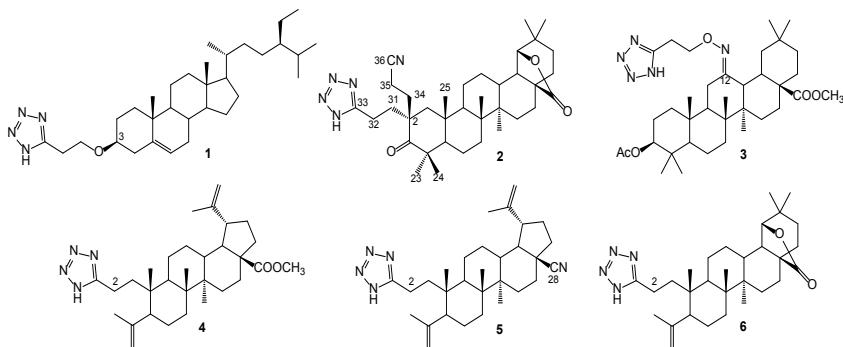
¹Уфимский институт химии, Уфимский Исследовательский центр РАН,
450054, Россия, г. Уфа, проспект Октября, 69.

²Научный центр инновационных лекарственных средств, ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава
России, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-300

E-mail: ana.orgchem@gmail.com

Получена новая серия производных тритерпеноидов и стероидов, содержащих тетразольный заместитель в ключевых C2, C3 и C12 положениях. Синтез осуществляли путем взаимодействия соответствующих им цианопроизводных с азидом натрия в ДМФА при кипячении в присутствии NaOAc. В случае синтеза соединений **2** и **5**, реакция проходила хемоселективно с образованием моно-тетразолилпроизводных, что возможно объяснить стерически затрудненным положением C28 соединения **5**, и влияния второй цианоэтильной группы в соединении **2**. Строение полученных производных установлено с использованием ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. Ориентация циано- и тетразольного заместителей для соединения **2** была установлена на основании данных NOESY спектра, где наблюдаются кросс-пики для метиленовых протонов при C35 (δ H 2.33 и 2.42 м.д.) с сигналом C25-метиленовой группы (δ H 0.73 м.д.), что указывает на β -ориентацию цианоэтильного заместителя. Для тетразольного заместителя наблюдаются NOE кросс-пики сигналов HB-31 (δ H 2.43 м.д.) и HA-32 (δ H 2.68 м.д.) с сигналом α -ориентированной метиленовой группы C23 при δ H 1.18 м.д., что также подтверждает (R)-конфигурацию C2 хирального центра.



Полученные соединения исследовали на противоопухолевую и антидиабетическую активность *in vitro*. Соединение **4** продемонстрировало цитостатические свойства в отношении клеточной линии рака простаты (G1₅₀ 3.46 μ M), в то время как соединение **1** ингибировало фермент α -глюкозидазу почти в 5000 раз эффективнее (IC₅₀ 0.04 μ M) чем препарат сравнения акарбоза (IC₅₀ 189 μ M).

ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ РЕПАРАЦИИ ДНК НА ОСНОВЕ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ

**А.С. Филимонов¹, К.А. Орлова^{2,3}, О.А. Лузина¹, Н.С. Дырхеева²,
О.И. Лаврик², Н.Ф. Салахутдинов¹**

¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Россия, г. Новосибирск, пр-т ак. Лаврентьева, 9.

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, Россия, Новосибирск, пр-т ак. Лаврентьева, 8.

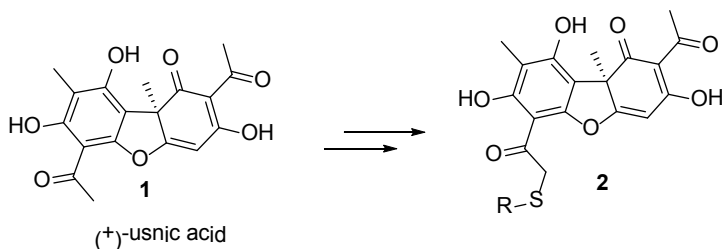
³Новосибирский государственный университет
630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-301

E-mail: alfil@nioch.nsc.ru

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. Разработка новых соединений, эффективно подавляющих активность различных ферментов репарации ДНК одновременно является непростой задачей. В данной работе была осуществлена попытка синтезировать дуальные или тройные ингибиторы нескольких перспективных ферментов-мишеней: тирозил-ДНК-фосфодиэстераз 1 и 2 (Tdp1 и Tdp2) и поли(АДФ-рибоза)полимеразы 1 (PARP1).

Природное соединение усниновая кислота **1** является широко распространённым вторичным метаболитом лишайников, химической трансформацией которой ранее были получены соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к ферменту репарации Tdp1 [1].



В данной работе нами были синтезирован ряд тиоэфиров усниновой кислоты **2**, различающихся структурой заместителя у атома серы и была исследована их ингибирующая активность по отношению к ферментам репарации Tdp1, Tdp2 и PARP1. В ряду изученных соединений были выявлены как соединения, являющиеся селективными ингибиторами Tdp1, так и дуальные (Tdp1 и PARP1) и тройные ингибиторы (Tdp1, Tdp2 и PARP1). Установлено, что тип ингибирования Tdp1 для полученных соединений является бесконкурентным.

Работа была выполнена при поддержке РФФИ 19-415-540002

References

[1] A.L. Zakharenko et al. Eur. J. Med. Chem., 2019, 161, 581-93; A.S. Filimonov et al., Molecules. 2019, 24(20), 3711

ПРОИЗВОДНЫЕ (1*R*, 2*R*, 6*S*)-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**

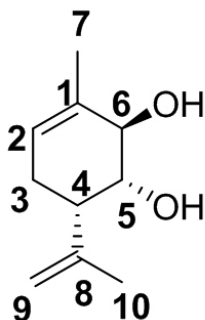
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук,
630090, Российская Федерация, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-302

E-mail: podturkinaa14@gmail.com

Болезнь Паркинсона является возрастным нейродегенеративным заболеванием, которое характеризуется прогрессирующим ухудшением двигательной системы. У пациентов с болезнью Паркинсона проявляются такие симптомы как тремор, брадикинезия, ригидность и постулярная неустойчивость. Лекарственное средство леводопа, которое является основным препаратом для купирования симптомов болезни Паркинсона, имеет серьезные побочные эффекты [1]. Поэтому разработка новых лекарств для эффективного лечения этой болезни является актуальной задачей.

Ранее в Новосибирском институте органической химии было найдено, что монотерпеноид (1*R*, 2*R*, 6*S*)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-



диол (**1**) проявляет высокую противопаркинсоническую активность [2], агент находится на первой стадии клинических испытаний. Были получены *S*-, *N*- и *C*-производные соединения (**1**), модифицированные по аллильному положению 10, некоторые из них проявили хорошую противопаркинсоническую активность, особенно вещества с пропилитио и бутильным заместителями [3].

В данной работе проведены различные модификации соединения (**1**) по аллильным положениям 6 или 10, или одновременно по 6-му и 10-му положениям с введением различных заместителей, в том числе изучена их противопаркинсоническая активность.

Авторы благодарны РФФИ за финансовую поддержку (грант N 19-03-00071).

Литература

- [1] A.K. Kakkar et al. Eur. J. Pharmacol., 2015, 750, 74–81.
- [2] O.V. Ardashov et al. J. Med. Chem., 2011, 54, 3866–3874.
- [3] O.V. Ardashov et al. Bioorg. Med. Chem., 2013, 21, 1082–1087.

НОВЫЕ НУКЛЕОЗИДЫ 2-ХЛОРАДЕНОЗИНА В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ АДЕНОЗИНОВЫХ A_1 РЕЦЕПТОРОВ

**М.Я. Берзина¹, Б.З. Елецкая¹, И.Д. Константинова¹,
А.И. Мирошников¹, Д.С. Яковлев^{2,3}, К.Т. Султанова^{2,3},
Я.В. Агацарская^{2,3}, Д.В. Мальцев^{2,3}, Л.В. Науменко³, А.В. Таран^{2,3}**

¹ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10.

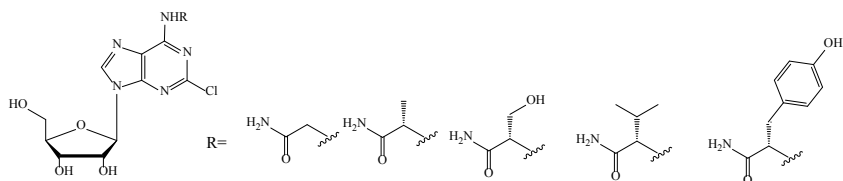
²ГБУ Волгоградский медицинский научный центр,
400131 Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

³ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, 400131 Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-303

E-mail: berzina_maria@mail.ru

Осуществлен синтез серии новых модифицированных нуклеозидов 2-хлораденозина. В С6 положение гетероциклического основания были введены остатки природных хиральных аминокислот.



Проведен первичный скрининг активности новых модифицированных аналогов 2-хлораденозина по отношению к A_1 аденозиновым рецепторам. Для соединений, содержащих остатки хиральных аминокислот в С6 положении, выявлено A_1 -миметическое действие. Тирозиновое, валиновое и сериновое производные оказались активны в концентрации 10 мкМ, однако их активность уступает аденозину, использованному в качестве референсного препарата. Наибольшая условная широта фармакологического действия и безопасности характерна для валинового и серинового производных.

Исследованные вещества в растворе с концентрацией 0.4% способны снижать внутриглазное давление (ВГД) у крыс, немного уступая по эффективности препаратам сравнения тимололу и бримониду. Дополнительно показано, что для серинового производного характерно наличие анксиолитического действия.

Сериновое производное может представлять основу для дальнейшего конструирования и синтеза более активных соединений, способных стимулировать A_1 аденозиновые рецепторы, в том числе с психотропным и антиглаукомным фармакологическим потенциалом.

Исследование частично выполнено за счет средств научного гранта Волгоградской области, соглашение №6 от 10.12.2020 г.

СИНТЕЗ 2-ЭТОКСИ-3-(4-(4-ГИДРОКСИФЕНЭТОКСИ)ФЕНИЛ)ПРОПАНОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ ТЕРПЕНОИДОВ, ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АГОНИСТОВ PPAR- α , γ

М.Е. Блохин, С.О. Куранов, В.В. Фоменко, О.А. Лузина, Н.Ф. Салахутдинов

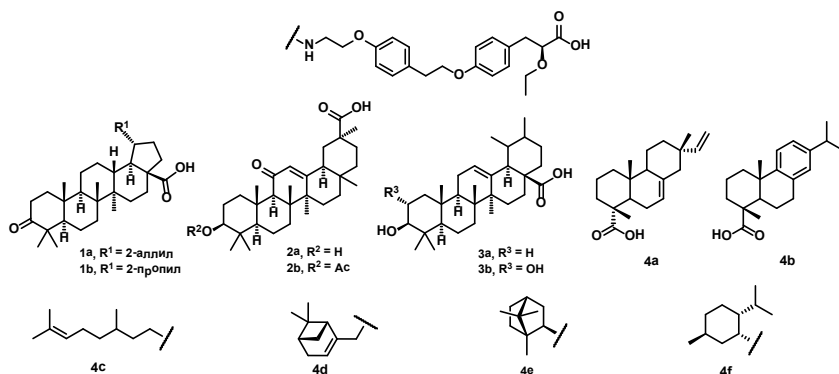
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
СО РАН, 630090, Россия, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-304

E-mail: mblokhin@nioch.nsc.ru

Подсемейство ядерных рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR), рассматривается в качестве ценных фармакологических мишеней, активация которых может нормализовать метаболические дисфункции, связанные с сахарным диабетом 2-го типа. Создание двойных лигандов PPAR- α и PPAR- γ , сочетающих в одной молекуле свойства α и γ -агонистов позволяет регулировать липидный и углеводный обмен соответственно.

В данной работе предложен подход к синтезу соединений, потенциальных дуальных агонистов PPAR, содержащих одновременно фармакофорный фрагмент известных дуальных агонистов PPAR и фрагмент природных соединений – моно- и три- и дитерпеноидов. Разработаны методики синтеза данных соединений из терпеноидов, содержащих различные функциональные группы: карбоксильную, альдегидную и карбонильную.



В тестах *in vivo* выявлено, что амид дигидробетулоновой кислоты **1b** проявляет сравнимые с препаратом сравнения тезаглитазаром гипогликемические и гиполипидемические свойства, а также оказывает гепатопротекторный эффект.

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

СИНТЕЗ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ TDP1 – ТИАЗОЛИДИНОНОВ И ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ТЕРПЕНОИДНЫЕ ЗАМЕСТИТЕЛИ

**Д.И. Иванкин¹, А.Л. Захаренко², О.А. Лузина¹, О.И. Лаврик²,
Н.Ф. Салахутдинов¹**

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

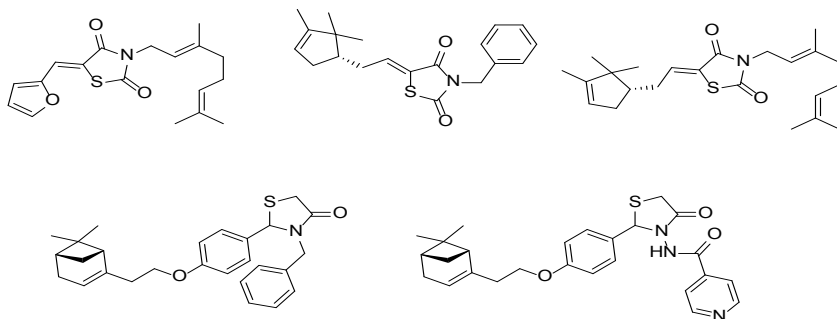
²Институт химической биологии и фундаментальной медицины,
633090, Россия, Новосибирск, пр. Лаврентьева, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-305

E-mail: ivankind@nioch.nsc.ru

Перспективным ферментом-мишенью для создания лекарственных препаратов, применяемых в терапии онкологических заболеваний для борьбы с лекарственно-устойчивыми опухолями, является тирозил-ДНК-фосфодиэстераза1 (Tdp1) [1].

Природные соединения являются важными и возобновляемыми ресурсами в развитии новой медицины. Ранее было обнаружено, что соединения, содержащие фрагменты природных соединений монотерпеноидного ряда, зачастую обладают ингибирующей активностью по отношению к Tdp1 [2].



IC₅₀ = 2.1 - 4.3 мкМ

В данной работе нами был синтезирован ряд тиазолидинонов и тиазолидиндионов, содержащих терпеноидные заместители с различной структурой (ациклические, моноциклические и бициклические) и различным их расположением в тиазолидиновом цикле. В ряду полученных соединений были выявлены соединения с ингибирующей активностью по отношению к Tdp1 в микромолярном диапазоне концентраций.

Литература

- [1] F.C. Ledesma et al. Nature, 2009, 461, 674-8; D. D'Amours et al. Biochem. J., 1999, 342, 249-268
[2] K.Yu. Ponomarev et al. Bioorganic Chemistry, 2017, 76, 392-399; K. Volcho et al. Proceedings, 2019, 22, 35.

НОВЫЕ ГИДРАЗОНЫ ПРОИЗВОДНЫЕ ТРИПТАНТРИНА

А.Г. Васин^{1,2}, А.Е. Щекотихин¹

¹Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
им. Г. Ф. Гаузе, 119021, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1.

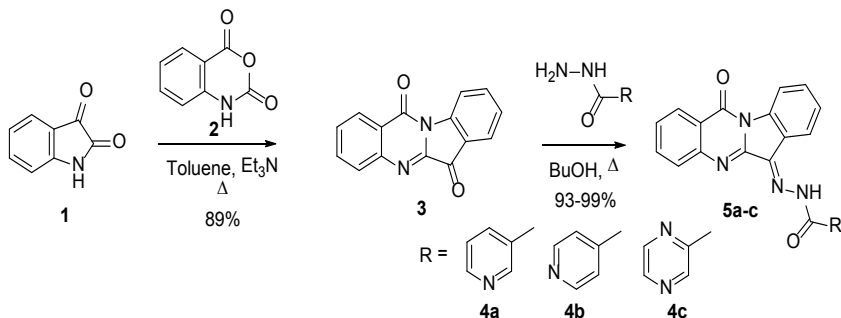
²Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,
125190, Россия, Москва, Миусская пл., д. 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-306

E-mail: andreyvasinh@gmail.com

В связи с постоянным ростом распространенности резистентных штаммов возбудителей инфекционных заболеваний поиск новых противомикробных средств остается важной задачей медицинской химии. Большинство используемых сегодня в клинике антибиотиков, создано на основе биологически активных соединений природного происхождения. Высоким потенциалом для поиска новых полусинтетических препаратов обладает алкалоид триптантрин. Согласно данным литературы, триптантрин и его производные имеют широкий спектр биологической активности, в частности антигрибковую, антипролиферативную и антимикробную [1].

Перспективным направлением модификации триптантрин является синтез его гидразонов [1, 2]. Серия новых производных триптантрин **5a-c** получена с высоким выходом путем конденсации алкалоида **3** и гидразидов гетероциклических карбоновых кислот **4a-c** (никотиновой, изоникотиновой, пиазин-2-карбоновой), обладающих высокой противотуберкулезной активностью. Исходный триптантрин был получен по описанной методике [3].



В настоящее время проводится сравнительное исследование биологических свойств триптантрин и его гидразонов.

Литература

- [1] Kaur R. et al. Bioorganic & medicinal chemistry, 2017, 25, 17, 4533-4552.
- [2] Krivogorsky B. et al. Bioorganic & medicinal chemistry letters, 23, 4, 1032-1035
- [3] Yang S. et al. Journal of Medicinal Chemistry, 56, 21, 8321-8331

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ЭКСТРАКТОВ *RHAPONTICUM CARTHAMOIDES* И ШРОТА *VACCINIUM OXYCOCCUS*

Д.А. Халикова, С.В. Аньков, Т.Г. Толстикова

Лаборатория фармакологических исследований,
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН,
630090, Россия, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-307

E-mail: dasha.halikova@mail.ru

В последние десятилетия значительно возросло использование биологически активных добавок на растительной основе. Изучение химического состава растений и механизмов их действия на человеческий организм расширяет возможность разработки эффективных и безопасных средств для профилактики различных заболеваний.

Одним из известных растений с широким спектром фармакологической активности является *Rhaponticum carthamoides* (Willd.). За счёт главных действующих веществ (фитогормонов – экдистен) левзея обладает выраженным анаболическим эффектом (ускоряет рост мышечных клеток и увеличивает выносливость и работоспособность после физических нагрузок), а также противовоспалительным действием [1].

Другим не менее важным соединением, содержащимся во многих продуктах растительного происхождения, является урсоловая кислота – пентациклический тритерпеноид, широко встречающийся в таких растениях, как клюква (*Vaccinium oxycoccos*), облепиха (*Hippophaë rhamnoides*), базилик (*Ocimum basilicum*), а также в кожуре зеленых яблок.

Урсоловая кислота влияет на метаболические процессы (снижает уровень глюкозы, холестерина, ЛПНП, триглицеридов; повышает уровень ЛПВП), стимулирует рост мышц на фоне физической нагрузки и проявляет противомикробную активность [2].

В настоящее время в перечне БАД, производимых в КНР и США, существует отдельные БАДы на основе левзеи и урсоловой кислоты, но композиции из двух компонентов на фармацевтическом рынке отсутствуют.

Целью работы было изучение фармакологических свойств растительных композиций, состоящих из экстрактов Левзеи сафлоровидной и Шрота клюквы в различных дозах. Показан синергический эффект обоих компонентов по сравнению с отдельными компонентами композиции.

Литература

- [1] Р. Сейфулла, Т. Потупчик, П. Полубояринов, Врач. 2018, 29, 37-44.
- [2] Ł. Woźniak, S. Skąpska, K. Marszałek, Molecules. 2015, 20, 20614-20641.

SULFUR AND SELENIUM CONTAINING COMPOUNDS OF CHLOROPHYLL A DERIVATIVE

V. Pogorilyy, E. Evdokimova, M. Khovrenkov, A. Mironov and M. Grin

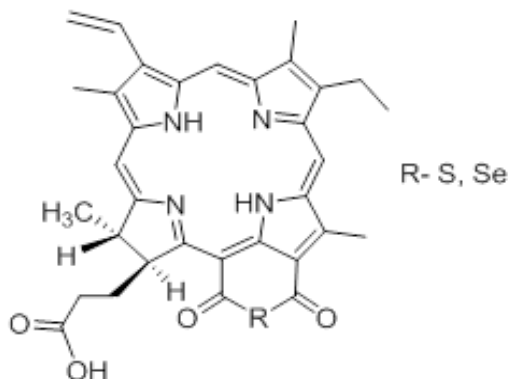
Institute of Fine Chemical Technologies, Federal State Budget Educational Institution
of Higher Education «MIREA - Russian Technological University,
119571, Russia, Moscow, Prospect Vernadsky, 86.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-308

E-mail: pogorilviktor@gmail.com

Chlorins and bacteriochlorins are of limited use as PSs due to their high hydrophobicity, relatively low stability and moderate selectivity of accumulation in tumor cells. This dictates the need to create new, more stable derivatives of chlorins and bacteriochlorins with increased tendency to malignant neoplasms [1].

The introduction of exocyclic sulfur or selenium atoms into the structure of photosensitizers of the chlorine series was realized for the first time [2].



This made it possible to change the chemical and photophysical properties of pigments. Presumably, the increase in photoinduced activity as a result of this modification may be associated with a prooxidant effect on tumor cells [3]. Sulfur-containing and selenium-containing compounds can inhibit glutathione-dependent enzymes, which leads to a weakening of the antioxidant system of tumor cells and an increase in their vulnerability to oxidative stress.

This work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (№ 20-33-90289)

References

- [1] A. Mironov, M. Grin, and et all, *Journal of Medicinal Chemistry*. 2017, 60(24), 10220-10230.
- [2] V. Pogorilyy, M. Grin, and et all, *Dyes and Pigments*. 2021, 184, 108858.
- [3] S. Singh, A. Khan, and et all, *Journal of Experimental Therapeutics and Oncology*. 2012, 9(4), 303-316.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИРОДЫ ЗАМЕСТИТЕЛЯ НА АКТИВНОСТЬ И СЕЛЕКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДА ФАСКАПЛИЗИН

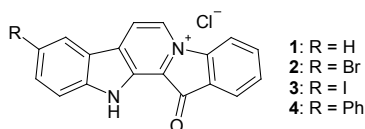
М.А. Сидорова, С.А. Дышловой, М.Е. Жидков

Школа Естественных Наук, Дальневосточный Федеральный Университет (ДВФУ), 690922, Россия, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-309

E-mail: sidorova_ma@students.dvfu.ru

Сегодня вторичные метаболиты, подобные алкалоиду морского происхождения фаскаплизин (**1**), рассматриваются в качестве перспективных соединений-лидеров для разработки новых лекарственных препаратов, поскольку обладают широким спектром биологической активности [1-3]. Однако токсичность фаскаплизина не позволяет его применение в медицине. Поэтому нами была разработана схема синтеза ряда его производных по положению 9: 9-бромфаскаплизин (**2**), 9-йодфаскаплизин (**3**), 9-фенилфаскаплизин (**4**).



Впоследствии для полученных соединений были изучены цитотоксическая активность и селективности на культурах опухолевых и неопухолевых клеток (таблица).

Таблица

	Культура	IC50, мкмоль/л			
		1	2	3	4
Опухолевые клетки	PC-3	0,77	2,78	3,67	1,95
	22Rv1	0,24	1,07	0,55	0,31
	DU145	0,80	2,24	0,32	0,66
	LNCaP	0,41	1,41	0,17	0,57
	VCaP	0,58	2,56	2,22	1,27
Неопухолевые клетки	MRC-9	0,89	15,54	0,92	4,25
	PNT2	0,46	2,45	0,15	0,76
	RWPE-1	0,50	1,54	0,14	1,50
	HEK293	0,46	2,54	0,81	1,94
Индекс селективности		1,03	2,74	0,36	1,47

Выявлено, что для 9-йодфаскаплизин (**3**) лучшие показатели цитотоксической активности, при этом 9-бромфаскаплизин (**2**) имеет лучшие показатели селективности.

Литература

- [1] R. Soni, L. Muller, P. Furet, J. Schoepfer, C. Stephan, S. Zunstein-Mecker, H. Fretz, B. Chaudhuri // Biochem. Biophys. Res. Commun.-2000.- № 275.- P. 877-884.
- [2] S. Manda, S. Sharma, A. Wani, P. Joshi, V. Kumar, S. K. Guru, S. S. Bharate, S. Bhushan, R. A. Vishwakarma, A. Kumar, S. B. Bharate// European Journal of Medicinal Chemistry.- 2016.-№107.- P. 1-11.
- [3] T. A. Johnson, L. Milan-Lobo, T. C Lorig-Roach, P. Crews, J. L. Whistler // ACS Chemical Neuroscience. – 2016.- V. 8, № 3.- P. 473-485.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И СЕЛЕКТИВНОСТИ СЕРИИ ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДА ФАСКАПЛИЗИНА

П.А. Смирнова, С.А. Стадник, С.А. Дышловой, М.Е. Жидков

Школа Естественных Наук, Дальневосточный Федеральный Университет (ДВФУ),
690922, Россия, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10.

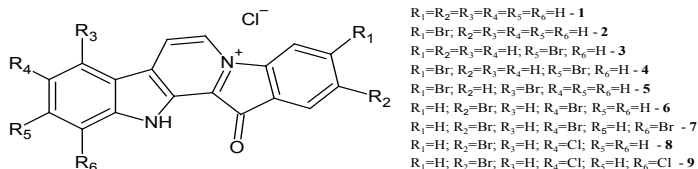
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-310

E-mail: smirnova_pa@dvfu.ru

Алкалоид морского происхождения фаскаплизин (**1**) обладает широким спектром биологической активности [1-3] и является одним из перспективных соединений-лидеров для разработки новых лекарственных препаратов для лечения широкого спектра заболеваний. Однако высокая токсичность фаскаплизина ограничивает его применение в качестве лекарственного средства. Таким образом, актуальной задачей является поиск и исследование производных данного алкалоида, обладающих сходной или большей активностью, но меньшей токсичностью, а также разработка путей их синтеза.

Была проведена сравнительная оценка эффективности и селективности цитотоксического действия фаскаплизина и серии его галогензамещенных производных **2-9** на культурах опухолевых (рак простаты) и неопухолевых клеток (таблица).

Таблица



	Культура	IC50, мкмоль/л								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Опухолевые клетки	PC-3	0,77	10,03	17,82	7,28	1,39	1,83	5,94	13,24	5,29
	22Rv1	0,24	0,42	0,50	0,69	0,21	0,49	3,98	2,89	4,15
	DU145	0,80	1,51	1,27	1,50	0,33	0,91	13,20	2,08	6,91
	LNCaP	0,41	1,25	0,46	0,59	0,36	1,13	7,63	2,70	6,51
Неопухолевые клетки	MRC-9	0,89	2,30	20,27	50,00	2,07	5,00	30	36,3	50
	PNT2	0,46	0,73	0,30	3,49	0,37	0,62	4,38	3,33	2,75
	HEK293	0,46	1,01	0,65	0,54	0,58	0,25	2,25	0,75	2,61

Показано, что среди изученных соединений алкалоид 3,10-дибромфаскаплизин (**4**) обладает наилучшими показателями селективности цитотоксического действия.

Литература

- [1] R. Soni, L. Muller, P. Furet, J. Schoepfer, C. Stephan, S. Zunstein-Mecker, H. Fretz, B. Chaudhuri // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2000.- № 275.- P. 877-884.
- [2] S. Manda, S. Sharma, A. Wani, P. Joshi, V. Kumar, S. K. Guru, S. S. Bharate, S. Bhushan, R. A. Vishwakarma, A. Kumar, S. B. Bharate// European Journal of Medicinal Chemistry. - 2016.-№107.- P. 1-11.
- [3] T. A. Johnson, L. Milan-Lobo, T. C Lorig-Roach, P. Crews, J. L. Whistler // ACS Chemical Neuroscience. – 2016.- V. 8, № 3.- P. 473-485.

**КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН
НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

ДИЗАЙН И МОДЕЛИРОВАНИЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ АГРЕГАТОВ ДЛЯ САМОДОСТАВКИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А.С. Бабушкин, Д.А. Горшенин

Кафедра органической химии, ВолгГТУ,
400005, Россия, г. Волгоград, проспект им. В.И. Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-312

E-mail: asbabyshkin@gmail.com

Наноагрегаты малых молекул (НММ) вызывают растущий интерес к применению в биомедицинской сфере для адресной доставки лекарственных веществ, диагностики, терапии и др. [1]. Мы считаем, что есть веские основания уделить особое внимание изучению возможности формирования наноагрегатов из низкомолекулярных лекарственных соединений, поскольку такие НММ могут обладать дополнительными преимуществами в биомедицинских приложениях [1]. Так, они могут быть использованы для самодоставки лекарственных соединений, которая перспективна тем, что позволяет отказаться от применения специально предназначенных носителей [2]. Последние, зачастую, обладают недостатками, включающими токсичные свойства или малую изученность с точки зрения безопасности, низкую синтетическую доступность и др. С другой стороны, самодоставка позволяет не только сохранить, но и усилить важные преимущества систем доставки лекарственных соединений в целом: возможность снижения общей токсичности, увеличения терапевтического эффекта и биодоступности [2]. В тоже время, при всех имеющихся перспективах, рациональная разработка НММ представляет собой серьезный вызов для исследователей, поскольку до сих пор механизмы их образования изучены не в полной мере [3]. Тем не менее, за последние годы в перечисленных областях накоплен большой объем экспериментальных данных и достигнут заметный прогресс в теоретических результатах, которые привели к ряду успехов в рациональном дизайне НММ [2]. Исходя из вышеизложенного, нами на основе имеющихся литературных данных и с помощью известных методов вычислительной химии разрабатываются подходы к созданию и осуществляется молекулярное моделирование ряда супрамолекулярных наноагрегатов для самодоставки низкомолекулярных лекарственных соединений.

Литература

- [1] J. Shi and B. Xu, Nano Today. 2015, 10, 615-630
- [2] S.-Y. Qin, A.-Q. Zhang, S.-X. Cheng, L. Rong and X.-Z. Zhang, Biomaterials. 2017, 112, 234-247
- [3] H.-J. Schneider, New J. Chem.. 2019, 43, 15498-15512

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА
МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ, ТЕХНОЛОГИЯ СУБСТАНЦИЙ
И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ,
ИХ СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ**

АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ГЛИЦЕРОЛАТОВ КРЕМНИЯ, ТИТАНА, ЦИНКА И БОРА

**Е.Ю. Никитина¹, Е.В. Шадрина¹, Н.П. Евстигнеева², М.М. Кохан²,
М.А. Булатова^{1,3}, Т.Г. Хонина¹**

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, 620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22.

²Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, 620076, Россия, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8.

³Химико-технологический институт, Уральский федеральный университет им. Первого президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-314

E-mail: mariabulatov@gmail.com

Ранее в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН золь-гель методом на основе глицеролатов кремния, титана, цинка и бора были синтезированы фармакологически активные Si-, Si,Ti-,Si,B-, Si,Zn-, Si,Zn,B-, Si,Ti,Zn-, Si,Ti,B-, Si,Ti,Zn,B-содержащие гидрогели [1, 2]. Каждый из микроэлементов в их составе обеспечивает определенный вид биоактивности: кремний – ранозаживляющую, титан – антиоксидантную, цинк – иммунотропную и антибактериальную, бор – антисептическую.

Целью данной работы являлась сравнительная оценка антимикробной (антибактериальной и противогрибковой) активности синтезированных гидрогелей.

Антимикробную активность оценивали методом диффузии в агар (положительный контроль: 3%-я тетрациклиновая мазь и 1%-й раствор экзодерила, соответственно) относительно стандартных штаммов микроорганизмов. Установлен ряд антимикробной активности: Si,Zn,B- \approx Si,Ti,Zn,B- > Si,B- \approx Si,Ti,B- > Si,Zn- \approx Si,Ti,Zn-гель; Si- и Si,Ti-гель антимикробными свойствами не обладают. Показано, что введение глицеролатов титана в состав гелей не оказывает влияния на антимикробные свойства. Высокая активность Si,Zn,B- и Si,Ti,Zn,B-геля, сопоставимая, в ряде случаев и превышающая контроль, объяснена одновременным присутствием в их дисперсионной среде катиона Zn^{2+} и бисглицероборат-аниона $[B(C_3H_5O_3)_2]^-$. Наиболее активные Si,Zn,B- и Si,Ti,Zn,B-гели можно рассматривать как эффективную и безопасную альтернативу местно применяемым антибиотикам.

Работа выполнена в соответствии с планами НИР и государственным заданием на 2021 г. (государственная регистрация № АААА-А19-119011790130-3).

Литература

- [1] T.G. Khonina, N.V. Kungurov, N.V. Zilberberg et al., J. Sol-Gel Science and Technology. 2020. 95, 682-692.
- [2] Т.Г. Хонина, Е.Ю. Никитина, Е.В. Шадрина и др., Изв. Академии наук. Серия химическая. 2021. 70, 967-974.

КРЕМНИЙХИТОЗАНСОДЕРЖАЩИЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПЛЕНКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА

Д.С. Тишин^{1,2}, Е.В. Шадрина¹, Т.С. Бабичева³, А.Б. Шиповская³, Т.Г. Хонина¹

¹Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, 620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22.

²Институт естественных наук и математики, Уральский федеральный университет, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19.

³Институт химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского, 410012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-315

E-mail:den.tishin@inbox.ru

Лечение и профилактика заболеваний полости рта остается одной из наиболее актуальных проблем современной стоматологии. При этом следует отметить, что при терапевтическом воздействии важная роль принадлежит лекарственной форме, в виде которой применяется действующее вещество. Стоматологические пленки являются инновационной и перспективной лекарственной формой, и в настоящее время в этом направлении проводятся активные исследования.

В данной работе стоматологические пленки были получены методом биомиметической золь-гель минерализации полисахаридов (хитозана) с использованием глицериновых растворов тетраглицеролата кремния $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4$ в качестве биосовместимого прекурсора. Дополнительно для придания пленкам мукоадгезивности в их состав вводили поливинилпирролидон или поливиниловый спирт. Для растворения хитозана использовали водные растворы органических кислот (молочной, гликолевой и др.). Ранее тем же методом нами был получен и охарактеризован ряд новых биоактивных кремнийполисахаридсодержащих гидрогелей и тонких пластин на их основе [1].

Выбраны оптимальные составы полученных пленок, комплексом современных физических методов исследована их структура. Изучение деформационно-прочностных характеристик (разрывное напряжение, относительное удлинение при разрыве, модуль упругости) показало, что пленки обладают необходимыми мукоадгезивностью, эластичностью и прочностью. На примере НПВС исследована кинетика высвобождения лекарственных добавок.

Работа выполнена в соответствии с планами НИР и государственным заданием на 2021 г. (государственная регистрация № АААА-А19-119011790130-3).

Литература

- [1] A.B. Shipovskaya, T.G. Khonina, Yu.Yu. Zhuravleva et al. // Advances in Chemistry Research. V. 63. Taylor J.C. (ed.). New York: Nova Science Publishers, 2020. Ch. 1. P. 1-76.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА СУШКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ АЛКАЛОИДЫ С УЧЕТОМ ЭНЕРГО- И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЯ

А.Б. Голованчиков, А.А. Шурак, Н.А. Меренцов

Кафедра «Процессы и аппараты химических и пищевых производств»,
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет»,
400005, Россия, Волгоград, пр. Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-316

E-mail: a-shurak2@mail.ru

Затраты, связанные с эксплуатацией сушильных аппаратов, включают в себя стоимость электроэнергии, затрачиваемой на подачу сушильного агента, амортизационных отчислений на капитальные затраты и оборотных средств на эксплуатацию и ремонт. Обычно основную долю в суммарных затратах занимают вышеназванные энергозатраты.

Характер сушки зависит лекарственных средств, содержащих алкалоиды, из-за особенностей химического состава необходимо проводить при температурах, находящихся в пределах $40\div 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, а иногда и при меньших значениях [1].

На примере сушки раунатина, оказывающим успокаивающим влиянием на центральную нервную систему, что немало важно для современного ритма жизни, перед стадией формовки, был проведен сравнительный расчет барабанной сушилки и сушилки с псевдоожиженным слоем материала с учетом энерго- и ресурсосбережения [2]. Результаты расчетов, на производительность $G=100\text{ кг/час}$, при начальной и конечной влажности $w_n=0,9\%$ и $w_k=0,15\%$ и температуре горячего теплоносителя $t_1=45^{\circ}\text{C}$, показали, что минимум затрат для барабанной сушилки составит $U_0=14020\text{ руб/год}$, когда температура сушильного агента на выходе составила $t_2=25^{\circ}\text{C}$, а для сушилки с псевдоожиженным слоем $U_n=10730\text{ руб/год}$ и $t_2=20^{\circ}\text{C}$ соответственно.

Из полученных данных видно, что барабанная сушилка менее экономична, нежели сушилка с псевдоожиженным слоем материала, на основании чего была разработана конструкция барабанной сушилки, позволяющая уменьшить минимум затрат и повысить энергоэффективность процесса сушки [3].

Литература

- [1] Абрамчук А. В. Дикорастущие травянистые растения и их фармакологические свойства/ А. В. Абрамчук. – Екатеринбург, 2003. – 55 с.
- [2] Свидетельство о гос. рег. программ для ЭВМ № 2020616467. Программа для расчета оптимальных технико-экономических параметров барабанной сушилки и сушилки с псевдоожиженным слоем высушиваемого материала/ А. Б. Голованчиков, Н. А. Прохоренко, Н. А. Меренцов, А. А. Шурак (РФ). Зарегистр. в реестре программ для ЭВМ. – 18 июня 2020.
- [3] П. м. 202932 Российская Федерация, МПК F26B11/04. Барабанная сушилка / Голованчиков А. Б., Шурак А. А., Меренцов Н. А. и др.; ВолгГТУ. – 2021.

ФАРМПРИНТЕР – ОКОНЕЧНОЕ УСТРОЙСТВО 2D-ПЕЧАТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

**В.В. Гордеев^{1,3}, С.Э. Кондаков¹, С.Н. Егорова², Ю.А. Абдуллина²,
Е.С. Ихалайнен⁴**

¹Химический факультет, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», 119991, Россия, г.Москва, Ленинские горы, д.1, к.3.

²Институт фармации, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г.Казань, ул.Бутлерова, д.49.

³ООО «ФармПринт», 115201, Россия, г.Москва, ул.Котляковская, д.3с13.

⁴ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, 194044, Россия, г.Санкт-Петербург, ул. Акад.Лебедева, д.37.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-317

E-mail: kse@excite.chem.msu.ru

2D печать представляет собой метод производства персонализированных лекарственных форм (ЛФ) путем нанесения растворов с фармацевтической субстанцией (ФС) на растворимую или биodeградируемую подложку перед применением. Этот метод начинает активно исследоваться в развивающихся странах как альтернатива продукции крупных фармацевтических компаний, поскольку обладает рядом следующих преимуществ:

- простота и скорость изготовления,
- низкая стоимость оборудования,
- высокая точность дозирования,
- возможность комбинирования ФС в одной ЛФ [1].

Анализ литературы показывает, что наибольшее распространение получили струйные методы 2D печати, поскольку они позволяют производить ЛС на подложке, используя небольшое количество раствора с ФС в зависимости от требований рецептуры. Растворы на водной основе являются предпочтительными из-за нетоксичности растворителя и пригодности для печати из картриджей. В водных растворах концентрацию водорастворимых ФС можно легко изменить, чтобы отрегулировать количество напечатанного ЛС в широких пределах [2]. Процесс происходит таким образом, что после ввода в программное обеспечение принтера требуемых параметров необходимая доза может быть нанесена на подходящую для введения человеку подложку в течение нескольких минут.

Данная технология может быть особо востребована в производственных и госпитальных аптеках, однако для ее внедрения ключевые этапы процесса 2D печати ЛС необходимо рассмотреть в рамках требований нормативной документации. В докладе обсуждаются возможности составления такой документации.

Литература

[1] Y.Thabet, J.Breitkreutz // Journal of manufacturing processes. - 2018. - v.35. - p.205-215.

[2] К.В.Алексеев, Е.В.Блынская и др., //Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. - №2 (28).- с.28-39.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ 5-(АРИЛМЕТИЛЕН)ГЕКСАГИДРОПИРИМИДИН-2,4,6-ТРИОНОВ В ОТНОШЕНИИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ ФЛОРЫ

Н.М. Габитова^{1,2}, А.Г. Тырков³, М.А. Самотруева¹

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Министерства здравоохранения Российской Федерации
414057, Россия, г. Астрахань, проезд Николая Островского, 3.

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный университет»
414000, Россия, г. Астрахань, Шаумяна площадь, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-318

E-mail: narmina85@inbox.ru

Номенклатура средств антимикробной терапии огромна (более 200 антибиотиков) и постоянно увеличивается за счёт внедрения в клиническую практику новых поколений антибиотиков, новейших антибактериальных препаратов, полученных путём химического синтеза. Необходимость в новых препаратах обусловлена разнообразными причинами: расширением антимикробного спектра, повышением активности, активности в отношении устойчивых возбудителей, улучшении фармакокинетических свойств, снижении токсичности и др.

Данная работа посвящена изучению антимикробной активности соединений на основе пиримидинов. Мы изучали действие антимикробной активности 5-(арилметил)гекса-гидропиримидин-2,4,6-трионов. Микробиологический скрининг пиримидиновых соединений под шифрами (ТАГ₁–ТАГ₆) проводился на представителях условно-патогенной флоры.

Для скрининга был использован распространенный метод серийных разведений. Определяли минимальную подавляющую и минимальную бактерицидную концентрации. Для сравнения активности брали известный антибиотик цефтриаксон. Для ряда соединений обнаружено проявление антимикробной активности.

**ПОИСК И РАЗРАБОТКА НОВЫХ
ПРОТИВОВИРУСНЫХ ВЕЩЕСТВ
(ВКЛЮЧАЯ ИНФЕКЦИЮ COVID-19)**

СПЕКТР ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНА

**Е.О. Синегубова¹, А.С. Волобуева¹, О.А. Краевая², А.В. Жиленков²,
П.А. Трошин², В.В. Зарубаев¹**

¹Лаборатория экспериментальной вирусологии, ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 197101, Россия, Санкт-Петербург, улица Мира, 14.

²Лаборатория функциональных материалов для электроники и медицины, Институт проблем химической физики РАН, 142432, Россия, Черноголовка, пр. ак. Семенова, 1

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-320

E-mail: sinek489@gmail.com

В настоящее время биологические свойства фуллеренов и их функциональных производных активно изучаются с целью создания на их основе новых лекарственных средств, но спектр их противовирусной активности охарактеризован не полностью.

По результатам скрининговых тестов более 160 производных фуллеренов, отличавшихся структурой солюбилизирующих аддендов, были определены 5 соединений-лидеров. Исследование спектра противовирусной активности соединений-лидеров проводили на пермиссивных культурах клеток (MDCK, Vero) с использованием вирусов гриппа A/PuertoRico/8/34 (H1N1), A/Aichi/2/68 (H3N2), A/mallard/Pennsylvania/1984 (H5N2), A/California/07/09 (H1N1)pdm09, A/Владивосток/2/09 (H1N1), A/Anhui/1/2013 (H7N9), вируса Коксаки В3, вируса герпеса 1 типа и аденовируса человека 5 типа. Вирусы культивировали в течение 72-120 ч в присутствии изучаемых соединений в диапазоне концентраций 4–300 мкг/мл, после чего определяли инфекционность вирусного потомства и оценивали цитотоксичность исследуемых веществ при помощи титрования вируса в клетках, реакции гемагглютинации и МТТ-теста. На основании полученных данных рассчитывали 50 % цитотоксическую концентрацию (CC_{50}), 50 % ингибирующую концентрацию (IC_{50}) и индекс селективности (SI) – отношение CC_{50} к IC_{50} для каждого вещества.

Все соединения-лидеры имели выраженный ингибирующий эффект в отношении вируса герпеса 1 типа и различных подтипов вируса гриппа. Но они не проявляли ингибирующей активности в отношении вирусов, лишенных суперкапсида, таких как аденовирус 5 типа и вирус Коксаки В3. Максимальную активность в отношении вируса герпеса ($CC_{50} > 220$ нмол, $IC_{50} = 1,8$ нмол, SI=122) проявляло производное фуллерена с присоединенными остатками калиевой соли 3-аминопропановой кислоты. Полученные данные позволяют предположить, что белки суперкапсида вирусов представляют собой мишень для действия фуллереносодержащих соединений, и создают перспективу для дальнейшего изучения противовирусной активности водорастворимых производных фуллерена.

*Результаты получены при поддержке Российского научного фонда
(проект № 19-13-00411).*

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ГРУППЫ ЛЕЙКОВЕРДАЗИЛОВ И ВЕРДАЗИЛОВ

А.С. Волобуева¹, Т.Г. Федорченко², В.В. Зарубаев¹

¹ФБУН Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 197101, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.

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

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-321

E-mail: sasha-khrupina@mail.ru

Энтеровирусная инфекция – инфекционное заболевание с широким спектром клинических форм, для терапии которого отсутствуют зарегистрированные этиотропные препараты. В данном исследовании была охарактеризована противовирусная активность новых гетероциклических соединений группы лейковердазилов и вердазилов [1] в отношении энтеровирусов группы В и изучен их предполагаемый механизм действия.

Цитотоксичность и цитопротективную активность соединений *in vitro* определяли с помощью метода окрашивания нейтральным красным и метилтразолиевого теста, соответственно. Противовирусную активность соединений оценивали по снижению продукции вирусного потомства в зависимости от концентрации соединения, титр потомства оценивали по методу Спирмена-Кербера. Значение EC50 (50% эффективная концентрация) и CC50 (50% цитотоксическая концентрация) рассчитывали методом нелинейной регрессии путем построения 4-параметрической кривой (GraphPad Prism). Вычисляли индекс селективности (SI) из отношения значений CC50 к EC50. Для определения стадии жизненного цикла-мишени действия добавляли соединения в питательную среду для клеток в разные временные точки относительно добавления вируса. Инфекционный титр вирусного потомства определяли по методу Спирмена-Кербера. Вирулицидную активность соединений определяли путем предварительной инкубации вируса в присутствии исследуемых соединений и последующего определения инфекционности вируса по методу Спирмена-Кербера. Для оценки селективности действия соединений в отношении энтеровирусов оценивали наличие активности в отношении аденовируса 5 типа и вируса гриппа типа А.

Среди 22 исследованных соединений выраженным противовирусным действием на модели ЭВИ *in vitro* обладали два лейковердазила (значения SI превышали 500), которые были наиболее активны при профилактическом введении, а также на ранних этапах инфицирования, без выраженной вирулицидной активности. Новые лейковердазилы проявляют селективную противовирусную активность *in vitro* в отношении энтеровирусов, 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 МЕТОДА АНСАМБЛЕВОГО ДОКИНГА ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ 3CLPRO SARS-COV-2

А.Д. Фомина^{1,2}, Д.И. Осолодкин^{1,2}

¹ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита),
108819, Российская Федерация, город Москва, поселение Московский,
посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1.

²Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова,
119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-322

E-mail: fomina_ad@chumakovs.su

Цистеиновая протеаза 3CLpro (Mpro, nsp5) расщепляет полипротеины коронавируса в 11 сайтах. Она является перспективной мишенью для разработки противовирусных препаратов в условиях продолжающейся пандемии COVID-19, и поэтому о ней доступно большое количество структурной информации: за 2020 год в банк белковых структур PDB было депонировано более 280 структур 3CLpro SARS-CoV-2, из них более 220 в комплексе с ингибиторами или иными лигандами. Нашей целью было максимально полно использовать эту информацию для разработки надёжного метода виртуального скрининга потенциальных ингибиторов 3CLpro SARS-CoV-2.

Метод ансамблевого докинга позволяет учесть конформационную подвижность активного центра фермента путём составления набора наиболее представительных структур белка в качестве мишени для молекулярного докинга. Мы отбирали ансамбль структур зрелых, неокисленных форм фермента на основании значения попарного среднеквадратичного отклонения остатков активного центра больше 1.4 Å. Ограничения для докинга подбирали по результатам анализа контактов лигандов с остатками активного центра в кристаллических структурах. Докинг выполняли при помощи программ Flare 4.0.2 (Cresset®, Litlington, Cambridgeshire, UK; <http://www.cresset-group.com/flare/>) и DOCK 6.9. Для валидации результатов виртуального скрининга была собрана аннотированная библиотека из 1049 соединений, для которых ранее была определена активность против SARS-CoV-2 или его 3CLpro, путём ручного поиска в статьях и препринтах. Валидацию проводили с помощью анализа ROC.

В нашей работе было показано преимущество точности ансамблевого докинга над докингом в индивидуальную структуру. Разработанная система виртуального скрининга обеспечивает надёжность молекулярного докинга и эффективный поиск ингибиторов протеазы 3CLpro SARS-CoV-2.

*Работа выполнялась в рамках Государственного задания ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита)
(тема № АААА-А20-120081790043-5).*

SCREENING OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS METHYLTRANSFERASE INHIBITORS *IN VITRO* AND *IN SILICO*

**V.S. Frolenko^{1,2}, V.I. Uvarova¹, A.A. Nikitina³, E.V. Khvatov¹, M. Dodina¹,
E. Bayurova¹, L.I. Kozlovskaya^{1,2}, D.I. Osolodkin^{1,2,3}**

¹FSASI «Chumakov FSC R&D IBP RAS» (Institute of Polyomyelitis),
108819, Moscow, Settlement 'Moscovskiy',

Village of Institute of Poliomyelitis, Premises 8, bldg. 1.

²Sechenov First MSMU, 119992, Moscow, Trubetskaya street, 8, bldg. 2.

³Department of Chemistry, Lomonosov MSU,

119991, Russia, Moscow, Leninskie Gory, 1, bldg. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-323

E-mail: vasilisa.frolenko@gmail.com

Tick-borne encephalitis (TBE) is a viral disease transmitted by ticks and caused by tick-borne encephalitis virus (TBEV). TBEV is a member of the genus *Flavivirus* in the family of *Flaviviridae* and is the most important of flaviviruses transmitted by ticks. Due to relatively little prevalence, TBEV is less common and researched virus than mosquito-borne flaviviruses such as dengue virus, West Nile virus and yellow fever virus. Nowadays there is a necessity for developing specific drugs against TBE due to severity of the disease and difficulties in vaccine application. It was suggested that viral proteins, especially enzymes, are potential antiviral drug targets. Methyltransferase (MT) is the enzyme that catalyzes viral RNA capping and is considered to be as one of the main target. Cap structure provides resistance to cellular enzymes and contributes to mRNA translation.

The main aim of current work was to find potential TBEV MT inhibitors. Activity prediction was carried out with using a Random Forest model implemented in scikit-learn library. To build this model we have used the results of high throughput screening of inhibitors (available in PubChem BioAssay database) against MT enzyme of dengue virus 2. The data included 338,000 compounds, where 1013 were active. Model evaluation was performed by the standard classification metrics such as *Precision*, *Recall* and *F1-score*. To evaluate model applicability on imbalanced datasets we comparatively analyzed *ROC* and *Precision-Recall* curves. The model showed acceptable prediction quality.

We have used our model to predict the activity of compounds from the Chumakov Center collection (19 compounds out of 1125 were classified as active) against TBEV MT. According to the previous experiments, 9 compounds from the hit list showed antiviral activity *in vitro*. We have established an experimental method to detect inhibitory activity of certain compounds against TBEV using such technique as Thermal Shift Assay (TSA). Positive hits that were identified by this assay can be considered as potential lead compounds and will be used in future for developing new drugs against TBE.

ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕРПЕНОИДОВ – ОСНОВА ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ, В ТОМ ЧИСЛЕ КОРОНАВИРУСА

**И.Ю. Чукичева¹, И.А. Дворникова¹, С.А. Попова¹, В.В. Зарубаев²,
А.В. Кучин¹**

¹Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, 167000, Россия, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.

²ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-324

E-mail: chukicheva@yandex.ru

Одним из современных инновационных подходов в области разработки новых противовирусных препаратов является поиск противовирусных агентов широкого спектра действия среди природных соединений, выделяемых из доступного растительного сырья и их производных.

Целью настоящего исследования являлось выявление соединений лидеров по противовирусной активности *in vitro* в ряду синтезированных производных монотерпеноидов.

Синтезированы библиотеки новых производных терпенофенолов с различным строением терпенового фрагмента; серии гидроксикумаринов, отличающихся числом, расположением и строением терпенового заместителя и отличающихся расположением гидроксильных групп; диамины с разной структурой терпенового заместителя и линкера между атомами азота.

Цитотоксические и противовирусные свойства производных терпеноидов изучались в культуре клеток MDCK в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 H1N1). Противовирусный потенциал соединений-лидеров был далее оценен в отношении других респираторных вирусов человека – коронавируса OC43, аденовируса человека 5 типа и вируса парагриппа человека 3 типа. Экспериментально было установлено, что вирусингибирующая активность соединений-лидеров проявлялась в отношении респираторных вирусов человека в меньшей степени, чем в отношении вируса гриппа. При этом оболочечные вирусы (коронавирус и вирус парагриппа) оказались более чувствительны к действию терпеновых соединений, чем безоболочечный аденовирус.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ
(научный проект № 20-04-60493).*

МОЛОДЕЖНАЯ СЕКЦИЯ

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ TDP1, СОЧЕТАЮЩИЕ В СВОЕЙ СТРУКТУРЕ АДАМАНТАНОВЫЙ И МОНОТЕРПЕНОВЫЙ ФРАГМЕНТЫ

**Е. Можайцев¹, А. Чепанова², А. Мункуев¹, А. Захаренко², Е. Сулов¹,
Д. Корчагина¹, Д. Растрепева¹, О. Захарова², К. Волчо¹,
Н. Салахутдинов¹, О. Лаврик²**

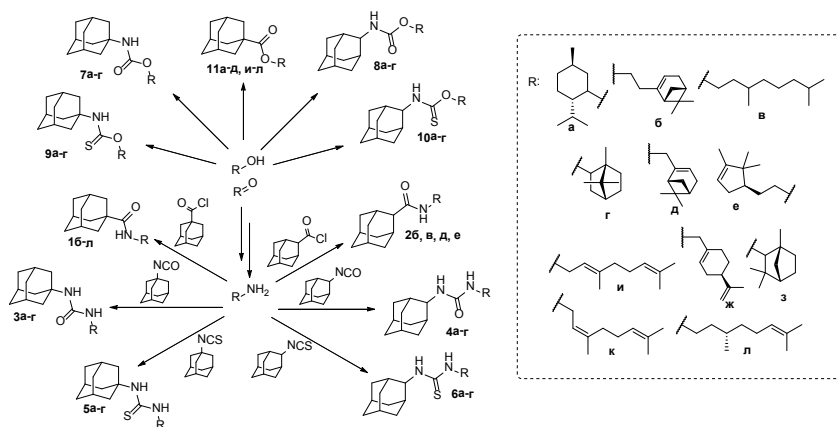
¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Россия, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д.9.

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
630090, Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-326

E-mail: mozh@nioch.nsc.ru

Был синтезирован ряд соединений, сочетающих адамантановый и монотерпеновый фрагменты, соединенные через различные линкеры, в частности, были получены сложные эфиры [1], амиды [2], мочевины, уретаны и их тиоаналоги. Для большинства соединений было показано наличие ингибирующей активности по отношению к ферменту репарации ДНК человека Tdp1 в нижнем микромолярном диапазоне концентраций, при этом было продемонстрировано наличие синергетического эффекта для сложного эфира 11в при одновременном действии с топотеканом с увеличением цитотоксичности последнего в 5 раз на линии клеток A549 [1].



Литература

- [1] E. Mozhaitsev et al. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, 2019, 19, 463-472.
- [2] A. Chepanova et al. *Appl. Sci.*, 2019, 9, 2767.

PERSPECTIVE TDP1 INHIBITORS BASED ON ADAMANTANE, MONOTERPENE AND HETEROCYCLIC MOIETIES

**A. Munkuev¹, A. Zakharenko², E. Suslov¹, A. Chepanova², K. Volcho¹,
N. Salakhutdinov¹ and O. Lavrik²**

¹N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 630090, Russia, Novosibirsk, Lavrentiev Avenue, 9.

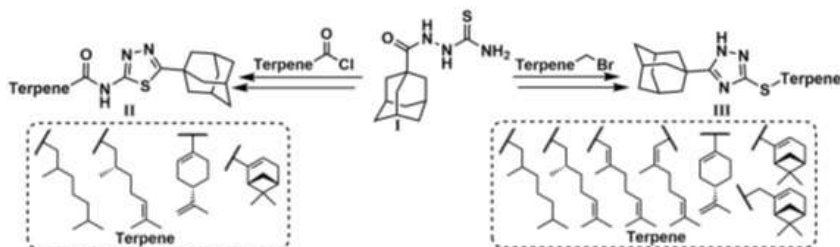
²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 630090, Russia, Novosibirsk, Lavrentiev Avenue, 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-327

E-mail: amunkuev@nioch.nsc.ru

Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (Tdp1) is a DNA repair enzyme that is responsible for drug resistance of at least some cancer types. It is believed that inhibition of this enzyme could increase efficacy of frontline antitumor drugs topotecan and irinotecan [1]. Therefore, developing effective Tdp1 inhibitors is of great interest in modern medicinal chemistry.

We synthesized compound **I** that has been transformed into the corresponding 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives under alkaline and acidic conditions respectively, followed by the modification of heterocyclic compounds with monoterpenoid residues having acyclic, monocyclic or bicyclic structures [2].



The compounds were tested for their Tdp1 inhibitory properties. It was shown that all the compounds exhibited inhibitory activity at submicromolar and micromolar concentrations. Furthermore, 1,3,4-thiadiazoles **II** and 1,2,4-triazoles **III**, containing acyclic unsaturated chain or α -pinene fragments were found to have a sensitizing effect in conjunction with topotecan in the HeLa cervical cancer and colon adenocarcinoma HCT-116 cell lines.

This work is supported by the Russian Science Foundation under grant 19-13-00040.

References

- [1] M. Kciuk et al., Int. J. Mol. Sci., 2020, 14, 1–21.
- [1] A. Munkuev et al., Molecules. 2021, 14, 3128.

NEW SYNTHETIC APPROACH TO ANTIVIRAL AGENT B-220 DERIVATIVES

G. Sadykhov^{1,2}, E. Verbitskiy^{1,2}, G. Rusinov^{1,2}, O. Chupakhin^{1,2} and V. Charushin^{1,2}

¹Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620108, Russia, Ekaterinburg, S. Kovalevskoy Str., 22.

²Department of Organic & Biomolecular Chemistry, Institute of Chemical Engineering, Ural Federal University, 620002, Russia, Ekaterinburg, Mira Str., 19.

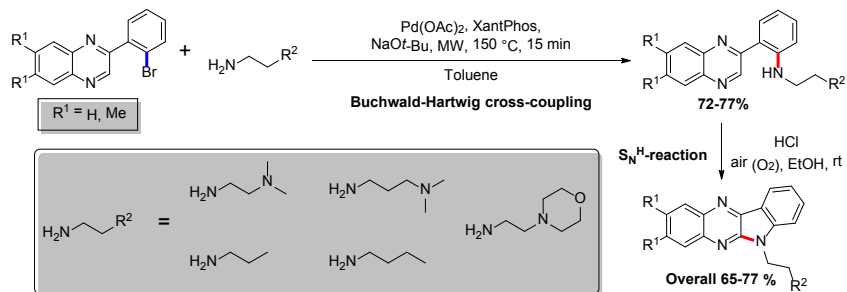
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-328

E-mail: sg_qwert@mail.ru

Compounds with indolo[2,3-*b*]quinoxaline-based scaffolds are shown to exhibit a wide variety of biological activities. Among these indolo[2,3-*b*]quinoxaline derivatives, there are potential antibacterial, anticancer, antiviral [1] and even multifunctional anti-Alzheimer agents [2]. For example, B-220 is well known as an anti-herpes virus agent.

Previously, the convenient procedure to indolo[2,3-*b*]quinoxaline scaffolds through Buchwald-Hartwig amination, followed by S_NH -reaction was developed in our laboratory. However, that protocol was limited by aryl amine and not compatible for the introducing of primary alkyl amine moieties [1].

Hereby, we report the modified protocol as a new synthetic approach to B-220 derivatives. Not only did the optimized conditions allow employing primary alkyl amines, but also it dramatically reduced the reaction time. The intermediates were obtained in high yields (72-77%), while the overall reaction yields were good (65-77%). Currently, the obtained indolo[2,3-*b*]quinoxalines are undergoing screening for biological activities.



The work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Project No. AAAA-A19-119012490007-8).

References

- [1] Yu. A. Kvashnin, E. V. Verbitskiy, E. F. Zhilina, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, and V. N. Charushin, *ACS Omega*. 2020, 5, 25, 15681–15690.
- [2] A. M. Kanhed, D. V. Patel, N. R. Patel, A. Sinha, P. S. Thakor, K. B. Patel, N. K. Prajapati, K. V. Patel and M. R. Yadav, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020, DOI: 10.1080/07391102.2020.1840441.

TRYPTAMINE DERIVATIVES OF SESQUITERPENE LACTONES PREVENT THE B-AMYLOID FORMATION AND AGGREGATION

**Yu.R. Aleksandrova¹, A.V. Semakov¹, S.G. Klochkov¹, E.Yu. Yandulova¹,
M.E. Neganova¹**

¹IPAC RAS, 142432, Russia, Chernogolovka, Severniy pr., 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-329

E-mail: yulia.aleks.97@mail.ru

The existing data set of histopathological, genetic and biomarker analyses confirms the fact that the formation, aggregation and deposition of pathological forms of β -amyloid occur long before the onset of dementia symptoms. At the same time, the key role in triggering the amyloidogenic pathway of the amyloid precursor protein cleavage, which results in the formation of insoluble and aggregation-prone $A\beta$ fragments, is the enzyme β -secretase 1 (BACE1). Therefore, a promising strategy in the development of therapeutic agents for the treatment of Alzheimer's disease is to create drugs targeting $A\beta$.

As part of the synthetic work, hybrid molecules based on sesquiterpene lactones and tryptamine analogues were obtained, and their potential neuroprotective properties were studied in a series of experiments *in vitro* and *in vivo*.

An *in vitro* study of the neuroprotective potential of new aminoderivatives of sesquiterpene lactones revealed a leader compound – conjugate of alloalantholactone with 5-methoxytryptamine, which was shown to have the ability to suppress the BACE1 enzyme activity, as well as to exhibit antiaggregational properties against $A\beta_{1-42}$, inhibiting this process by more than 50%. The absence of a pronounced toxic effect on a number of cell cultures made it possible to study its neuroprotective properties in *in vivo* experiments on 5xFAD animals used to model Alzheimer's disease. It was found that this compound has the ability to restore the lost cognitive functions in transgenic mice and improve spatial learning and memory in the «new object recognition» and «Morris water maze» tests.

Thus, the results obtained confirm the prospects of a synthetic approach to the creation of effective neuroprotective compounds, the target of which is the pathological $A\beta$ formation and aggregation, and the selected leader compound can be considered as a basis for the creation of drugs for the Alzheimer's disease treatment.

ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ И ОЦЕНКА МЕХАНИЗМОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ БИСНАФТАЗАРИНА

**А.А. Никандрова, И.Н. Ампилогова, Ю.В. Дадали, А.Е. Смирнова,
В.Г. Макаров, М.Н. Макарова**

ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»,
188663, Россия, Ленинградская обл., г.п. Кузьмоловский, ул. Заводская, дом 3, корп. 245.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-330

E-mail: nikandrova.aa@doclinika.ru

Известно, что одним из пусковых механизмов развития катаракты является истощение антиокислительного потенциала хрусталика и развитие окислительного стресса. Результаты исследований *in vitro* и *in vivo*, показывают, что применение антиоксиданта снижает окислительный стресс и ингибирует развитие диабетической и возрастной катаракты [1].

Strongylocentrotus droebachiensis – вид морских ежей Баренцева моря, содержащих в панцире полигидроксинафтохиноновые пигменты, обладающие выраженными антиоксидантными свойствами за счет свободных гидроксильных групп [2]. Т.к. выделенный из панцирей морских ежей пигмент биснафтазарин (рис.1) является нерастворимым в воде, то с целью создания офтальмологического средства на его основе был разработан комплекс биснафтазарина с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином (БН).

В качестве модельной системы катаракты были использованы белки хрусталика глаз кролика, выделенные из гомогенатов глаз [3]. Окисление белков осуществляли путем их инкубации с 2,2'-азобис(2-амидинопропан) гидрохлоридом в течение 2 ч, что приводило к появлению фракции нерастворимых белков. При окислении белков в присутствии БН происходило ингибирование образования нерастворимых белков, схожее с действием аскорбиновой кислоты (АК): приблизительно на 40 %. Антиоксидантная активность БН в отношении окисления белков хрусталика глаз подтверждается результатами SDS-PAGE электрофореза (рис. 2), демонстрирующими снижение образования нерастворимых белков.

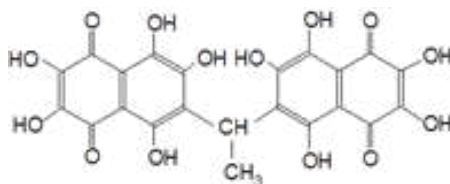


Рис. 1. Структурная формула биснафтазарина (этилиден-6,6'-бис(2,3,7-тригидроксинафтазарин))



Рис. 2. Электрофореграмма белков хрусталика глаза кролика: 1-окисление без антиоксиданта, 2-в присутствии БН, 3-в присутствии АК, 4-без окисления

Литература

- [1] P.F. Jacques, L.T. Chylack, S.E. Hankinson et al., Archives of Ophthalmology, 2001, 11, 1009-1019.
- [2] A. Krishtopina, I. Urakova, O. Pozharitskaya et al. Pharmaceutical Chemistry Journal, 2017, 51(5), 1-4.
- [3] M. Stefek, Z. Kyselova, L. Rackova, L. Krizanov, Biochim Biophys Acta, 2005, 1741(1-2), 183-90.

РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОТКЛОНЕНИЙ У ПОТОМСТВА С ОСЛОЖНЕННЫМ РАННИМ ОНТОГЕНЕЗОМ

Е.А. Музыко, В.Н. Перфилова, И.Н. Тюренков

Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО, ВолгГМУ,
400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д.1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-331

E-mail: muzyko.elena@mail.ru

Преэклампсия – патологическое состояние, возникающее во время беременности и характеризующееся повышенным риском формирования заболеваний нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем у потомства на разных этапах жизни [1]. В этой связи разработка средств и способов предупреждения и лечения подобных осложнений является актуальной. Перспективными соединениями являются производные ГАМК, обладающие ноотропным, нейро- и эндотелиопротекторным, антигипоксическим и антиоксидантным эффектами [2, 3]. В ходе эксперимента потомству крыс с экспериментальной преэклампсией (ЭП), смоделированной заменой питьевой воды на 1,8 % р-р NaCl с 1 по 21 день гестации [3], с 40 по 70 день и с 24 по 25 месяц жизни внутрижелудочно вводили производные ГАМК сукцикард (22 и 44 мг/кг), салифен (7,5 и 15 мг/кг), фенибут (25 и 50 мг/кг) и препарат сравнения пантогам (50 и 100 мг/день). У животных в возрасте 3, 6, 12, 18 и 25 месяцев изучали кратковременную рабочую память в тесте «Распознавание нового объекта» и рассчитывали коэффициент дискриминации (Кд). Его увеличение расценивали как улучшение когнитивных процессов.

У самцов и самок разного возраста от крыс с осложненной беременностью отмечались нарушения памяти, что выражалось в более низком, чем у потомства здоровых крыс, Кд. Сукцикард, салифен, фенибут и пантогам оказывали благоприятное действие на рабочую память животных в 3, 6, 12 месяцев. Однако к 18 месяцам эффект от терапии в пубертатном периоде начал ослабевать и высокую активность сохранял только сукцикард. При поздней фармакотерапии Кд был значительно больше у животных, которым вводили сукцикард, салифен и пантогам, по сравнению с группой негативного контроля. Таким образом, можно сделать вывод о том, что среди изучаемых производных ГАМК сукцикард является одним из наиболее перспективных веществ для коррекции нарушений кратковременной рабочей памяти у потомства, рожденного матерями с осложненной беременностью, как на ранних, так и на поздних этапах постнатального онтогенеза.

Литература

- [1] Lu, H.Q., Hu, R., AJP Rep. 2019, 9(3):e275-e291. doi: 10.1055/s-0039-1695004.
- [2] Бурчинский, С.Г. Междунар. невролог. журнал. 2015, 1 (71): 101-105.
- [3] Tyurenkov, I.N., Perfilova, V.N., Popova, T.A. [et al.]. Bull Exp Biol Med. 2013, 155(3):363-5. doi: 10.1007/s10517-013-2154-9.

СИНТЕЗ ПРОЛЕКАРСТВ ГРИЗЕОФУЛЬВИНА НА ОСНОВЕ ОКСИМОВ И ГИДРАЗОНОВ

М.М. Хисамов^{1,2}, П.Н. Сольев¹

¹Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия.

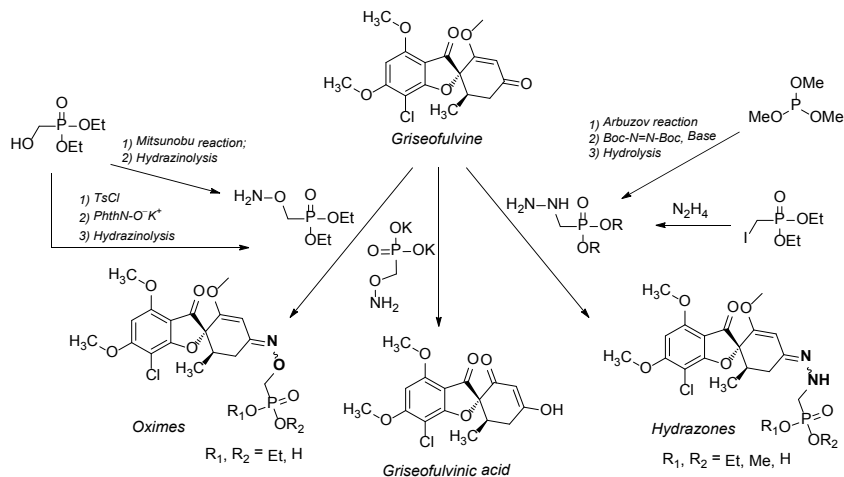
²Химический факультет Московского государственного университета
им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-332

E-mail: hisamovmaratag@mail.ru

Гризеофульфин является соединением с широким спектром фармакологического применения благодаря фунгистатическим свойствам. Однако использование гризеофульвина в фармакологии ограничено низкой растворимостью в воде и, как следствие, низкой пероральной биодоступностью. Расширить применение гризеофульвина можно за счёт повышения его растворимости с помощью создания оксимов и гидразонов на основе аминоксиметилфосфоновой и гидразинометилфосфоновой кислот, являющихся удобными клик-реагентами. Синтез аминоксиметилфосфоната проводился стандартным путём, в то время как эфиры гидразинометилфосфоната получены впервые по новой реакции в ходе данного проекта.

Противогрибковая и антибактериальная активность полученных гидразонов и оксимов изучается на базе НИИ по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе.



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект № 20-74-10121). Авторы выражают благодарность к.х.н. Р.А. Новикову за регистрацию спектров ЯМР и к.х.н. А.П. Тюрину за проведение экспериментов по изучению антибактериальной и противогрибковой активности.

ПОИСК 2-ОКСИНДОЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ GSK3B С АНТИДИАБЕТИЧЕСКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ

В.Г. Клочков¹, Е.Н. Безсонова², Д.Д. Мелехина², М. Дубар²

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

²Кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза
химического факультета ФГБОУ ВО МГУ,
119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-333

E-mail: klochkovvladlen@gmail.com

Изучено влияние 16 новых производных 2-оксиндола на активность киназы гликогенсинтазы типа 3 бета (GSK3B) человека [1]. Выявлено 1 соединение (K-167), оказывающее большее ингибирующее GSK3B действие в конечной концентрации 10 мкМ, чем вещество сравнения SB-21673; 4 соединения проявили активность выше 50% (K-165, K-167, K-248, OIP-NO2-2) [2]. Показано, что для 3-арилиден-2-оксиндольных скаффолдов при наличии гетероатома в *орто*- или гидроксильной группы в *пара*-положении арильного заместителя возрастает ингибирующая GSK3B активность соединений. Соединение K-167 (R^1 – (пиридин-2-ил)метилиден; R^2 – H) (IC_{50} 4,2 нМ) в два раза превосходит по активности вещество сравнения (IC_{50} 8,4 нМ).

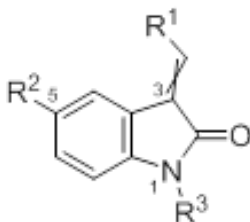


Рис. 1. Структурная формула изученных соединений.

Показана его высокая антидиабетическая активность при однократном и курсовом введении животным с моделированным сахарным диабетом 2 типа. Выявлено наличие противовоспалительной, антиагрегатной, антитромботической и антиоксидантной активностей, что является характерным для данного класса соединений [3].

*Синтетическая часть работы выполнена при поддержке гранта РФФИ
№ 20-03-00915а.*

Литература

1. Лозинская Н.А., Зарянова Е.В., Бабков Д.А., Клочков В.Г., Спасов А.А., Ефремов А.М., Безсонова Е.М. Ц.М.Д. Патент №2734495 Способ лечения сахарного диабета. 2020.
2. Lozinskaya N.A. и др. Synthesis and biological evaluation of 3-substituted 2-oxindole derivatives as new glycogen synthase kinase 3 β inhibitors // Bioorganic Med. Chem. 2019.
3. Liu S.K. и др. An updated research of glycogen synthase kinase-3 β inhibitors: a review // Monatshefte fur Chemie. Springer Vienna, 2021. T. 152, № 1. С. 19–33.

РАЗРАБОТКА АГЕНТОВ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ

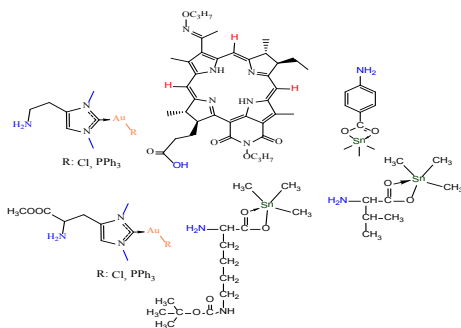
**С.И. Тихонов, В.В. Голодная, Е.С. Олейник, Н.Ю. Демчук,
М.А. Евдокимова, А.Д. Фадеева, М.А. Грин**

МИРЭА - Российский технологический университет,
Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,
119571, Россия, Москва, пр. Вернадского 86.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-334 E-mail: deviantprince13th@gmail.com

На сегодняшний день актуальной задачей медицинской химии является создание препаратов комбинированного действия. Одним из перспективных направлений комбинированной терапии является сочетание химиотерапии и ФДТ. Платформой для таких препаратов могут стать производные природных хлоринов, которые являются высоко эффективными фотосенсибилизаторами (ФС). Присоединение к этим молекулам комплексов металлов позволит получить агенты с таргетной доставкой и высокой эффективностью в отношении опухолей различного генеза. Ранее в нашей научной группе уже были получены подобные агенты и доказано их комбинированное действие [1].

В данной работе были использованы С-донорные комплексы золота (I) и карбоксилатные комплексы олова (IV). Были получены конъюгаты на основе аминокислот и биогенных аминов, изучены их спектральные свойства, а также был проведен докинг в отношении характерных мишеней. Результаты расчетов докинга показали, что предпочтительными мишенями для полученных комплексов являются ДНК, тиоредоксин и тиоредоксин редуктаза. Результаты докинга в отношении ДНК были подтверждены тестом связывания.



Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-03-00302.

Литература

1. Mikhail A. Grin, et. al. New Derivatives of Bacteriopurpurin With Thiolated Au (I) Complexes: Dual Dark- and Light Activated Antitumor Potency // Anticancer Drug Research 2020, 20, 1

СИНТЕЗ И NHE-1-ИНГИБИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-2,4(1H,3H)-ДИОНА

Н.В. Овсянкина, Д.В. Мережкина, Г.С. Лызо

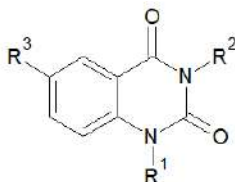
Волгоградский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ, 400131,
Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-335

E-mail: ovsyankina99@mail.ru

Перспективным направлением цитопротекции является поиск и изучение ингибиторов NHE-1 – обменника, активно представленного в клетках крови, миокарде и тканях мозга. Производные гуанидина и хиназолина обладают широким спектром биологической активности, поэтому представляют интерес для создания на их основе методами медицинской химии комбинаторных библиотек новых молекул.

Взаимодействие сложноэфирных производных хиназолин-2,4(1H,3H)-диона с гуанидина гидрохлоридом и аминогуанидина карбонатом в спиртовой среде в присутствии едкого кали приводит к новым гуанидиновым и аминогуанидиновым производным хиназолин-2,4(1H,3H)-диона, при этом последние способны циклизироваться при повышенной температуре с образованием триазиольных фрагментов в составе боковой цепи R¹ и R²:



где: R¹, R² = CH₃, CH₂-CH=CH₂, CH₂-Ph, CH₂-C(O)-O-CH₂-Ph, CH₂-C(O)-NH-C(NH)-NH₂,
CH₂-C(O)-NH-C(NH)-NH-NH₂, CH₂-(5-амино-1H-1,2,4-триазол-3-ил)

R³ = H, Br

В исследованиях *in vitro* на тромбоцитах кролика по методу Roszkopf (1991) и Kusumoto (2002) изучена NHE-1-ингибирующая активность новых производных хиназолин-2,4(1H,3H)-диона в концентрации 1x10⁻⁸ М в сравнении с римепоридом, известным ингибитором данного обменника. Показано, что наиболее выраженную активность, подобную препарату сравнения, проявляют соединения с триазиольными фрагментами в составе боковой цепи R¹ и R².

Синтез и изучение биологической активности новых производных хиназолин-2,4(1H,3H)-диона выполнены за счет Соглашения № 075-15-2020-777 от «1» октября 2020 г. о предоставлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации, г. Москва.

МЕТОКСИФЕНИЛПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛИНОВ КАК НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ АКТИВАТОРЫ P53

Д.Р. Базанов¹, Н.В. Первушин², Е.В. Савин², Г.С. Копейна², Н.А. Лозинская¹

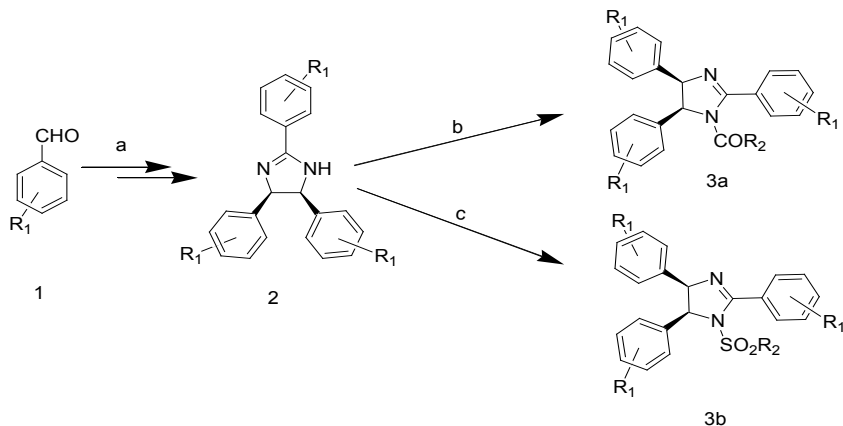
¹Химический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, РФ, Москва, Ленинские горы, 1.

²Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова,
119991, РФ, Москва, Ленинские горы, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-336

E-mail: daniil_bazanov@mai.ru

На основании фармакофорных моделей действующих ингибиторов взаимодействия p53/mdm2(X)- нутлинов нами предложены новые структуры молекул на основе цис-имидазолинового ядра с алкоксифенил-заместителями. Показан оптимальный путь синтеза 2,4,5-трис(алкоксифенил)имидазолинов (серия 2 [1]), а также проведена модификация по атомам азота. В качестве линкеров опробованы диамидная (серия 3а – более 25 примеров) и сульфурильная (серия 3b – более 10 примеров) группы. Показана способность полученных соединений увеличивать уровень p53 в сравнении с контролем до 7 раз (нутлин -10-12 раз).



a: NH³ (ТГФ, 24 часа), затем tBuOK (ТГФ, 2 мин.); b: трифосген, затем вторичный амин (CH₂Cl₂, 30 мин); c: сульфуриламид вторичного амина (CH₂Cl₂, 24 часа). R₁ = OMe, OEt, Me, F, Cl, Br; R₂ = N(Et)₂, пирролидин, пиперидин, морфолин, 4-метилпиперидин, гексаметиленмин, тозил.

Литература

- [1] Bazanov Daniil R., Pervushin Nikolay V., Savitskaya Victoria Yu, Anikina Lada V., Proskurnina Marina V., Lozinskaya Natalia A., Kopeina Gelina S., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2019, том 29, № 16, с. 2364-2368, DOI 10.1016/j.bmcl.2019.06.007.

СИНТЕЗ СТРУКТУРНОГО ЯДРА МОРСКИХ АЛКАЛОИДОВ ИЗ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ РАСТЕНИЙ ПО РЕАКЦИИ БАРТОНА-ЗАРДА С УЧАСТИЕМ ПСЕВДОНИТРОЗИТОВ

Д.А. Русанов^{1,2}, А.В. Самет¹, В.В. Русак¹, В.В. Семёнов¹

¹Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119334, Россия, Москва, Ленинский пр-т, 47.

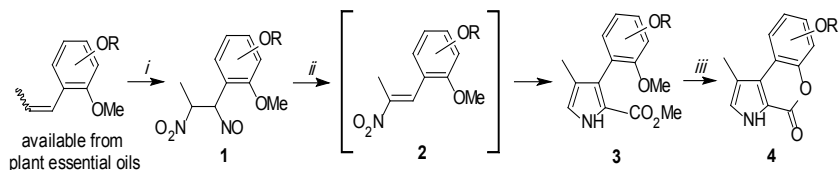
²РХТУ им. Д. И. Менделеева, 125047, Россия, Москва, Миусская пл., 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-337

E-mail: rd5411635841@gmail.com

Пирролокумариновый фрагмент является структурным ядром ламелларинов и нингалинов – пиррол-содержащих природных алкалоидов, выделяемых из морских организмов, и обладающих высокой противоопухолевой активностью и способностью преодолевать множественную лекарственную устойчивость [1].

В данной работе рассматривается атом-экономичный синтез метил-замещенных пирролокумаринов из псевдонитрозитов эфирных масел растений. Псевдонитрозиты **1** в условиях реакции Бартон-Зарда могут быть использованы как скрытые нитроалкены (в нашем случае – нитропропенилбензолы **2**). Это приводит к образованию 3-арил-4-метилпиррол-2-карбоксилатов **3**, которые вводят в реакцию селективного О-деметилирования с последующим замыканием лактонного цикла, что дает целевые пирролокумарины **4**.



(i) NaNO_2 , H^+ ; (ii) $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, K_2CO_3 , MeOH ; (iii) 1. BBr_3 (1 eq.), 2. NaOH .

Преимущество такого подхода состоит в том, что пропенилбензолы легко доступны – их получают из эфирных масел растений. Также в предложенном методе удалось уйти от синтеза нитроалкенов с использованием нитроэтана и ароматических альдегидов (получаемых из тех же пропенилбензолов при озоноллизе).

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 18-13-00044-П).

Литература

- [1] (a) Fukuda, T., Ishibashi, F., Iwao, M. *The Alkaloids* 2020, 83, 1; (b) Chittchang, M., Theppawong, A. *Studies in Natural Products Chemistry* 2018, 61, 411; (c) Imbri, D. Tauber, J. Opatz, T. *Mar. Drugs* 2014, 12, 6142. (d) Bailly, C. *Mar. Drugs* 2015, 13, 1105.

СИНТЕЗ И АНАЛИЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ СИММЕТРИЧНЫХ БИПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ С 2,7-ДИОКСИНАФТАЛИНОВЫМ СПЕЙСЕРОМ

Н.А. Фролов¹, А.Н. Верещагин¹, А.С. Пакина^{1,2}

1 Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119991, Москва, Ленинский пр., 47.

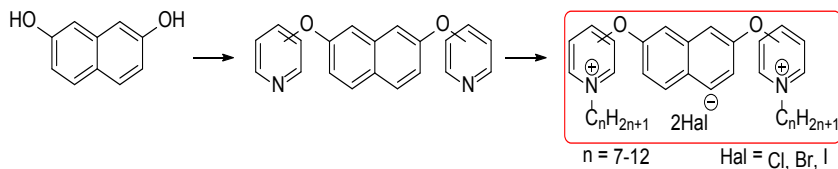
2 Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,
125047, Москва, Миусская пл., 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-338

E-mail: nikitafrolov298@gmail.com

Четвертичные соли пиридиния и биспиридиния (БПС) представляют важную группу химических веществ, широко применяемых в качестве биоцидов, благодаря их сильному противомикробному действию даже при очень низких концентрациях, на широкий спектр грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и некоторых вирусов [1]. По своему строению БПС можно разделить на три типа, которые в общем представляют собой два ядра пиридиния, между которыми заключен спейсер [2, 3].

Нашей лабораторией было разработано несколько новых БПС с ароматическими спейсерами, которые имеют сходные или превосходящие значения минимальной ингибирующей концентрации на ряд патогенных штаммов бактерий и грибов по сравнению с известными биоцидами [4, 5, 6]. В продолжении этой темы был осуществлен синтез и анализ антибактериальной активности симметричных солей на основе 2,7-диоксинафталина с различными замещениями в пиридиниевом ядре. Полученные соединения проявили хорошие микробиологические свойства на фоне широко использующихся на рынке антисептиков и дезинфектантов.



Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-33-90066

Литература

1. Chanawanno, K. et al. Eur. J. Med. Chem., 2010, 45, 4199-4208.
2. Kourai, H. et al. Eur. J. Med. Chem., 2006, 41 (4), 437-444.
3. Vereshchagin, A. N. et al. Pat. Appl. WO 2014/158045.
4. Vereshchagin, A. N., Frolov, N. A. et al. Eur. J. Org. Chem., 2019, 4123-4127.
5. Vereshchagin, A. N., Frolov, N. A. et al. Mend. Comm., 2019, 29, 523-525.
6. Верещагин А.Н., Фролов Н.А., Егоров М. П. Патент 2019, РФ104009.

ВЛИЯНИЕ 2,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ХИНОКСАЛИНОВ НА ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ В МТТ-ТЕСТЕ

Я.А. Иванова¹, К.А. Нечаева¹, К.Т. Султанова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

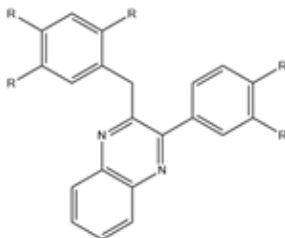
²ГБУ Волгоградский медицинский научный центр,
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-339

E-mail: yanabaileys@gmail.com

Производные 2,3-дизамещенных хиноксалинов представляют собой биологически активные вещества с разнообразными фармакологическими эффектами, в связи с чем они потенциально перспективны для углубленного изучения их активности [1]. Поэтому целесообразным является провести первичную оценку их цитотоксического профиля для определения возможности их использования в дальнейших исследованиях.

Целью работы стала оценка влияния новых 2,3-дизамещенных хиноксалинов на метаболическую активность культуры клеток гепатомы человека НерG2 в МТТ-тесте. Исследуемые вещества синтезированы сотрудниками НИИ «ФОХ» ЮФУ Л.Н. Диваевой и А.А. Зубенко. Общая структурная формула изученных веществ представлена на рисунке:



Цитотоксичность изучалась в стандартном колориметрическом МТТ-тесте [2]. Обработка данных проводилась в ПО GraphPad Prism v.8.0 методом нелинейной регрессии. Соединения под шифрами I_B, I_C, I_D снижали выживаемость клеток в концентрациях 1,9 мкМ, 0,19 мкМ и 1,5 мкМ соответственно. Для соединения I_A в максимальной исследуемой концентрации изменение метаболической активности клеток не превысило 50%. Таким образом, наименьший уровень цитотоксичности показало соединение I_A, что делает его наиболее безопасным и перспективным для дальнейшего изучения.

Авторы выражают благодарность Л.Н. Диваевой и А.А. Зубенко за синтез целевых веществ.

Литература

- [1] D. V. Maltsev, A. A. Spasov, D. S. Yakovlev, et al., Eur. J. Pharmaceutical Sciences. 2021. Vol. 161, P. 105792.
- [2] J. C. Stockert, Acta Histochemica. 2018, Vol. 120(3), P. 159-167.

ДИЗАЙН АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И БАКТЕРИЦИДНЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

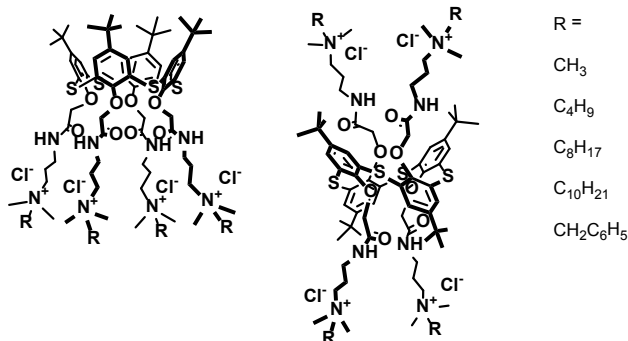
О.С. Терентьева, П.Л. Падня, Ю.Г. Штырлин, И.И. Стойков

Казанский (Приволжский) Федеральный Университет, Казань, Россия
420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-340

E-mail: olga-potrekeeva@mail.ru

Поиск новых антибактериальных и антисептических препаратов является актуальной задачей в связи с устойчивостью микроорганизмов к существующим лекарствам. Медицинская химия макроциклических соединений в последние годы активно развивается. Уникальные свойства тиакаликсарена (конформационная подвижность и дополнительные координационные центры) позволяют легко получать стереоизомеры с различным расположением функциональных групп в пространстве, что перспективно для создания новых биологически активных соединений.



В рамках этой работы с высокими выходами были синтезированы тетразамещенные четвертичные аммониевые соли на основе *p-трет*-бутилтиакаликс[4]арена. Полученные соединения обладают высоким антибактериальным действием в отношении грамположительных (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *B. subtilis*) бактерий, сравнимым с известными антисептиками хлоргексидином, мирамистином и бензалкония хлоридом. Установлено, что четвертичные аммониевые производные тиакаликс[4]арена в конформации 1,3-альтернат эффективнее подавляют рост исследуемых бактериальных штаммов, чем соединения в конформации конус. Исследования цитотоксичности на клетках фибробластов кожи человека (HSF) выявили, что все соединения менее токсичны по сравнению с контрольными препаратами. Полученные результаты открывают возможность создания новых эффективных антибактериальных и антисептических препаратов на основе макроциклических соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда
(No. 19-73-10134).

ONE-ПOT CИHTEЗ БЕНЗОФУРО[2,3-В]ХИНОЛИНОВ

Н.А. Арутюнов, Н.А. Аксенов, А.З. Гасанова, Д.А. Аксенов,
А.В. Аксенов

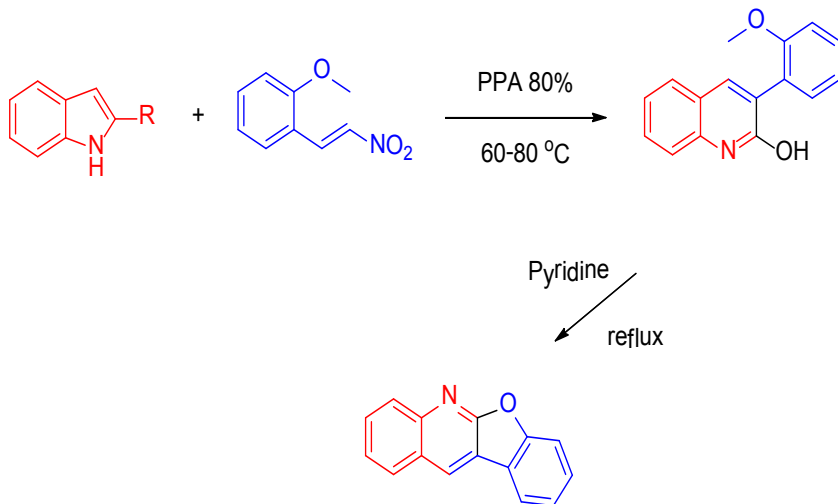
Северо-Кавказский Федеральный Университет,
355009, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-341

E-mail: naarutiunov@ncfu.ru

Синтез аналогов семейства алкалоидов криптолепина, обладающих противомаларийными и цитотоксическими свойствами, является актуальной задачей в синтетической органической и медицинской химии.

В данной работе мы продолжили начатые ранее работы по изучению каскадных реакций в полифосфорной кислоте [1], а именно реакцию 2-замещенных индолов и *o*-метоксизамещенных нитровинилбензолов.



Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-90049 (Аспиранты), а также при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (грант МК-2035.2021.1.3).

Литература

- [1] Aksenov A. V. et al. Metal-free transannulation reaction of indoles with nitrostyrenes: a simple practical synthesis of 3-substituted 2-quinolones. Chemical Communications. – 2013. – Т. 49. – №. 81. – С. 9305-9307.

ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПУРИННУКЛЕОЗИДФОСФОРИЛАЗ ДЛЯ СИНТЕЗА АРАБИНОНУКЛЕОЗИДОВ

И.А. Бычек, И.В. Варижук, М.С. Дреничев

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук,
19991, Россия, Москва, улица Вавилова, д. 32.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-342

E-mail: ira88087642@gmail.com

Арабинонуклеозиды – важная группа модифицированных аналогов нуклеозидов. В настоящее время в клинической практике применяется ряд препаратов арабинонуклеозидов с цитотоксическим (цитарабин, неларабин, клофарабин, флударабин) и противовирусным действием (видарабин).

Аналоги нуклеозидов могут быть получены как химическим, так и ферментативным синтезом. У ферментативного синтеза существует ряд преимуществ: высокая региоселективность и стереоспецифичность, а также, что особенно важно, экологичность. Однако широкое применение ферментативного синтеза затрудняется некоторыми факторами: ограниченной субстратной специфичностью, низкой стабильностью ферментов в жестких условиях и плохой растворимостью в водных средах некоторых субстратов. Данные ограничения возможно нивелировать при использовании ферментов из различных источников, в том числе из термофильных микроорганизмов.

В предлагаемой работе была исследована возможность применения пурииннуклеозидфосфорилaz (ПНФ) из различных источников для синтеза арабинонуклеозидов на примере мезофильных ПНФ (*E.coli* и *Enterobacter cloacae*) и термофильных ПНФ (*Thermus thermophilus* I и II типа).

Полученные данные показывают, что при переходе от рибо- к арабино-производным, активность как мезофильных, так и термофильных ферментов существенно падает (на 1-3 порядка). При этом, важно отметить, что наиболее доступная и распространенная ПНФ *E.coli* не только теряет активность не так выражено, как остальные исследованные нами ПНФ, но и имеет более широкую субстратную специфичность.

Таким образом, ПНФ из мезофильных микроорганизмов позволяют получать арабинонуклеозиды, исходя из широкого спектра субстратов, имеющих достаточную растворимость при умеренных температурах, особенно термолабильных соединений. ПНФ из термофильных микроорганизмов более эффективны в случае плохо растворимых при комнатной температуре, но термически устойчивых субстратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 21-14-00346.

ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫЕ КАРБОЦИАНИНЫ КАК ОСНОВА ДЛЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО ДИЗАЙНА ФЛЮОРЕСЦЕНТНЫХ МЕТОК

И.А. Дорошенко, К.Г. Аминулла, Т.А. Подругина

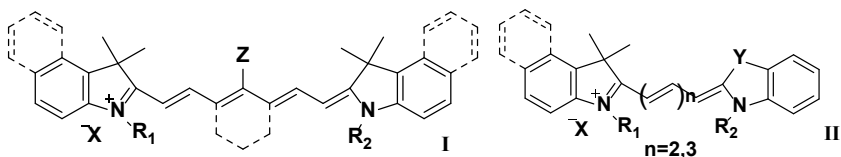
Химический факультет, Московский государственный университет
им. М.В.Ломоносова, 119991, Российская Федерация,
Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-343

E-mail: doroshenkoiran@gmail.com

Для исследований в области медицины и биологии, требующих визуализации процессов, удобным инструментом являются карбоцианины. Возможность разнообразной функционализации красителей расширяет границы их применения. Именно поэтому данные соединения являются перспективными с точки зрения их использования в различных направлениях: в качестве флуоресцентных биомаркеров, флуоресцентных зондов и как основа для создания конъюгатов «drug-delivery» [1–3].

В настоящей работе осуществлен синтез функционально замещенных карбоцианинов, модифицированных по мезо-положению или в линкере при кватернизированном атоме азота, с целью создания основы для конъюгатов. На конформационно закрепленных трикарбоцианинах **I** выявлена зависимость возможности проникновения флуорофора в клетку от его структуры. На полиметиновых красителях **II** показано, что комбинация в молекуле флуорофора алкильных, карбоксиалкильных и алкилсульфонатных заместителей позволяет обеспечить необходимый баланс гидрофильности и липофильности для использования их нековалентных конъюгатов во флуориметрических методах, основанных на агрегации. Кроме того, установлено, что при разработке новых методов биоимиджинга карбоцианины структурных типов **I** и **II**, содержащие азидный или алкинильный фрагмент, могут успешно выступать как основа для клик-процессов при создании флуоресцентно-меченых ковалентных конъюгатов с антибиотиками.



Литература

- [1] S.A. Zakharenkova, E.A. Katkova, I.A. Doroshenko et al., Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2021, 247, 119109
- [2] T.A. Podrugina, A.S. Pavlova, I.A. Doroshenko, V.A. Kuz'min, A.A. Kostyukov, and A.A. Shtil., Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2018, 67, 806-814
- [3] P.J. Choi, T.I.-H. Park, E. Cooper, M. Dragunow, W.A. Denny, and J. Jose, Bioconjugate Chem., 2020, 31, 1724–1739

ГАЛОГЕН-ЗАМЕЩЕННЫЕ ФТАЛОЦИАНИНЫ ЛАНТАНИДОВ: СИНТЕЗ И СОЛЮБИЛИЗАЦИЯ

**Е.А. Горбунова, Д.А. Степанова, А.В. Сыбачин, М.К. Беклемишев,
Т.В. Дубинина**

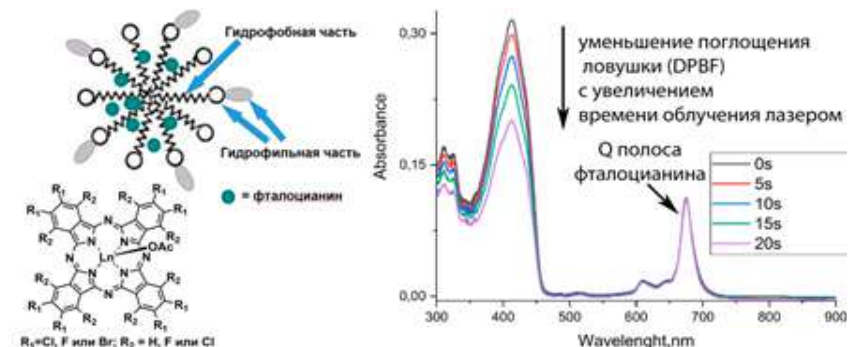
Химический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-344

E-mail: lena.kuzmina94@gmail.com

Галоген-замещенные фталоцианины лантанидов являются перспективными фотосенсибилизаторами. За счёт эффекта тяжёлого атома (галоген и лантанид) они способны эффективно генерировать $O_2^{\cdot -}$. Электроноакцепторные функциональные группы повышают устойчивость комплексов к фотодеградации. Основная проблема – низкая растворимость целевых соединений в воде и ДМСО. Улучшить растворимость можно за счёт включения гидрофобных фталоцианинов в мицеллы – «наноконтейнеры» на основе полилактидов.

Для получения галогензамещенных фталоцианинов использовали два подхода: темплатный синтез из тетра- и дигалоген-замещенных фталонитрилов и синтез на основе лиганда. Кроме стандартной термической активации использовалась активация темплатной сборки микроволновым излучением, что позволило сократить время синтеза до нескольких минут. При активации лазером $\lambda_{\text{раб}} = 620$ нм в растворе комплексов лютеция наблюдается генерация как $O_2^{\cdot -}$ (метод «химической ловушки»), так и супероксид анион-радикала (NBT в присутствии NADH). По сравнению с незамещенными фталоцианинами лютеция, галоген-замещенные аналоги демонстрируют большие значения выходов активных форм кислорода.



Продemonстрирована возможность включения фталоцианиновых комплексов в мицеллы (5 масс. %), при этом такие системы демонстрируют устойчивость к ферментативному гидролизу в течение 24 часов, после чего подвергаются биодеструкции. Средний размер полученных мицелл составил 300-315 нм.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ Аспиранты № 20-33-90157 и 18-53-76006 ЭРА.

ПОЛУЧЕНИЕ 3,5-ДИАРИЛЗАМЕЩЕННЫХ 5-ГИДРОКСИ-1,5-ДИГИДРО-2H-ПИРРОЛ-2-ОНОВ ПУТЁМ ЦИКЛИЗАЦИИ 3-ЦИАНОКЕТОНОВ В ПРИСУТСТВИИ ЩЕЛОЧИ

**Н.А. Аксенов¹, Д.А. Аксенов¹, И.А. Куренков¹, А.В. Аксенов¹,
А.А. Скоморохов¹, Л.А. Притыко¹, М.А. Рубин^{1,2}**

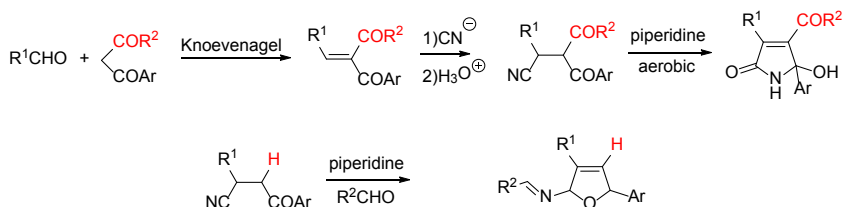
¹Химико-Фармацевтический факультет, Северо-Кавказский федеральный университет, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.

²Department of Chemistry, University of Kansas, KS 66045-7582, USA, 1567 Irving Hill Rd, Lawrence

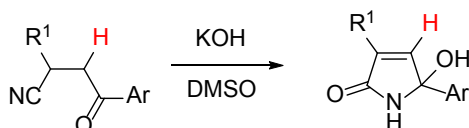
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-345

E-mail: kurenkman@icloud.com

В последние годы возобновился интерес исследователей к 3,5-замещенным 5-гидрокси-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онам, являющимся изомерами гетероциклического ядра тетрамовой кислоты. Соединения, включающие данную структурную единицу, встречаются в природе и демонстрируют широкий спектр биоактивности. Типичные подходы к получению таких соединений включают реакцию пятичленных предшественников лактонов с аммиаком или аминами, восстановительную циклизацию нитроолефинов с 1,3-дикетонами и т. д. Лишь несколько подходов дали хорошие результаты, однако их реализация сопряжена с использованием экзотических и дорогостоящих реактивов.



В связи с этим, мы представляем новый подход к синтезу 3,5-замещенных 5-гидрокси-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онов путём циклизации коммерчески доступных 3-цианокетон в присутствии щелочи.



Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020- 0031)

Литература

- [1] N.A. Aksenov, D.A. Aksenov, I.A. Kurenkov, A.V. Aksenov, A.A. Skomorokhov, L.A. Prityko, M. Rubin, RSC Adv., 2021, 11, 16236.

ФОТОАФИННЫЕ ЗОНДЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АЛЛОСТЕРИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ALOX15

В.О. Конотопов, А.Б. Голованов, И.В. Иванов, А.М. Журавлев

Институт Тонких Химических Технологий им. М.В. Ломоносова, ФГБОУВО МИРЭА –
Российский технологический университет, 119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, 86.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-346

E-mail: alekszhur95@yandex.ru

Липоксигеназы (ALOXs) и их продукты, оксипирины, участвуют в процессах созревания и дифференцировки клеток, а также в патогенезе воспалительных, гиперпролиферативных, неврологических заболеваний и др. Арахидонат-15-липоксигеназа (ALOX15) – представитель ферментов семейства диоксигеназ, содержит негемовое железо в активном центре и катализирует региоселективную стереоспецифическую реакцию перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот до соответствующих гидропероксипроизводных. В последние годы, исследования в области процессов катализа с участием ALOX обнаружили явление аллостерической регуляции активности ALOX15, что требует использование новых подходов для установления структуры и положения центров аллостерической регуляции данной группы ферментов.

На данный момент изучения механизма действия ALOX15 существует гипотеза, которая постулирует об аллостерической регуляции фермента за счет образования переходного димера фермента. При этом один из мономеров является каталитическим центром, а второй мономер выступает в качестве аллостерического центра, с которым может связаться эффектор (активатор или ингибитор), тем самым влияя на ферментативную активность по отношению к субстрату [1, 2]. С целью получения экспериментального подтверждения этого механизма был проведен синтез фотоаффинных лигандов на основе аллостерического эффектора ALOX15 ((E)-1-(7-бензилиден-3-фенил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-2H-индазол-2-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)этан-1-он [3]) и аналога ингибитора RS7 - производного (E)-3-(2-(окт-1-ин-1-ил)фенил)акриловой кислоты, который связывается в активном центре фермента и может быть использован в качестве контроля. Активация полученных зондов интенсивным УФ-излучением приведёт к ковалентной сшивке с расположенными в центре связывания аминокислотными остатками ALOX15. Анализ фрагментов ALOX15 после протеолитического расщепления позволит установить точное положение аллостерического центра в структуре фермента.

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

Литература

- [1] I. Ivanov et al, Proteins. 2011, 80, 703–712
- [2] I. Ivanov et al, Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 3285
- [3] H. Meng et al, J. Med. Chem. 2016, 59, 4202–4209

ПОИСК ВЕЩЕСТВ, СНИЖАЮЩИХ ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ, СРЕДИ ИНГИБИТОРОВ GSK3 β

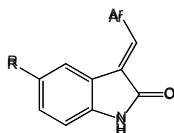
Е.В. Соколова¹, В.Г. Клочков¹, Е.Н. Безсонова², А.М. Ефремов²

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики ФБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

²Кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета, ФГБОУ ВО МГУ, 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-347

E-mail: sokolova210795@gmail.com



Секретируемый родственный белок 1 (sFRP1) и киназа гликоген-синтазы 3 β (GSK3 β) снижают активность пути WNT/ β -catenin, приводя к нарушению оттока водянистой влаги глаза, что способствует повышению внутриглазного давления (ВГД) [1, 2]. Нами изучена активность новых производных 3-арилиден-2-оксинадола, синтезированных в МГУ имени М.В. Ломоносова [3] (см. таблицу).

№ п/п	R	Ar	GSK3 β		% снижения ВГД		Время наступления max эффекта, ч	Выраженность резорбтивного эффекта
			% ингибир. при 10 мкМ	IC ₅₀	опыт. глаз	контроль глаз		
1	H	2-пиридил	95,7	0,0042	27,3	9,1	2,5	+
2	MeOC(O)NH	4-OH-Ph	91,82	0,1554	27,3	6,4	3	+
3	NO ₂		84,61	1,77	0	0	-	
4	BzNH	4-OH-Ph	58,94	4,343	18,2	9,1	2	+
5	H		49,2	5,68	0	0	-	
6	H	4-MeO-Ph	58,36	6,77	6,7	3	0,5	
7	H		39,88	10,03	0	0	-	
8	MeC(O)NH	4-OH-Ph	44,91	34,44	10	0	1	
Препараты сравнения								
	SB-216763		93,23	0,0084				
	Тимолол				28,3	19,9	1	+++

Наибольшей ингибирующей активностью в отношении GSK3 β обладали соединения **1** и **2** (IC₅₀ 0,0042 и 0,1554 мкМ). Производные пиразолов **3, 5, 7** не влияли на ВГД, а производное 2-пиридинкарбальдегида **1** показало выраженный гипотензивный эффект. Почти все производные с 4-гидроксифенильным фрагментом снижали ВГД, но лучший эффект показан для карбамоилпроизводного **8**. 2-Оксинадола **1** и **2** снижают ВГД на 27,3% относительно исходного уровня и перспективны для разработки новых антиглаукомных средств.

Синтетическая часть работы выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-03-00915а.

Литература

- [1] A. Vall, Y. Lecarpentier, J. Vall, Int. J. Mol. Sci, 2021, 22, 3780–3798.
- [2] W. Wang, E.M. Stone, A.F. Clark, et al., A.F. Clark, J. Clin. Invest., 2008, 118(3), 1056–1064.
- [3] N. A. Lozinskaya, D. A. Babkov, E.V. Zaryanova et al., Bioorg. Med. Chem, 2019, 27, 1804–1817.

ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ N-АЦИЛЗАМЕЩЕННЫХ 3-АРИЛ-4-АМИНОИЗОКСАЗОЛОВ

**К.С. Садовников¹, Д.А. Василенко¹, Н.А. Зефилов¹, О.Н. Зефирова^{1,2},
Ю.А. Грачева¹, Е.Р. Милаева^{1,2}, А.С. Бунев³, Е.Б. Аверина^{1,2}**

¹Химический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1-3.

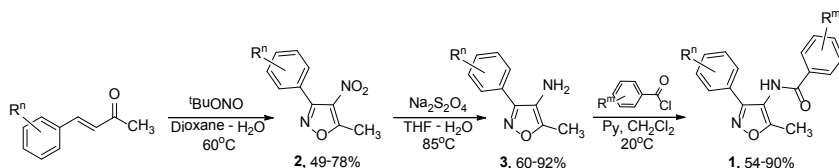
²Институт физиологически активных веществ, Российская академия наук, 142432, Россия, Черноголовка, проспект Северный, 1.

³Центр медицинской химии, Тольяттинский государственный университет, 445020, Россия, Тольятти, Белорусская, 14.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-348

E-mail: 11seconds@mail.ru

Производные изоксазола широко используются для поиска новых эффективных противоопухолевых агентов с улучшенным фармакокинетическим профилем [1]. В рамках данной работы был осуществлен направленный синтез библиотеки замещенных изоксазолов **1**, которые представляли интерес в качестве лигандов колхицинового сайта белка тубулина. Новые производные изоксазола **1** были получены по разработанной нами синтетической схеме, включающей гетероциклизацию арил\гетарилзамещенных α,β -ненасыщенных кетонов под действием трет-бутилнитрита, восстановление нитрогруппы образующихся 4-нитроизоксазолов **2** и последующее ацилирование 4-аминогруппы гетероциклов **3** хлорангидридами ароматических кислот.



$R^n = 3\text{-CH}_3\text{O}, 4\text{-CH}_3\text{O}, 3,4\text{-(CH}_3\text{O)}_2, 3,4,5\text{-(CH}_3\text{O)}_3$;

$R^m = \text{H}, 2\text{-CH}_3, 3\text{-CH}_3, 4\text{-CH}_3, 3,4\text{-(CH}_3\text{)}_2, 4\text{-CH}_3\text{O}, 4\text{-F}, 4\text{-(CH}_2\text{Cl)}, 4\text{-CN}.$

Для всех синтезированных гетероциклов **1** была изучена противоопухолевая активность на различных раковых клеточных линиях (*LNCap*, *A-375*, *A431*, *PC3*, *HCT 116*, *A549* и др.), а также изучено действие на сеть микротрубочек клеток A549. Найдены соединения, проявляющие активность в наномольном диапазоне концентраций.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант 19-13-00084).

Литература

[1] J. Zhu, J. Mo, H. Lin, Y. Chen and H. Sun, *Bioorg. Med. Chem.* 2018, 26, 3065–3075.

КОНЦЕНТРАЦИЯ КОРТИЗОЛА В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ МОДЕЛЬНОГО ОРГАНИЗМА *Danio rerio* ПОСЛЕ СТРЕССОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ И ВВЕДЕНИЯ АНАТГОНИСТОВ ГРЕЛИНА

А.А. Блаженко, П. Хохлов, Э.Р. Бычков, А.С. Девяшин, А.А. Лебедев,
С. Прошин, П.Д. Шабанов

Отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ ИЭМ,
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Павлова 12.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-349

Согласно литературным данным кортизол является биомаркером стресса также у *D. rerio*. Методы. В нашем исследовании было использовано 68 моделей *Danio rerio*, один хищник *Cichlasoma nicaraguensis*. Рыб содержали при нормальной комнатной температуре (22-23 °C) со стандартным временем кормления (два раза в день). Уровень кортизола проверяли тестом ELISA. Хирургическим путем выполнен забор хвостовой мышцы *D. rerio*. После этого был изготовлен материал для ИФА. Результаты и обсуждение. В контрольной группе (интактная рыба) уровень кортизола составил $0,346 \pm 0,035$ нг / мг белка. После воздействия хищником его уровень изменился до $0,720 \pm 0,052$ нг / мг белка. После введения CRF интактной рыбе уровень кортизола составил $0,896 \pm 0,068$ нг / мг белка. После введения [D-Lys3] -GHRP-6 интактной рыбе уровень кортизола составил $0,356 \pm 0,043$. А после введения [D-Lys3] -GHRP-6 и воздействия хищником уровень кортизола изменился до $0,357 \pm 0,029$ нг / мг белка. Уровень кортизола после воздействия CRF составил $0,896 \pm 0,068$ нг / мг белка. Заключение. Воздействие хищника увеличивало уровень кортизола в хвостовой мышце *D. rerio* практически вдвое. Антагонист грелина [D-Lys3] - GHRP-6 существенно не изменял уровень кортизола у интактной рыбы, но снижал уровень кортизола, который был повышен при контакте с хищником.

Литература

- [1] Spencer S.J. и др. Ghrelin's role in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress response: Implications for mood disorders // Biol. Psychiatry. 2015. Т. 78. № 1. С. 19–27.

ПОИСК 2-ОКСИНДОЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ АЛЬФА-ГЛЮКОЗИДАЗЫ

**О.С. Киктева¹, И.А. Пешкурова¹, В.Г. Клочков¹, Е.Н. Безсонова²,
Д.Д. Мелехина², М. Дубар²**

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

²Кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета,
ФГБОУ ВО МГУ, 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-350

E-mail: olusha_kik@icloud.com

Изучено влияние 24 новых производных 2-оксиндола на активность альфа-глюкозидазы [1]. Выявлено 6 соединений, оказывающих большее ингибирующее действие на альфа-глюкозидазу в концентрации 100 мкМ, чем препарат сравнения (Акарбоза); 4 исследуемых производных (К-170(1), К-127, К-165 и К-248) превосходят акарбозу по величине показателя IC_{50} . Показано что производные 3-арилиден-2-оксиндолов при наличии в положении C3 (R^1) карбоциклического радикала с заместителем в *para*-положении и в положении C5 амидной группировки возрастает ингибирующая альфа-глюкозидазу активность веществ. Выявлено соединение К-170 ($IC_{50} = 6,78$ мкМ), превосходящее по активности соединения сравнения ($IC_{50} 436,70$ мкМ).

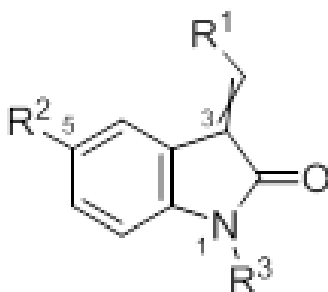


Рис. 1. Структурная формула изученных веществ.

Соединение К-170(1) оказывает достоверный антигипергликемический эффект (п/о, 5 мг/кг) в тестах толерантности к дисахаридам (мальтозе, сахарозе); влияния на уровень постпрандиальной гипергликемии в тесте толерантности к глюкозе выявлено не было, что подтверждает выявленный механизм действия изучаемого соединения.

Литература

1. Лозинская Н.А., Зарянова Е.В., Бабков Д.А., Клочков В.Г., Спасов А.А., Ефремов А.М., Безсонова Е.М. Ц.М.Д. Патент №2734495 Способ лечения сахарного диабета. 2020.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТИЦИТОКИНОВОЙ АКТИВНОСТИ И PPAR-AКТИВИРУЮЩИХ СВОЙСТВ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ХАЛКОНА

А.В. Рахманина, М.В. Черников, Д.И. Поздняков, Е.А. Олохова

Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ 357532,
Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-351

E-mail: Anastas.bun@yandex.ru

Цитокиновый шторм – это общий термин, охватывающий несколько нарушений иммунной дисрегуляции, характеризующихся конституциональными симптомами, системным воспалением, которые могут привести к полиорганной недостаточности при неадекватном лечении [1]. В этой связи разработка новых методов терапии данного патологического состояния представляет собой актуальное направление современной медицинской химии и фармакологии. Проведенное исследование было посвящено изучению антицитокиновой активности шести новых аналогов халкона (общая формула представлена на рисунке 1) в условиях экспериментального «цитокинового шторма» у крыс [2].

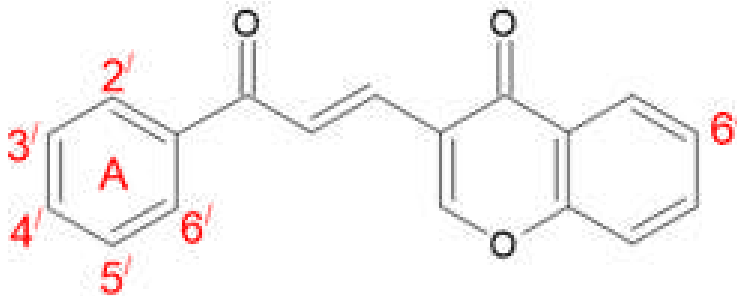


Рис. 1. Общая структурная формула исследуемых веществ.

В ходе исследования было установлено, что введение всех исследуемых соединений уменьшало проявления гиперцитокинемии, выражающиеся в снижении концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, и ФНО- α при повышении содержания ИЛ-10 в сыворотке крови. При этом, антицитокиновая активность изучаемых веществ прямо коррелировала с повышением активности PPAR α ($r=0.95419$).

Литература

1. Fajgenbaum DC, June CH. N Engl J Med. 2020; 383 (23), 2255-2273.
2. Zhang H, Sha J, Feng X, Hu X, Chen Y, Li B, Fan H. Int Immunopharmacol. 2019; 74, 105717.

ОЦЕНКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КУРКУМИН-СОДЕРЖАЩИХ НАНОВОЛОКОН НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОТНОШЕНИИ МИКРООРГАНИЗМОВ ГРУППЫ ESKAPE

**Е.В. Рогачева¹, Е.Ф. Шилинг², Е.В. Мисник², П.П. Снетков²,
Л.А. Краева¹, М.В. Успенская²**

¹ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия.

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-352

E-mail: elizvla@yandex.ru

Куркумин проявляет синергизм действия с противомикробными препаратами, эффективен в отношении устойчивых штаммов (в том числе ESKAPE) и биопленок, но обладает низкой биодоступностью [1]. Гиалуроновая кислота (ГК) повышает биодоступность куркумина, обеспечивает его контролируемое высвобождение, активно поглощается тканями [1]. Особую опасность для здоровья человека представляет группа полирезистентных микроорганизмов ESKAPE [2]. В России 42 % внутрибольничных заболеваний приходится на долю хирургических отделений и стационаров. При хирургической патологии нановолокна с внедрёнными фармакологическими агентами могут использоваться как альтернатива антибактериальной терапии.

Были изучены антибактериальные свойства нановолокон на основе ГК с добавлением куркумина против полирезистентных бактерий группы ESKAPE (от амбулаторных и стационарных пациентов) с помощью фенотипических тестов (определение чувствительности диско-диффузионным методом и определение минимальной ингибирующей концентрации МИК). Образцы нановолокон получены методом электроспиннинга из 1,9 мас. % растворов ГК в бинарной системе H₂O:ДМСО (соотношение ГК и куркумина по массе 1:0, 5:1, 15:1 и 25:1). Нановолокна проявили антибактериальную активность в отношении Gr- и Gr+ бактерий ESKAPE, преимущественно подавив рост 4 из 6 видов, с МИК ГК: от 0,5 мг/мл до 19 мг/мл для разных видов микроорганизмов и соотношений активных веществ.

Нановолокна на основе ГК и куркумина могут быть предложены в качестве кандидатов антибактериальных средств для наружного применения при бактериальных заболеваниях, нарушении целостности покровов или внутреннего применения при глубоких повреждениях.

Литература

- [1] Снетков П.П., Ситникова В.Е., Успенская М.В., Морозкина С.Н., Олехнович Р.О. Получение волокон на основе гиалуроновой кислоты и куркумина методом электроформования // Известия Академии наук. Серия Химическая. 2020, №3, С.596-600.
- [2] D. Chuprun, E. Rogacheva, L. Kraeva, O. Levin, O. Manicheva, M. Dogonadze, T. Vinogradova, O. Bakulina, M. Krasavin. Pyrimidines inspired by an antimycobacterial screening hit: synthesis and biological activity against the escape panel of pathogens. Antibiotics. 2020, Vol. 9, №10, p. 666.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МЕДИ(II) С ПИРОСЛИЗЕВОЙ КИСЛОТОЙ

К.А. Кошенкова¹, И.А. Луценко², М.А. Кискин², О.Б. Беккер³, И.Л. Еременко²

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

²Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, г. Москва

³Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, г. Москва

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-353

E-mail: ksenia-18.11.99@mail.ru

Проблема туберкулеза остается второй после ВИЧ среди инфекционных заболеваний. Все пути создания эффективных средств борьбы с *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ, палочка Коха) имеют недостатки из-за его фенотипической гетерогенности, повышенной адаптивной способности, а также наличием системы генов природной лекарственной устойчивости, что обеспечивает патогену аномально высокую выживаемость в неблагоприятных условиях. Одной из попыток решения данной проблемы является использование координационных молекул с новым механизмом действия. В качестве комплексообразователя нами выбрана медь, поскольку в живых системах выполняет целый ряд важных функций, например, является компонентом дыхательной цепи, участвует в каскаде ферментативных реакций. Основной органической молекулой выступила 2-фуранкарбоновая кислота, а также для усиления биологической активности использовались N-донорные лиганды (пиридин (py), 2,2'- и 4,4' бипиридин (bpy), 1,10-фенантролин (phen), 4-фенилпиридин (phpy), 3-аминопиридин (NH₂py)). Цель данного исследования заключалась в разработке способов получения комплексов Cu(II) и определение биологической активности *in vitro* в отношении штаммов микобактерий - непатогенного *Mycobacterium Smegmatis*, патогенного МБТ H37Rv и SCO3 (клетки рака яичника). Был получен ряд моно- и биядерных комплексов состава [Cu₂(Fur)₄(L)_x] (L = H₂O (**1**), CH₃CN (**2**); x = 1, 2); [Cu(Fur)₂L(H₂O)] и [Cu₂(Fur)₄L₂] (L = py (**3**), bpy (**4**), phen (**5**), phpy (**6**), NH₂-py (**7**)). При проведении испытаний на биологическую активность *in vitro* в отношении непатогенного штамма *M. Smegmatis* комплекс **5** с phen [Cu(fur)₂(1,10-phen)] показал высокую биоактивность (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) составила 2 мкг/диск), что в несколько раз превышает активность рифампицина (10 мкг/диск) и изониазида (100 мкг/диск) – препараты первого ряда лечения туберкулеза. Кроме того, для комплексов **2** [Cu₂(Fur)₄(CH₃CN)₂] и **5** [Cu(fur)₂phen] была измерена противоопухолевая активность на клетках рака яичников. Результаты экспериментов показали, что IC₅₀ для **2** составила >100 μмоль, тогда как для **5** – 3.3 μмоль, что в два раза эффективнее чем цисплатин (6.2 μмоль). Таким образом, полученный комплекс **2** является кандидатом для расширенных биологических испытаний.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (20-13-00061).

КОМПЛЕКСЫ ЛАНТАНА, СОДЕРЖАЩИЕ ФРАГМЕНТ ПРОСТРАНСТВЕННО-ЗАТРУДНЁННОГО ФЕНОЛА, КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЦИТОПРОТЕКТОРЫ

А.Б. Трусова¹, Е.А. Никитин², Е.В. Латипов^{2,3}

¹Факультет наук о материалах, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119234, Россия, г. Москва, ул. Колмогорова, 1, с. 7-3.

²Химический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, 1, с. 3.

³ОРИМНС, Институт нанотехнологий и микроэлектроники РАН, 119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, 32А

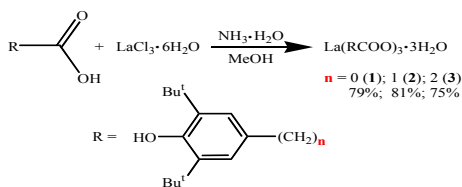
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-354

E-mail: alla.trusova.fnm@gmail.com

Окислительный стресс принимает участие в развитии тяжёлых заболеваний, включая онкологию. 2,6-Диалкилфенолы, миметики альфа-токоферола, обладают доказанным антиоксидантным и цитопротекторным действием [1].

Соединения РЗЭ проявляют значительную биологическую активность [2]. Препараты лантана («Эплан») обладают противовоспалительным и бактерицидным действием.

Целью данной работы является синтез комплексных соединений лантана, содержащих фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, как перспективных гибридных цитопротекторов. Карбоксилаты La (**1-3**) охарактеризованы методами ЯМР-, ИК-спектроскопии, термогравиметрии и элементного анализа.



Эффективность соединений в роли антиоксидантов оценена в ходе ДФПГ- и CUPRAC-теста. Они являются умеренными ингибиторами окисления ненасыщенных 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] E. Nikitin, D. Shpakovsky, A. Pryakhin, T. Antonenko, V. Tyurin, A. Kazak, A. Ulyanov, V. Tafeenko, L. Aslanov, L. Dubova, E. Lysova, E. Shevtsova and E. Milaeva, *Pharmacy & Pharmacology International Journal*. 2020, 8, 122-134.
- [2] T. Antonenko, D. Shpakovsky, Yu. Gracheva, T. Balashova, A. Pushkarev, M. Bochkarev and E. Milaeva, *Inorganica Chimica Acta*. 2017, 455, 276-282.

СОЕДИНЕНИЯ RU(II/III) С АНТИОКСИДАНТНЫМИ ЛИГАНДАМИ ФЕНОЛЬНОГО ТИПА

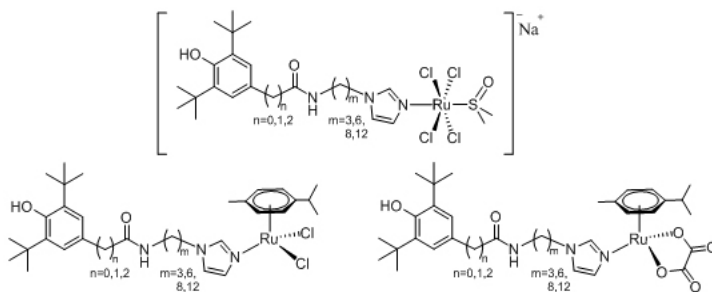
А.А. Антоненц, Е.В. Спицына, И.И. Суров, И.А. Шутков, Е.Р. Милаева, А.А. Назаров

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

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-355 E-mail: antonets.anastasia.a@gmail.com

Один из возможных механизмов действия соединений рутения основан на индуцировании образования активных метаболитов кислорода в опухолевых клетках, что способствует возникновению состояния окислительного стресса и гибели раковой клетки. Однако неселективное действие рутениевых соединений может привести к повреждению и гибели здоровых клеток в результате запуска окислительного стресса. Идея представленной работы основана на получении гибридных соединений, содержащих рутениевый центр и антиоксидантный фенольный фрагмент, проявляющий способность селективно защищать здоровые клетки от запуска окислительного стресса.

Были получены координационные соединения Ru(III) типа NAMI и металлорганические соединения Ru(II) типа RARTA, содержащие антиоксидантный фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, связанный с рутениевым центром линкерами различной длины.



Полученные соединения полностью охарактеризованы с использованием методов ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Исследование антиоксидантной активности с использованием тестов DPPH и CUPRAC показало, что соединения являются перспективными антиоксидантами. Скрининг на антипролиферативную активность с применением МТТ теста на ряде клеточных линий позволил выявить зависимости между структурными особенностями соединений и их активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ №19-13-00084

SYNTHESIS OF 3-HYDROXY-2-OXINDOLE DERIVATIVES WITH POTENTIAL ANTIGLAUCOMIC ACTIVITY

A.M. Efremov¹, R.O. Ereemeev¹, V.N. Ivanov¹, E.V. Sokolova², V.G. Klochkov²

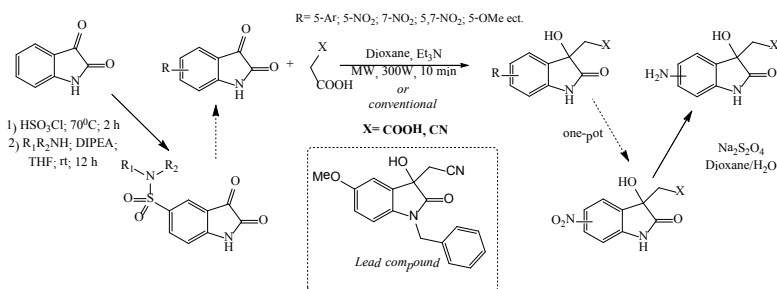
¹Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
119234, Russia, Moscow, Leniskie Gory St., 1.

²Research Institute of Pharmacology, Volgograd State Medical University,
400001, Russia, Volgograd, KIM St. 20

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-356

E-mail: sash-ka.e@yandex.ru

Novel 3-hydroxy-2-oxindole derivatives were synthesized using the microwave-assisted (MW) decarboxylative condensation of substituted isatins with malonic and cyanoacetic acids. Starting compounds were synthesized previously in our laboratory [1]. New 5-arylisatin compounds were obtained using Suzuki reaction, catalyzed by Pd(dppf)Cl₂ [2]. A number of 5-sulfonamide compounds was obtained. Various 3-hydroxy-2-oxindoles were synthesized using MW activation for 5-10 min with high yields (up to 98%). One-pot approach to synthesis of amine-substituted 3-hydroxy-2-oxindoles was developed. The inhibitory activity of synthesized compounds against quinone reductase 2 (NQO2 is possible molecular target for intraocular pressure (IOP) reduction) was studied in vitro. The influence of novel compounds on IOP was studied in vivo on normotensive rabbits. The lead compound was found to reduce the IOP by 5,6 mmHg and inhibit NQO2 (IC₅₀ = 77,4±27,3 μM).



This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Project 20-03-00915\20) and by the Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises, "UMNIK" program (15556Г\2020 date 05.07.2020).

References

- [1] Zaryanova E.V., Lozinskaya N.A., Beznos O.V., Volkova M.S., Chesnokova N.B., Zefirov N.S. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2017, Vol. 27, P. 3787–3793
- [2] Agamennone M., Belov D.S., Laghezza A., Ivanov V.N., Novoselov A.M., Andreev I.A., Ratmanova N.K., Altieri A., Tortorella P., Kurkin A.V. ChemMedChem 2016, Vol. 11, P. 1892 – 1898

ВОЗМОЖНОСТЬ ОПТИМИЗАЦИИ ВНУТРИАПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ЗА СЧЕТ ПРИМЕНЕНИЯ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ

**О.А. Гречишкина¹, Р.А. Сурин¹, И.О. Гречишкин¹, Н.В. Словеснова^{1,2,3},
А.Ю. Петров¹**

¹Кафедра фармации и химии, Уральский государственный медицинский университет, 620028, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Репина, 3.

²Кафедра органической и биомолекулярной химии, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Мира, 19.

³Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, 620137, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, дом 22/20.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-357

E-mail: 67kuzya@bk.ru

Использование коммерчески доступных капсульных машин без раскрытия капсул может привести к сокращению скорости фасовки порошков и повысить привлекательность данной формы для потребителя.

Для моделирования процесса заполнения капсул использовали вспомогательное вещество лактозу для прямого прессования и для грануляции (марок 60 и 200 меш соответственно), выбранных как эталон порошков разной степени измельчения. Проводили определение насыпной плотности без уплотнения и после уплотнения согласно общепринятой методики [1]. Также рассматривали плотности четырех прописей порошков Антригриппин. После сравнения насыпной плотности марок модельных порошков 60 и 200 меш, очевидна схожесть показателей лактозы и порошков антигриппина. Далее производили фасовку порошков с использованием коммерчески доступной модели полуавтоматической капсульной машины №0, 00 (OLOEY, Китай). Максимальное наполнение при уплотнении превышало расчетные значения и не зависело от исполнителя. При использовании входящего в комплект уплотнителя достигается подпрессовывание порошка в капсуле.

Продолжительность наполнения капсул с уплотнением составило 5-8 минут. Время на укомплектовку пластины для крышечек и закрытия капсул – 3-6 минут. Количество брака составило от 3 до 6%

Литература

[1] Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. 2018. Т2. 3262 с.

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ КОМПЛЕКСЫ ОЛОВА (IV) С ЛИГАНДАМИ – МИМЕТИКАМИ ВИТАМИНА Е

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

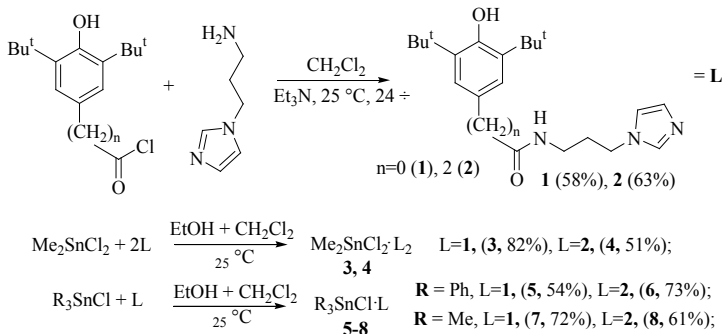
Химический факультет, Московский государственный университет
им. М.В.Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, с. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-358

E-mail: kamironova2012@yandex.ru

Лекарственная резистентность опухолевой ткани является серьёзным препятствием при лечении онкозаболеваний. В этой связи, поиск новых противораковых препаратов является важной задачей.

Оловоорганические соединения проявляют широкий спектр физиологической активности [1]. Введение в их структуру фрагментов с доказанными цитопротекторными свойствами позволит снизить токсичность соединений для здоровых клеток. 2,6-Диалкилфенолы являются миметиками витамина Е и эффективными антиоксидантами. Целью данной работы является синтез оловоорганических комплексов, содержащих фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Соединения **1-8** охарактеризованы методами ЯМР-, ИК-спектроскопии, MALDI-TOF, рентгеноструктурным и элементным анализом.



Антиоксидантные свойства соединений оценены в ДФПГ- и CUPRAC-тестах, цитотоксичность исследована в МТТ-тесте и на опухолевой ткани, полученной от пациентов. Выявлено соединение-хит **5**, проявляющее IC_{50} в наномолярном диапазоне концентраций. Полученные результаты позволяют предложить исследуемую серию для дальнейших испытаний в качестве перспективных противоопухолевых агентов.

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

Литература

- [1] E. Milaeva, D. Shpakovsky, Yu. Gracheva, A. Antonenko, T. Ksenofontova, E. Nikitin, D. Berseneva, Pure and Applied Chemistry. 2020, 92, 1201-1216.

ПОЛУЧЕНИЕ БРОМЕЛАИНА МЕТОДОМ БАКТЕРИАЛЬНОГО СИНТЕЗА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПРОМЫШЛЕННОГО ПОЛУЧЕНИЯ АКТИВНОЙ СУБСТАНЦИИ ФЕРМЕНТА

Д.А. Ипатова, В.В. Сепп

МБФ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России,
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-259

E-mail: ipatova.daria@yandex.ru

Бромелаин — один из наиболее востребованных растительных ферментов, нашедших широкое применение в медицине и представляющий собой комплекс цистеиновых эндопротеаз [2]. Бромелаин обладает выраженным антитромботическим, противовоспалительным, анальгезирующим, иммуномодулирующим и противоотечным эффектом [3]. Рынок лекарственных препаратов бромелаина растет, и проблема оптимизации производства активной субстанции фермента становится особенно актуальной [1]. Так как бромелаин является смесью эндопротеаз, сильно различающихся по своим физико-химическим свойствам, процесс его выделения и последующей очистки существенно затрудняется. Сейчас наблюдается всплеск интереса к разработке способов оптимизации промышленного получения активной субстанции бромелаина [2].

В нашей работе мы провели анализ литературных данных о современных методах выделения бромелаина, а также о возможностях получения рекомбинантного бромелаина. В настоящее время биотехнологический способ получения бромелаина не применяется в промышленности, однако может стать перспективным альтернативным способом выделения фермента. Нами были проанализированы все расшифрованные генетические последовательности, кодирующие биосинтез бромелаина в растении *Ananas comosus* и была предложена общая схема получения бромелаина методом бактериального синтеза. Использование рекомбинантного бромелаина может способствовать значительному удешевлению производства, а также облегчению подходов к стандартизации и выделению продукта. Однако отсутствие информации о пространственной структуре бромелаиновых протеаз, возможность загрязнения фермента бактериальными метаболитами и, предположительно, необходимость включения в плазмидный вектор гена, кодирующего ингибитор бромелаина, могут стать существенными ограничениями.

Литература

- [1] De Lencastre Novaes, L. C., de Carvalho Santos Ebinuma, V., Mazzola, P. G., and Júnior A. P., *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 2013, 60(5), 527–535.
- [2] Luniak, N., Meiser, P., Burkart, S., and Müller R., *Biotechnology Progress*. 2016, 33(1), 54–65
- [3] Zehra Abdul Muhammad and Tashfeen Ahmad, *J Pak Med Assoc* 2017, 67(1):121-125.

АНАЛИЗ ХАРАКТЕРИСТИК КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ ТНР-1 В МОДЕЛИ БАКТЕРИАЛЬНОГО И ВИРУСНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Е.К. Кокинос¹, А.В. Галочкина², А.А. Штро², М.С. Духинова¹

¹Международный научный центр SCAMT
(Solution Chemistry of Advanced Materials and Technologies), университет ИТМО,
191024, Россия, Санкт-Петербург, ул. Ломоносова 9.

²Лаборатория химиотерапии вирусных инфекций, НИИ гриппа им. Смородинцева,
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-360

E-mail: kokinos@scamt-itmo.ru

Клеточная линия острого миелоидного лейкоза ТНР-1 широко используется в различных моделях воспаления для изучения поведения моноцитов и макрофагов. Но в настоящее время особенности поведения данной клеточной линии при бактериальной и вирусной инфекции детально не изучены. В данной работе мы оценили провоспалительный профиль и провели анализ клеточных реакций линии ТНР-1, инфицированной вирусом гриппа H1N1 (штамм A/Puerto Rico/8/34) или активированной бактериальными липополисахаридами (LPS). Клетки ТНР-1 инкубировали с вирусом гриппа (MOI=0,1) или LPS в течение 24 ч.

Профиль экспрессии провоспалительных и метаболических генов оценивали с помощью метода ПЦР в реальном времени. В первую очередь мы определили наиболее стабильные гены домашнего хозяйства: HSP90, RPS18 и HPRT1 для бактериальной инфекции и HPRT1, RPS18 и PPIA для вирусной инфекции. Уровни мРНК GAPDH и GAPDH, HSP90 варьировались в контроле и в экспериментальных образцах при бактериальной и вирусной активации соответственно, и в перспективе могут быть использованы как новые мишени для диагностики и иммуномодуляции.

Бактериально- и вирус-опосредованная активация ТНР-1 также приводила к агрегации клеток и повышению уровня мРНК провоспалительных маркеров, таких как IL6, IL1B, CCL2, CXCL10, CD80. Таким образом, клетки ТНР-1 воспроизводят функциональные особенности моноцитов/макрофагов, включая продукцию цитокинов и антиген презентацию в провоспалительных условиях, и могут быть успешно использованы для оценки иммуногенной и метаболической активности в исследовательских целях и для скрининга лекарственных препаратов.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ НИТРОПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА

**К.В. Ламанова¹, И.О. Гречишкин¹, Н.В. Словеснова^{1,2,3}, Е.Б. Сысуев¹,
А.Ю. Петров¹**

¹Кафедра фармации и химии, Уральский государственный медицинский университет,
620028, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Репина, 3.

²Органической и биомолекулярной химии,
Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
620002, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Мира, 19.

³Лаборатория координационных соединений, Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук,
62013, Российская Федерация, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, дом 22/20.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-361 E-mail: lamanovaksenia92@gmail.com

Одной из проблем стандартизации лекарственных субстанций и готовых форм является необходимость наличия доступного стандарта. Высокая стоимость стандартов USP и EP заставляет задуматься о разработке стандартов на территории РФ [1].

Рассмотрены свойства двух нитропроизводных фурана: нитрофурана и фуразолидона. Данные вещества представлены в виде образцов EP и USP соответственно.

В качестве технологии получения использовали очистку некондиционной субстанции методами перекристаллизации в двух разных растворителях: диметилформамид и изопропиловый спирт. Полученные образцы были охарактеризованы методами ядерно-магнитного резонанса, инфракрасной спектроскопии, элементного анализа. Также для обнаружения возможных примесей использовали метод дериватографии и высокоэффективную жидкостную хроматографию. Дополнительно определили рКа данных веществ.

Элементный анализ	Отклонения от расчетных значений, %			
	C	H	N	O
Нитрофуран				
Перекристаллизация ИПС	-0,470	0,068	0,015	0,388
Перекристаллизация ДМФА	5,205	0,135	-8,875	3,535
Фуразолидон				
Перекристаллизация ИПС	-0,155	0,09	-0,205	0,270

В результате исследований выявлено преимущество использования изопропилового спирта в качестве растворителя для перекристаллизации.

Литература

[1] Петров, А., Сысуев, Е., & Новикова, Н. Роль технического регулирования и стандартизации в эпоху цифровой экономики. — Екатеринбург, 2020, 21-32.

ПЕРФТОРУГЛЕРОДНАЯ ЭМУЛЬСИЯ С ФТОРХЛОРИНОМ: ПОЛУЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

М.Т. Нгуен¹, А.А. Маркова², Е.В. Беляева², Н.Д. Чкаников², И.А. Селиванова¹

¹Кафедра химии, Сеченовский университет,
119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

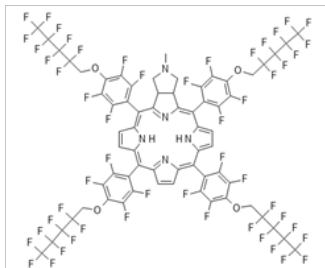
²Лаборатория физиологически активных фторорганических соединений,
Институт элементоорганических соединений РАН,
119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, д.28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-362

E-mail: tuantonyx@yahoo.com

Одним из методов улучшения эффективности фотодинамической терапии рака является применение перфторуглеродных эмульсий (ПЭ) [1]. Использование перфторуглеродов (ПФУ) и фторированного фотосенсибилизатора (ФС) создает оптимальные условия для генерации активных форм кислорода и повышает чувствительность опухолей к их воздействию [2].

Целью исследования явилась разработка и контроль качества ПЭ с ФС – фторхлорином (F-хлорином).



Для достижения стабильности и наноразмерности ПЭ оптимизирована технология ее изготовления. Качество изготовленной лекарственной формы зависит от спектральных характеристик и количественного содержания ФС. F-хлорин имеет в ПФУ выраженный максимум в «красной» области при длине волны 651 нм. При наложении спектров поглощения F-хлорина в ПФУ и в лекарственной форме была обнаружена изобестическая точка при длине волны 508 нм. Значения оптической плотности в этой точке имеют линейную зависимость от концентрации с коэффициентом корреляции $r > 0.99$, что позволяет использовать данную длину волны для количественного определения ФС в ПЭ.

Таким образом, была получена ПЭ с F-хлорином и разработана аналитическая методика контроля ее качества, обладающая линейностью и специфичностью.

Литература

- [1] A. Markova et al., IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng. 2020, 848, 012054.
[2] R. Day et al., Chem. Commun. 2017, 53, 13043-13046.

ANTIAPOPTOTIC EFFECT OF PHENYLACETIC ACID AMIDE DERIVATIVES. EVALUATION OF THE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP

A.A. Ladyka, A.V. Sosnovskaya, M.V. Chernikov, D.I. Pozdnyakov

Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute-branch of Volgograd state medical university, 357532, Russia, Stavropol Territory, Pyatigorsk, Kalinina ave., 11.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-363

E-mail: a.a.ladyka@yandex.ru

To date, it has been established that the activation of apoptosis underlies a large range of pathological processes, including ischemic events. At the same time, the apoptotic cascade is a promising pharmacotherapeutic target [1]. The antiapoptotic properties of phenylacetic acid amide derivatives (6 compounds, the general formula is shown in Figure 1) were evaluated on a model of focal cerebral ischemia reproduced by the method of Tamura, 1981 [2], by evaluating the changes in the concentration of active isoforms of caspase-3 and endonuclease G in the brain supernatant.

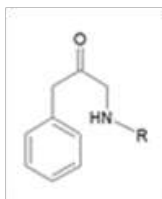


Fig. 1. The general formula of the studied compounds

The relationship between the severity of the pharmacological effect and the structure of the compound was studied by determining the correlation dependencies of the activity and quantum chemical parameters. The dependence of the effect on the minimum docking energy was also evaluated (Molegro 6.0 Virtual Docker software). During the study, it was found that the administration of the studied compounds at a dose of 25 mg / kg (orally), contributed to a decrease in the concentration of caspase-3 and endonuclease g in the brain supernatant in relation to animals that did not receive pharmacological support. At the same time, the caspase-inhibitory effect of the studied compounds was most correlated with the ionization potential ($r = 0.97384$), the HUMO energy ($r = 0.95588$), and the minimum docking energy ($r = 0.84311$). The suppression of endonuclease G activity observed in the application of the studied substances directly correlated with the dipole moment ($r = 0.9232$) and the minimum docking energy ($r = 0.88947$).

References

- [1] D. Radak, N. Katsiki, I. Rezanovich, A. Jovanovich, E. Sudar-Milovanovich, S. Zafirovich, S. A. Musad, E. R. Isenovich, *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(2), 115-122
- [2] A. Tamura, D. I. Graham, J. McCulloch, G. M. Teasdale, *J Cereb Blood Flow Metab*, 1981, 1(1), 53-60.

ANTIPLATELET ACTIVITY OF 2-OXINDOLE DERIVATIVES EXHIBITING GSK-3B INHIBITORY ACTIVITY

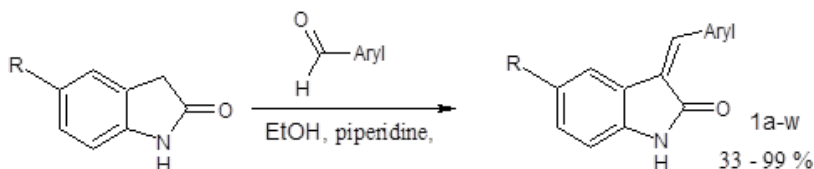
E. Othman

Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University,
Ministry of Health of Russia, 400001, Russia, Volgograd, st. KIM, 20.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-364

E-mail: elias.othman89@gmail.com

It is estimated that by 2030, 23.6 million people will die from cardiovascular disease per year. The key link in the development of these pathologies are disorders in the vascular-platelet hemostasis system. Previous studies have shown that new 2-oxindole derivatives have inhibitory activity against the GSK-3b enzyme. With the participation of this enzyme, there is a negative regulation of glycogenesis and the processes of activation and aggregation of platelets. It has been shown that heterocyclic nitrogen-containing compounds exhibit a wide range of pharmacological activity, including antiplatelet activity.



This study allows us to conclude that a new class of 2-oxindole derivatives is promising for the search for new inhibitors of platelet aggregation. Among the studied compounds, molecules were identified - K-165, K-167, K-215 and K-248, which exceeded the reference drug acetylsalicylic acid in terms of the level of antiplatelet activity (IC₅₀) by 6, 10, 9 and 4.5 times, respectively. Also, molecules have been found that are highly active against the collagen-induced platelet aggregation process. Compounds under the code KL-4 and KL-9 showed the greatest activity in relation to the inhibition of these processes with an IC₅₀ value of 7.4 and 6.4 μM, respectively. Under the action of collagen in high concentrations on platelets, platelet activation processes occur, mediated by interaction with glycoprotein VI receptors. In the signaling pathway from this receptor, the leading role is played by the enzyme GSK-3b, which positively regulates the processes of thrombus stabilization.

References

- [1] E.V. Zaryanova, N. A. Lozinskaya, O. V. Beznos, M.S. Volkova, N.B. Chesnokova, N.S. Zefirov, *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, 2017, 22, 3787–3793.
- [2] Vilahur G., Gutiérrez M., Arzanauskaitė M. etc. *Vascul. Pharmacol.* 2018. P. 22-25.
- [3] Ishmetova R.I., Babkov D.A., Kucheryavenko A.F. and other *Bulletin of the Academy of Sciences. Chemical series.* 2020. No. 4. S. 768-773.
- [4] Kucheryavenko A.F., Salaznikova O.A., Sirotenko V.S. and other *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2015. No. 8. S. 9-13.

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

СИНТЕЗ 3-[CL(F)АДАМАНТАН-1-ИЛ]МЕТИЛ ИЗОЦИАНАТОВ

В.С. Дьяченко^{1,2}, Д.В. Данилов¹, В.В. Бурмистров^{1,2}, Г.М. Бутов^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» ВолгГТУ, 400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина 28.

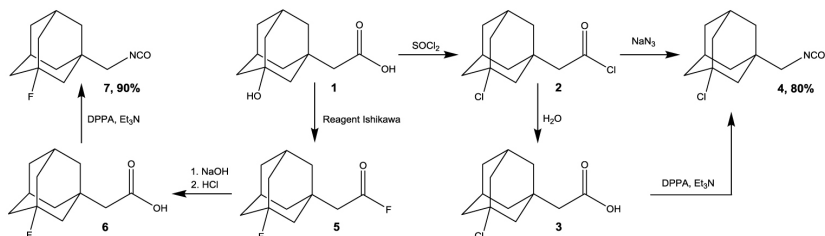
²ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ, 404121, Россия, Волгоградская обл., г. Волжский, ул. Энгельса 42а.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-366

E-mail: v.s.dyachenko@mail.ru

Структурная модификация адамантовой части молекулы является перспективным направлением для устранения существующих недостатков ингибиторов sEH [1,2].

Нами предложен метод получения (3-хлорадамантан-1-ил)метилизотиоцианата **4**, с выходом 80%, путем обработки 3-гидроксиадамантилуксусной кислоты **1** хлористым тионилем, с получением промежуточного хлорангидрида 3-хлорадамантилуксусной кислоты **2**, который затем подвергли гидролизу до 3-хлорадамантилуксусной кислоты **3**, и ее последующей обработкой дифенилфосфорил азидом (DPPA) в присутствии триэтиламина. Данный изоцианат **4** был также получен *one pot* по реакции Курциуса из хлорангидрида **2** в гетерофазной реакции с азидом натрия в толуоле, с выходом 72%.



Для введения атома фтора в узловое положение был выбран реагент Ишикавы (Ishikawa reagent), который ранее не использовался для фторирования адамантанов. Нами впервые осуществлен *one pot* синтез (3-фторадамантан-1-ил)уксусной кислоты **6** из (3-гидроксиадамантан-1-ил)уксусной кислоты **1** действием реагента Ишикавы, через стадию образования промежуточного (3-фторадамантан-1-ил)ацетил фторида **5**, его последующей обработкой водным раствором NaOH, с выходом кислоты 52%. (3-Фторадамантан-1-ил)метилизотиоцианат **7** был получен действием на кислоту **6** дифенилфосфорил азида (DPPA) в присутствии триэтиламина, с выходом 90%.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 21-73-20123).

Литература

- [1] V. Burmistrov, C. Morisseau, T.R. Harris, G. Butov, B.D. Hammock, Bioorg. Chem., 2018, 76, 510
- [2] V. Burmistrov, C. Morisseau, D. Pitushkin, D. Karlov, R.R. Fayzullin, G.M. Butov, B.D. Hammock, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2018, 28, 2302

PERSPECTIVE TDP1 INHIBITORS BASED ON ADAMANTANE, MONOTERPENE AND HETEROCYCLIC MOIETIES

**A. Munkuev¹, A. Zakharenko², E. Suslov¹, A. Chepanova², K. Volcho¹,
N. Salakhutdinov¹ and O. Lavrik²**

¹N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 630090, Russia, Novosibirsk, Lavrentiev Avenue, 9.

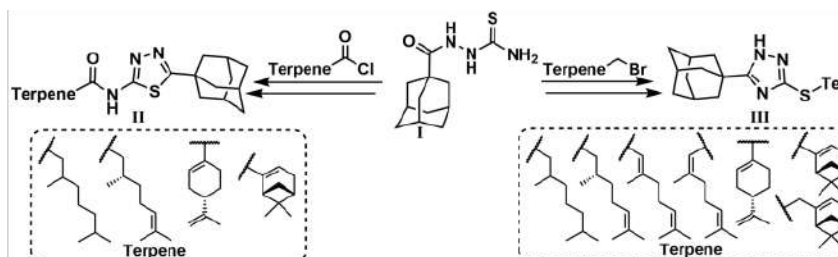
²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 630090, Russia, Novosibirsk, Lavrentiev Avenue, 9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-367

E-mail: amunkuev@nioch.nsc.ru

Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (Tdp1) is a DNA repair enzyme that is responsible for drug resistance of at least some cancer types. It is believed that inhibition of this enzyme could increase efficacy of frontline antitumor drugs topotecan and irinotecan [1]. Therefore, developing effective Tdp1 inhibitors is of great interest in modern medicinal chemistry.

We synthesized compound **I** that has been transformed into the corresponding 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives under alkaline and acidic conditions respectively, followed by the modification of heterocyclic compounds with monoterpenoid residues having acyclic, monocyclic or bicyclic structures [2].



The compounds were tested for their Tdp1 inhibitory properties. It was shown that all the compounds exhibited inhibitory activity at submicromolar and micromolar concentrations. Furthermore, 1,3,4-thiadiazoles **II** and 1,2,4-triazoles **III**, containing acyclic unsaturated chain or α -pinene fragments were found to have a sensitizing effect in conjunction with topotecan in the HeLa cervical cancer and colon adenocarcinoma HCT-116 cell lines.

This work is supported by the Russian Science Foundation under grant 19-13-00040.

References

- [1] M. Kciuk et al., Int. J. Mol. Sci., 2020, 14, 1–21.
- [1] A. Munkuev et al., Molecules. 2021, 14, 3128.

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ДАУНОРУБИЦИНА, МОДИФИЦИРОВАННОГО ПО АТОМУ АЗОТА СЕСКВИТЕРПЕНОВЫМИ ЛАКТОНАМИ

**А.А. Глоба, А.В. Семаков, С.А. Пухов, Л.В. Аникина, С.В. Афанасьева,
С.Г. Клочков**

Лаборатория природных соединений, Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, РФ, Черноголовка, Северный проезд, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-368

E-mail: globa271194@mail.ru

Антрациклиновые антибиотики и сегодня остаются востребованы при лечении многих гематологических и солидных опухолей, однако их применение осложняется развитием устойчивости опухолевых клеток. Для снижения развития резистентности активно проводят модификации антрациклиновых антибиотиков природными соединениями различных классов. Нами были синтезированы конъюгаты даунорубицина по 3'-аминогруппе со следующими сесквитерпеновыми лактонами: эпоксиизоалантолактоном, телекином, изотелекином, рейнозином, костунолидом, дегидрокостуслактоном, сантамарином.

Конъюгаты были протестированы в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat, HL-60, K562 и A549. Было оценено влияние соединений на клеточный цикл (окрашивание FxCycle) и на индукцию апоптоза/некроза (окрашивание Annexin V и SYTOX Blue) в дозах, равных IC_{50} даунорубицина, при 24 и 48 часах инкубации с помощью проточной цитофлуориметрии. Для соединений с наиболее близкими к даунорубицину эффектами, проведена оценка состояния актиновых филаментов (окрашивание Rhodamine phalloidin) на культуре A549 при 24 часов инкубации в дозе, сравнимой с IC_{50} даунорубицина, методом флуоресцентной микроскопии.

В выбранной дозе все соединения сохраняют сходное с даунорубицином накопления клеток в G2/M фазе клеточного цикла. Кроме того, конъюгаты, как и исходный антибиотик, обладают слабым влиянием на запуск апоптоза. Наиболее близкие к даунорубицину эффекты проявляют конъюгаты с дегидрокостуслактоном и эпоксиизоалантолактоном.

При оценке влияния соединений на состояние актина было установлено увеличение числа многоядерных клеток с нарушенной структурой актиновых филаментов (актиновые волокна не собираются или собираются неправильно, приводя к ремоделированию), как и при обработке даунорубицином.

Полученные данные свидетельствуют о том, что основной эффект исследуемых конъюгатов – цитостатический, который, вероятно, реализуется через влияние на сборку актиновых филаментов, участвующих в процессе деления клеток.

КОНЬЮГАТЫ СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ И АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ КАК ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

**Е.Ю. Яндулова, М.Е. Неганова, А.В. Семаков, Ю.Р. Александрова,
С.А. Пухов, Л.В. Аникина, С.Г. Клочков**

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Россия, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-369

E-mail: yandulova @ipac.ac.ru

Одним из перспективных классов химиотерапевтических средств являются антрациклиновые антибиотики, однако низкая селективность и высокая токсичность по отношению к здоровым тканям ограничивают их применение. Как известно, антрациклины обладают кумулятивной кардиотоксичностью, обусловленной в том числе высоким прооксидантным эффектом и провоцированием дисфункции митохондрий.

Для преодоления вышеизложенных ограничений были получены бифармакофорные молекулы, содержащие в своей структуре фрагмент известных антрациклиновых антибиотиков даунорубицина и доксорубицина, а также природные сесквитерпеновые лактоны.

Синтезированные конъюгаты проявили выраженные цитотоксические свойства по отношению ко всем использованным линиям опухолевых клеток, сопоставимые с действием доксо- и даунорубицина, без усиления токсического действия на нормальные клетки для большинства конъюгатов. Исследуемые конъюгаты показывали снижение повреждающего действия на функционирование митохондрий сердца крыс, значительное снижение окислительного стресса. Кроме того, они ингибировали анаэробный гликолиз, являющийся основным метаболическим путем получения энергии неопластическими клетками.

Полученные результаты позволяют подтвердить предположение о том, что химическая модификация молекул антрациклиновых антибиотиков доксо- и даунорубицина сесквитерпеновыми лактонами может быть перспективной стратегией создания потенциальных противоопухолевых химиотерапевтических препаратов с выраженным цитотоксическим действием на опухолевые клетки и сниженным повреждающим действием на здоровые клетки организма человека.

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ФЕНИЛПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ

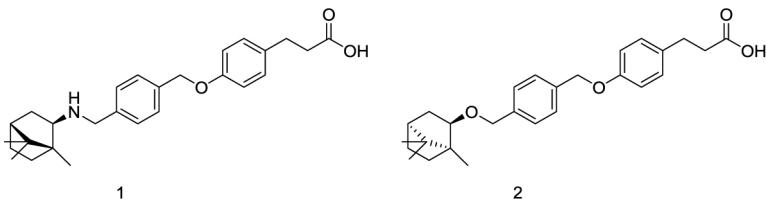
**Д.А. Кузнецова, М.В. Хвостов, С.О. Куранов, О.А. Лузина,
Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов**

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Россия г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д.9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-371

E-mail: kuznetsova@nioch.nsc.ru

Одним из наиболее распространённых хронических заболеваний в настоящее время является сахарный диабет 2 типа (СД2), поскольку им страдают примерно 460 миллионов человек [1]. К тому же, терапия СД2 нуждается в улучшении, т.к. каждый класс гипогликемических препаратов имеет свои побочные эффекты [1]. Следовательно, эти факторы обуславливают поиск новых гипогликемических средств. Одним из направлений поиска является разработка агонистов рецептор свободных жирных кислот – **1** (FFAR1) которые стимулируют секрецию инсулина глюкозо-зависимым образом [2]. Ранее было показано, что соединение **1**, совмещающее в своей структуре фрагмент фенилпропановой кислоты (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 гипогликемической активностью был использован оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ), с помощью которого было обнаружено, что соединение **2**, содержащее борнильный фрагмент, дозозависимо снижает уровень глюкозы после перорального введения в дозах 10 и 30 мг/кг. Далее соединения **1** и **2** исследовали на животной модели СД2 (мыши линии C57Bl/6Ay) в дозе 30 мг/кг в течение 2-х недель. По окончании эксперимента соединение **2** проявило гипогликемический эффект. При проведении биохимического исследования крови и гистологического исследования печени животных было выявлено, что введение **1** способствует нормализации липидного обмена, а также приводит к разрешению жировой дистрофии печени, которая является типичной для этой линии животных.

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.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ L-ЦИСТЕИНА, N-АЦЕТИЛ-L-ЦИСТЕИНА И НИТРИТА СЕРЕБРА

Д.В. Аверкин^{1,2}, Д.В. Вишневецкий¹, Т.В. Перезовова¹

¹Кафедра физической химии, Тверской государственный университет,
170100, Россия, Тверь, Желябова, 33.

²Лаборатория метрологического обеспечения дисперсных параметров аэрозолей,
взвесей и порошкообразных материалов, Всероссийский научно-исследовательский
институт физико-технических и радиотехнических измерений,
141570, Россия, Московская область, Солнечногорский район, г.п. Менделеево

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-372

E-mail: averkindmitry@gmail.com

Исследования в области молекулярной самосборки продолжают привлекать внимание ученых всего мира. Это связано с многообразием возможных структур, формирующихся при самоорганизации, и соответственно, с их различными конечными свойствами. Недавно коллектив авторов ТвГУ открыл новую супрамолекулярную гель-систему, содержащую наночастицы серебра (НЧС), используя один из подходов зеленых нанотехнологий [1]. Был выдвинут возможный механизм самоорганизации, а также показаны некоторые биоактивные свойства гелевой композиции.

В настоящей работе объектами изучения стали системы, полученные смешением водных растворов низкой концентрации на основе серосодержащих аминокислот – L-цистеина (ЦИС) и AgNO_3 , а также N-ацетил-L-цистеина (НАЦ) и AgNO_3 . В ходе эксперимента варьировались концентрации исходных компонентов и их соотношение. Синтезированные системы были исследованы методами УФ-спектроскопии, динамического рассеяния света, измерения дзета-потенциала и проводимости, сканирующей электронной микроскопии и элементного анализа, просвечивающей электронной микроскопии.

Установлено, что химическая природа аминокислоты существенно влияет на возможность получения одновременно обратимого геля и НЧС в его матрице. Это характерно для системы с ЦИС и не характерно для НАЦ. Изменение концентрации исходных компонентов и их соотношения позволяет контролировать конечные важные характеристики системы: вязкость, стабильность, дисперсность, форму и размеры НЧС, величину заряда агрегатов, концентрацию НЧС и индекс полидисперсности частиц.

*Работа выполнена на оборудовании Центра коллективного пользования
Тверского государственного университета.*

Литература

- [1]. D.V. Vishnevetskii, A.R. Mekhtiev, T.V. Perevozova, D.V. Averkina, A.I. Ivanova, S.D. Khizhnyak and P.M. Pakhomov, *Soft Matter*, 2020, 16, 9669-9673.

ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНОГО ПИРОГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

**О.И. Назаров¹, Д.А. Бакулин¹, И.Н. Тюренков¹, А.Ю. Вигоров²,
И.А. Низова², В.П. Краснов²**

¹Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО, ВолгГМУ,
400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

²Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской
академии наук, 620137, Россия, Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22/20.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-373

E-mail: mbfdoc@gmail.com

Цель терапии нарушений мозгового кровообращения (НМК) – предупреждение или замедление повреждения ткани мозга и функциональное восстановление нейронов. Эффективность средств, применяемых при лечении НМК не удовлетворяет ни врачей, ни пациентов. Поэтому поиск веществ с нейропротективным действием остается актуальной проблемой [1]. Производные пироглутаминовой кислоты обладают широким спектром активности, в том числе антиагрегантным и ноотропным действием [2, 3], что делает их перспективными для исследования церебропротекторного потенциала. Ранее, среди производных пироглутаминовой кислоты были выделены соединения, которые наряду с ноотропной активностью [4] проявляли антитромботические свойства.

В данном исследовании представлены данные о их влиянии на динамику неврологических нарушений при остром НМК и курсовом введении. Острое НМК вызывали одномоментной двусторонней перевязкой общих сонных артерий. О церебропротекторной активности судили по уровню неврологического дефицита после 7 дней лечения, оценивая двигательную активность, координацию, сенсорно-моторную и когнитивную функции. В результате исследования отмечено сопоставимое с цитиколином церебропротекторное действие соединения IAN-1423 [(2S,4S)-4-амино-N-(4-фторфенил)пироглутаминовая кислота], что проявлялось в повышении двигательной активности, улучшении сенсорно-моторной и когнитивной функции по сравнению с контрольной группой. Таким образом, производные пироглутаминовой кислоты представляют интерес для разработки на их основе средств для коррекции последствий НМК.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 20-43-660045 p_a).

Литература

- [1] А.В. Концевая, О.М. Драпкина, Ю.А. Баланова, и др. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018, 14(2), 156–166.
- [2] A. Misra, K.S. Anil Kumar, M. Jain, et al. Eur. J. Med. Chem. 2016, 110, 1-12.
- [3] О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.Г. Калачева и др. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016, 116(12), 96-103.
- [4] А.Ю. Вигоров, В.П. Краснов, И.А. Низова и др. Доклады Российской академии наук. Химия, науки о материалах. 2020, 494(1), 9-14.

ПОИСК НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ АГЕНТОВ СРЕДИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТИБИОТИКОВ АМИНОГЛИКОЗИДОВ

К.С. Шаповалова^{1,2}, А.Н. Тевяшова^{1,2}

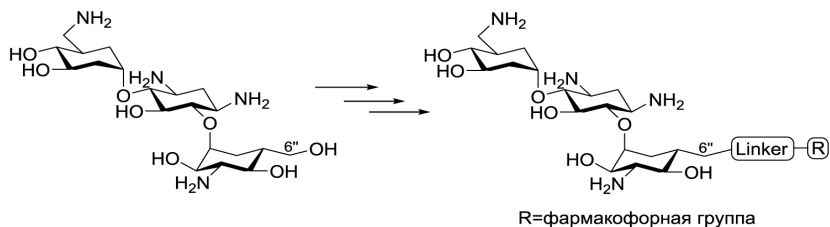
¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, 119021, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская д.11.

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

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-374

E-mail: 79190328760@yandex.ru

Быстрое распространение антибиотикорезистентных штаммов во всем мире, а также наличие побочных эффектов, обуславливают актуальность поиска новых высокоэффективных противомикробных агентов. Одним из наиболее продуктивных подходов в этом направлении является химическая трансформация природных антибиотиков. В последние годы появилось новое направление модификации – создание конъюгатов с различными фармакофорными группами. Аминогликозидные антибиотики – один из первых открытых классов антибактериальных агентов, но, несмотря на это в настоящее время они переживают эпоху «ренессанса», поскольку имеют широкий спектр биологической активности, в частности, в отношении грамотрицательных бактерий и микобактерий.



Целью работы являлся синтез конъюгатов канамицина А, содержащих фармакофорную группу, присоединенную через линкер в положении 6''. Синтез новых производных осуществлён в 5 стадий – на первом этапе блокировали аминогруппы канамицина А защитными группами уретанового типа, с последующей заменой 6''-гидроксигруппы на легко уходящую триизопропилбензилсульфокислотную группу. Далее ввело диаминовый линкер в положение 6''-канамицина А и повели взаимодействие с фармакофорами содержащими кислотную группу, т.е. способными ацилировать полученный на предыдущей стадии интермедиат. На последней стадии проведено удаление защитных групп для получения целевых производных канамицина А. Биологическую активность новых полусинтетических антибиотиков планируется изучить на различных моделях.

КОНЬЮГАТЫ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ С ТЕТРААЗАМАКРОЦИКЛАМИ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

**М.К. Федотова¹, Е.П. Агеева¹, Е.И. Винокурова¹, В.И. Брегадзе²,
М.А. Грин¹**

¹Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,
ФГБОУ ВО «МИРЭА - Российский технологический университет»,
119573, Россия, Москва, пр-т Вернадского, 86.

²ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН,
119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-375

e-mail: mk.khrenova@gmail.com

Разработка универсальной платформы на основе природных хлоринов с азотсодержащими фрагментами позволяет реализовывать направленный синтез фармакологически активных соединений для различных биомедицинских применений. Природные хлорины являются хорошо известными фотосенсибилизаторами, при облучении которых реализуется генерация активных форм кислорода и наблюдается цитотоксический и антимикробный эффекты. Присоединение борных полиэдров к молекуле пигмента обеспечивает создание перспективных тераностических агентов за счет адресной доставки в опухоль борного кластера, визуализации границ опухоли и бинарного воздействия на нее методами фотодинамической и бор-нейтронозахватной терапии.

Конъюгация тетраазамакроциклов с природными хлоринами реализуется как за счет прямого раскрытия циклопентанонового фрагмента в молекулах феофорбида *a* и бактериофеофорбида *a*, так и путем образования иминонов с ацетильной группой пиррола А. Использование тетраазамакроциклов (циклен – 1,4,7,10-тетраазациклододекан и циклам – 1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан) обеспечивает локализацию нескольких биоактивных молекул на периферии макроцикла. Высокая концентрация атомов бора в опухолевом очаге за счет присоединения до трех борных кластеров к циклену необходима для реализации терапевтического эффекта (20 мкг ¹⁰B/г опухоли). В данной работе использовались диоксониевые и нитрильные производные бис(1,2-дикарболлид) кобальта.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (№19-03-00255).

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯЦИИ НО-ЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛИРАГЛУТИДА

Е.Е. Абросимова¹, Д.В. Куркин², И.Н. Тюренков¹, Д.А. Бакулин²

¹Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО,
ВолГМУ, 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

²Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, ВолГМУ, 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-376

E-mail: abrosimova.volgmed@gmail.com

В настоящее время частота возникновения сахарного диабета 2 типа неуклонно растет. Растущая заболеваемость и развитие осложнений СД влечет за собой значительные медико-социальные последствия в виде ранней смертности и инвалидизации населения, что относит его к социально значимым заболеваниям [1]. Несмотря на доказанную эффективность и безопасность существующей терапии СД2, ряд побочных эффектов и/или высокая стоимость существенно ограничивают их применение [2]. Доказанный вклад NO-ергической системы в патогенез СД2, а также ее участие в формировании противодиабетического действия инкретиномиметиков представляют возможность повышения их эффективности за счет модуляции секреции NO [3,4]. В связи с этим на модели стрептозотоциндуцированного СД2 у животных была исследована эффективность лираглутида в сочетании с различными вариантами модуляции изоформ NO-синтаз с целью определения их роли в формировании противодиабетического действия лираглутида. После проведения перорального теста толерантности к глюкозе в группе животных, получавших только лираглутид, площадь под кривой «концентрация глюкозы-время», составляла 2000 ммоль/л*мин, в то время как данный показатель в группе лираглутид+аминогуанидин составлял 1500 ммоль/л*мин. Добезилат кальция и L-аригинин совместно с лираглутидом значительно снижали уровни гликемии спустя 120 мин после глюкозной нагрузки – 14 и 15 ммоль/л соответственно, по сравнению с группой животных, получавших только лираглутид, у которых данный показатель составлял 17 ммоль/л. Обнаружено, что однократное введение аминогуанидина в комбинации с лираглутидом животным с экспериментальным СД2 приводило к более выраженному улучшению углеводного обмена (снижение площади под кривой «концентрация глюкозы-время») по сравнению с теми, которым вводили только лираглутид.

Литература

- [1] Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. – Т.19, №2. – С.104-112.
- [2] Куркин Д.В., Волотова Е.В., Бакулин Д.А. и др. Система инкретинов как перспективная фармакологическая мишень для сахароснижающей терапии // Фарматека. 2016. – № 5. – С. 45-50.
- [3] Eriksson L. Nyström T. Antidiabetic agents and endothelial dysfunction – beyond glucose control // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology – 2015 – №117 – P.15-25.
- [4] Sansbury B.E., Hill B.G. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide // Free Radical Biology and Medicine – 2014 – №73 – P.383-99.

ИЗУЧЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ АМИНАЛОНА НА МОДЕЛИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-НИКОТИНАМИД- ИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

**М.А. Дубровина, Д.В. Куркин, Д.А. Бакулин, Е.Е. Абросимова,
И.Н. Тюренков**

Лаборатория фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС, ВолгГМУ,
400087, Россия, Волгоград, ул. Новороссийская, 39

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-377 E-mail: dubrovina.volgmed@gmail.com

По данным ВОЗ число людей с сахарным диабетом (СД) в мире увеличилось в четыре раза с 1980 года. Рекомендации по лечению СД указывают на целесообразность раннего начала терапии и использования комбинации препаратов, воздействующих на различные патогенетические звенья СД 2 типа (инсулинорезистентность, апоптоз бета-клеток и др.). Для гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ряде исследований были отмечены протективные эффекты в отношении бета-клеток, что делает целесообразным исследование противодиабетической активности у различных ГАМК-миметиков с целью создания эффективных комбинаций с гипогликемическими препаратами, предназначенной для профилактики прогрессирования СД 2 типа вследствие гибели бета-клеток [1,2].

Исследование выполнено с использованием модели СД смешанного типа (стрептозотоцин-никотинамид-индуцированный), моделируемой однократной инъекцией никотинамида (230 мг/кг) и стрептозотоцина (65 мг/мг). Производные ГАМК (аминалон 300 мг/кг, пикамилон 200 мг/кг и фенибут 25 мг/кг) вводили курсом, после формирования патологии. Противодиабетическую активность ГАМК-миметиков оценивали при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе после лечения.

При курсовом введении производных ГАМК животным с стрептозотоцин-никотинамид-индуцированным СД было отмечено улучшение утилизации глюкозы в группе, получавшей аминалон.

Аминалон при курсовом введении улучшает утилизацию глюкозы у животных со стрептозотоцин-никотинамид-индуцированным СД. Полученные эффекты могут быть связаны с протективным действием ГАМК в отношении бета-клеток. Необходимы дальнейшие исследования для выбора гипогликемического препарата для создания рациональной комбинации с ГАМК миметиком.

Литература

- [1] X. Huang, G. Liu, J. Guo, Z. Su. Int J Biol Sci. 2018, 14(11), 1483-1496.
- [2] Weir G.C., Bonner-Weir S. Cell. 2017, 168(1-2), 7-9.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТНОЙ АКТИВНОСТИ АДАМАНТАНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ГАМК НА МОДЕЛИ СОЦИАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ МЫШЕЙ

**Н.С. Ковалев¹, Д.А. Бакулин¹, И.Н. Тюренков¹, Ю.Н. Климочкин²,
К.М. Бормашева², А.Ю. Каримова², И.М. Ткаченко²**

¹Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО, ВолгГМУ,
400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-378

E-mail: kovalev.volgmed@gmail.com

В современном мире стрессоры социального происхождения играют ключевую роль в психопатологии человека [1,2,4]. Предыдущие исследования позволили установить, что многократный, повторный опыт социальных конфронтаций у мышей приводит к формированию хронического стресса, который является следствием развития депрессивноподобного состояния у грызунов [3]. В данном исследовании было изучено антидепрессантное действие нового производного ГАМК (синтезированного на кафедре органической химии СамГТУ) на модели хронической социальной конфронтации, приводящей к выраженной депрессии характеризующийся изменениями в поведении животных, которое оценивалось в ряде поведенческих тестов: в тесте подвешивание мышей за хвост вызывало сокращение продолжительности иммобилизации (125 ± 10 сек) в сравнении с контрольной группой (475 ± 10 сек). В тесте открытое поле животные, получавшие исследуемое соединение, пересекали в среднем $51,6 \pm 4,3$ квадратов, а получавшие препарат сравнения имипрамин $41,2 \pm 4,5$ квадратов, в то время как животные группы контроля пересекали в среднем $4 \pm 2,3$ квадрата. В условиях переменной стрессогенности теста ПКЛ животные из контрольной группы не выходили в открытые рукава установки, крысы получавшие B22 в среднем проводили в открытых рукавах $28,3 \pm 9,8$ секунды, а группа, получавшая в качестве лечения имипрамин – $3,4 \pm 3,4$ секунды. Таким образом, адамантановое производное ГАМК обладает выраженной антидепрессантной и противотревожной активностью, сопоставимой с таковой у препарата сравнения имипрамина.

Литература

- [1] Depression – World Health Organization [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/depression> (accessed 07.05.2020).
- [2] Hoying J. et al. Prevalence and Correlates of Depression, Anxiety, Stress, Healthy Beliefs, and Lifestyle Behaviors in First-Year Graduate Health Sciences Students // *Worldviews on Evidence-Based Nursing*. 2020. Vol. 17, №1. P. 49-59.
- [3] Meshalkina D.A. Commentary: Ethological Evaluation of the Effects of Social Defeat Stress in Mice: Beyond the Social Interaction Ratio, *Front Behav Neurosci*. 2016, 10, 155.
- [4] Maltsev D.V., Yakovlev D.S., Matokhin D.G., Samsonik Y.V., Spasov A.A., Anisimova V.A. P.4.C.002 anxiolytic action of a new 5-HT_{2A} antagonist RU-476 // *European Neuropsychopharmacology*. 2013. T. 23. № S2. C. S519-S520.

APPLICATION OF BICYCLIC ISOTHIIOUREA MOIETY FOR THE DESIGN OF NEW ANTICANCER AGENTS

**A. Alexeev¹, A. Evdokimova¹, I. Elisseev¹, E. Nurieva¹, E. Milaeva^{1,2},
S. Kuznetsov³ and O. Zefirova^{1,2}**

¹Department of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University,
119992 Russia, Moscow, Leninskie gory, 1/3.

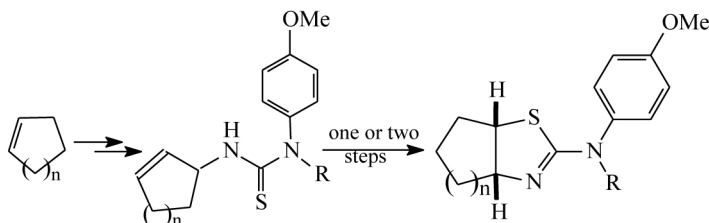
²Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences,
142432 Russia, Chernogolovka, Severny pr., 1.

³Institute of Biological Sciences, University of Rostock, D-18059 Rostock, Germany.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-379

E-mail: Josef393@gmail.com

A vast majority of aromatic and non-aromatic heterocyclic moieties is used in the process of drug design. Cyclic isothioureas are relatively rare applied in this process, though this moiety is present in the structures of some clinically used drugs and drug candidates at various stages of preclinical trials (e.g. Levamisole, Xylazine, Elenbecestat). Literature search reveals examples of successive replacement of aromatic group (thiazole, pyridine etc.) in the lead molecule by cyclic isothiourea moiety [1]. In this work we carried out an analogous replacement in the structure of verubulin, a potent (but not clinically approved) ligand of colchicine binding site of tubulin [2]. Bicyclic isothioureas of N-(4-methoxyphenyl)-2-aminocycloalkane[d]thiazol type were synthesized by intramolecular electrophilic cyclization of N-(cycloalk-2-enyl)-N'-(4-methoxyphenyl)thioureas under the conditions described in refs. [6–8]:



Isothiourea fused with seven-membered ring caused noticeable changes of the morphology of human lung carcinoma cells A549, but without affecting their microtubule net.

The applications of bicyclic isothiourea moiety for the modification of the structures of other tubulin-targeted agents (colchicine, podophyllotoxin etc.) was also studied and lead to several active antimitotic agents with some selectivity to cancer cells A549.

The work was supported by Russian Science Foundation (project 19-13-00084).

References

- [1] E. V. Nurieva, A. A. Alexeev, O. N. Zefirova. Cyclic isothiourea in drug design. Chem. Heterocycl. Comp. In press.
- [2] N. Sirisoma, A. Pervin, H. Zhang et al. J. Med. Chem., 2009, 52, 2341.
- [3] E. V. Nurieva, T. P. Trofimova, A. A. Alexeev et al. Mendelev Comm., 2018, 28, 390.
- [4] A. A. Alexeev, E. V. Nurieva, T. P. Trofimova et al. Mendelev Comm., 2019, 29, 14.
- [5] A. A. Alexeev, E. V. Nurieva, K. A. Lyssenko, Yu. K. Grishin, O. N. Zefirova, Struct. Chem., 2019, 30, 473.
- [6] E. V. Nurieva, A. A. Alexeev, Y. K. Grishin, V. A. Tafeenko, O. N. Zefirova. Mendelev Comm., 2020, 30, 145.

РАЗРАБОТКА ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НА ОСНОВЕ КАТИОННЫХ ПОРФИРИНОВ ДЛЯ АНТИМИКРОБНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

И.О. Савельева, А.Ю. Усанёв, К.С. Завельская, К.А. Жданова, Н.А. Брагина

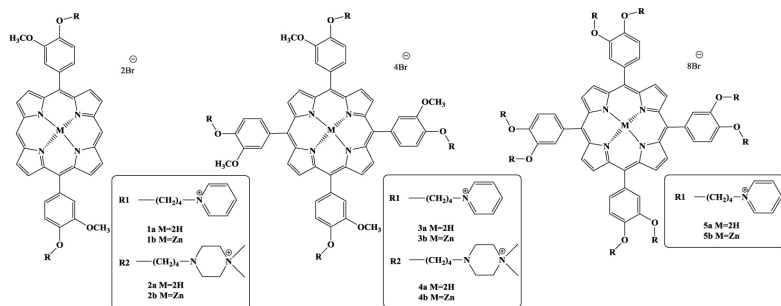
МИРЭА-Российский технологический университет,
119571, РФ, Москва, пр-т Вернадского, 86.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-380

E-mail: inga.saveleva.96@mail.ru

Как альтернативный подход к лечению инфекционных заболеваний разрабатывается метод антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ), в основе которого лежит процесс инактивации микроорганизмов с помощью активных форм кислорода, вырабатываемых при облучении светом фоточувствительного агента – фотосенсибилизатора. Широко используемыми соединениями в данной области являются производные порфиринов из-за их высоких коэффициентов молярной экстинкции, простоты синтеза и стабильности макроцикла для проведения дальнейших химических модификаций [1].

В качестве потенциальных фотосенсибилизаторов для АФДТ был синтезирован ряд катионных производных порфиринов в виде свободных оснований и комплексов с $Zn(II)$ с различным числом зарядов на периферии макроцикла. Целевые вещества были получены монопиррольной конденсацией по методу Линдсея с последующим введением терминальных азотсодержащих гетероциклических групп. Катионные производные порфиринов были охарактеризованы данными мультаядерной ЯМР- и УФ-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии. В настоящее время проводятся исследования фотофизических, фотохимических и антимикробных свойств целевых соединений.



Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (проект №20-73-00286).

Литература

- [1] K.A. Zhdanova, I.O. Savelyeva, A.A. Ignatova, M.A. Gradova, O.V. Gradov, A.V. Lobanov, A.V. Feofanov, A.F. Mironov, N.A. Bragina, *Dyes and Pigments*. 2020, 181, 108561.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ И ХИМИОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ХЛОРИНОВ

П.В. Островерхов, Н.С. Кирин, М.А. Грин

МИРЭА - Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий им. М.В.Ломоносова, 119571, Россия, Москва, пр-кт Вернадского, 86

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-381

E-mail: ostroverhov@mirea.ru

На сегодняшний день существует множество видов онкологических заболеваний, в отношении которых традиционные методы лечения мало эффективны. Примером таких новообразований являются опухоли, обладающие множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Хирургическое удаление или лучевая терапия не может гарантировать излечение больного из-за возможного продолженного роста опухоли и метастазирования. Применение комбинированных методов является решением данной проблемы, так как использует преимущества нескольких видов воздействия на опухоль. Например, применение сочетанной фотодинамической терапии с химиотерапией показывает высокую эффективность в отношении опухолей, обладающих МЛУ или повышенным сопротивлением окислительному стрессу.

В настоящей работе получены мультифункциональные таргетные комплексы на основе природных хлоринов и химиотерапевтических агентов для реализации сочетанной химио- и ФД- терапии. Присутствие в составе конъюгата фотоактивной хлориновой субъединицы, генерирующей при облучении синглетный кислород, и цитотоксического агента, нацеленно воздействующего на ДНК опухолевых клеток, обуславливает аддитивный противоопухолевый эффект на клеточном и организменном уровне.

Полученные системы могут стать перспективными противоопухолевыми препаратами, разработка которых позволит решить одну из основных проблем химиотерапии – снижение токсического действия на организм за счет повышения селективности накопления в опухоли.



Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-33-90262 Аспиранты.

INHIBITORS OF ATP SYNTHESIS BASED ON 2,4-DINITROPHENOL

**P. Ostroverkhov¹, K. Vlasova^{2,3}, D. Vedeniapina¹, A. Radovanovich¹,
I. Lobanov¹, M. Abakumov^{3,4}**

¹Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA-Russian Technological University, 119571, Russia, Moscow, Prospect Vernadskogo, 86.

²Lomonosov Moscow State University, School of Chemistry, Moscow, Russia.

³Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Medical Nanobiotechnology, Moscow, Russia.

⁴National University of Science and Technology (MISIS), Moscow, Russia.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-382

E-mail: mrp_ost@mail.ru

Diabetes mellitus type II (DM-2) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are among the most pressing problems of modern medicine [1]. According to the latest literature data, there are no drugs approved for clinical use for the treatment of NAFLD, either as an independent disease or in combination with DM-2. One of the promising molecules that can be effective in the treatment of NAFLD and DM-2 is 2,4-dinitrophenol, which alters mitochondrial activity. In order to remove the previously established side effects from the use of 2,4-dinitrophenol, the task arose of developing an effective formulation of this molecule for targeted delivery to the liver.

The study involved the development and optimization of methods for the synthesis and isolation of a number of 2,4-dinitrophenol derivatives. Alkyl derivatives of 2,4-dinitrophenol with various chain lengths and degree of branching of the substituent, as well as polycyclic aromatic derivatives of 2,4-dinitrophenol analogs based on 2-benzylphenol and naphthol-1, were obtained. The target compounds were obtained by direct nitration of various phenols. Also, nano-structured forms of the obtained compounds were obtained and their ability to inhibit ATP synthesis using the luciferin-luciferase method was investigated.

Thus, we have obtained and successfully isolated lipophilic derivatives of 2,4-dinitrophenol with various chain lengths and the degree of branching of substituents for targeted delivery to the liver as part of a liposomal preparation as a promising treatment for NAFLD and type 2 diabetes mellitus CD-2.

Thus, we have obtained and successfully isolated lipophilic derivatives of 2,4-dinitrophenol with various chain lengths and the degree of branching of substituents for targeted delivery to the liver as part of a liposomal preparation as a promising treatment for NAFLD and DM-2.

This work was supported by a grant from the Russian Science Foundation No. 20-73-00333.

References

- [1] Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, et al. The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM), Insulin Resistance (IR), and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). J. Diabetes Res. 2020.

ФОТОДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ФОТОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ БАКТЕРИОХЛОРИН-НАФТАЛИМИДНЫХ КОНЬЮГАТОВ

**Д.А. Притьмов¹, М.А. Грин¹, А.Ф. Миронов¹, М.А. Павлова², П.А. Панченко²,
О.А. Фёдорова², Н.Б. Морозова³, А.Д. Плутинская³, А.А. Панкратов³**

¹ХТБАСМиОХ, РТУ-МИРЭА, 119454, Россия, Москва, пр. Вернадского, 86.

²ИНЭОС РАН, 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, 28.

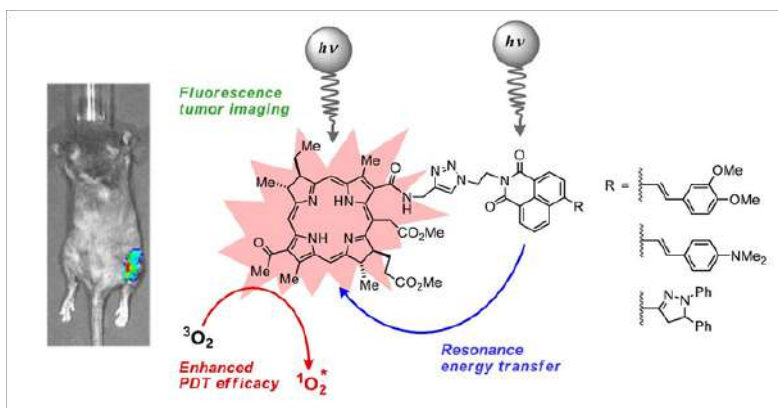
³МНИОИ им. П.А. Герцена, 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-383

E-mail: dimanick96@mail.ru

Онкология по-прежнему остаётся актуальной проблемой, и фотомедицина является одним из наиболее перспективных путей её решения. Применение неинвазивного, малотоксичного и таргетированного метода лечения – фотодинамической терапии (ФДТ) – позволяет оказать качественную помощь и снизить риск для пациента.

На основе бактериохлоринового фотосенсибилизатора, конъюгированного с различными нафталимидными флюорофорами, была проведена серия исследований на клетках мышиной саркомы S37 *in vitro* и *in vivo* с целью изучения фотоиндуцированной цитотоксичности и противоопухолевой активности агентов двойного назначения. Результаты показали, что облучение в максимум поглощения нафталимидного фрагмента приводит к повышению эффективности ФДТ за счёт резонансного переноса энергии от флюорофора к фотосенсибилизатору [1].



Работа была поддержана Российским Научным Фондом (грант № 21-13-00078)

Литература

- [1] N.B. Morozova, M.A. Pavlova, A.D. Plyutinskaya, A.A. Pankratov, K.T. Efendiev, A.S. Semkina, D.A. Pritmov, A.F. Mironov, P.A. Panchenko, O.A. Fedorova. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2021 (in press).

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 7-ГИДРАЗИНО-8-ГИДРОКСИХИНОЛИНОВ

Д.К. Шерман^{1,2}, П.Н. Сольев¹

¹Лаборатория молекулярных основ действия физиологически активных соединений,
Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН,
119991, Россия, Москва, Вавилова, 32.

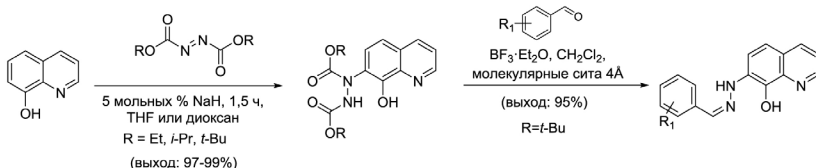
²Биотехнологический факультет, Московский государственный университет
им. М.В.Ломоносова, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, с.5-1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-384

E-mail: dar.sher.man0@gmail.com

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является важной социальной проблемой. Поиск новых ингибиторов ВИЧ, основанных на 7-гидразино-8-гидроксихинолине, позволил бы расширить их ряд. По своей структуре они напоминают 7-аминометил-8-гидроксихинолины, среди которых были найдены ингибиторы интегразы ВИЧ, потенциальные препараты против болезни Альцгеймера, а также «перехватчики» активных форм кислорода при клеточном окислительном стрессе [1]. Целью нашей работ был синтез и изучение биологической активности производных 7-гидразино-8-гидроксихинолинов.

Нами было обнаружено, что реакция сочетания эфиров азодикарбоксилатов с производными 8-гидроксихинолинов происходит количественно и стереоселективно в орто-положение в присутствии каталитических количеств сильных оснований, таких как гидрид натрия и амид лития. С помощью ЯМР-спектроскопии был предложен и подтверждён механизм данного превращения. Деблокируя Восфрагменты, мы получили целевые гидразоны «one-pot» реакцией с добавлением соответствующего альдегида. Результаты исследования опубликованы в журнале «Green Chemistry» [2].



Полученные гидразоны были исследованы на биологическую активность в отношении интегразы ВИЧ, но не показали достаточной активности. Определена цитотоксичность на трех культурах клеток. В настоящее время нами выделяется рекомбинантный ВИЧ-белок Rev из вектора pRSV-Rev для проверки ингибирующей активности гидразонов в отношении него.

Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (проект № 20-74-10121).

Литература

- [1]. Song H., et.al Med. Chem. Commun., 2015, 6, 61-74.
- [2]. Solyev P.N., Sherman D.K., et.al Green Chem., 2019, 21, 6381-6389.

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПЛАТИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ АРИЛБИПИРИДИНОВ И ТЕРПИРИДИНОВ

**А.В. Щеглова^{1,2}, В.В. Мелехин^{1,2,3}, М.Д. Тохтуева¹, А.А. Зонов¹, О.Г. Макеев^{2,3},
В.Н. Кожевников⁴, А.Ф. Сулейманова⁵, Ю.А. Яковлева¹, О.С. Ельцов¹**

¹Инновационный центр химико-фармацевтических технологий УрФУ,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 21а.

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

³Институт медицинских клеточных технологий,
620026, Россия, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22а.

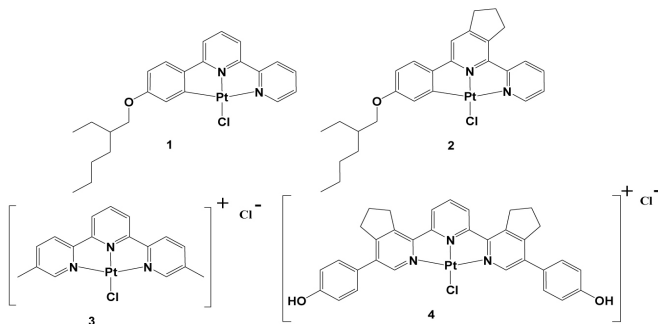
⁴Department of Applied Sciences Northumbria University Ellison Building,
Newcastle upon Tyne, NE1 8ST, UK.

⁵Department of Chemistry, University of York, Heslington, York YO10 5DD, UK.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-385

E-mail: ann257goldfinch@gmail.com

В целях поиска новых противоопухолевых соединений проведено исследование цитотоксичности платиновых комплексов арилбипиридинов **1**, **2** [1] и терпиридинов **3**, **4** на культивируемых опухолевых клетках *in vitro*.



Оценка цитотоксического действия исследуемых соединений в отношении культивируемых опухолевых клеток глиобластомы (A172), остеосаркомы (Hos) и рабдомиосаркомы человека (Rd) проведена с использованием МТТ-теста. Соединения **1-4**, а также препарат сравнения цисплатин вносили в культуры клеток в диапазоне концентраций до 64 μM . Полученные результаты использованы для построения кривых доза-эффект и расчета индекса цитотоксичности (IC_{50}). Выявленные показатели IC_{50} продемонстрировали перспективность дальнейшего изучения платиновых комплексов арилбипиридинов.

Литература

- [1] Suleymanova, A. F., Eltsov, O. S., Kozhevnikov, D. N., Lantushenko, A. O., Evstigneev, M. P., Kozhevnikov, V. N. Measuring self-association of Pt complexes by ^{195}Pt NMR, Chemistry Select. 2017. Vol. 2. P.3353.

СИНТЕЗ АДАМАНТИЛСОДЕРЖАЩИХ ИЗОСЕЛЕНОЦИАНАТОВ И 1,3-ДИЗАМЕЩЁННЫХ СЕЛЕНОМОЧЕВИН НА ИХ ОСНОВЕ

Я.П. Кузнецов, Е.В. Самохвалова, В.В. Бурмистров, Е.В. Шишкин, Г.М. Буты

Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-386

E-mail: yroner@mail.ru

Двухстадийный методом синтезированы коммерчески малодоступные арил- и 2-адамантилизоселеноцианаты (схема 1).

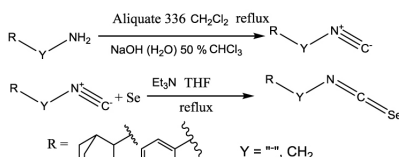


Схема 1.

Выделение изонитрилов связано с тем, что целевые изоселеноцианаты разлагаются до соответствующих аминов под действием щёлочи. На второй стадии изонитрил взаимодействовал с селеном в присутствии основания Льюиса. Выходы на стадии получения изонитрилов составили от 35 % (в случае адамантилзамещённых) до 90 % (в случае ароматических заместителей). Реакция взаимодействия селена с изонитрилом во всех случаях даёт практически количественный выход. Выделение продуктов проводили промывкой 1 Н раствором HCl и упариванием растворителя. Анализ реакционной массы и продуктов реакции проводили методом ГХ-МС. На основе полученных изоселеноцианатов была синтезирована серия 1,3-дизамещённых селеномочевин (схема 2).

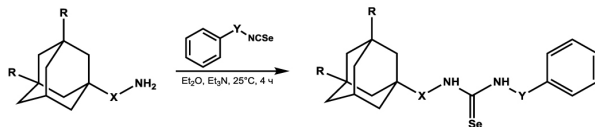


Схема 2.

R = H, X = «-», Y = «-» (**1**); R = H, X = -CH₂-, Y = «-» (**2**); R = H, X = -(CH₂)₂-, Y = «-» (**3**);
R = H, X = -CH(CH₃)-, Y = «-» (**4**); R = H, X = -C₆H₄-, Y = «-» (**5**); R = CH₃, X = «-» Y = «-» (**6**);
R = H, X = «-», Y = -CH₂- (**7**); R = H, X = -CH₂-, Y = -CH₂- (**8**); R = H, X = -(CH₂)₂-, Y = -CH₂- (**9**);
R = H, X = -CH(CH₃)-, Y = -CH₂- (**10**); R = H, X = -C₆H₄-, Y = -CH₂- (**11**); R = CH₃, X = «-» Y = -CH₂- (**12**)

Реакцию вели в сухом диэтиловом эфире при перемешивании в присутствии эквивалентного количества триэтиламина при комнатной температуре в течение 4-х часов с выходом 60-75%. Полученные 1,3-дизамещённые селеномочевины, представляют интерес в качестве ингибиторов растворимой эпиксидгидролазы человека и млекопитающих (sEH).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-03-00298).

НОВЫЕ ФЛУОРОФОРНЫЕ СИСТЕМЫ НА ОСНОВЕ МЕЗО-ГЕТЕРОАРИЛИРОВАННЫХ КАЛИКС[4]АРЕНОВ ДЛЯ СОВМЕСТНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАТИОНОВ Al^{3+} И Fe^{3+}

**Т.Д. Мосеев¹, И.А. Лавринченко¹, М.В. Вараксин^{1,2}, О.П. Демидов³,
И.В. Боровлев³, О.Н. Чупахин^{1,2}, В.Н. Чарушин^{1,2}**

¹Уральский федеральный университет, 620002 Россия, Екатеринбург, Мира, 19.

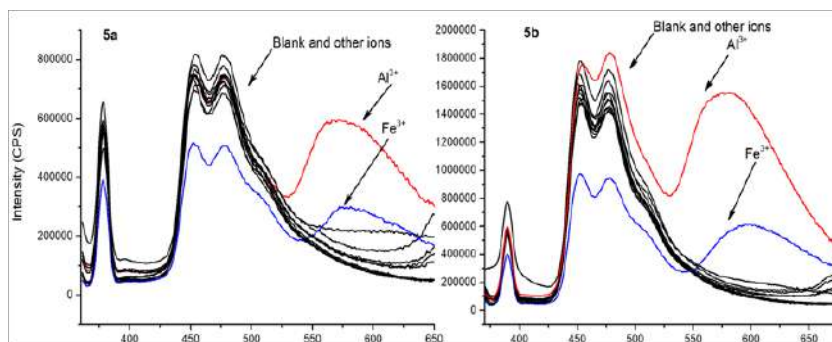
²Институт органического синтеза 620041 Россия, Екатеринбург, С. Ковалевской, 22.

³Северо-Кавказский федеральный университет, 355009 Россия, Пушкина, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-387

E-mail: m.v.varaksin@urfu.ru

Создание эффективных хемосенсоров на основе органических соединений для селективного совместного обнаружения ионов металлов в биологических жидкостях и технических объектах приобретает особую актуальность в настоящее время. В нашей работе для синтеза новых ионофорных рецепторов на основе мезо-гетероарилированных каликсаренов для совместного определения ионов Al^{3+} и Fe^{3+} был использован подход прямых C-Li/C-H сочетаний литикаликсаренов и полициклических азинов [1].



Для оценки ионофорной способности и селективности функционализированных по мезо-положению тетрагидрокаликсаренов фрагментом 1,3,7-триазапирена были изучены спектры эмиссии в присутствии избытка (10 экв.) ионов различных металлов (Al^{3+} , Ba^{2+} , Be^{2+} , Ca^{2+} , Co^{2+} и др.). В результате проведенных исследований была обнаружена селективность на ионы Al^{3+} , Fe^{3+} , которая выражается в появлении дополнительного пика эмиссии в диапазоне 560-570 нм.

Исследование проводилось при финансовой поддержке Советом по грантам при Президенте РФ для государственной поддержки молодых российских ученых кандидатов наук (проект № МК-1196.2020.3, соглашение 075-15-2020-506).

Литература

1. T.D. Moseev, I.A. Lavrinchenko, M.V. Varaksin, D.Yu. Pobedinskaya, O.P. Demidov, I.V. Borovlev, V.N. Charushin, O.N. Chupakhin, RSC. Adv., 2021, 11, 6407-6414.

СЕЛЕКТИВНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ ОКСИГЕНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ALOX15 ЗАМЕЩЕННЫМИ 2-(4-МЕТОКСИ)АРИЛИНДОЛАМИ

Р.Р. Шафиуллина, В.В. Аксенов, А.Б. Голованов, А.М. Журавлев, И.В. Иванов

ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет»,
119454, Россия, Москва, Проспект Вернадского, д. 78.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-388

E-mail: shafullina.rania@mail.ru

Липоксигеназы образуют семейство ферментов перекисного окисления липидов, которые участвуют в ряде физиологических процессов: патогенезе воспалительных, гиперпролиферативных и нейродегенеративных заболеваний. Создание эффекторов ALOX15 в настоящее время является важной целью биомедицинских исследований в силу разнонаправленных свойств фермента; метаболиты окисления ALOX15 проявляют как про-, так и противовоспалительные свойства.

Нами была разработана методика получения замещенных 2-(4-метокси)арилиндол-сульфоимилкарбоматов, являющихся селективными ингибиторами линолеат-оксигеназной активности ALOX15. 2-Арилиндолы получали по реакции Фишера, подвергая циклизацию фенилгидразон замещенного ацетона в полифосфорной кислоте. Было выявлено, что наличие CH_3O -группы в 4-положении анилинового заместителя индола играет ключевую роль в обеспечении избирательного аллостерического ингибирования линолеат-оксигеназной активности ALOX15. Структуры соединений подтверждены данными ^1H , ^{13}C – ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, ИК-спектроскопии и элементного анализа.

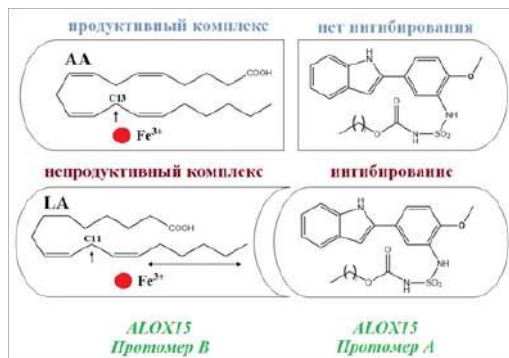


Рис. 1. Механизм селективного субстратного ингибирования.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-54-12002).

НЕСИММЕТРИЧНО ЗАМЕЩЕННЫЙ ФТАЛОЦИАНИН ЦИНКА АЗВ ТИПА, СОДЕРЖАЩИЙ ТИОЛЬНУЮ ГРУППУ: СИНТЕЗ И ФОТОХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Е.О. Моисеева, А.Д. Косов, Т.В. Дубинина

Химический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-389 E-mail: ekaterina.moiseeva@chemistry.msu.ru

Фталоцианины нашли применение в качестве фотосенсибилизаторов для ФДТ. Проходят клинические испытания либо допущены в клинику препараты на основе фталоцианинов: *Фотосенс* и *Тиосенс* (Россия), *Фталоцианин Рс4* (США) и *Photocyanine* (Китай). Интерес к фталоцианинам с тиольными группами обусловлен возможностью получения на их основе гибридных наночастиц. Сера легко образует ковалентную связь с Au и Ag, которые хорошо проявили себя в таргетной доставке фотосенсибилизаторов для ФДТ.

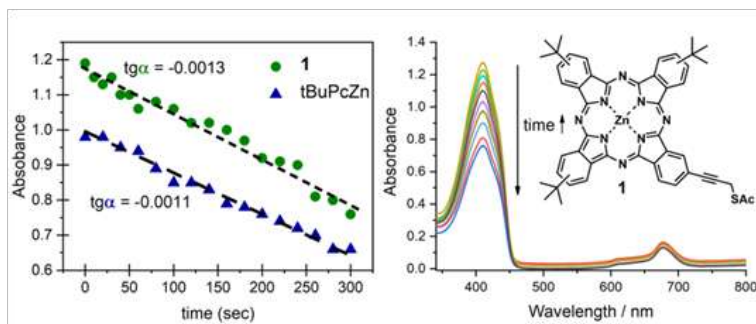


Рис. 1. Определение квантового выхода генерации O_2^1 . Зависимости абсорбции ловушки от времени (слева) и от длины волны (справа) в присутствии комплекса **1** в этаноле.

В настоящей работе осуществлен четырёхстадийный синтез низкосимметричного моно-(пропаргил-тиоацетил)-замещенного фталоцианинина цинка **1** из 4-йодфталонитрила. Введение в целевую молекулу на последней стадии синтеза объёмных *трет*-бутильных групп способствует снижению агрегации и улучшению растворимости в таких растворителях, как этанол и ДМСО. Фталоцианин **1** является перспективным соединением для последующего получения на его основе фотоактивных гибридных наночастиц. С целью изучения собственной фотоактивности целевого комплекса определен выход генерации O_2^1 (Φ_A) методом «химической ловушки» (1,3 – DPBF) в этаноле. Показано, что полученное значение $\Phi_A = 0.60 \pm 0.05$ сопоставимо с описанными значениями для феофорбида а ($\Phi_A = 0.62$) и *трет*-бутилзамещенного фталоцианина цинка ($\Phi_A = 0.60$).

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (грант №18-53-76006 Эра).

NOVEL PLANT GROWTH REGULATORS FOR MEDICAL CHEMISTRY

**A. Lifintseva¹, A. Yurkovskaya¹, A. Kalistratova¹, M. Oshchepkov¹,
M. Ivanova¹, N. Bystrova², M. Akimov³, K. Kochetkov² and L. Kovalenko¹**

¹CFT Faculty, Mendeleev University of Chemical Technology of Russia,
125047, Russian Federation, Moscow, Miusskaya square, 9.

²Lab. Homolytic Reactions of Organoelement Compounds, INEOS RAS,
119991, Russian Federation, Moscow, Vavilova St., 28.

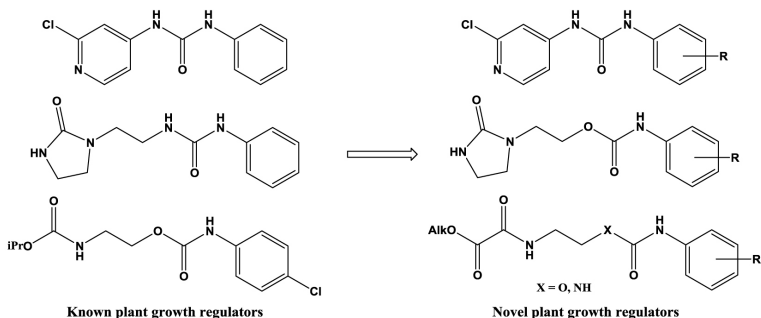
³M. M. Shemyakin – Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS,
117997, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya St., 16/10.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-390

E-mail: nlifintseva1406@gmail.com

Phytohormones have a wide range of biological activity both in plants and in animals. For example, there is the anti-aging and anti-cancer activity of cytokinins, which have already found application in cosmetology [1].

We have synthesized a large number of synthetic derivatives of aryl-substituted urea with cytokinin-like activity which are interesting and promising easily synthesized plant growth regulators, suitable for use in agriculture [1–3].



A number of the obtained substances were tested for anti-cancer and antioxidant activity on animal cells. Among them, pyridyl substituted urea is interesting as new anti-cancer substances, and ethylene-bis-urea derivatives are attracting as protectors against oxidative stress and hypoglycemia.

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant no. 19-03-00492 A).

References

- [1] M. Oshchepkov, A. Kalistratova, E. Savelieva et.al., Russian Chemical Reviews. 2020, 89-8, 787-810.
- [2] A. Kalistratova, L. Kovalenko, M. et.al., Bulgarian Journal of Agricultural Science. 2019, 26-4, 772-776.
- [3] A. Kalistratova, L. Kovalenko, M. Oshchepkov et.al., Journal of Mendeleev Communication. 2020, 30-2, 153-156.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 7-МЕТИЛГУАНИНА С ТРНК-ГУАНИНТРАНСГЛИКОЗИЛАЗОЙ

В.А. Винник¹, С.В. Пушкарев², В.К. Шведас^{2,3}, Д.К. Нилов³

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, 119192, Россия, Москва, Ломоносовский просп., д. 27, корп. 1.

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет биоинженерии и биоинформатики, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 73.

³Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-391

E-mail: valeriovinnik71@gmail.com

7-Метилгуанин является природным метаболитом нуклеиновых кислот. Данное соединение обладает противоопухолевой активностью, предположительно за счет ингибирования белка репарации ДНК поли(ADP-рибозо)-полимеразы-1 (ПАРП-1) [1,2]. Также 7-метилгуанин подавляет активность тРНК-гуанинтрансгликозилазы (ТГТ), катализирующей замену гуанина в первой позиции антикодона тРНК на кьюин [3]. Недавно было обнаружено, что данная модификация тРНК важна для пролиферации и миграции раковых клеток [4]. Это позволяет рассматривать ТГТ в качестве дополнительной мишени (наряду с ПАРП-1) для противоопухолевого действия 7-метилгуанина.

Задачей представленной работы являлось создание молекулярной модели комплекса 7-метилгуанина с ТГТ. Модель ТГТ была сконструирована на основе кристаллической структуры 6h45. Докинг 7-метилгуанина в активный центр проводили с помощью программы Lead Finder (<http://www.moltech.ru>). Уравновешивание и последующую симуляцию молекулярной динамики полученного комплекса проводили с помощью пакета Amber20 (<https://ambermd.org>). В результате было показано, что 7-метилгуанин занимает позицию субстрата ТГТ – кьюина и образует устойчивые взаимодействия с аминокислотными остатками Phe109, Asp159, Gly229 и Met259. Сравнение активных центров ПАРП-1 и ТГТ позволяет предложить для синтеза более селективные производные 7-метилгуанина.

Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 19-74-10072).

Литература

- [1] Д.К. Нилов, В.И. Тараров, А.В. Куликов, А.Л. Захаренко, И.В. Гущина, С.Н. Михайлов, О.И. Лаврик, В.К. Шведас, Acta Naturae. 2016, 8, 120-128.
- [2] D. Nilov, N. Maluchenko, T. Kurgina, S. Pushkarev, A. Lys, M. Kutuzov, N. Gerasimova, A. Feofanov, V. Švedas, O. Lavrik, and V.M. Studitsky, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 2159.
- [3] W.R. Farkas, K.B. Jacobson, and Katze J.R., Biochim. Biophys. Acta. 1984, 781, 64-75.
- [4] J. Zhang, R. Lu, Y. Zhang, Ž. Matuszek, W. Zhang, Y. Xia, T. Pan, and J. Sun, Cancers. 2020, 12, 628.

3-ARYLIDENE-2-OXINDOLES AS QUINONE REDUCTASE II INHIBITORS

E. Bezsonova¹, M. Dubar², D. Melekhina², K. Evdokimov¹, V. Klochkov³, E. Sokolova³

¹Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
119234, Russia Moscow, Leninskie gory St., 1.

²Department of Medicine Lomonosov Moscow State University,
119234, Russia Moscow, Leninskie gory St., 1.

³Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University,
400131, Russia, Volgograd, Pavshikh Bortsov Sq. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-392

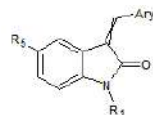
E-mail: zetsu45999@mail.ru

Quinone reductase II (QR2) is an enzyme which exhibits antioxidant, neuroprotective and chronobiotic properties. Previously we reported that 3-substituted-2-oxindoles possess an affinity towards this molecular target and act as potential anti-glaucoma agents [1,2]. A number of novel compounds with 3-aryliden-2-oxindole scaffold were synthesized [3].

R₁ = H, CH₃

R₅ = H, NO₂, Br, AcNH, CH₃OC(O)NH, (2-furoyl)NH, BzNH

Aryl = 2-pyridyl, 2-thienyl, 2-furyl, 3-pyridyl, 3-OH-Ph, 4-pyridyl, 4-OH-Ph, 4-OMe-Ph, 4-OEt-Ph, 4-NO₂-Ph, 4-Br-Ph, 4-F-Ph, 3,4,5-tri-OMe-Ph, 3,5-di-OMe-4-OH-Ph, 1-Me-1H-pyrazol-4-yl, 3,5-di-Me-pyrazol-4-yl, 1-Ph-1H-3,5-di-Me-pyrazol-4-yl, 3-ethoxycarbonyl-pyrazol-4-yl



Configuration of novel compounds was determined by ¹H NMR spectrometry. E-configuration was found to be predominant in 4-substituted benzylidene and 2-pyridinylmethylene derivatives, while in case of several pyrazole derivatives the stereoselectivity towards Z-configuration was observed. Obtained substances were tested as ligands of QR2 and displayed prominent activity.

Inhibitory activity of selected compounds

Nº	R1	R5	Aryl	% NQO2 Inhibition (10µM)	IC ₅₀ (NQO2)
1	H	(2-furoyl)NH	3,4,5-tri-OMe-Ph	90,98	0,660
2	H	AcNH	3,4,5-tri-OMe-Ph	92,78	0,368
3	H	(2-furoyl)NH	4-OH-Ph	96,4	0,37
4	H	CH ₃ OC(O)NH	4-OH-Ph	93,63	0,44
5	CH ₃	H	4-OH-Ph	98,87	0,62
6	H	H		37,67	0,68

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research, Project N° 20-03-00915a

References

- [1] M. S. Volkova, K. C. Jensen, N. A. Lozinskaya, S.E. Sosonyuk, M.V. Proskurnina, A. D. Mesecar, N. S. Zefirov, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 2012, 22(24), 7578–7581
- [2] E. V. Zaryanova, N. A. Lozinskaya, O.V. Beznos, M. S. Volkova, N. B. Chesnokova, N.S. Zefirov, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2017, 27, 3787–3793.
- [3] N. A. Lozinskaya, D. A. Babkov, E.V. Zaryanova, E. N. Bezsonova, M. Efremov, M.D. Tsymlyakov, L. Vanikina, O. Yu. V. Borisov, V.N. Perfilova, I.N. Tyurenkov, M. V. Proskurnina, *Bioorg. Med. Chem.* 2019, 27, 1804–1817.

ИЗУЧЕНИЕ ПРИВИТОЙ СОПОЛИМЕРИЗАЦИИ ХИТОЗАНА С ЧЕТВЕРТИЧНЫМИ АММОНИЕВЫМИ СОЛЯМИ

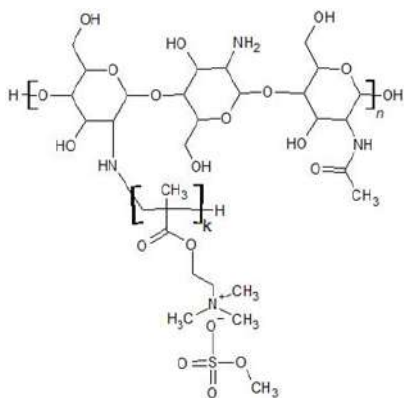
А.Д. Мороз, С.С. Дрябина, Ю.В. Шулевич, И.А. Новаков

Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, г. Волгоград, пр.им. В.И.Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-393

E-mail: nastamoroz01@gmail.com

Хитозан является уникальным поликатионом, интерес к которому в последние годы возрастает. Благодаря биосовместимости, биodeградации, гипоаллергенности и низкой токсичности производные хитозана находят широкое применение в медицине в качестве ингредиентов лекарственных препаратов, обладающих антибактериальными и биоцидными свойствами. Полиэлектролитная природа хитозана позволяет использовать его для коагуляции бактериальных клеток, для создания пленочных материалов, совместимых с тканями человека и животных. Основной проблемой при использовании хитозана является его нерастворимость в воде при биологических значениях pH (5–7). Поэтому актуальны исследования по увеличению растворимости хитозана в нейтральной среде [1]. Множество работ посвящено модификации молекул хитозана за счет введения различных функциональных групп по –OH и –NH₂ группам. С целью получения высокомолекулярных производных хитозана перспективным представляется привитая полимеризация, позволяющая на стадии синтеза направленно контролировать молекулярную массу и величину катионного заряда [2]. Нами предложено использование метода контролируемой радикальной полимеризации ATRP для получения сополимера хитозана с катионным сомономером – триметилсизилметакрилоилламмоний метилсульфатом.



Хитозан выступает в качестве «микроинициатора», возбуждающего радикальную полимеризацию добавляемого в реакционную смесь мономера. При этом следует ожидать улучшения растворимости сополимера. Наличие четвертичных аммониевых групп способствует проявлению антимикробных свойств, повышение положительных зарядов увеличивает флокулирующие свойства на отрицательно заряженные биологические ткани. Полученный сополимер, обладающий высокой гидрофильностью, может применяться в качестве полупроницаемых мембран и покрытий.

Литература

- [1] В.Е. Камская, Научное обозрение. Биологические науки. 2016, № 6. – С. 36–42.
- [2] В.П. Варламов, А.В. Ильина, Б. Ц. Шагдарова, А. П. Луньков, И. С. Мысякина. Успехи биологической химии. 2020. т.60. – С. 317–368.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОЛЮБИЛИЗАЦИИ ТЕТРА(ТРЕТ-БУТИЛ)ФТАЛОЦИАНИНА АЛЮМИНИЯ В МИЦЕЛЛАХ CREMOPHOR EL: НОВАЯ ФОРМА ПРЕПАРАТА ДЛЯ ФДТ

М.С. Белоусов¹, М.А. Градова², Т.В. Дубинина¹

¹Химический факультет, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, 119234, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, с. 3.

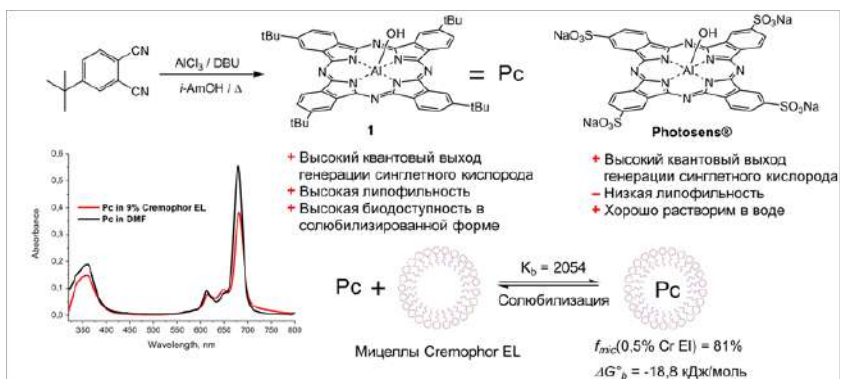
²Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н.Семенова РАН, 119991, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-394

E-mail: mikbelousov99@gmail.com

Фотодинамическая терапия (ФДТ) представляет собой малоинвазивный метод лечения злокачественных новообразований с использованием фотосенсибилизатора (ФС).

Объектом настоящего исследования являлся ФС - тетра(трет-бутил)фталочанин алюминия **1**. Гидрофобные трет-бутильные группы увеличивают мембранотропность **1**. Однако одновременно возрастает склонность к агрегации в водных растворах. Одним из способов предотвращения агрегации гидрофобных лекарственных средств является их солюбилизация в мицеллах ПАВ. Проведено скрининговое исследование солюбилизации трет-бутилзамещенного фталочанина алюминия **1** с использованием различных ионогенных и неионогенных ПАВ.



Наибольшую эффективность показал биосовместимый неионогенный ПАВ Cremophor EL®. В области концентраций ПАВ 0,05-1% определены константа связывания ФС с мицеллами ($K_b = 2054 \text{ л/моль}$), изменение энергии Гиббса связывания ($\Delta G^\circ_b = -18,8 \text{ кДж/моль}$), а также рассчитан коэффициент солюбилизации $f_{\text{mic}}(0,5\% \text{ Cr El}) = 81\%$.

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПОТЕНЦИАЛЬНУЮ ВОЗМОЖНОСТЬ САМОСБОРКИ В СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ НАНОАГРЕГАТЫ

Д.А. Горшенин, А.С. Бабушкин

Кафедра органической химии, ВолгГТУ,
400005, Россия, г. Волгоград, проспект им. В.И. Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-395

E-mail: n33g@yandex.ru

Метод виртуального скрининга широко применяется для автоматизированной оценки низкомолекулярных органических соединений на биологическую активность в процессе разработки новых лекарственных веществ [1]. В тоже время, аналогичная автоматизированная оценка низкомолекулярных соединений с не меньшим успехом может быть использована для поиска перспективных веществ и в других прикладных областях, в которых достаточно просто формализовать свойства, имеющие определяющее значение для данной области [2]. В том числе, очевидно, такая зависимость может быть выявлена и в отношении потенциальной способности низкомолекулярных соединений к самосборке в супрамолекулярные наноагрегаты, хотя пока нам не удалось найти соответствующих примеров в научной литературе. Нас особо интересует возможность формирования наноагрегатов именно из лекарственных соединений, поскольку они могут найти применение в качестве средств самодоставки [3]. В связи с вышеизложенным, мы предполагаем использовать аналог метода виртуального скрининга в сочетании с методами хемоинформатики для поиска в базах данных лекарственных соединений, возможно обладающих интересующим нас свойством. Если таковые соединения будут найдены, в дальнейшем мы планируем исследовать наноагрегаты, теоретически образующиеся из данных соединений, с применением более точных методов молекулярного моделирования, например, квантово-химических.

Литература

- [1] I. Muegge and S. Oloff, Drug Discov. Today. 2006, 3, 405-411.
- [2] D.P. Tabor, L.M. Roch, S.K. Saikin et al., Nat Rev Mater. 2018, 3, 5–20.
- [3] S.-Y. Qin, A.-Q. Zhang, S.-X. Cheng, L. Rong and X.-Z. Zhang, Biomaterials. January 2017, 112, 234-247.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОДУКТОВ КИСЛОТНОГО ГИДРОЛИЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНОГО ПОЛИФЕНОЛА-ГОССИПОЛА

**А.Р. Сатаева¹, Е.А. Филимонова¹, Т.С. Серегина^{1,2}, И.С. Колесникова¹,
Е.В. Ивановская¹, В.В. Мендруль¹, В.А. Дятлов^{1,3}**

¹Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, факультет нефтегазохимии и полимерных материалов, Москва, Россия.

²ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова», 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, 10.

³Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова,
119435, Россия, Москва, Малая Пироговская ул., 1, с.5-10.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-396

E-mail: anzhesata@mail.ru

Целью настоящей работы является определение и характеристика природы веществ, выделяющихся при гидролизе полимерных лекарств прививочного типа, в которых активное вещество – госсипол – ковалентно связано с полимерным носителем.

Госсипол является токсином хлопчатника с высокой биологической активностью, которая определяет его использование в противовирусных препаратах. Однако, он негативно влияет на мужскую фертильность. Для уменьшения токсичности его связывают с полимерными носителями, при этом фармакологическая активность госсипола сохраняется. В качестве полимерных носителей активного вещества были использованы диальдегидполисахариды: диальдегидкарбоксиметилцеллюлоза (ДАКМЦ) и диальдегиддекстран (ДАД), получаемых периодатным окислением соответствующих полисахаридов по реакции Малапрада.

Для характеристики продуктов кислотного гидролиза использовались методы: ¹³C NMR, MALDI TOF масс-спектрометрия и GPC. В результате исследования было выяснено, что кислотный гидролиз лекарственных систем с диальдегидполисахаридами в качестве полимерных носителей ведет к образованию смеси окисленных продуктов агоссипола, которые не содержат альдегидных групп. Таким образом фармацевтическую композицию на основе госсипола, ковалентно связанного с полимерным носителем можно классифицировать как полимерное пролекарство, которое в результате гидролиза выделяет нафтохиноны с пониженной токсичностью [3].

Литература

- [1] V. G. Nesterenko, A. P. Suslov, V. A. Dyatlov, I. S. Kruppa. Gossypol polymer derivatives, methods for production thereof and pharmaceutical composition based thereon. Patent RU 2577539C2, 2016.
- [2] Дятлов В.А., Круппа И.С., Гребенева Т.А., Киреев В.В., Сокольская И.Б. Особенности ковалентного связывания госсипола с диальдегиддекстраном // Химия природных соединений, 2016. №4. 542 с.
- [3] I. S. Kruppa and V. A. Dyatlov. Acidic hydrolysis's products of glycosylated gossypol. Eur. Sci. Tech. 2015, 21 – 25

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛОНОНАНА

М. Салыкина, Е. Безсонова, А. Ефремов

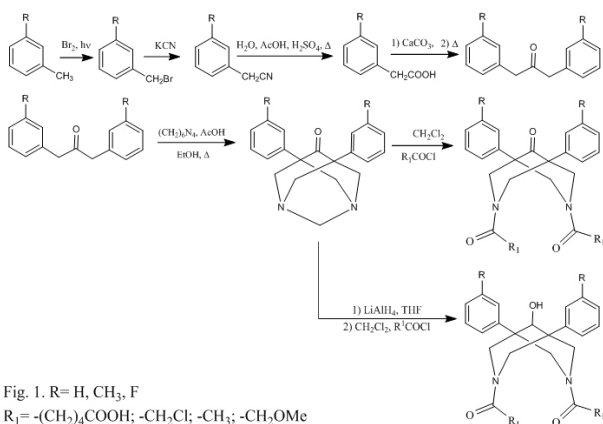
Химический факультет, МГУ им. М.В. Ломоносова,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д.1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-397

E-mail: salykina_99@mail.ru

Структура 3,7-диазацикло[3.3.1]нонана является легкодоступным скаффолдом для конструирования конформационно ограниченных структур с разнообразной биологической активностью. Так, подобные структуры являются эффективными модуляторами AMPA-рецепторов [1], а также могут служить исходными соединениями для синтеза миметиков природных противораковых структур [2]. Нами впервые проведен синтез производных 3,7-диазацикло[3.3.1]нонана, содержащих фторные, метильные и карбоксильные группы. Также была изучена биологическая активность данных соединений.

Было проведено бромирование исходных соединений, нуклеофильное замещение цианидом калия. Последующий гидролиз нитрилов привел к получению производных фенилуксусной кислоты, которые затем ввели в реакцию кетонизации кальциевых солей карбоновых кислот. Полученные по реакции Манниха кетоны ацилировали хлорангидридами кислот. Проводили восстановление кетонов с помощью LiAlH_4 с последующим раскрытием цикла хлорангидридами карбоновых кислот.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ проект 20-03-00915.

References

- [1] M.Lavrov, S.Karlov, et al., Mol. Neurobiol. 2020, 57, 191–199.
- [2] S.Sosonyuk, et al. Org. Biomol. Chem., 2019, 56, 915–922.

НАНОКОРПУСКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ

Е.В. Ивановская, Т.С. Серегина, И.С. Колесникова, А.Р. Сатаева,
Е.А. Филимонова, В.А. Дятлов

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

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-398

E-mail: kivanovskaia27@gmail.com

Как известно, распределение систем нанокорпускулярных систем адресной доставки внутри организма критически зависит от их размера и используемого типа полимера. В работе методом динамического светорассеяния исследовали размеры, полученных частиц, и изучили их способность доставлять лекарства внутрь живой клетки. Использовали три типа нанокорпускулярных носителей лекарств.

Первый тип – сплошные биodeградируемые частицы на основе сшитых полисахаридов, они представляют собой набухшие в питательной среде (ДМЕМ) гелеобразные носители.

Второй тип биodeградирующих носителей получали анионной полимеризацией этил-2-цианакрилата в двухфазных водных средах [1]. Процесс протекает на границе раздела непрерывной и дискретной фаз, с образованием наноразмерных, водонаполненных капсул. В отличие от мягких, биоразлагаемых частиц первого типа, цианакрилатные капсулы имеют твердую стенку.

Третий тип носителей получали на основе амфифильных производных поливинилпирролидона, синтезированных радикальной полимеризацией в присутствии аминного передатчика цепи. Образующиеся амфифильные эндкипированные сополимеры способны к самоорганизации в водных средах с образованием носителей мицеллярного типа.

В качестве модельного физиологически активного вещества использовали ДНК, выделенную из молок осетровых рыб. Все типы носителей охарактеризовали методом динамического светорассеяния, с использованием прибора Photocor Complex, позволяющий изучать полидисперсные, полимодальные системы в широком интервале размеров от единиц нанометров до сотен микрон.

Литература

- [1] Dyatlov V.A., Maleev V.I. Intermediates for the preparation of poly(2-cyanoacrylates) and applications of the poly(2-cyanoacrylates) so prepared. Int. Application No PCT/IE 94/000018, 1994, Int. Publication No WO95/026371, 1995.

БИОКОПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ И ПОДАВЛЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ВОСПАЛЕНИЙ

**Т.С. Серегина^{1,2}, Е.А. Филимонова¹, А.Р. Сатаева¹, И.С. Колесникова¹,
Е.В. Ивановская¹, В.В. Зайцев², В.А. Дятлов¹**

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева,
125047, Россия, Москва, Миусская площадь, 9.

²ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова», 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, 10.

³Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова,
119435, Россия, Москва, Малая Пироговская ул., 1, с.5.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-399 E-mail: tatiana.seregina.2016@yandex.ru

Несмотря на многочисленные достижения современной медицины, ортопедические инфекции продолжают оставаться одними из серьезнейших осложнений. Ортопедическая инфекция – сложный длительный процесс, порой заканчивающийся радикальными хирургическими вмешательствами, инвалидизацией пациентов и требует больших затрат для системы здравоохранения. Используемый в настоящее время подход хирургического вмешательства с последующим применением длительного курса антибиотиков достаточно часто влечет за собой побочные эффекты и токсичности. В связи с этим все активнее разрабатываются способы локального подавления бактериальных инфекций. Помимо этого, за последние годы было выявлено, что помимо борьбы с инфекцией необходимо параллельно вызывать регенерацию пострадавшей ткани для ускорения выздоровления пациента [1]. В качестве такого комплексного материала может выступать полисахаридный гель, включающий в себя нанокорпускулярные носители. В данном случае антибактериальный гидрогель на основе декстрана, гидроксизетилкрахмала или гиалуроновой кислоты, является одновременно носителем антибиотика широкого спектра действия, выделяющегося исключительно в ходе бактериальной атаки, а также матрицей для инкапсулированных физиологически активных веществ [2]. Наноносители представляют собой двуслойные капсулы, внутренняя твердая стенка которых состоит из полиэтил-2-цианоакрилата, а внешняя жидкая мембрана, схожая с клеточной плазмолеммой, получена путем обработки капсулы фосфолипидом. Внутри капсул содержатся вещества, присутствие которых необходимо на стадии ранозаживления и регенерации поврежденной ткани.

Литература

- [1] Waghmare A, Saxena NK, Gupta S, Khan S. Use of biodegradable materials as local antimicrobial carriers in orthopedic infections. J Orthop Spine 2019; 7, 51-6.
- [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., Mezhuiev Y. Immobilization of amikacin on dextran: biocomposite materials that release an antibiotic in the presence of bacterial dextranase. 2021; 70(6), 837-844.

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛУБОКИХ ЭВТЕКТИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ДЛЯ ЭКСТРАКЦИИ ФЕНОЛЬНЫХ КИСЛОТ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

О.К. Павельева, М.А. Джавахян

Экспериментально-технологический отдел,
«Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР),
Россия, 117216, Москва, ул. Грина, 7.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-400

E-mail: olesenkamatveeva@yandex.ru

В качестве растворителей при экстракции из растительного сырья традиционно используются спирты, эфиры, кислоты и пр. Применение этих растворителей осложнено необходимостью многоступенчатой утилизации, удаления остатка растворителя из готового продукта и их токсичностью [1].

В настоящее время актуальным является поиск новых экстрагентов, отвечающих принципам «зеленой химии», таким как использование возобновляемых растительных ресурсов и альтернативных растворителей. Глубокие эвтектические растворители (deep eutectic solvents, DES) представляют интерес для современной фармацевтической технологии в качестве альтернативны традиционным органическим экстрагентам. Перспективы их использования обусловлены низкой токсичностью, биоразлагаемостью, возможностью селективного извлечения конкретного вещества и возобновления экстрагента. Процесс экстракции глубокими эвтектическими растворителями основан на замещении молекул растворителя извлекаемыми биологически активными веществами с разрывом существующих водородных связей и образованием новых [2]. При этом на процесс экстракции влияют несколько факторов: сродство между DES и целевыми соединениями, содержание воды, молярное соотношение между исходными молекулами DES, соотношение жидкость / твердое вещество между DES и образцом, а также условия и метод экстракции.

В ходе нашей работы был создан метод ультразвуковой экстракции розмариновой кислоты из змееголовника молдавского. Различные эвтектические растворители показали себя как эффективные экстрагенты для розмариновой кислоты в сравнении с традиционными растворителями.

Литература

- [1] F. Chemat, M.A. Vian, and G. Cravotto, International Journal of Molecular Sciences. 2012. 13 (7), p. 8615-27.
- [2] E.L. Smith, A.P. Abbott, and K.S. Ryder, Chemical Reviews. 2014. 114 (21), p. 11060-11082.

СИНТЕЗ ТРИКАРБОЦИАНИНОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНОКАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ, ОБРАЗУЮЩИХ КОМПЛЕКСЫ ПЕРЕХОДНЫХ МЕТАЛЛОВ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ ЭКСТРАЛИГАНДЫ

**А.О. Говтвань, И.А. Дорошенко, В.С. Орехов, М.К. Беклемишев,
Т.А. Подругина**

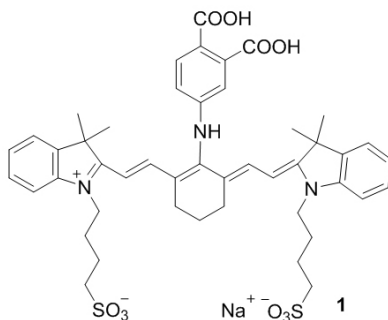
Химический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991, Российская Федерация, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-401

E-mail: kemkemalisa@mail.ru

Исследования в области использования флуоресцирующих веществ как хеомочувствительных сенсоров ведутся уже продолжительное время. Введение заместителей разной природы в отдельные структурные фрагменты карбоцианинов позволяет делать направленную модификацию флуорофоров, создавая структуры с заданными свойствами для использования в различных областях химии, медицины и биологии [1].

В данной работе предложен подход к синтезу конформационно закрепленных трикарбоцианиновых красителей, модифицированных ароматическими аминокарбоновыми кислотами, способных вступать в комплексообразование с переходными металлами. На примере целевого красителя **1** зафиксировано комплексообразование с ионами Cu^{2+} , приводящее к заметным изменениям спектров поглощения и флуоресценции. При проведении скринингового исследования 40 модельных аналитов для данного комплекса было зафиксировано изменение интенсивности полосы спектра флуоресценции для 5-гидрокситриптофана и тирамина, что позволяет рассматривать конъюгаты такого типа как потенциальные реагенты для обнаружения органических соединений, содержащих аминогруппу.



Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 20-03-00334.

Литература

[1] C. Kar, Y. Shindo, K. Oka, S. Nishiyama, K. Suzukia, and D. Citterio, RSC Adv., 2017,7, 24970-24980.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСИНДОЛА

Р.О. Еремеев, А.М. Ефремов, Е.Н. Безсонова

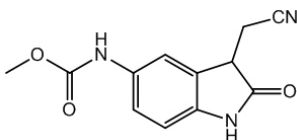
Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
Химический факультет, Москва, Россия

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-402

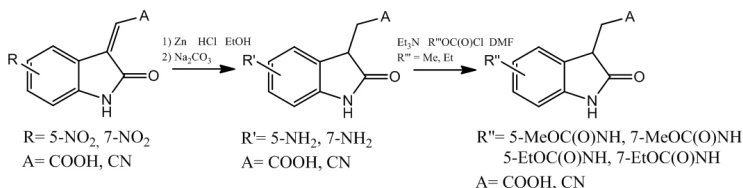
E – mail: roma.chem.dep@mail.ru

В медицине широко описано такое заболевание как глаукома, приводящее к необратимой слепоте. При глаукоме происходит повреждение зрительного нерва, причиной которого является повышение внутриглазного давления (ВГД). В нашей лаборатории было показано, что производные 2-оксиндола способны понижать ВГД, что позволяет использовать их для терапии глаукомы [1].

В работе [2] описан (5-метоксикарбониламино-2-оксиндол-3-ил)ацетонитрил, показавший наибольшую активность на нормотензивных кроликах (Δ ВГД, % (время макс. эфф., ч) = 41 ± 7). Его эффект превышал как эффект мелатонина, так и эффект стандартного гипотензивного лекарства – тимолола.



Поскольку синтез этого соединения протекал либо с невысоким выходом, либо требовал реализации семи стадий, в данном исследовании разработана методика получения и выделения промежуточных аминов, а также (метоксикарбониламино-2-оксиндол-3-ил)уксусных кислот и (метоксикарбониламино-2-оксиндол-3-ил)ацетонитрилов с хорошими выходами, без использования защитных групп и с меньшим количеством стадий (4 стадии).



Активность всех полученных соединений изучена *in vivo* совместно с НИИ Глазных Болезней им. Гельмгольца.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (проект 20-03-00915)

Литература

1. Zaryanova E.V., Lozinskaya N.A., Beznos O.V., Volkova M.S., Chesnokova N.B., Zefirov N.S. Oxindole-based intraocular pressure reducing agents // *Bioorg Med Chem Lett*. 2017; Vol. 27(16), P:3787-3793.
2. Зарянова Е.В. Новые производные 2-оксиндола: синтез и перспективы применения в качестве лекарственных препаратов // Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. 2019.

SYNTHESIS OF SUBSTITUTED BENZIMIDAZOLONES AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

M.D. Tsymliaikov¹, A.I. Maksutova¹, E.V. Sokolova², V.G. Klochkov²

¹Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, 119234, Russia, Moscow, Leninskie Gory St., 1

²Department of Pharmacology and bioinformatics, Volgograd State Medical University, 400131, Russia, Volgograd, Plushchad pavshikh borcov, 1

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-403

E-mail: tsymmd@gmail.com

In order to search for new biologically active heterocyclic compounds, a number of substituted benzimidazolones were obtained. Multi-stage synthesis was now possible due to the development of regioselective reduction methods for dinitroarenes in our scientific group, which led to non-symmetrical 1-substituted 5-nitro benzimidazolones (Figure 1).

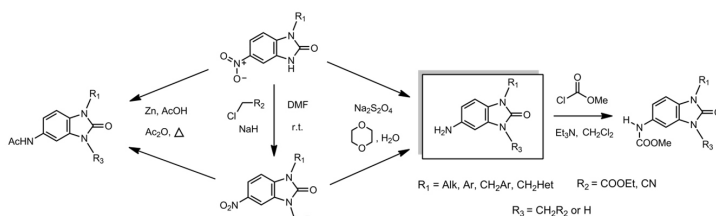


Fig. 1. Reaction scheme for the synthesis of target library

In vitro screening results of highlighted in Figure 1 derivatives can be seen in Figure 2. Anti-inflammatory activity associated with toll-like receptors (TLRs) inhibition was investigated on rat macrophages. Inhibition of TLRs is important in treatment of Alzheimer's disease, atherosclerosis and even COVID-19. Most of the compounds have shown significant activity (more than 40% inhibition) with a maximum of 82% for 2, being completely non-toxic to investigated cells.

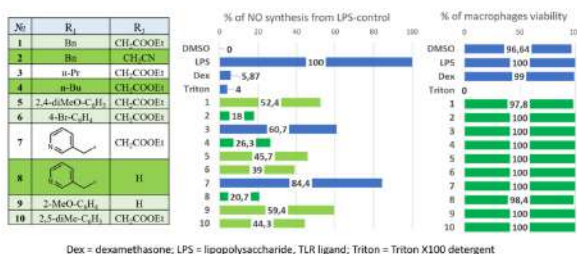


Fig. 2. Anti-inflammatory activity of synthesized compounds in 100 μM concentration.

Synthetic part of this work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Project 20-03-00915).

REGIOSELECTIVE 2,4-DINITROARENE REDUCTION AS A PATH TO VARIOUS HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND POTENT QUINONE REDUCTASE 2 (NQO2) INHIBITORS

A.I. Maksutova, M.D. Tsymliaikov

Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
119234, Russia, Moscow, Leninskie Gory St., 1

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-404

E-mail: anita.maksutova@gmail.com

Two novel regioselective reduction methods are proposed in this work: both are versatile, scalable and preparative. 2-amino-4-nitroanilines open up the way to various heterocyclic systems, such as quinoxalinones, 4,7-disubstituted isatins, and (thio)benzimidazole(on)es, which can lead to a vast variety of biologically active compounds (Figure 1).

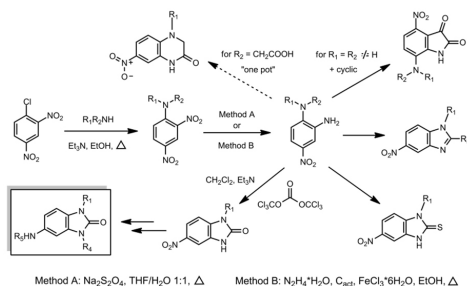


Fig. 1. Obtaining different heterocyclic systems using products of regioselective reduction

For example, 5-substituted benzimidazolones can express a high binding affinity to NQO2 enzyme according to molecular modeling studies, carried out in this work (Figure 2). NQO2 inhibition is important in treatment of such diseases as glaucoma, Alzheimer's disease, cancer, etc.

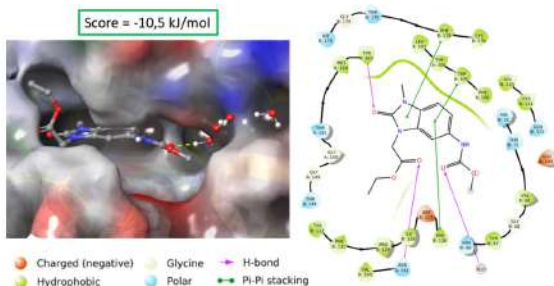


Fig. 2. Molecular docking example: NQO2 active site binding and pharmacophore model

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Project 20-03-00915)

ПОЛУЧЕНИЕ МНОГОСЛОЙНЫХ ЦИАНОАКРИЛАТНЫХ НОСИТЕЛЕЙ ДЛЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ ДОСТАВКИ

**И.С. Колесникова¹, Т.С. Серегина^{1,2}, А.Р. Сатаева¹, Е.А. Филимонова¹,
Е.В. Ивановская¹, А.Л. Лусс¹, В.А. Дятлов^{1,3}**

¹Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева,
125047, Россия, Москва, Миусская площадь, 9.

²ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова», 127299, Россия, Москва, ул. Приорова, 10.

³Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова,
119435, Россия, Москва, Малая Пироговская ул., 1, с.5.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-405

E-mail: ira.kolesnikova.00@list.ru

Актуальной задачей в фармакологии является внутриядерная доставка ДНК. Известны три механизма доставки, зависящие от типа и размера носителя. Мицеллы диаметром 20-50 нм проникают в клетку минуя механизмы фаго- и пиноцитоза, однако они не стабильны и могут обмениваться содержимым друг с другом и окружающей средой. Капсулы, размером от 200 нм до нескольких микрон, проникают в клетку по механизмам пино- и фагоцитоза, но это сопровождается образованием фagosом с последующей ферментативной атакой носителя. Многослойные носители с размером ~100 нм способны проникать в клетку путем слияния поверхностной мембраны с плазмолеммой, не затрагивая механизмы проникновения.

Данная работа посвящена изучению инкапсулирования ДНК в двуслойные поли-2-цианоакрилатные нанокapsулы для внутриядерной доставки по механизму слияния мембран [1,2]. Capsулы такого типа получали в двухфазной несмешиваемой системе, состоящей из дисперсионной фазы 6% раствора декстрана и дискретной фазы заряженных и незаряженных полимеров. В качестве материала твердой стенки использовали этил-2-цианоакрилат, для получения оболочки капсулы схожей по строению с плазмолеммой, использовали фосфатидилхолин, структурированный холестерином. Размер получаемых нанокapsул определяли методом динамического светорассеяния, он варьировался от 100 до 400 нм, в зависимости от времени полимеризации этилцианоакрилата, температуры и интенсивности теплоотвода [3]. Средняя степень инкапсулирования в разных условиях составляет 95%.

Таким образом, предложен подход к получению двухслойных нанокорпускулярных носителей, содержащих инкапсулированное ДНК. Такие нанокapsулы способны доставлять в клетку физиологические активные вещества минуя клеточные механизмы проникновения.

Литература

- [1] Dyatlov V.A., Katz G.A. Small diameter nanocapsules, process for their preparation and application thereof. Int. Application No PCT/IE 94/000001, Int. Publication No WO94/015590, 1994.
- [2] Dyatlov V.A., Maleev V.I. Intermediates for the preparation of poly (2-cyanoacrylates) and application of the poly (2-cyanoacrylates) so prepared. Int. Application No PCT/IE 94/000018, 1994, Int. Publication No WO95/026371, 1995.
- [3] Rustamov I.R., Dyatlov V.A., Grebeneva T.A., Dyatlov A.V., Zaitsev V.V., Maleev V.I. Polycyanoacrylate porous material for bone tissue substitution // Journal of Material Chemistry B. 2014. – I.2. – P. 4310-4317.

ПЛЕНКИ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА: ПОЛУЧЕНИЕ И СВОЙСТВА

А.А. Свотин, И.Д. Никитин, Р.П. Терехов, И.А. Селиванова

Институт Фармации, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский университет),

119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-406

E-mail: svotin_a_a@student.sechenov.ru

Одной из задач химико-фармацевтической разработки лекарственных средств является поиск новых функциональных материалов на основе природных соединений. На базе фармацевтической субстанции дигидрокверцетина (ДКВ) были получены модификации в виде микротрубок и липосом.

Целью работы было получение новой формы ДКВ в виде пленок и учесть ее физико-химические и ранозаживляющие свойства.

ДКВ (АО «Аметис», Россия) смешивали с L-лизином («AppliChem», Германия) в мольных соотношениях в диапазоне от 1:1 до 1:5. Композиции растворяли в воде дистиллированной, наносили на полиэтиленовую подложку и выдерживали при различных температурных режимах до формирования конечного продукта. Получены прозрачные аморфные пленки желто-оранжевого цвета, легко растворимые в воде (в терминологии ГФ РФ XIV), температура плавления составила 121 ± 2 °C.

Ранозаживляющие свойства пленок оценивали на модели ожога IIIA степени у крыс линии Wistar (табл.). Эксперимент *in vivo* одобрен ЛЭК Сеченовского университета (протокол №19-20 от 02.07.2020).

Таблица

Анализ ранозаживляющих свойств пленок ДКВ *in vivo*

Группа	Площадь раны по дням, см ²						Средняя скорость заращения раны, %	Средний день заращения раны
	1	7	14	21	28	35		
I	5,5±0,4	5,2±0,3	4,6±0,3	2,4±0,4	0,8±0,3	0,6±0,4	2,59±0,24	39
II	5,3±0,2	5,8±0,4	4,3±0,5	1,6±0,4	0,5±0,1	0,2±0,2	2,83±0,15	35
III	5,8±0,4	5,4±0,3	4,1±0,6	2,4±0,5	0,4±0,1	0,3±0,1	2,79±0,40	36
IV	5,5±0,4	5,4±0,3	4,6±0,4	2,6±0,5	0,5±0,2	0,3±0,1	2,69±0,28	37
V	5,6±0,3	5,1±0,5	4,0±0,5	1,9±0,6	0,3±0,1	0,1±0,1	2,93±0,17	34

(Группа I – лечение отсутствует, группа II – лечение облепиховым маслом, группа III – лечение субстанцией ДКВ, группа IV – лечение субстанцией лизина, группа V – лечение полученной композицией ДКВ-Лизин в 1:5)

Результаты эксперимента показали перспективность дальнейшего изучения полученных пленок с целью разработки новых противоожоговых фитопрепаратов.

TUBULIN TARGETED ANTIMITOTIC AGENTS BASED ON ADAMANTANE-BEARING LEAD-COMPOUND: SYNTHESIS, SAR AND MOLECULAR MODELING

N. Zefirov^{1,2}, Y. Evteeva¹, A. Krasnoperova¹, A. Mamaeva¹, E. Milaeva^{1,2}, S. Kuznetsov³ and O. Zefirova^{1,2}

¹Department of Chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University, 119992 Russia, Moscow, Leninskie gory, 1/3.

²Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences, 142432 Russia, Chernogolovka, Severny pr., 1.

³Institute of Biological Sciences, University of Rostock, D-18059 Rostock, Germany, Albert-Einstein-Str., 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-407

E-mail: 57anna75@mail.ru

Adamantyl moiety is occasionally used in drug design for enhancement of lipophilicity or bulkiness of the lead molecule. Such modification can improve both pharmacokinetic properties and toxicological profile of the compound, which is especially important for anticancer drugs. Anticancer agents comprising adamantyl moiety belong mostly to DNA-cross-linking agents, inhibitors of protein tyrosine kinases and ligands of retinoic acid receptors [1]. Recently we designed a novel antimitotic agent, namely 5-hydroxymethyl-2-methoxyphenyl adamantane-1-acetate (**1**, Figure 1) and proved its ability to stimulate depolymerization of microtubules (MTs) [2]. The structure of compound **1** is not typical for the tubulin and MTs ligands, so in this work we synthesized and tested a series of its analogs. Lead **1** comprises three substructures: adamantane, the substituted aromatic ring and the linker, which were sequentially modified in the work (Figure 1).

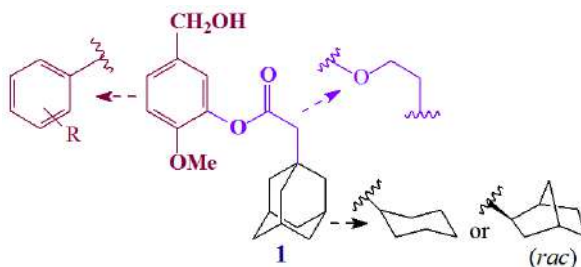


Fig. 1. Structure of the lead compound **1** and its modifications carried out in the work.

The structure – activity relationship (SAR) studies led to the discovery of 1-[2-(5-(hydroxymethyl)-2-methoxyphenyl)ethyl]adamantane, which exhibits a dual-target profile and retains *in vitro* activity observed for the lead-compound, but is more stable metabolically.

The work was supported by Russian Science Foundation (project 19-13-00084).

References

- [1] L. Wanka, Kh. Iqbal, P. R. Schreiner, Chem. Rev., 2013, 113, 3516.
- [2] N. A. Zefirov, E. V. Nurieva, Yu. A. Pikulina et al. Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2017, 66, 1503.
- [3] N. A. Zefirov, Y. A. Evteeva, A. I. Krasnoperova, A. V. Mamaeva, E. R. Milaeva, S. A. Kuznetsov, O. N. Zefirova. Mendeleev Commun., 2020, 30, 421.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ О-ПРОПИЛОКСИМ-N- ПРОПОКСИБАКТЕРИОПУРПУРИНИМИДА

**И.С. Петрова, Р.Н. Соловьев, Н.В. Суворов, М.Н. Усачев,
А.Ф. Миронов, М.А. Грин**

МИРЭА – Российский технологический университет,
119571, Россия, г. Москва, пр. Вернадского, 86, стр. 6.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-408

E-mail: irinprtr@mail.ru

Целью настоящей работы является оптимизация синтеза О-пропилоксим-N-пропоксибактериопурпуринамида (дипропокси-БПИ) – перспективного фотосенсибилизатора для ФДТ опухолевых новообразований.

Дипропокси-БПИ был получен модификацией бактериохлорофилла а (Бхл а), выделенного из биомассы пурпурных бактерий *Rhodobacter Sphaeroides* [1]. Все реакции проводились с использованием коммерчески доступных реактивов, при защите от прямого света и в условиях инертной атмосферы. Электронные спектры получены на спектрофотометре Ultrospec 2100 pro (США) в кварцевых кюветах толщиной 10 мм. Все соединения были анализированы с использованием ультравысокоэффективной жидкостной хроматографической системы «Dionex UltiMate RS 3000», совмещенной с гибридным масс-спектрометром высокого разрешения «Q-Exactive».

Был выбран оптимальный экстрагент для выделения Бхл а из биомассы бактерий *Rhodobacter Sphaeroides*: система изопропанол : этанол (объемное соотношение 1:1), позволяющая сократить время экстракции с 48 до 2 часов. Окисление Бхл а в бактериопурпурин чистым кислородом показало сокращение времени окисления до 1-1,5 часов.

Таким образом, данные усовершенствования потенциально позволят существенно снизить время синтеза и стоимость активной фармацевтической субстанции на основе дипропокси-БПИ.

Литература

- [1] Миронов А.Ф., Грин М.А. Сенсибилизаторы бактериохлорофиллового ряда: перспективы использования в фотодинамической терапии, Вестник МИТХТ. 2006, №4, С. 5-28.

ТЕЗИСЫ

С ЗАОЧНЫМ УЧАСТИЕМ

НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ
В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

ПОИСК НОВЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ 2-ТИОУРАЦИЛА И АДАМАНТАНА

А.Р. Титова¹, Е.С. Титова^{1,2}

¹Педиатрический факультет, Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, Российская Федерация, пл. Павших Борцов, 1.

²Кафедра органической химии, Волгоградский государственный технический
университет, 400005, Российская Федерация, Волгоград, проспект Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-410

E-mail: titova051@rambler.ru

В данный момент ведется интенсивный поиск и разработка новых, обладающих низкой токсичностью, лекарственных средств с целью осуществления профилактики и лечения вирусных инфекций. Известно, что соединения на основе 2-тиопиримидина ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1, таким образом их можно использовать для лечения ВИЧ-инфекций, также они обладают противомикробной активностью [1]. Вещества, принадлежащие к ряду адамантана, например римантадин, применяют для лечения заболеваний, возникающих под действием вируса гриппа А, они обладают также антипаркинсонической, антибактериальной и другими видами биологической активности. Зачастую введение фрагмента адамантана в структуру лекарственных препаратов приводит к ощутимому повышению терапевтического эффекта [2]. Тем не менее, их использование ограничивается наличием большого количества побочных эффектов и возникновением резистентности у вирусов и бактерий.

Таким образом, представляется интересным изучение противовирусной активности соединений, сочетающих в своем строении фрагменты адамантана и 2-тиоурацила. В качестве таких объектов предлагаются к рассмотрению синтезированные нами в водно-диоксановой среде при 500С в течение 1 часа из S-натриевой соли 2-тиоурацила 1,3-ди-[4-(6-метилпиримидин-4(3Н)-он-2-сульфанил)бензил]адамантан, 1,3-ди-[4-(6-метилпиримидин-4(3Н)-он-2-сульфанил)бензил]-5-(4-бромбензил)адамантан и 1,3-ди-[4-(6-метилпиримидин-4(3Н)-он-2-сульфанил)бензил]-5-(4-гидроксibenзил)адамантан [3].

Литература

- [1]. Synthesis of novel 2-(substituted amino)alkylthiopyrimidin-4(3H)-ones as potential antimicrobial agents / M.I. Attia, A.A. El-Emam, A.A. Al-Turkistani [et al.] // Molecules. – 2014. – №19. – P. 279-290.
- [2]. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов/ Волгоград: Волгоградская мед. Академия – 2001. – 320 с.
- [3]. Титова Е. С. S- и O-анионы, генерируемые из 6-метил-2-тио-, 2-алкил(аралкил)тиоурацилов, в синтезе S-моно- и S-, O-диалкил-, бензилпроизводных: Дис. канд. хим. наук: 02.00.03/Титова Евгения Станиславовна-Волгоград: 2005.- 154 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ НЕКОТОРЫХ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-ДИОКСОЛАНОВ

**Г.З. Раскильдина¹, У.Ш. Кузьмина², Ю.Г. Борисова¹, Ш.Ш. Джумаев¹,
Л.Х. Зарипова², Ю.В. Вахитова², С.С. Злотский¹**

¹ФГБОУ ВО УГНТУ, 450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1.

²ИБГ УФИЦ РАН, 450054, Россия, г. Уфа, Проспект Октября, д. 71, лит 1Е.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-411

E-mail: graskildina444@mail.ru

В продолжение ранее описанных работ [1,2], из этиленгликоля **1** и карбонильных соединений **2a, б** были получены циклические ацетали **3a, б**, которые использовались для синтеза карбоциклических замещенных 1,3-диоксоланов **4a, б** (схема 1).

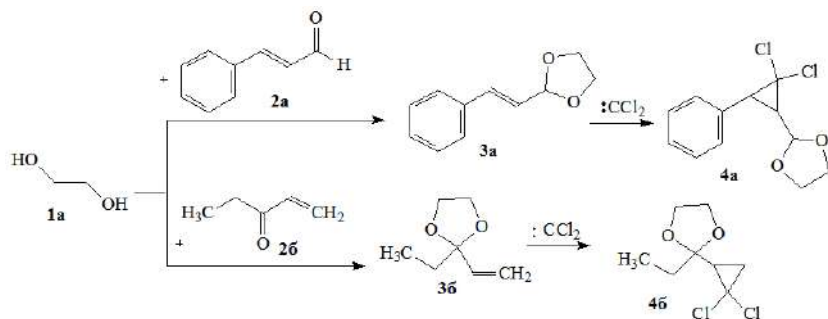


Схема 1.

Согласно результатам исследования влияния веществ **3a,б** - **4a,б** на жизнеспособность клеток *in vitro*, цитотоксическую активность в отношении клеток линии HEK293, SH-SY5Y, Jurkat, HepG2, MCF-7 и A549 проявляют только соединения **4a** (2-(2,2-дихлор-3-фенилциклопропил)-1,3-диоксолан) и **4б** (2-(2,2-дихлорциклопропил)-2-этил-1,3-диоксолан), содержащие гем-дихлорциклопропановый цикл.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ № МК-1689.2020.3 и в соответствии с планом госзадания ИБГ УФИЦ РАН № АААА-А21-121011990119-1.

Литература

- [1] Г.З. Раскильдина, Е.А. Яковенко, Л.М. Мрясова, С.С. Злотский, Известия высших учебных заведений. Серия химия и химическая технология. 2019, 62, 1, 91-97.
[2] G.Z. Raskil'dina, U.Sh. Kuz'mina, Y.G. Borisova, S.S. Zlotskii, Pharm Chem. 2020, 54, 909-913.
DOI: 10.1007/s11094-020-02295-8.

СТЕРИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ СИНТЕЗА ДИАЦЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ 1-ФЕНИЛ-1(2)-ОКТЕНОВ

А.В. де Векки, З.М. Саркисян

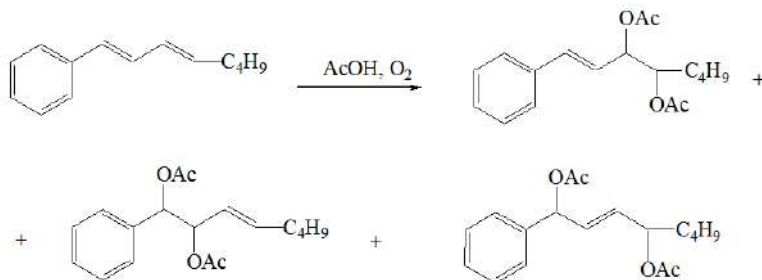
Кафедра общей и медицинской химии им. профессора В.В. Хорунжего,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-412

E-mail: gertsog5000@yandex.ru

Совместное проведение реакций окислительного кросс-сочетания и ацетоксилирования позволяет получать функционализированные объекты, часть из которых является синтонами супрамолекулярных структур, способных выступать молекулярными переключателями, а также дендримерных структур, возможности использования которых в прицельной транспортировке лекарственных препаратов и OLED-технологиях трудно переоценить.

Нами показано, что при окислительном кросс-сочетании стирола и 1-гексена в присутствии интерметаллического катализатора Pd_3Sb образуется окта-1,3-диенилбензол, который в среде ледяной уксусной кислоты и RhBi_4 ацетоксилируется согласно уравнению



Установлено, что при температуре 100 °С в присутствии кислорода и указанных катализаторов происходит позиционная и геометрическая изомеризация 1,2-, 3,4- и 1,4-диацетоксипроизводных 1-фенил-1(2)-октенов. Введение в композицию Pd_3Sb – RhBi_4/C до 10 ат. % Ir_2O_3 приводит к увеличению регио- и стереоселективности реакции диацетоксилирования за счет нивелирования направления, ответственного за образование изомеров 1,4-присоединения и перераспределения E- и Z-изомеров с доминантой последних, и процесс становится кинетически контролируемым. Полученный результат является принципиальным для синтеза некоторых современных фармацевтических препаратов, призванных бороться со СПИД или злокачественными новообразованиями.

Литература

- [1] de Vekki A., Grisha A. Cross-coupling under conditions of acetoxylation reaction. Intermetallic Catalysis. – Saarbrücken, Deutschland: Palmarium Acad. Publish. 2014. 92 S.
- [2] Гриша А.С., де Векки А.В. // Ж. прикл. химии. 2011. Т. 84, вып. 9. С. 1510–1516.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ СИЛИКАТЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ГРУППА МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ИЗВЛЕЧЕНИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ ИЗ ВОДНЫХ СРЕД

С.Б. Ярусова, С.Н. Сомова, У.В. Харченко, П.С. Гордиенко

Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук,
690022, Россия, Владивосток, пр.100-летия Владивостока, 159.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-413

E-mail: yarusova_10@mail.ru

Известно, что различные кремнийсодержащие соединения (глины, высокодисперсный диоксид кремния и др.) являются основой многих лекарственных препаратов [1]. Научные исследования в области синтеза силикатов в настоящее время проводятся достаточно активно, поскольку природные аналоги данных соединений не всегда соответствуют требованиям, предъявляемым к ним по химическому составу и функциональным свойствам.

Авторами синтезированы наноструктурированные аморфные и кристаллические силикаты и алюмосиликаты щелочных и щелочноземельных металлов с удельной поверхностью 100–320 м²/г – гидросиликаты кальция $n\text{CaO} \cdot m\text{SiO}_2 \cdot p\text{H}_2\text{O}$ [2] и алюмосиликаты калия с заданным соотношением Si/Al ($\text{Me}_2\text{Al}_2\text{Si}_x\text{O}_y \cdot n\text{H}_2\text{O}$, где $x = 1-5$, $y = 2(x+2)$; Me – K). Проведено исследование сорбционных свойств полученных соединений относительно тестовых культур микроорганизмов *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis*.

В результате исследований установлено, что наибольшая сорбционная емкость наблюдается по отношению к бактериям *Escherichia coli* для исследуемых соединений. Эффективность сорбции *E. coli* через 60 мин достигает 82% для гидросиликатов кальция и 86% для алюмосиликатов калия. Эффективность сорбции *B. subtilis* не превышает 52% как для гидросиликатов кальция, так и для алюмосиликатов калия. Для препарата «Белый уголь», используемого в качестве образца сравнения, получены аналогичные закономерности. Однако эффективность данного препарата по отношению к *E. coli* ниже по сравнению с алюмосиликатами калия с определенным соотношением Si/Al и не превышает 70 %.

Дальнейшие исследования взаимосвязи условий синтеза, состава, структуры исследуемых силикатных сорбентов с их свойствами важны для выработки практических рекомендаций по применению в процессах микробиологической очистки водных сред.

Литература

- [1] В.Н. Панфилова, Т.Е. Таранушенко, Педиатрическая фармакология. 2012. № 6, Т.9. С. 34–39.
- [2] С.Б. Ярусова, С.Н. Сомова, П.С. Гордиенко, У.В. Харченко, И.А. Беленева, Материалы Шестого междисциплинарного научного форума с международным участием «Новые материалы и перспективные технологии», г. Москва, 23–27 ноября 2020 г. 2020. Т.II – М.: Центр научно-технических решений (АНО ЦНТР), 2020 г. С. 223–226.

ГАЛОГЕНИДЫ 1-АЛЛИЛ- 2-АМИНО-3-КАРБОКСИ(КАРБАЛКОКСИ)-МЕТИЛБЕНЗИМИДАЗОЛИЯ В СИНТЕЗЕ ПОТЕНЦИАЛЬНО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗО[1,2-А] БЕНЗИМИДАЗОЛОНОВ-2

О.Н. Жуковская, А.С. Морковник

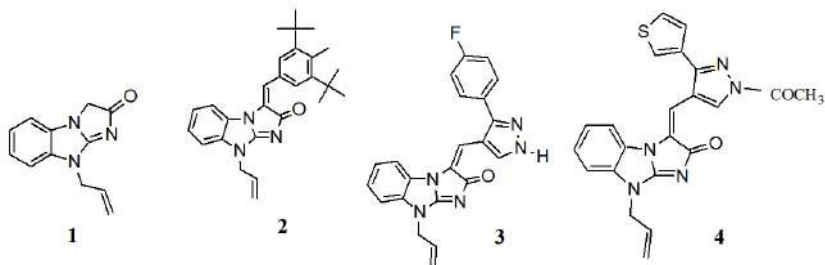
Научно-исследовательский институт физической и органической химии
ФГАОУ ВО «Южного Федерального Университета»
344090, Россия, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-414

E-mail: zhukowskaia.ol@yandex.ru

Соли бензимидазолия интересны своей разнообразной биологической активностью [1], а также способностью, при наличии необходимых структурных предпосылок, циклизоваться в трициклические бензимидазолы. Такие циклизации широко используются, в частности, для получения различных фармакологически активных производных имидазо[1,2-а]бензимидазола, ряд из которых либо рекомендован к клиническим испытаниям либо, как 9-диэтиламино-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазол (Диабенол) [2], уже прошел их.

В настоящей работе нами исследован синтетический потенциал четвертичных солей 1-аллил-2-амино-3-карбокси(карбалкокси)метилбензимидазолия и их 2-иминобензимидазолиновых форм как исходных соединений для получения новых функционализированных производных имидазо[1,2-а]бензимидазолонов-2 (например, **1-4**). Это позволяет существенным образом расширить диверсификацию библиотеки имидазо[1,2-а]бензимидазолов, доступных для проведения фармакологического тестирования.



Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки высшего образования РФ, грант FENW-2020-0031 (0852-2020-0031).

Литература

1. M.Yigit, B.Yigit, P. Taslimi, I. Ozdemir, M.Karaman, I. Gulcin. J. Mol. Struct. 2020, 1207, 127802. DOI: 10.1016/j.molstruct.2020.127802.
2. Патент РФ № 2386634 С2. Бюл. Изобретений. 2010. 11.

ONE-POT SYNTHESIS OF 2-AMINOBENZO[b]THIOPHENES AND CYTOTOXIC EFFECT OF THEM AGAINST K562 AND HELA TUMOR CELL LINES

E.A. Popova¹, V.M. Boitsov^{2,*}, M.L. Petrov¹

¹St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University),
190013, Russia, St. Petersburg, Moskovsky prospect, 26.

²Saint-Petersburg National Research Academic University of the Russian Academy of Sciences,
194021, Russia, St. Petersburg, Khlopina str., 8/3.

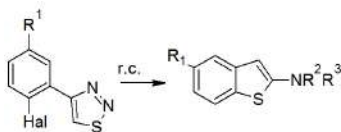
³St. Petersburg State University, 199034, Russia, St. Petersburg, Universitetskaya Emb., 7/9.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-415

E-mail: ekaterinaapopova@yandex.ru

Benzo[b]thiophene and its derivatives have a special place among chalcogen-containing heterocycles, since the compounds containing this fragment have a surprisingly wide range of biological activity. Benzo[b]thiophene derivatives possess a wide spectrum of activities, among them substances with anticancer, antidiabetic, antituberculosis, antimalarial, and antifungal activities are known. It should be mentioned that 2-aminobenzo[b]thiophenes have been successfully used to create the selective estrogen receptor modulator (SERM) raloxifene and its analogs. Inhibitors of acetyl-CoA carboxylase and tubulin polymerization were also synthesized on the basis of benzo [b] thiophene.

A row of 2-substituted benzo[b]thiophenes were synthesised according to developed by us protocol, including one pot copper(I/II) catalysed reaction of 4-aryl-1,2,3-thiadiazoles with amines in the presence of potassium carbonate in the DMF medium, and tested for their potential antiproliferative activity against two cancer cell lines. Among them 1-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-ethylpiperidine was the most promising compound against both K562 and HeLa cell lines tested. The obtained experimental data indicate the expediency of searching for pharmacologically active substances among 2-aminobenzo[b]thiophene derivatives [1].



$R^1 = H$, Hal = Br, $NR^2R^3 = \text{pyrrolidin-1-yl}$ (a); $R^1 = H$, Hal = Br, $NR^2R^3 = 2\text{-ethylpiperidin-1-yl}$ (b); $R^1 = H$, Hal = Br, $NR^2R^3 = \text{morpholin-4-yl}$ (c); $R^1 = \text{MeO}$, Hal = Br, $NR^2R^3 = \text{morpholin-4-yl}$ (d); $R^1 = \text{NO}_2$, Hal = Cl, $NR^2R^3 = \text{morpholin-4-yl}$ (e).

Reaction conditions: for (a-d) $\text{HN R}^1\text{R}^2$, K_2CO_3 , CuI (20 mol %), DMF, Ar, 4-8 h, 80°C, for (d) morpholine, DMF, Ar, 12 h, 80°C.

References

- [1] E. A. Popova, A. A. Kornev, S. V. Shmakov, G. D. Nepochaty, O. A. Kotyunina, M. L. Petrov, V. M. Boitsov and A. V. Stepanov, Russian Journal of General Chemistry. 2020, Vol. 90, No. 11, pp. 2214–2218.

СИНТЕЗ 3-БЕНЗАЗЕЦИНОВ С АЛЛЕНОВЫМ И ИЛИДЕНОВЫМ ФРАГМЕНТАМИ, ИХ ОЦЕНКА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

**А.Ю. Обыденник¹, А.А. Титов¹, Р. Пургаторио², М. Катто²,
А.В. Варламов¹, К.Д. Алтомаре²**

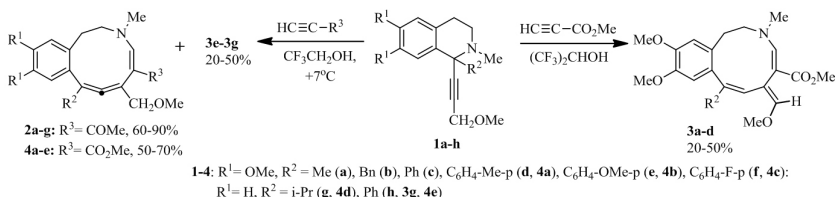
¹Кафедра органической химии, Российский университет дружбы народов (RUDN University), 117198, Россия, Москва, Миклухо-Маклая, 6.

²Department of Pharmacy-Pharmaceutical Sciences, University of Bari Aldo Moro, 70125, Italy, Bari, Via E. Orabona, 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-416

E-mail: arina.abydennik@gmail.com

Недавно нами разработан эффективный метод синтеза бензоконденсированных хазацикли-ческих алленов по реакции 1-*R*-1-фенилэтинилтетрагидроизохинолинов с терминальными алкинами [1], что позволило изучить некоторые их свойства. Несколько алленовых производных на основе 3-бензазецина, несущих эндоциклический β-енаминоэфирный фрагмент, оказались *in vitro* сильнодействующими наномолярными ингибиторами Р-гликопротеина (Р-gp) эффлюксных насосов, связанных с мультилекарственной резистентностью (MDR) в раковых клетках [2].



Биологические исследования показали, что 3-бензазецины **2** и **4** с алленовым фрагментом активнее, чем соединения **3** с экзоциклической двойной связью, при этом аллены не ингибируют BChE, а в отношении MAO A и B, AChE проявили ингибирующую активность в среднем микромолярном интервале концентраций (табл.). Ожидается, что наличие метоксильной группы при C6 позволит увеличить гидрофильные свойства молекул.

Соединения				Данные ингибирования ферментов ^(а)			
№	R ¹	R ²	R ³	hAChE	hBChE	hMAO-A	hMAO-B
2d	OMe	4'-MePh	COMe	32.5 ± 4.4	n.i.	28 ± 1 %	38 ± 4 %
4a	OMe	4'-MePh	CO ₂ Me	19.3 ± 3.3	n.i.	30 ± 4 %	30 ± 5 %
2e	OMe	4'-OMePh	COMe	13.2 ± 0.7	n.i.	29 ± 5 %	28 ± 5 %
4b	OMe	4'-OMePh	CO ₂ Me	12.2 ± 2.6	n.i.	37 ± 5 %	23 ± 1 %

(а) Значения IC₅₀ (μM или % ингибирования) представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение трёх независимых экспериментов при 10 μM; n.i. = нет ингибирования при 10 μM.

Литература

- [1] Voskressensky, L. G., Titov, A. A., Dzhankaziev, M. S., Borisova, T. N., Kobzev, M. S., Dorovatovskii, P. V., ... & Varlamov, A. V., New Journal of Chemistry. 2017,41(5), 1902-1904.
- [2] Titov, A. A., Niso, M., Candia, M. D., Kobzev, M. S., Varlamov, A. V., Borisova, T. N., ... & Altomare, C. D., Future medicinal chemistry. 2019,11(16), 2095-2106.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ - ПЕРСПЕКТИВНЫХ ЛИГАНДОВ РЕЦЕПТОРОВ ВОЗБУЖДАЮЩИХ АМИНОКИСЛОТ

М.С. Квасов¹, Л.В. Мызников^{1,2}, Л.Б. Пиотровский²

¹Кафедра ХТОКиФС, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),

190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, 24-26/49 литер А.

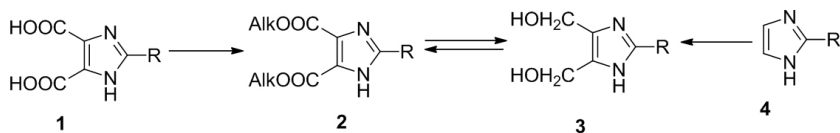
²Отдел нейрофармакологии, ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, 197376, Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-417

E-mail: yorick7@mail.ru

Производные имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты (4,5-ИДК) представляют собой перспективный класс лигандов рецепторов возбуждающих аминокислот, способных найти применение при лечении судорожных состояний, при ишемиях головного мозга, нейродегенеративных нарушениях и в ряде других патологий [1].

Наличие двух карбоксильных групп в молекулах производных 4,5-ИДК снижает их проницаемость через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и для устранения этого недостатка необходимо ввести в положения 4 и 5 имидазола группы, которые в результате метаболических процессов превращаются в карбоновую кислоту. К таким заместителям относятся сложноэфирная и гидроксиметильная группы.



R=CH₃, C₂H₅, C₃H₇, Ph, Bn

Нами предпринят синтез производных 4,5-ИДК типа 2 и 3 как потенциальных пролекарств. Если производные типа 2 можно получать из самих кислот, то введение гидроксиметильных групп возможно как из диэфиров 2, так и 2-замещенных имидазолов 4. Задачей работы будет установление оптимальной схемы синтеза этих соединений.

Полученные соединения будут подвергнуты фармакологическому анализу в опытах *in vivo* и *in vitro*.

Литература

- [1] Пиотровский, Л.Б., Лишко, П.В., Максимюк А.П., Александрова И.Я., Крышталь О.А., Рос. физиол. журн. 1999, 4, 523.

СИНТЕЗ НОВЫХ 2,3,4,5-ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ИЗОКСАЗОЛИДИНОВ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕМ АЗОМЕТИН-N-ОКСИДОВ К МЕТИЛ N-4-[[3-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)ПРОП-2-ЕНОИЛ]ФЕНИЛ]КАРБАМАТУ

Е.А. Шустова¹, Э.Н. Кутлалиева¹, А.В. Великородов^{1,2}

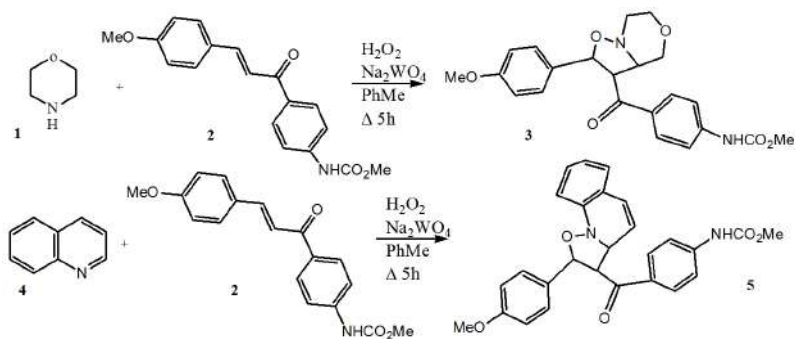
¹Кафедра химии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 414000, Россия, Астрахань, ул.Бакинская, 121.

²Кафедра органической, неорганической и фармацевтической химии, ФГБОУ ВО АГУ, 414000, Россия, Астрахань, Шаумяна пл., 1

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-418

E-mail: shust.chem@yandex.ru

Изоксалидины представляют собой привилегированные структуры в медицинской химии, исследование которых возросло в последнее время. Уникальный изоксазолидиновый цикл обладает впечатляющим потенциалом в качестве имитатора нуклеозидов, углеводов, ПНК, аминокислот и аналогов стероидов, а также обладает различными видами активности [1]. С целью получения новых биологически активных соединений нами были получены 2,3,4,5-тетразамещенные изоксазолидины с помощью циклоприсоединения азометин-N-оксидов к метил N-4-[[3-(4-метоксифенил)проп-2-еноил]фенил]карбамату. Для получения соответствующих нитронов предварительно проводилось окисление 30% раствором пероксида водорода в присутствии Na_2WO_4 [2].



Состав и строение соединений (**3**, **5**) подтверждены данными элементного анализа и ИК, ЯМР ^1H спектроскопии.

Полученные соединения представляют интерес в изучении спектра их биологической активности, как потенциальные пролекарства, а также в качестве полупродуктов синтеза.

Литература

- [1] M. Berthet, T. Cheviet, G. Dujardin, I. Parrot, J. Martinez, Chem. Rev. 2016, 116, P.15235–15283.
- [2] S. Murahashi, H. Mitsui, J. Org. Chem. 1990, 55(6). P.1736–1744.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ 2-ФЕНИЛ-1-[3-(ПИРРОЛИДИН-1-ИЛ)-ПРОПИЛ]-1Н- ИМИДАЗО[1,2-А]БЕНЗИМИДАЗОЛА С В-ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ

**А.В. Чемоданова¹, М.В. Папезжук¹, В.А. Волынкин¹,
П.А. Галенко-Ярошевский²**

¹Кубанский государственный университет,
350040, Россия, г. Краснодар, ул. Ставропольская 149.
²Кубанский государственный медицинский университет,
350000, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-419 E-mail: nastya.chemodanova.98@mail.ru

Использование циклодекстринов в фармацевтической промышленности помогает улучшить свойства включенных в полость циклодекстрина лекарственных препаратов, увеличить их водорастворимость, биодоступность, биологическую активность, уменьшить токсическое действие на организм. В соединениях включения молекула циклодекстрина выступает в роли «хозяина», который включает внутрь своей полости молекулу «гостя».

2-Фенил-1-[3-(пирролидин-1-ил)-пропил]-1Н-имидазо[1,2-а]бензимидазол имеет высокую местноанестезирующую активность и может составить конкуренцию лидокаину и дикаину при переднекамерной анестезии глаза [1]. Комплекс включения β-циклодекстрина (β-ЦД) и производного имидазо[1,2-а]бензимидазола был получен взаимодействием эквимольных количеств водных растворов соединений. Образование комплекса включения состава 1:1 подтверждено методами ЯМР и ИК спектроскопии.

Были проведены первичные испытания комплекса включения по поверхностной анестезии. Параллельно на роговицу глаза кролика в виде 0,2% раствора наносились исходное соединение и полученный комплекс включения. По данным первичных экспериментов время полной анестезии увеличивается в среднем на 75%, а время общей анестезии – на 45%.

Литература

1. Anisimova V. A., Osipova M. M., Galenko-Yaroshevskii A. P., Ponomarev V. V., Popkov V. L., Prikhod'ko A. K., Kade E. A., Spasov A. A. Synthesis and local anesthetic activity of 1,2-disubstituted imidazo[1,2-a]benzimidazoles // Pharmaceutical Chemistry Journal, 2002, Vol. 36, № 8, P. 418 – 422.

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ НА КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ IN VITRO

**Г.П. Беляев¹, А.Б. Выштакалюк^{1,2}, А.А. Парфенов¹, В.Э. Семенов¹,
М.С. Шашин¹, И.В. Галяметдинова¹, В.В. Зобов^{1,2}**

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН,
420088, Россия, Казань, ул. Арбузова, 8.

²Казанский (Приволжский) Федеральный университет,
420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-420

E-mail: gregoir4@gmail.com

Различные заболевания печени являются причиной смертности около 2 миллионов человек в год [1], что делает поиск эффективных гепатопротекторов актуальной задачей. Изучаемые концентрации новых производных пириимидина **IIa, b**, представляющих собой «удвоенные» модификации отечественного лекарственного средства Ксимедон **I** (рис. 1), были взяты по результатам предыдущего исследования цитопротекции этих соединений [2].

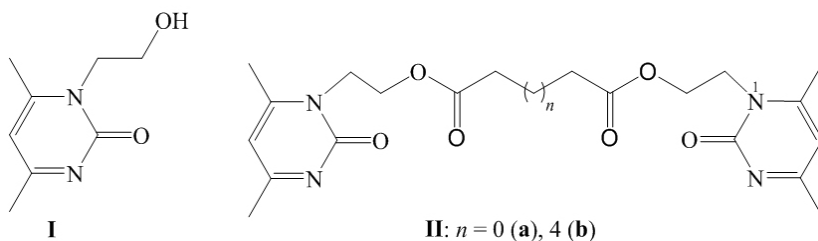


Рис. 1. Структуры Ксимедона (**I**) и его «сдвоенных» производных **IIa, b**.

Работа была выполнена на клеточной линии нормальных гепатоцитов человека *Chang Liver*. Клетки инкубировались вместе с изучаемыми веществами в течение 24 часов, затем фиксировались и окрашивались йодидом пропидия, с последующим изучением с помощью проточного цитофлуориметра Guava easy Cyte.

Показано, что соединение **IIb** в дозе 0,5 и 0,25 мМ достоверно увеличивает количество клеток в фазе G_2/M , что говорит об активации клеточного деления по сравнению с интактным контролем в 2,33 раза. В случае добавления токсиканта d-ГЛА, замедляющего синтез белка, выяснено, что соединения **IIa, b** в дозах 0,5 и 0,0625 мМ достоверно ускоряют переход клеток в фазу G_2/M по сравнению с d-ГЛА в 1,6 и 1,4 раз, соответственно.

Таким образом, соединения **IIa, b** ускоряют деление клеток, чем может объясняться полученный ранее цитопротекторный эффект данных соединений [2].

Литература

[1] Asrani S. K. et al., *J. Hepatology*. 2019, 70.1: 151-171.

[2] Выштакалюк, А. Б. и др., *Биоорганическая химия*. 2020, 46.6: 693-700.

ПОЛУЧЕНИЕ 5,6-ДИГИДРОКСИИНДОЛ-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ – БИОСИНТЕТИЧЕСКОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА МЕЛАНИНОВ

М.А. Барабанов¹, Г.С. Мартьянов^{1,2}, А.В. Пестов^{1,2}

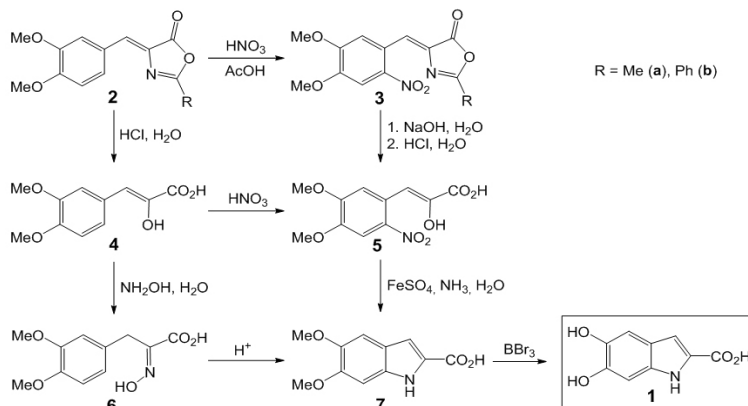
¹Институт органического синтеза УрО РАН, 620137, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22.

²Уральский федеральный университет, 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-421

E-mail: flimsey@mail.ru

5,6-Дигидроксииндол-2-карбоновая кислота (DHICA) **1** [1] является предшественником в биосинтезе природных пигментов – меланинов, присутствующих в тканях живых объектов, и выполняющих противовирусную и радиопротекторную функции.



В продолжение наших работ по синтезу и изучению предшественников биополимеров меланинов, мы осуществили ряд превращений, ведущих к эндогенному интермедиату – кислоте **1**. В качестве исходных веществ были выбраны легкодоступные азлактоны **2**, поскольку вследствие их богатой химии, они могут быть легко превращены в другие классы соединений. Так, гидролиз **2** в соляной кислоте приводит к замещенной пировиноградной кислоте **4**, которая через оксим **6** может быть превращена в О,О-диметилированную DHICA **7**. При нитровании азлактона **2**, образуется 2-нитропроизводное **3**, ступенчатый гидролиз которого дает нитрокислоту **5**, далее при восстановлении избытком железа (II) в водном аммиаке образуется целевой интермедиат **7**, подвергаящийся реакции с BBr_3 для депротекции гидрокси-групп, что и приводит к целевому соединению – DHICA **1**. Приведенные синтетические цепочки пройдены впервые.

Литература

- [1] Corona, A.; Cosconati, S.; D'Amore, V. M.; Di Leva, F. S.; Esposito, F.; Grandi, N.; Koneru, P. C.; Tramontano, E.; di Santo, R. *Antiviral Res.* 2020, 174, 104671.

МУЛЬТИКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ И МЕХАНИЗМ ОБРАЗОВАНИЯ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ 1,4,5,6 ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ

Т.М. Илиясов, А.Н. Верещагин

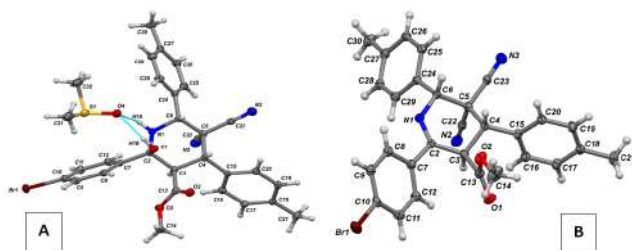
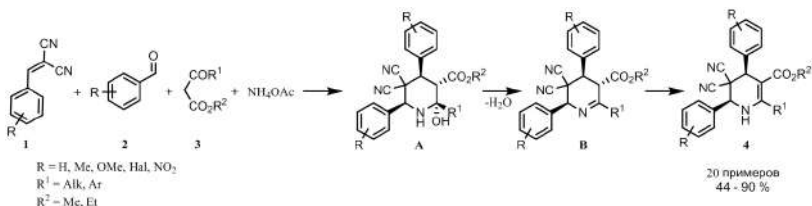
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
119991, г. Москва, Ленинский пр., 47.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-422

E-mail: nfsmwm5@mail.ru

Одними из наиболее распространенных биоактивных соединений являются гетероциклы азота [1]. В частности производные тетрагидропиридины и пиперидины широко распространены в природных моноциклических и бициклических алкалоидах и синтетических лекарствах [2], которые обладают широким спектром фармакологической и биологической активности [3] [4].

Был осуществлен четырёхкомпонентный синтез полизамещенных 1,4,5,6 тетрагидропиридинов **4**. Был установлен механизм данной реакции. Процесс представляет собой последовательность реакции: присоединение по Михаэлю - реакция Манниха - внутримолекулярная циклизация с образованием соединения **A** – дегидратация с образованием 3,4,5,6 тетрагидропирина **B** с последующей таутомеризацией в конечный продукт **4**.



Литература

- [1] Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *Journal of Medicinal Chemistry* 2014, 57, (24), 10257-10274.
- [2] Watson, P. S.; Jiang, B.; Scott, B. *Organic Letters* 2000, 2, (23), 3679-3681.
- [3] O'Hagan, D. *Natural Product Reports* 2000, 17, (5), 435-446.
- [4] Natsume, M.; Ogawa, M. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1984, 32, (9), 3789-3791

N-ЗАМЕЩЕННЫЕ С-ФОСФОРИЛИРОВАННЫЕ ДИИМИДАТЫ В РЕАКЦИИ АМИНИРОВАНИЯ

В.Е. Шишкин, Ю.В. Попов, О.В. Анищенко, М.А. Шевченко, И.Д. Кравченко

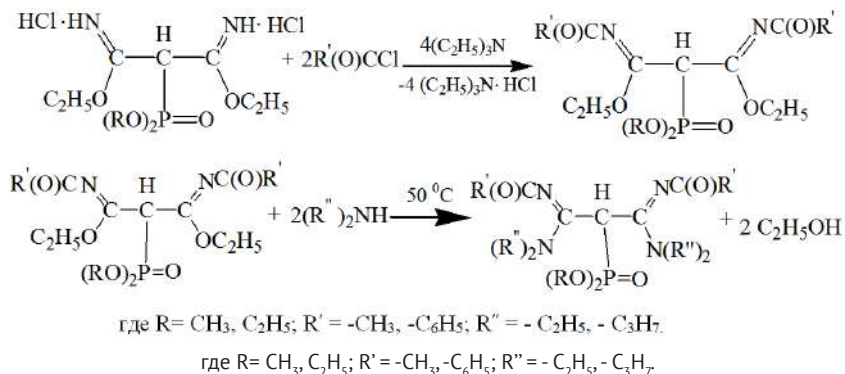
Волгоградский государственный технический университет
400005, Россия, г. Волгоград, проспект им. В.И. Ленина, д. 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-423

E-mail: anishchenko@vstu.ru

Фосфорилированные соединения оказались перспективными в лечении злокачественных опухолей, некоторых видов параличей, бронхиальной астмы, глаукомы, миастении и ряда других заболеваний. А фосфорорганические амидины предложено применять для лечения остеоартрита и ревматоидного артрита [1].

При взаимодействии гидрохлоридов С-фосфорилированных диимидатов малоновой кислоты с ацилирующими агентами в мягких условиях селективно образуются N-замещенные диимидаты малоновой кислоты. N-замещенные С-фосфорилированные диимидаты аминировали алифатическими аминами с получением фосфорсодержащих диамидинов.



Нами проведён вычислительный прогноз возможного наличия различных видов биологической активности. Для всех С-фосфорилированных имидатов и амидинов прогнозируется антисоразная активность и ингибирующая активность в отношении таких ферментов, как диметилаллилтрансферазы, глицерил-эфир монооксигеназы, алкоголь-О-ацетилтрансферазы и других. Это позволяет рекомендовать полученные соединения для испытаний на биологических объектах.

Литература

- [1] Пат. 6770669 US, МПК А 61 К 31/38. Amidine derivatives, preparation and use thereof as medicines / Pierre-Etienne Chabrier, Jeremiah Harnett. – заявл. 15.11.2000, опубл. 3.08.2004.

СИНТЕЗ БИМЕТАЛЛИЧЕСКИХ НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ ВИСМУТ–СЕРЕБРО, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОМ

Л.Н. Боровикова, И.С. Гаркушина

Институт высокомолекулярных соединений РАН,
199004, Россия, г. Санкт-Петербург, Большой просп. В.О., д. 31.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-424

E-mail: diadora3@email.ru

Развитие современных направлений и методов синтеза позволяет получать вещества с новыми свойствами для медицинского применения. Несомненный интерес представляют биметаллические наноразмерные частицы (БМНРЧ), которые по эффективности превосходят монометаллические аналоги благодаря синергетическим эффектам, широкому спектру физико-химических свойств и разнообразным механизмам действия [1]. Для сохранения стабильности НРЧ в растворе широко используются синтетические полимеры и биополимеры, которые могут существенно влиять на физико-химические свойства частиц и их медицинское применение. Для сохранения стабильности БМНРЧ в различных средах важно учитывать, что модифицированный поверхностный слой может иметь совсем иные характеристики, нежели ядро БМНРЧ.

Цель данной работы – разработка метода синтеза стабильных в растворе БМНРЧ висмут–серебро. В качестве стабилизатора взят поливинилпирролидон (ПВП, ММ 10 000) широко применяемый в медицине. Синтез был проведен при одновременном введении прекурсоров азотнокислого серебра и пентагидрата нитрата висмута в реакционную среду в ходе реакций восстановления боргидридом натрия в водной среде при атмосферном давлении и комнатной температуре в присутствии ПВП. Концентрации компонентов смеси синтезируемых БМНРЧ рассчитывались на основании метода изомольных серий, когда общая – суммарная концентрация исходных компонентов оставалась постоянной ($0,5 \times 10^{-3}$ моль/л), концентрация ПВП не менялась во всех экспериментах (СПВП = 1×10^{-3} моль/л). Рентгеноструктурный анализ продуктов восстановления показал наличие висмута и серебра в нулевой степени окисления.

Показано, что при одновременном введении прекурсоров металлов были получены растворы БМНРЧ висмут–серебро, стабилизированные ПВП. Установлено, что седиментационная стабильность БМНРЧ зависела от концентрационного соотношения металлов висмут–серебро.

Литература

- [1]. N. Arora, K. Thangavelu, G. N. Karanikolos, Bimetallic Nanoparticles for Antimicrobial Applications: A review, *Frontiers in Chemistry*.

ДИАЗОЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ДИАЗОФУНКЦИЮ, КАК КЛЮЧЕВЫЕ ИНТЕРМЕДИАТЫ В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Е.В. Садчикова^{1,2}, Д.Л. Алексеева¹, А.Ю. Петров²

¹Кафедра технологии органического синтеза, химико-технологический институт, ФГАОУ ВО УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 28.

²Кафедра фармации и химии, фармацевтический факультет, ФГБОУ ВО УГМУ, 620026, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Декабристов, д. 32.

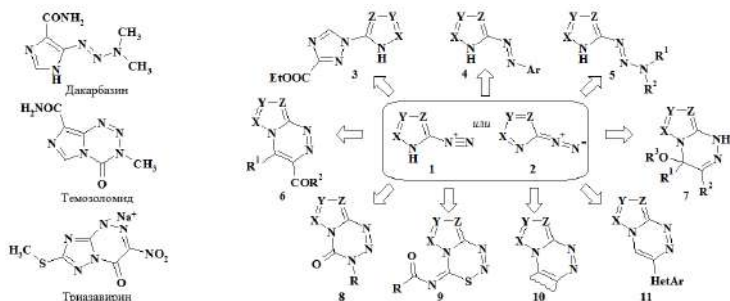
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-425

E-mail: selena-ekb@rambler.ru

Несмотря на то, что в последние годы в области разработки и производства современных лекарственных средств начинают доминировать биофармацевтические технологии, химический синтез малых органических молекул сохраняет свою актуальность.

Для реализации стратегии направленного синтеза несомненный интерес представляет изучение методов получения и свойств гетероциклических производных, содержащих в своей структуре диазофункцию, поскольку они обладают широким потенциалом, объединяющим в себе синтетические возможности как ароматических солей диазония, так и алифатических диазосоединений [1]. Полученные на основе диазоазолов и используемые в настоящее время в клинической практике соединения с противовирусной («Триазавирин») и противоопухолевой («Дакарбазин», «Темозоломид») активностью придают еще большую практическую значимость продолжению исследований в данной области.

В докладе представлены результаты изучения методов синтеза и идентификации солей диазония **1** и диазосоединений **2** в ряду имидазолов и пиразолов, а также их синтетические возможности, позволившие получить и исследовать свойства широкого ряда разнообразных гетероциклических производных **3–11**.



Литература

- [1]. Мокрушин В.С. Химия гетероциклических диазосоединений / В.С. Мокрушин, Е.В. Садчикова. – СПб.: Проспект Науки, 2013. – 224 с.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ТИОНОВ И ПРОГНОЗ ИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

И.В. Минеева¹, Я.В. Фалетров^{1,2}, В.А. Старовойтова^{1,2}, В.М. Шкуматов^{1,2}

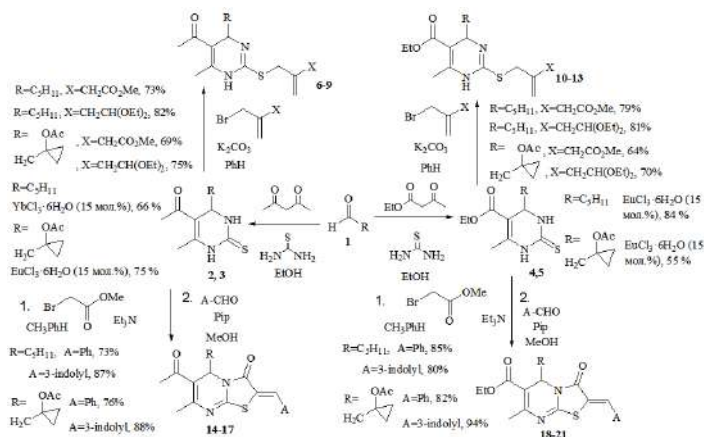
¹Химический факультет, Белорусский Государственный Университет,
220030, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Независимости, 4.

²НИИ ФХП, Белорусский Государственный Университет,
220006, Республика Беларусь, г. Минск, Ленинградская, 14.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-426

E-mail: i.mineyeva@yandex.ru

Впервые осуществлен синтез более 30 новых производных 3,4-дигидропириимидин-2(1H)-она (ДГПТ) посредством мультикомпонентной реакции Биджинелли [1] с использованием алифатических альдегидов, в том числе содержащих циклопропанольные фрагменты, и хлорида европия как катализатора с выходами 51-98%. Компьютерное моделирование (докинг) показало, что индолильные производные способны эффективно связываться с серин/треонин протеинкиназой (код pdb 3o96; Есв = -11 ккал/моль) и казеин-киназой (1eh4, -10,3 ккал/моль). В целом, получены расчетные данные для 10 структур различных белков человека или микроорганизмов. Полученные результаты указывают на возможность получения новых циклопропанольных производных ДГПТ и оценку их биологических свойств методами *in silico* для целей получения новых молекулярных инструментов и прототипов лекарств.



Литература

- [1] R. Kaur, S. Chaudhary, K. Kumar, M. K. Gupta, and R. K. Rawal, Eur. J. Med. Chem. 2017, 132, 108-134.

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА
МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ,
ТЕХНОЛОГИЯ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ,
ИХ СТАНДАРТИЗАЦИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ**

ГЕЛЬ «ФЛЮРОСКАН» ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В.Д. Румянцева¹, А.Е. Щелкунова¹, Ю.В. Алексеев²

¹МИРЭА – Российский технологический университет,
119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, 86.

²ФГБУ «ГНЦ лазерной медицины им. О.К. Скобелкина ФМБА России»,
121165, Россия, Москва, ул. Студенческая, 40.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-428

E-mail: vdrum@mail.ru

Порфирины и их металлокомплексы нашли применение наряду с различными областями науки и техники также в биологии и медицине. Их используют в иммунофлуоресцентном анализе, фотодинамической терапии и фотодиагностике новообразований и др. В методе лазерной медицинской визуализации и анализа биотканей на наличие патологии наиболее перспективным подходом является лазерный флуоресцентный анализ. Использование Yb-комплексов порфиринов (ИКП), люминесцирующих в ближнем ИК-диапазоне (700 – 1100 нм), и лазерно-волоконного флуориметра позволяет успешно проводить люминесцентную диагностику рака и других новообразований.

Исходя из гемина крови крупного рогатого скота был отработан препаративный лабораторный метод синтеза Yb-комплекса 2,4-ди(α-метоксизтил) дейтеропорфирина IX [1]. На его основе созданы амфифильные композиции с различными гелями (тизоль, калгель, кремофор) под названием «Флюроскан» (декларация о соответствии № РОСС RU.0001.510608). Разработана методика качественного и количественного определения Yb-комплекса порфирина в составе геля «Флюроскан». Для подтверждения подлинности препарата предложено использовать данные электронных спектров поглощения ИКП в ДМСО. Для характеристики ИКП в геле применяется отношение оптических плотностей при 568 нм к оптической плотности при 532 нм (диапазон в интервале 1.13 – 1.20). Проведены предварительные испытания геля для люминесцентной диагностики в дерматологии и гинекологии. Показано его эффективное накопление в патологически измененных участках тканей и слизистых оболочек, что свидетельствует о перспективности применения геля в люминесцентной диагностике.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект № 0706-2020-0019).

Литература

- [1] А.Е. Щелкунова, Е.В. Болтухина, В.Д. Румянцева, И.П. Шилов, С.Д. Каракотов, Макрогетероциклы. 2019, 12, 382-388.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИК-ФУРЬЕ-СПЕКТРОСКОПИИ ДЛЯ АНАЛИЗА ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЛИСТЬЕВ ЭВКАЛИПТА

Л.А. Яковишин

Кафедра химии и химической технологии, Севастопольский государственный университет, 299053, Россия, Севастополь, ул. Университетская, 33.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-429

E-mail: chemsevntu@rambler.ru

Важным официальным лекарственным растением является эвкалипт. Разработанные на его основе препараты широко используются в качестве антибактериальных и противовоспалительных средств [1]. Одним из таких лекарственных средств является хлорофиллит. Считается, что он содержит хлорофиллы, однако в нем методами ТСХ и электронной спектроскопии были идентифицированы феофитинаты меди(II), но не найдены хлорофиллы *a* и *b* [1].

В настоящее время ИК-Фурье-спектроскопия начала активно использоваться для фармацевтического анализа лекарственных препаратов и субстанций, а также при оценке качества лекарственного растительного сырья [2–4]. ИК-спектроскопия является одним из наиболее частотно используемых неразрушающих методов. Приставка НПВО дает возможность проводить ИК-спектроскопическое исследование без специальной пробоподготовки, что существенно ускоряет фармацевтический анализ.

Нами проведено сравнение ИК-спектров хлорофиллита нескольких производителей, суммы хлорофиллов и различных извлечений из листьев эвкалипта прутовидного. При этом наблюдаются как смещение ряда полос поглощения или изменение их интенсивности, так и отсутствие некоторых из них. Так, например, установлены отличия в частотах поглощения валентных колебаний связей О–Н и С–О, а также валентных колебаний связей С=С и С=N ароматических пиррольных колец. ИК-Фурье-спектроскопический анализ проведен с приставкой НПВО на алмазном кристалле.

Литература

- [1] Т.А. Балаев, Б.Л. Молдавер, И.Б. Бадюгина, Фармация. 2008, 4, 13–16.
- [2] А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, А.В. Титова, Хим.-фарм. журн. 2008, 42(8), 26–30.
- [3] О.В. Тринева, М.А. Рудая, А.А. Гудкова, А.И. Сливкин, Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2018, 4, 187–194.
- [4] Л.А. Яковишин, П.И. Бажан, В.Д. Ратников, В.И. Гришковец, Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Биология. Химия. 2019, 5(3), 259–267.

РАЗРАБОТКА КОМПОЗИЦИИ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ НА ОСНОВЕ ПОЛИЭТИЛЕНИМИНА И НАНОРАЗМЕРНЫХ ЧАСТИЦ ИОДИДА СЕРЕБРА

Ф.С. Радченко¹, А.С. Озерин¹, О.В. Колотова¹, О.А. Кротикова²

¹Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, Волгоград, пр-т им. В.И. Ленина, 28.

²ООО «Интесмо», 400029, Россия, Волгоград, ул. 40 лет ВЛКСМ, 55.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-430

E-mail: radchenko@vstu.ru

Препараты, содержащие малорастворимые соли серебра, стабилизированные различными поверхностно-активными веществами или полимерами, находят применение в медицине как агенты с выраженными бактерицидными свойствами. Это связано с тем, что малорастворимые соли серебра имеют ряд существенных преимуществ как перед водорастворимыми солями серебра, так и перед металлическим серебром, так как не вызывают аргирию и меньше подвержены восстановлению при нормальных условиях [1].

Можно предположить, что эффективность антибактериальных препаратов на основе коллоидных частиц нерастворимых солей серебра, отнесенная к содержанию серебра в препарате, будет зависеть от величины удельной поверхности твердой фазы, которая возрастает с увеличением дисперсности.

В данной работе нами были определены условия образования и состав комплекса полиэтиленimina с ионами серебра в водных растворах. Проведен синтез частиц йодида серебра в условиях, когда ионы серебра связаны в комплекс с макромолекулами полиэтиленimina. Методом просвечивающей электронной микроскопии было установлено, что дисперсия характеризуется средним диаметром частиц равным 1,2 нм и узким распределением частиц по размерам.

Оценено антимикробное действие на микроорганизмы различных типов наноконкомпозитаполиэтиленimina с частицами йодида серебра. Выявлено, что наноконкомпозит обладает умеренно выраженной бактерицидной активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также фунгицидной активностью в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Проведено сравнение антибактериальной активности наноконкомпозита с широко известным фармацевтическим антибактериальным препаратом «Сиалор», представляющим собой протеинат серебра, стабилизированный поливинил-N-пирролидоном.

Литература

[1] А.Б. Щербakov, Фармацевтический журнал. 2006, № 5, 45-57.

([1] A.B. Shherbakov // Farmaceutichnij zhurnal. 2006, № 5, 45-57.)

ПОРОПЛАСТОВЫЕ НАСАДКИ ДЛЯ БИОРЕАКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ

П.С. Васильев, Л.С. Рева, К.В. Чёрикова

Кафедра процессов и аппаратов химических и пищевых производств,
Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, г. Волгоград, пр. В.И. Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-431

E-mail: nestorvv@mail.ru

Весьма многие биореакционные процессы при производстве лекарственных субстанций осуществляются в насадочных аппаратах. В последнее время возрос интерес к насадкам, изготовленным из высокопористых проницаемых ячеистых материалов (ВПЯМ) – поропластов и губчатых резин, обладающих большой удельной поверхностью и меньшим гидравлическим сопротивлением. Изготовление насадок из ВПЯМ не представляет технологических трудностей, а по своим эксплуатационным свойствам они не уступают насадкам из других материалов [1].

Изменяя состав резиновых смесей при введении в них различных каучуков и термопластичных материалов, можно добиться получения губчатых резин с хорошими низкотемпературными свойствами, а также резин, стойких к действию алифатических масел, серной кислоте, щёлочам, аммиачной селитре, с высокой свето-, озono-, атмосферо- и износостойкостью, не поддерживающих горения и обладающих хорошим сопротивлением к тепловому старению, предназначенных для работы при температуре от -55 °C до +250 °C [2].

В настоящее время разработан легко осуществимый, высокоточный и надёжный метод определения порозности и удельной поверхности любых поропластовых насадок [3]. Проведены экспериментальные исследования по изучению гидродинамики кольцевых поропластовых насадок в широком диапазоне плотности орошения [1]. Также получено обобщающее эмпирическое уравнение для высокоточного прогнозирования количества удерживаемой жидкости кольцевой насадкой из ВПЯМ [2].

Полученные результаты рекомендуется использовать для расчёта конструктивных и режимных параметров высокоэффективных аппаратов с поропластовыми насадками для проведения биореакционных процессов при производстве лекарственных субстанций.

Литература

- [1] А.Б. Голованчиков, А.А. Шагарова, П.С. Васильев, К.В. Чёрикова, Chemical and Petroleum Engineering. 2018, 53 (11-12), 759-764.
- [2] П.С. Васильев, К.В. Чёрикова, П.В. Тишина, Энерго- и ресурсосбережение: промышленность и транспорт. 2021, 1 (34), 10-14.
- [3] П.С. Васильев, Л.С. Рева, А.А. Шагарова, Химическая технология. 2019, 20 (9), 429-432.

СРЕДСТВА ВИЗУАЛИЗАЦИИ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНИОНИРОВАННЫХ ХИТОЗАНОВ

**С.А. Захаренкова¹, М.И. Лебедева¹, А.Н. Лебедева¹, И.А. Дорошенко¹,
Г.Г. Кривцов², А.А. Ежов³, Т.А. Подругина¹, М.К. Беклемишев¹**

¹Химический факультет, Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова, 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

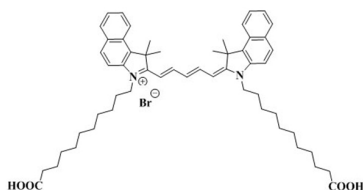
²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова,
105064, Россия, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5А.

³Физический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-432

E-mail: sophie.chaplenko@gmail.com

Наноструктуры различной природы широко используются для доставки лекарственных веществ в клетки и ткани. При этом биоразлагаемые материалы обладают неоспоримыми преимуществами в следствие их низкой токсичности. Хитозан является природным полисахаридом, производным хитина, и часто используется для получения самосборных наноконтейнеров для доставки [1].



Мы использовали меченный родамином анионированный хитозан: карбоксиметилированный, малеинированный и сульфатированный. Хитозан образует комплексы (К) с флуоресцирующими тройными агрегатами *доставляемое вещество – противоопухоль – гидрофобный карбоцианиновый краситель*

(см. структуру), обнаруженными нами ранее [2]. Обнаружено, что комплексы К, сшитые глутаровым альдегидом, устойчивы – время разрушения в режиме диализа составило более часа. Образование комплексов (К) подтверждено методами динамического и Рэлеевского рассеяния света.

Родамин (хитозан)	Карбоцианин	Объединён

Работа выполнена при поддержке РФФИ
(проект № 20-03-00334а).

Таким образом, мы показали проникновение комплексов К в клетки. В дальнейшем мы планируем доказать, что при этом комплекс К не разрушается, используя карбоцианин, который сам по себе не диффундирует через клеточные мембраны.

References

- [1] P. Agrawal, G. J. Strijkers, K. Nicolay, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010, 62, 42-58.
- [2] S.A. Zakharenkova e.a. *Spectr. Acta A*, 2021, 247. DOI: 10.1016/j.saa.2020.119109.

**ПОИСК НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

PHOTO-BLEACHING OF 1,3-DIPHENYLBENZOISOFURANE INDUCED BY CATIONIC CHLORIN PHOTOSENSITIZERS – THE POSSIBLE EVIDENCE OF IODINE REACTIVE SPECIES FORMATION

**Andrey V. Kustov^{1,2}, Philipp K. Morshnev^{1,2}, Nataliya V. Kukushkina²,
Nataliya L. Smirnova¹, Dmitry V. Belykh³, Dmitry B. Berezin²**

¹United Physical Chemical Center of Solutions, G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry, Russian Academy of Sciences, Russia, Ivanovo, Akademiskaya str., 1.

²Department of Organic Chemistry, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, 153012, Russia, Ivanovo, Sheremetev av., 7.

³Laboratory of Organic Synthesis and Chemistry of Natural Compounds, Institute of Chemistry, Komi Scientific Center, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, Russia, Syktyvkar, Pervomaiskaya str., 48

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-434

E-mail: morshnevphilipp@gmail.com

Antimicrobial photodynamic therapy is considered to be a very promising alternative or at least an important supplement to classical antibiotic therapy of many localized infections [1, 2]. This bright technique consists of three crucial components: a photosensitizer (PS), molecular oxygen and visible light which being taken together lead to the formation of reactive oxygen species (ROS) such as singlet oxygen $^1\text{O}_2$ or various radical forms (HO^\bullet , $\text{O}_2^{\bullet-}$) and H_2O_2 [2]. These ROS execute a fatal damage towards bacterial cells and provide the excellent killing effect [1,2], if the PS molecule binds to a bacterial wall or penetrates inside a bacterial cell. To compare the influence of the PS structure on $^1\text{O}_2$ generation we have studied photo-bleaching of the well-established singlet oxygen trap viz. 1,3-diphenylisobenzophurane with several chlorin PSs containing one, two or three iodide-ions in liquid 1-octanol and then computed the quantum yield of singlet oxygen ($\Phi\Delta$). The results obtained indicate that four PSs with one or two cationic groups occupying the opposite positions in the macrocycle structure have quite usual quantum yield values, *c.a.* 0.6. These quantities are nearly identical to those obtained with the time resolved fluorescence spectroscopy. In contrast, three PSs containing the 3(1),3(2)-*bis*-(N,N,N-trimethylaminomethyl iodide residue with two adjacent cationic groups show the abnormally high $\Phi\Delta$ values equaling to 0.8. It is apparent that the origin of this phenomenon is the appearance of the reactive iodine species in a lipid-like phase during irradiation with red light that leads to faster oxidation of the trap.

This work was supported by the Russian Science Support Foundation (project N 21-13-00398)

References

- [1] A.V. Kustov, D.B. Berezin, O.I. Koifman. Antimicrobial and antiviral photodynamic therapy: mechanisms, targets, perspectives of clinical utilization. In Functional materials based on tetrapyrrol macroheterocyclic compounds. O.I. Koifman ed., Moscow, URSS, 2019, 49 p. (in Russian)
- [2] A.V. Kustov, D.B. Berezin, A.I. Strelnikov, N.P. Lapochkina. Antitumor and antimicrobial photodynamic therapy: mechanisms, targets, clinical laboratory research. A practical guide. A.K. Gagua ed., Moscow, Largo, 2020, 108 p. (in Russian)

BENCHMARK CALCULATIONS OF ^1H AND ^{13}C NMR CHEMICAL SHIFTS IN THE SERIES OF NATURAL CANDIDATES AGAINST 3CLPRO OF SARS COV-2

V.A. Semenov and L.B. Krivdin

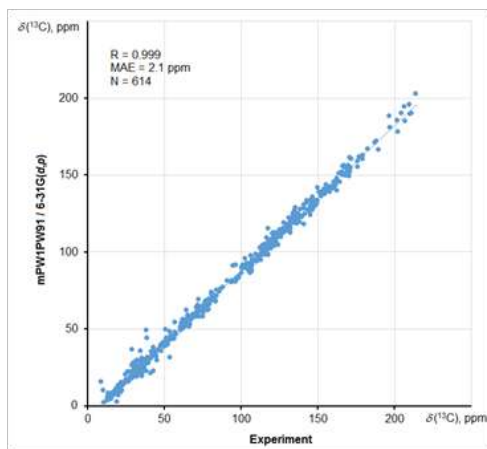
IrCh SB RAS, 664033, Russia, Irkutsk, Favorsky st., 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-435

E-mail: semenov@irioch.irk.ru

It is well known that SARS-CoV-2 inoculation and viral replication in humans host occur mainly through three major proteins and enzymes, primarily, through the 3 chymotrypsin-like protease (3CL^{pro}) [1].

By now, several dozen of natural products have been identified that exhibit that target activity. At this stage, the question arises of further searches for the ways to recreate the synthesis of these vitally important natural compounds. This requires a firm confidence in the correctness of their established structure. It is clear that the structural and, in particular, the configuration identification of such complex compounds is a rather non-trivial and time-consuming task. Therefore, in the present study, we conducted a global search for the natural compounds providing activity against the 3CL protease of SARS CoV-2. Twenty-four main candidates were selected from a series of coumarins, flavonoids, steroids and terpenes, for which their stereoelectronic structure was firmly established.



Based on the calculation of the NMR shielding constants of natural compounds under study, several stereochemical refinements together with reassignments of chemical shifts were performed. Theoretical calculation of as many as 614 ^{13}C and 350 ^1H NMR chemical shifts within the framework of the DFT formalism showed excellent correlation vs. experimental data with the MAE of about 2.1 ppm for ^{13}C NMR.

References

- [1] S. Verma, D. Twilley, T. Esmear, C.B. Oosthuizen, A-M. Reid, M. Nel and N. Lall, *Frontiers in Pharmacology*. 2020, 11, 561334

–436–

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСОВ ПЕКТИНА С ИБУПРОФЕНОМ

**С.Т. Минзанова, Е.В. Чекунов, Л.Г. Миронова, А.Б. Выштакалюк,
В.А. Милюков**

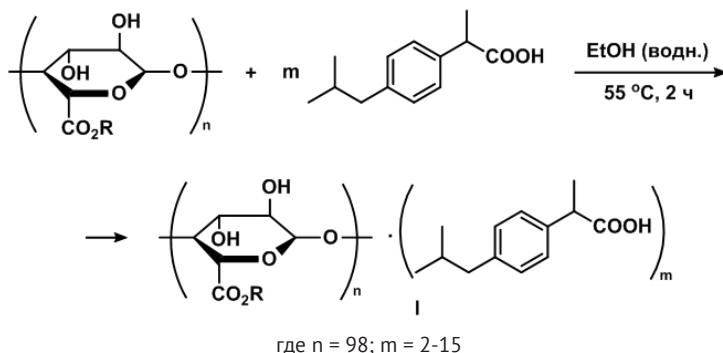
Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ Казанский научный центр РАН, 420088, Россия, Казань, ул. Арбузова, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-437

E-mail: minzanova@iopc.ru

Цель работы было получение нетоксичных водорастворимых комплексов пектина с ибупрофеном, изучение их свойств и противовоспалительной активности.

Взаимодействием цитрусового пектина с ибупрофеном получили новые комплексы пектиновых полисахаридов с ибупрофеном (ПИБП) формулы (I) и установили их стехиометрию. Из реакционной среды комплексы осаждали двойным объемом этилового спирта, центрифугировали, затем полученные осадки дважды промывали этанолом, высушивали, измельчали [1].



Фармако-токсикологические исследования комплекса ПИБП (содержание ибупрофена 13% масс.) были выполнены на лабораторных животных – аутбредных белых мышах ICR (CD-1) и крысах Wistar. Для определения острой токсичности комплекс ПИБП перорально вводили лабораторным мышам обоего пола в виде 3%-о водного раствора. Учитывая, что летальная доза комплекса выше 5000 мг/кг, его можно отнести к VI классу («относительно безвредных») веществ. Ульцерогенное действие комплекса ПИБП на фоне контроля было исследовано при однократном внутрижелудочном введении в виде суспензий на твине 80 крысам, лишенным пищи за 16 ч до исследования. В группе крыс, получавших комплекс ПИБП, был отмечен высокий противовоспалительный эффект.

Литература

- [1] S.T. Minzanova, E.V. Chekunov, V.A. Milyukov, L.G. Mironova, A.V. Khabibullina, D.M. Arkhipova, A.I. Samigullina, A.T. Gubaidullin, V.F. Mironov, Doklady Physical Chemistry. 2020, 491 (1), 24-28.

АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА УРИДИНА – МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПРЕДШЕСТВЕННИКА ЭНДОГЕННОГО АКТИВАТОРА МИТОКАТФ-КАНАЛОВ

И.Б. Крылова, Е.Н. Селина, А.Ф. Сафонова

Отдел нейрофармакологии им. С.В. Аничкова,
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-438

E-mail: irinakrylova@mail.ru

Известно, что активация митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала (миток_{АТФ}) играет ключевую роль в реализации ответной реакции организма на гипоксическое воздействие. В связи с этим поиск возможности фармакологической регуляции активности миток_{АТФ} является важным подходом к предупреждению и ограничению последствий кислородной недостаточности. Наиболее перспективными и безопасными в плане терапевтического применения могут быть природные активаторы миток_{АТФ}. Было показано, что одним из них является уридиндифосфат (УДФ). УДФ не проникает через клеточную мембрану, но может синтезироваться в клетке из уридина (Ур). Ранее нами было установлено увеличение концентрации УДФ в миокарде крыс в условиях нормоксии и ишемии после внутривенного введения животным Ур. На основании вышесказанного можно предполагать, что Ур обладает антигипоксической активностью.

Цель настоящей работы – исследование антигипоксических свойств Ур на моделях гипоксической гипоксии с гиперкапнией (ГГсГ) на мышах, гипобарической гипоксии (ГБГ) на мышах и крысах и локальной циркуляторной гипоксии миокарда на крысах. Ур вводили внутрибрюшинно за 30 мин до ГГсГ и ГБГ и внутривенно за 5 мин до острой ишемии миокарда в дозе 30 мг/кг. Ур увеличивал продолжительность жизни мышей в условиях ГГсГ на 25%. На модели ГБГ препарат увеличивал продолжительность жизни мышей на высоте 10,0 км в 4,4 раза и крыс на высоте 11,0 км в 3,0 раза, а также увеличивал долю высокоустойчивых к гипоксии животных. Под действием Ур у крыс возрастал высотный порог с $11,7 \pm 0,3$ км в контроле до $13,1 \pm 0,2$ км ($p=0,003$). Введение крысам Ур за 5 мин до острой ишемии уменьшало объем зоны повреждения в 2 раза. Положительный эффект Ур значительно ослабевал на фоне блокады митокАТФ. Это подтверждает гипотезу о возможности активации миток_{АТФ} каналов Ур. Полученные данные свидетельствуют о наличии антигипоксических свойств у метаболитического предшественника природного активатора миток_{АТФ} каналов и о возможности его использования для коррекции патологических состояний, связанных с кислородной недостаточностью.

ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СВОЙСТВА КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОБЕНЗИМИДАЗОЛА

Г.В. Придворов, О.Ю. Муха, В.А. Липатов

Кафедра фармакологии и биоинформатики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-439

E-mail: gleb.pridvorov@gmail.com

Активно развивающимся направлением создания новых антиконвульсивных средств является поиск и создание биологически активных соединений на основе гетероциклических структур, в том числе производных бензимидазола [1]. Ранее противосудорожные свойства были изучены у вещества РУ-1205 с каппа-опиоидной агонистической активностью [2-4].

Сделан прогноз противосудорожной активности соединений среди ряда производных имидазобензимидазола с помощью системы PASS [5]. Полученный прогноз был верифицирован в тесте максимального электрошока (МЭШ) на мышах, где противосудорожную активность проявили галогенпроизводные имидазобензимидазола под лабораторными шифрами РУ-273 и РУ-285, синтезированные НИИ ФОХ ЮФУ (рис. 1).



Рис. 1. Вещества РУ-273 (а) и РУ-285 (b), проявившие противосудорожные свойства в тесте МЭШ

Данные о скаффолдах, реализующих противосудорожные эффекты, а также об уровне указанных видов активности исследованных веществ, могут быть использованы для расширения базы данных эталонов при выполнении прогнозов соответствующих видов активности у новых, в том числе планируемых к синтезу веществ.

Литература

- [1] Васильев, П. М., К. Ю. Калитин, А. А. Спасов, О. Ю. Гречко, В. В. Пороиков, Д. А. Филимонов, В. А. Ани-симова. Химико-фармацевтический журнал. 2016, 50 (12), 3-8.
- [2] Калитин К. Ю., Спасов А. А. и др. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2015, 78 (4), 3-5.
- [3] Спасов А. А., Калитин К. Ю. и др. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018, 81 (2), 3-6.
- [4] Спасов А. А., Калитин К. Ю. и др. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015, 160 (9), 320-323.
- [5] Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2014, 50 (3), 444-457.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОТВЕТА В-ЛИМФОЦИТОВ СЕЛЕЗЕНКИ МЫШЕЙ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРИРОДНЫХ ДВУСПИРАЛЬНЫХ РНК

Е.С. Цыпленкова, Е.А. Вязовая, Е.Д. Даниленко

ФБУН ГНЦВБ «Вектор» Роспотребнадзора, 633010, г. Бердск ул. Химзаводская, 9

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-440

E-mail: tsyplenkova_es@vector.nsc.ru

Экстренная профилактика остается эффективным методом защиты населения от инфекций, одним из средств которой являются интерферогены [1]. Известно, что стимуляция синтеза эндогенного интерферона – более эффективный и естественный способ лечения, чем прием его извне. Препарат Ридостин, действующим началом которого являются дрожжевые двуспиральные РНК (дсРНК), – индуктор интерферона с доказанной эффективностью. Несмотря на довольно значительный опыт применения Ридостина, механизмы его действия до сих пор детально не изучены. Целью данного исследования являлась оценка влияния дсРНК на некоторые параметры активности В-лимфоцитов при введении ее в клеточную культуру селезенки.

Материалы и методы. Исследования проведены на клетках селезенки интактных самок мышей линии Balb/c возрастом 8-12 недель. Суспензию клеток получали, гомогенизируя селезенку в среде ДМЕМ с 10% FCS. После лизиса эритроцитов клетки инкубировали с препаратом двуспиральной РНК в дозе 2,5 мкг/мл в течение 22 ч при 37°C. В качестве контроля использовали инкубированные клетки без препарата. Далее клетки окрашивали мечеными флуорохромами моноклональными антителами к маркерам CD19, CD86, CD69 и анализировали методом проточной цитометрии.

Результаты. Показано, что дсРНК повышает экспрессию маркеров активации на поверхности В-лимфоцитов. Общее количество CD19⁺-клеток в регионе составило 18-23%. Доля клеток, несущих маркеры CD19⁺CD86⁺, в опытной группе достоверно превысила контрольный уровень (соответственно, 21,9±1,4% и 15,3±1,1%, $p \leq 0,05$). Статистически значимо увеличилась и экспрессия CD69 (4,2±0,6% - контроль, 9,0±1,3% - опыт). Помимо регуляции активности В-лимфоцитов, отмечено значимое увеличение экспрессии активационных маркеров во всем исследуемом клеточном регионе. Таким образом, дсРНК оказывает прямое стимулирующее действие на функциональную активность иммунокомпетентных клеток селезенки за счет усиления экспрессии маркера CD86, как известно [2], запускающего процесс активации В- и Т-лимфоцитов, а также увеличения экспрессии молекулы CD69, регулирующей процессы миграции лимфоцитов.

Литература

1. Ю. Л. Мизерницкий, Медицинский совет. 2015, №14, 81-83
2. P. Zhang, M. Martin, Q. Yang and et al., Infect Immun. 2004, 72(2), 637-644

ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВЕЩЕСТВ С ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПО ВЛИЯНИЮ НА СИГНАЛЫ ЭЭГ

Г.В. Придворов¹, О.Ю. Муха¹, В.А. Липатов¹, К.Ю. Калитин^{1,2}

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

²ГБУ Волгоградский медицинский научный центр, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-441

E-mail: gleb.pridvorov@gmail.com

В работе изучены методологические возможности для дифференциальной оценки фармакологических свойств противосудорожных средств по данным электроэнцефалографии. Оценивалось влияние производного барбитуровой кислоты – фенобарбитала натрия и производного карбоксамида – карбамазепина.

Для экспериментов использовались белые крысы самцы, массой 250-300 г. Опытным группам вводился карбамазепин (бензо[b][1]бензазепин-11-карбоксамида) в дозе 46 мг/кг, и.п. или фенобарбитал (5-этил-5-фенил-2,4,6(1H,3H,5H)-пиримидинтрион) 85 мг/кг, и.п. (дозы противосудорожных веществ являются эквивалентными по показателю TD50). Контрольная группа получала 0.3 мл дистиллированной воды. Для регистрации биопотенциалов крысам были подкожно установлены биполярно анкерные игольчатые электроды. Сигнал был преобразован в частотно-временной домен по методу вейвлета Морле.

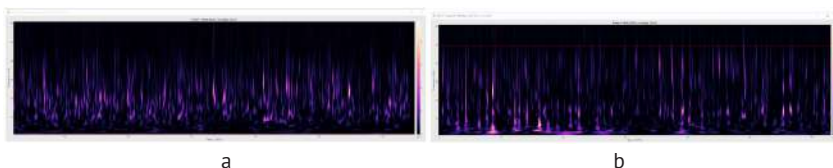


Рис. 1. Сравнение вейвлетного спектра сигнала на фоне действия фенобарбитала (а) и карбамазепина (b).

При сравнении вейвлетных спектров ЭЭГ (рис. 1) на фоне действия карбамазепина отмечалась большая пиковая амплитуда модулирующей кривой с меньшей частотой и регулярностью, по сравнению с фенобарбиталом. Наряду с этим в спектрограмме ЭЭГ карбамазепина выявлялись характерные пики модуляции в диапазоне низких частот, отсутствовавшие на ЭЭГ группы фенобарбитала. Вейвлетные спектры сигналов опытных животных имели заметные визуальные различия по сравнению с контрольной группой.

В целом, изучена возможность дискриминации фармакологического действия веществ по биоэлектрической активности мозга с помощью вейвлет преобразования. Показана перспективность данного научно-методического подхода для поиска и оценки фармакологической активности новых лекарственных веществ с противосудорожным действием.

STUDY OF THE ALLERGENICITY OF *ARNICA FOLIOSA* NUTT. DRY EXTRACT

M.V. Borovkova, O.S. Kuzina, A.N. Babenko

FSBSI All-Russian research institute of medicinal and aromatic plants,
117216, Russia, Moscow, Grina str., b.1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-442

E-mail: borovkova_65@mail.ru

The potential allergenic properties of *Arnica foliosa* Nutt. dry extract (DEAF) were evaluated using tests: reactions of general systemic and active cutaneous anaphylaxis in albino male guinea pigs and delayed-type hypersensitivity reactions (HRR) in BALB/c mice (males) [1]. To assess the anaphylactogenic activity, the sensitization of guinea pigs was carried out at doses of 10 (therapeutic) and 100 mg/kg according to the scheme: the 1st injection-subcutaneously, the 2nd and subsequent – intramuscularly, every other day in the thigh area. On day 21, the experimental animals were administered an intracardiac permissive dose of DEAF equal to the total sensitizing dose, and the control animals were given 0,9% NaCl solution. When setting up the HRR reaction, mice were sensitized once, by intradermal injection into the base of the tail in a volume of 60 μ l with DEAF emulsion (a dose equivalent to 10 mM solution) in Hanks ' solution with Freund's adjuvant (FA), in the ratio of 1:1. The control animals were injected with FA with Hanks ' solution according to the same scheme as the experimental mice. To detect sensitization after 5 days, the experimental animals were subplantally injected with 40 μ l of 10 mM DEAF solution in Hanks with FA, and the control animals with the same volume of FA emulsion with Hanks solution. 40 μ l of Hanks ' solution was injected into the contralateral paw of experimental and control mice.

It was found that no anaphylaxis reaction developed in any guinea pigs during the DEAF sensitization at the studied doses, and the anaphylactic index was less than 1. In the test of the reaction of active skin anaphylaxis, the diameter of the colored spot in the experimental groups did not significantly differ from the corresponding value in the control: $3,2 \pm 0,3$ (10 mg / kg); $2,9 \pm 0,4$ (100 mg/kg) and $4,1 \pm 0,5$ (control). In the HRR reaction, DEAF did not exhibit allergenic properties.

The results obtained indicate that DEAF at doses of 10 and 100 mg/kg did not induce allergic reactions in experimental animals.

References

- [1] V.V. Bortnikova, L. V. Krepkova, N. S. Mikheeva, M. V. Borovkova Preclinical study of the safety of *Arnica foliosa* Nutt. dry extract, Experimental and clinical Pharmacology. 2019, Vol. 82, No. 5, pp. 28-35.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ РАКА ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ НА ОСНОВЕ N-ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАРБЕНОВ

Е.С. Олейник, С.И. Тихонов, М.А. Грин

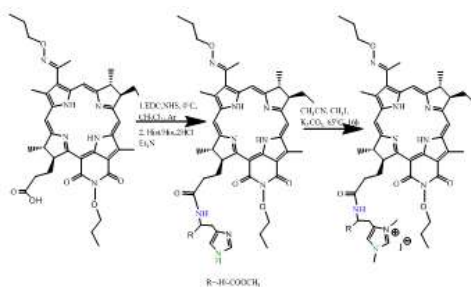
МИРЭА - Российский технологический университет,
Институт тонких химических технологий,
Москва, 119454 Россия, просп. Вернадского, д.86.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-443

E-mail: onni_eva@mail.ru

Полифункциональные молекулы на основе N-гетероциклических карбенов (NHCs) являются потенциальными агентами для комбинированной терапии рака. Среди прочих лигандов NHC выделяет стабильность, умеренная токсичность, а также более прочные связи с металлами [1,2,3]. Комплексы этих соединений действуют на многие клеточные мишени, такие как функция митохондрий, прогрессия клеточного цикла и репарация ДНК [1,3]. Сочетание NHC или его металлокомплекса с фотоактивной молекулой хлора может представлять интересную концепцию лечения, за счет комбинирования химиотерапии с ФДТ.

В работе были получены конъюгаты NHC на основе гистидина и гистамина с фотосенсибилизатором, в качестве прекурсоров для синтеза комплексов золота на их основе. Мишенью для таргетного воздействия таких молекул является гистаминовые рецепторы, сверхэкспрессируемые раковыми клетками, а также фермент L-гистидиндекарбоксилаза, повышенный уровень которой также отмечается при различных воспалительных очагах [4]. Синтез основан на создании амидной связи в 17 положении фотосенсибилизатора с аминокислотой и последующей ее модификацией до NHC. Структура полученных соединений была подтверждена с помощью ЯМР- и масс-спектрометрии.



Литература

1. Wang Z. et al. N-heterocyclic carbene complexes of Group 6 metals // Coordination Chemistry Reviews. 2015. Vol. 293–294. P. 292–326.
2. Bär S.I. et al. Guided Antitumoural Drugs: (Imidazol-2-ylidene)(L)gold(III) Complexes Seeking Cellular Targets Controlled by the Nature of Ligand L // Chem. Eur. J. 2021. Vol. 27, № 15. P. 5003–5010.
3. Zou T. Anticancer metal-N-heterocyclic carbene complexes of gold, platinum and palladium // Current Opinion in Chemical Biology. 2018. P. 7.
4. Medina V.A., Rivera E.S. Histamine receptors and cancer pharmacology: Histamine receptors in cancer // British Journal of Pharmacology. 2010. Vol. 161, № 4. P. 755–767.

ВЗАИМОСВЯЗЬ АНТИЦИТОКИНОВОЙ АКТИВНОСТИ И PPAR-АКТИВИРУЮЩИХ СВОЙСТВ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ХАЛКОНА

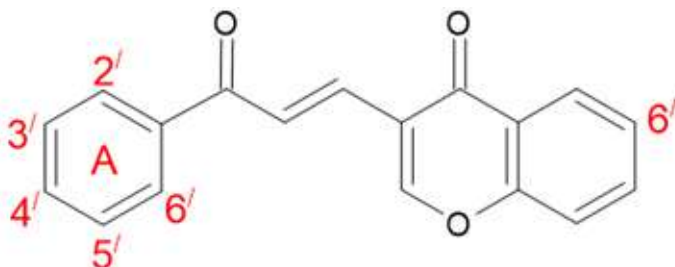
А.В. Рахманина, М.В. Черников, Д.И. Поздняков, Е.А. Олохова

Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ 357532,
Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-444

E-mail: Anastas.bun@yandex.ru

Цитокиновый шторм – это общий термин, охватывающий несколько нарушений иммунной дисрегуляции, характеризующихся конституциональными симптомами, системным воспалением, которые могут привести к полиорганной недостаточности при неадекватном лечении [1]. В этой связи разработка новых методов терапии данного патологического состояния представляет собой актуальное направление современной медицинской химии и фармакологии. Проведенное исследование было посвящено изучению антицитокиновой активности шести новых аналогов халкона (общая формула представлена на рисунке 1) в условиях экспериментального «цитокинового шторма» у крыс [2].



IN SILICO СКРИНИНГ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ОСНОВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЛИСТЬЕВ ПОДОРОЖНИКА БОЛЬШОГО

А.А. Верлина, А.А. Гудкова, А.В. Бузлама

Фармацевтический факультет, ФГБОУ ВО «ВГУ»,
394006, Российская Федерация, Воронеж, Университетская площадь, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-445

E-mail: verlina2016@yandex.ru

Подорожник большой – широко распространённое лекарственное растение, однако в настоящее время лекарственные препараты (ЛП) на основе листьев подорожника большого имеют узкий спектр показаний к медицинскому применению. Актуален поиск новых видов фармакологической активности компонентов листьев подорожника большого и внедрение ЛП на основе данного вида сырья в медицинскую практику. В качестве объекта исследования нами выбраны основные биологически активные вещества, входящие в состав листьев подорожника большого, такие как: плантамайозид, кофейная, галактуронозная и аскорбиновая кислоты, аукубин, скополетин и эскулетин [1]. Анализ фармакологической активности проводился с помощью компьютерных технологий *in silico* на платформе PassOnline (<http://way2drug.com/passonline/predict.php>).

В результате проведенного исследования выявлено около 30 наиболее вероятных видов фармакологической активности (P_a). Наибольший интерес представляли те виды активности, которые были характерны для большинства исследуемых веществ. Нами проанализированы данные PassOnline о противовоспалительном, противоопухолевом, антиоксидантном, вазопротекторном, гепатопротекторном и гипохолестеринемическом действии. Наибольший вклад в гепатопротекторную ($P_a=0,938$) и гипохолестеринемическую ($P_a=0,954$) активность вносит уникальное для подорожника соединение – плантамайозид. Возможное наличие желчегонного эффекта связано с соединениями кумариновой природы – скополетина и эскулетина ($P_a=0,764$, $P_a=0,689$ соответственно). Все соединения проявляют антиоксидантную активность [максимальное значение P_a (0,928) – у аскорбиновой кислоты]). Противовоспалительное, противоопухолевое и вазопротекторное действие предсказано программой PassOnline для всех соединений, кроме галактуронозной кислоты, а наибольшие значения противовоспалительной и противоопухолевой активности получены для иридоидного гликозида аукубина ($P_a=0,911$, $P_a=0,849$ соответственно). Эти данные полезны в дальнейшем поиске новых ЛП на основе листьев подорожника большого, особенно для терапии сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний печени.

Литература

- [1] Д.Н. Оленников, А.В. Самуелсен, Л.М. Танхаева Подорожник большой (*Plantago major* L.). Химический состав и применение, Химия растительного сырья. – 2007. - №2. – С. 37-50.

АЦИЛХЛОРИДЫ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ КАК ПОЛУПРОДУКТЫ В СИНТЕЗЕ N-АЦИЛИРОВАННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**А.К. Брель, С.В. Лисина, Ю.Н. Будаева, С.В. Тремасова,
А.Д. Мараховская**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-446

e-mail: svlisina@gmail.com

Среди производных карбоновых кислот очень важное значение в органическом синтезе имеют галогенангидриды. Целью наших исследований явился синтез гидроксибензоил хлоридов высокой чистоты без снижения выхода целевых веществ и дальнейшее получение новых биологически активных N-гидроксибензоил производных гетероциклических оснований (тимин, урацил) и N-гидроксибензоил производных аминокислот и пептидов, содержащих гамма-аминомасляную кислоту, глицин, таурин, а также их водорастворимых солевых (K^+ , Na^+ , Li^+) форм. Впервые был применен новый способ получения хлорангидридов гидроксибензойных кислот высокой чистоты путем их взаимодействия с оксалилхлоридом [1].

Исследования показали, что новые N-гидроксибензоилацилированные аминокислоты, пептиды и гетероциклические основания, полученные на основе гидроксибензоил хлоридов, являются перспективными лекарственными препаратами для лечения нарушений мозгового кровообращения ишемического генеза, а также в качестве основы для создания средств, подавляющих развитие отсроченных осложнений диабета [2,3], прошедших государственную регистрацию.

Литература

- [1] А.К. Брель, С.В. Лисина, С.С. Попов, Патент RU 2601309, 2016.
- [2] А.К. Брель, И.Н. Тюренок, С.В. Лисина, С.С. Попов, Д.В. Verkholyak, Ю.Н. Будаева, Е.В. Volotova, Н.В. Atapina, Д.В. Kurkin, Pharmaceutical Chemistry Journal. 2018. 52 (1). 37-41.
DOI 10.1007/s11094-018-1762-0.
- [3] А.К. Брель, А.А. Spasov, С.В. Лисина, О.А. Salaznikova, А.И. Rashchenko, Pharmaceutical Chemistry Journal, 2009, 53 (6), 511 – 515.

BENCHMARK CALCULATIONS OF ^1H AND ^{13}C NMR CHEMICAL SHIFTS IN THE SERIES OF NATURAL CANDIDATES AGAINST 3CL^{PRO} OF SARS COV-2

V.A. Semenov and L.B. Krivdin

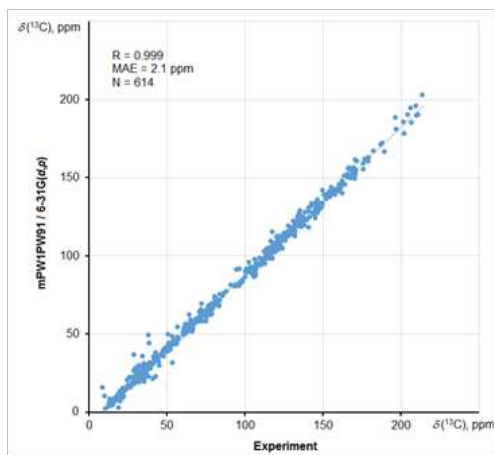
IrCh SB RAS, 664033, Russia, Irkutsk, Favorsky st., 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-447

E-mail: semenov@irioch.irk.ru

It is well known that SARS-CoV-2 inoculation and viral replication in humans host occur mainly through three major proteins and enzymes, primarily, through the 3 chymotrypsin-like protease (3CL^{PRO}) [1].

By now, several dozen of natural products have been identified that exhibit that target activity. At this stage, the question arises of further searches for the ways to recreate the synthesis of these vitally important natural compounds. This requires a firm confidence in the correctness of their established structure. It is clear that the structural and, in particular, the configuration identification of such complex compounds is a rather non-trivial and time-consuming task. Therefore, in the present study, we conducted a global search for the natural compounds providing activity against the 3CL protease of SARS CoV-2. Twenty-four main candidates were selected from a series of coumarins, flavonoids, steroids and terpenes, for which their stereoelectronic structure was firmly established.



Based on the calculation of the NMR shielding constants of natural compounds under study, several stereochemical refinements together with reassignments of chemical shifts were performed. Theoretical calculation of as many as 614 ^{13}C and 350 ^1H NMR chemical shifts within the framework of the DFT formalism showed excellent correlation vs. experimental data with the MAE of about 2.1 ppm for ^{13}C NMR.

References

- [1] S. Verma, D. Twilley, T. Esmear, C.B. Oosthuizen, A-M. Reid, M. Nel and N. Lall, *Frontiers in Pharmacology*. 2020, 11, 561334

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА ПИРИДОКСИНСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ ДОКСОРУБИЦИНА

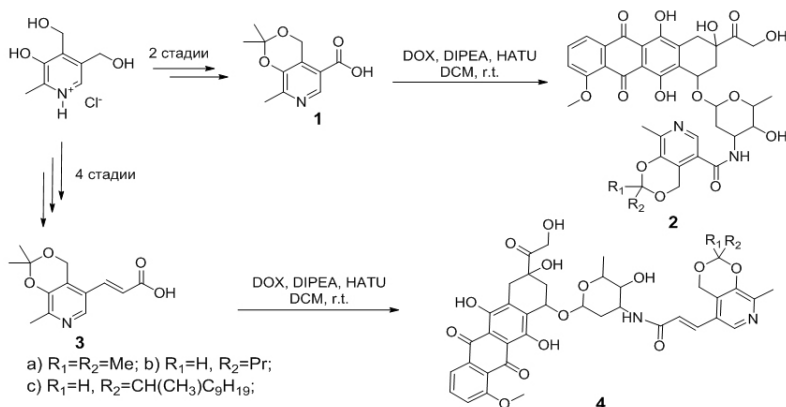
**Р. Карут, Р.С. Павельев, О.В. Бондарь, М.В. Пугачев, Г.Д. Алекбаева,
Ю.Г. Штырлин**

Научно-образовательный центр фармацевтики, Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-448

E-mail: rkarut@kpfu.ru

В настоящее время основными проблемами химиотерапии опухолевых заболеваний являются высокая токсичность, низкая избирательность действия и формирование лекарственной устойчивости опухолевых клеток к препаратам. Одним из важнейших подходов к созданию новых лекарственных средств, способных преодолевать эти проблемы, является функционализация известных цитостатиков природными биологически активными соединениями. Целевые гибридные структуры на основе пиридоксина и известного противоопухолевого агента доксорубина были получены в 3-5 стадий, как указано на схеме ниже:



По данным исследований *in vitro* на опухолевых клетках соединение **4a** незначительно уступает по эффективности доксорубину (IC_{50} в интервале от 1 до 8 μM), но при этом превосходит его в 3 раза по показателю индекса селективности. Соединение **4a** эффективно проникает в опухолевые клетки и накапливается в их ядрах, индуцирует апоптоз по пути нарушения целостности и/или функционирования митохондрий. Опухолевые клетки, обработанные нетоксичными концентрациями **4a**, становятся менее способными к миграции, теряя инвазивность и злокачественность.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-70175.

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА ПИРИДОКСИНСОДЕРЖАЩИХ АНАЛОГОВ ХАЛКОНОВ

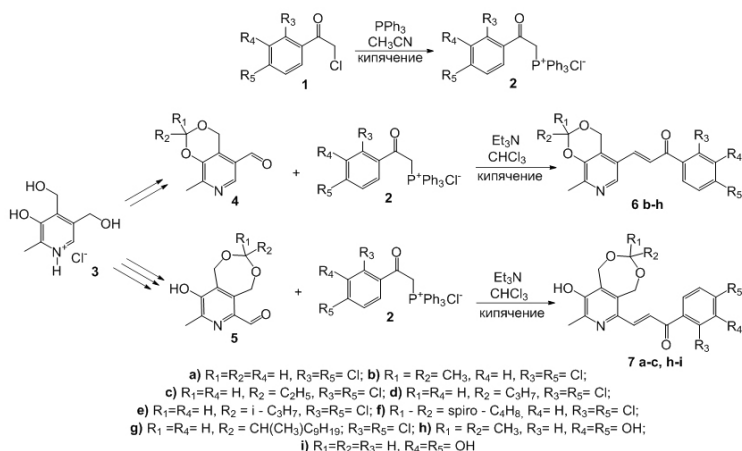
**О.В. Бондарь, Р.С. Павельев, С. Алрхмун, И.И. Рахмаев, М.В. Пугачев,
Ю.Г. Штырлин**

Научно-образовательный центр фармацевтики, Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, 18.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-449

E-mail: OkVBondar@kpfu.ru

Функционализация природных биологически активных соединений является одним из важнейших подходов к созданию новых лекарственных средств. Пиридоксинсодержащие халконы **6** и **7** получали по приведенной ниже схеме:



По данным исследований *in vitro* на шести опухолевых клеточных линиях из коллекции ATCC соединения **6h** и **7h** проявляют наиболее высокую противоопухолевую активность, значения IC_{50} которых варьируются в интервале 1,5 - 10 μM . Соединения **6h** и **7h** незначительно уступают по эффективности доксорубину, но при этом превосходят его по показателю индекса селективности в 4 раза. Соединения **6h** и **7h** также обладают антиоксидантной активностью сопоставимой с действием аскорбиновой кислоты, ингибируют перекисное окисление липидов в тесте с лецитиновыми липосомами и тиобарбитуровой кислотой, а также ингибируют окислительный стресс клеток.

Исследуемые соединения представляют интерес для разработки лекарственных средств для лечения социально значимых заболеваний.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения проектной части государственного задания в сфере научной деятельности №0671-2020-0053.

COMPARATIVE STUDY OF THE DIURETIC AND HYPOAZOTEMIC EFFECTS OF CICHORIUM INTYBUS L. HERB DRY EXTRACTS

O.S. Kuzina, A.N. Babenko, O.L. Saybel

FSBSI All-Russian research institute of medicinal and aromatic plants,
117216, Russia, Moscow, Grina str., b.1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-450

E-mail: oskt@list.ru

The search and development of new drugs for the treatment and prevention of kidney diseases is due to their high prevalence. One of the important advantages of herbal medicines is the ability to complement the strategy of complex treatment of nephropathies. In the VILAR, the following extracts were obtained from aeral part of *Cichorium intybus* L.: dry extract (DECI), which is the sum of extractive substances (oxycoumarins, oxycoric acids and flavonoids), extracted with 70% alcohol and purified from lipophilic compounds, and dry purified extract (DPECI), which is additionally freed from carbohydrate components [1]. The aim of the present study was a comparative study of the hypoazotemic and diuretic effects of both extracts on an experimental model of corrosive sublimate nephroso-nephritis in male rats - subcutaneous administration of mercuric chloride (II) at a dose of 4 mg / kg (II group). The experimental groups (III and IV groups) were injected with extracts (DECI and DPECI) at a dose of 1000 mg/kg 1 hour before the introduction of mercuric chloride (II) and in the next 10 days. Intact animals served as a control (I group). The nephrotoxic effect of mercuric chloride (II) was accompanied by a decrease in body weight, the death of 50% of animals, an increase in the content of urea and creatinine in the blood serum by 6 and 4 times, a decrease in diuresis by 63% against the background of water load compared with intact animals. The introduction of DECI and DPECI for 10 days reduced mortality to 30% and 40%, increased diuresis by 32% and 45%, respectively, normalized the body weight of rats; on the 5th day of the experiment, it statistically significantly reduced the serum urea level from $97,3 \pm 1,5$ mmol/L (II) to $28,2 \pm 0,3$ (III) and $20,2 \pm 0,4$ mmol/L (IV) ($p < 0.05$), reduced the creatinine content from $202,6 \pm 39,2$ mmol/L (II) to $130,3 \pm 18,7$ (III) ($p > 0.05$) and $96,4 \pm 23,1$ mmol/L (IV) ($p < 0.05$), respectively.

As a result of the experiment, it was found that both extracts at a dose of 1000 mg/kg have a hypoazotemic and diuretic effect, but the most pronounced activity is shown by the purified extract of chicory.

References

- [1] O.L. Saybel, T.D. Rendyuk, T.D. Dargaeva, S.M. Nikolaev, V.B. Khobrakova, Phenolic compounds and immunomodulating activity of chicory (*Cichorium intybus* L.) extract, Pharmacogn. J., 2020, №12(5), 1104-1107.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ АНТИКОАГУЛЯЦИОННОЙ И АНТИАГРЕГАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ АМИДОВ МАЛЕОПИМАРОВОЙ И АБИЕТИНОВОЙ КИСЛОТ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

Н.С. Хуснутдинова¹, С.А. Мещерякова¹, А.В. Самородов¹, Р.М. Султанова²

¹Кафедра Общей химии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

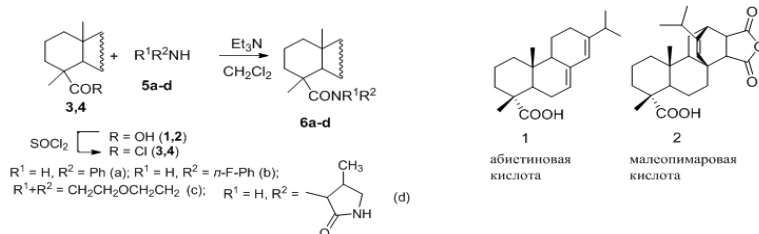
²Лаборатория биоорганической химии и катализа, ФГБУН Уфимский Институт химии Российской академии наук, 45054, Россия, г. Уфа, пр. Октября, 71.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-451

E-mail: neilyhusnutdinova@yandex.ru

Широко распространенными в растительном мире являются трициклические дитерпеноиды абиетанового ряда, среди которых особый интерес в качестве скаффолдов для конструирования новых лекарственных средств представляют смоляные (дитерпеновые) кислоты [1]. Лидирующие дитерпеновые кислоты – абиетиновая и левопимаровая являются легко доступными компонентами смолы сосны *Pinus sylvestris* L., распространенной на территории России, и используются в качестве основы для получения библиотек биологически активных производных, обладающих различными видами биологической активности [1].

В настоящей работе исследована антикоагуляционная и антиагрегационная активности амидов **6a-d** абиетиновой (**1**) и малеопимаровой (**2**) кислот, полученных путем ацилирования аминов **5a-d** хлорангидридами дитерпеновых кислот **3,4** в присутствии Et₃N.



Согласно полученным результатам, синтезированные амиды дитерпеновых кислот показали различной степени выраженности влияние на плазменный компонент системы гемостаза, проявляющееся изменением показателя внутреннего пути свертывания крови – АПТВ, а также проявили антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты, эффективнее подавляя реакцию высвобождения тромбоцитов.

Литература

- [1] Г.А. Толстикова, Т.Г. Толстикова, Э.Э. Шульц, С.Е. Толстикова, М.В. Хвостов, Смоляные кислоты хвойных России, 2011, 395 с.

SYNTHESIS OF SULFONAMIDE DEHYDROABIETANE DERIVATIVES OF AMINO ACIDS

D. Petukhov¹, S. Pestova² and E. Izmet's'ev^{1,2}

¹Vyatka State University, 610000, Russia, Kirov, Moskovskaya, 36.

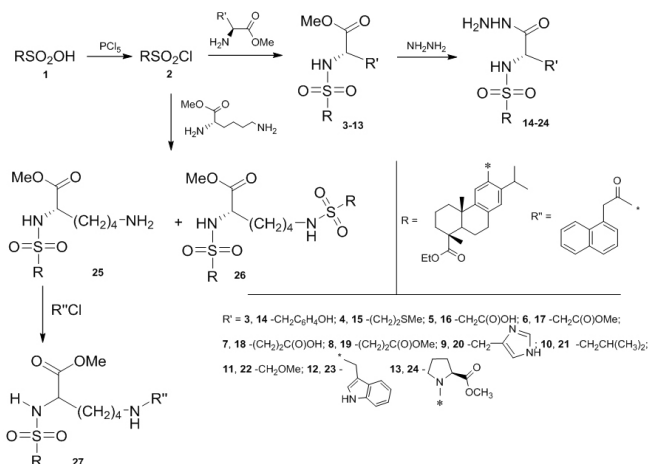
²Institute of Chemistry, FRC Komi Scientific Centre, Ural Branch of the RAS, 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomaiskaya, 48.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-452

E-mail: usr20941@vyatsu.ru

Dehydroabietane-derived compounds possess a wide spectrum of biological activity, among which antiviral, antibacterial, antileishmania, anti-tuberculosis, antitumor and antioxidant properties have been studied. They can be used to treat cardiovascular disease, gastric ulcer and SARS [1].

A promising area for further search for potential biologically activedehydroabietane type substances is the synthesis of their conjugates with amino acids. We have obtained a series of new compounds with fragments of methyl esters **3–13**, **25** and hydrazides **14–24** of natural amino acids. In the case of lysine, bis-sulfonamide **26** and α -naphthylacetic acid amidoanhydride **27** were also synthesized.



The reported study was funded by RFBR, project number 19-316-90019, with using the equipment of Chemistry Joint Center (Institute of Chemistry, Komi Science Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences).

References

- [1] A. Helfenstein, M. Vahermo, and D. A. Nawrot, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2017, V. 25, p. 132–137.

К ВОПРОСУ О СПОСОБАХ МИНИМИЗАЦИИ ТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА У ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В.П. Иванова

ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова Российской академии наук, 194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-453

E-mail: valet@iephb.ru

Синтетические и природные лекарственные соединения при введении в организм человека часто вызывают токсический эффект, который варьирует в зависимости от использованной дозы и способа введения в организм. При этом нежелательные последствия могут быть системными или могут поражаться органы, не являющиеся мишенями данного лекарственного препарата. Одним из способов минимизации подобных побочных явлений является фоновое введение пептидных соединений, которые не вызывают интоксикацию у человека или животного.

Известный природный антибиотик блеомицин при терапии злокачественных новообразований вызывает развитие диффузного альвеолита с переходом к фиброзированию легочной ткани, которое сопровождается быстрой потерей дыхательной активности легких. Поиск лекарственных препаратов, замедляющих процесс фиброзной трансформации легочной ткани, остается актуальным и в настоящее время.

Изучено действие тимопентина, фрагмента 32-36 тимопозтина (ТП-5), на первую фазу развития фиброзирующего альвеолита, вызванного введением блеомицина, у крыс Вистар. Животным однократно интратрахеально вводили в легкие блеомицин (10 мг/кг), затем в течение 5 дней вводили ТП-5 (100мкг/кг). На 7-ой день после введения блеомицина проводили забор бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). В липидном экстракте БАЛ определяли содержание продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов (ДК) и шиффовых оснований (ШО). Показано, что ТП-5 ингибировал накопление первичных (ДК) и конечных (ШО) продуктов ПОЛ в мембранах фагоцитирующих клеток, входящих в состав БАЛ, на фоне инстиляции блеомицина крысам. ТП-5 снижает окислительную деструкцию жирнокислотных остатков в фосфолипидах мембран фагоцитов на стадии острого воспаления в ходе альвеолярного повреждения легких, вызванного введением блеомицина.

Главное ограничение для широкого использования ТП-5 в клинике связано с малым периодом циркуляции пептида в организме. Последнее можно нивелировать, используя синтетические инертные средства доставки, ограничивающие распад пептида, или синтезируя циклические аналоги ТП-5 с исходными параметрами, определяющими устойчивость препарата к протеолизу.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОЕДИНЕНИЙ, ЭКСКРЕТИРУЕМЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ КЛЕТКОЙ, ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПРОИЗВОДНОГО ГЕМИНА

**С.В. Благодаров¹, Г.А. Желтухина¹, К.В. Сидорук², М.И. Семашко¹,
В.Е. Небольсин³**

¹Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, МИРЭА - Российский технологический университет, 119454, г. Москва, просп. Вернадского, д. 86

²НИЦ «Курчатовский институт» - ГосНИИгенетика»,
117545, Москва, 1-й Дорожный проезд, д. 1.

³ООО «ФАРМИНТЕРПРАЙСЕЗ» 121205, г. Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 42, строение 1

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-454

E-mail: laboratory211@yandex.ru

Цель работы: исследование выхода АТФ из бактериальных клеток под действием синтетического аргининсодержащего производного гемина (ПГ).

Методика. К резистентным штаммам *E. faecalis* ATCC 29212, *B. subtilis* PxyLA_ABxen и *S. aureus* ATCC 25923 добавляли аргининсодержащее ПГ при минимальной подавляющей концентрации. Каждые 5 минут отбирали 100 мкл культуральной жидкости (КЖ) и помещали в кювету для люминометра. В последнюю добавляли люциферин и люциферазу, помещали в люминометр и измеряли уровень люминесценции.

Результаты. Аргининсодержащее ПГ в концентрации, соответствующей минимальной подавляющей концентрации, взаимодействует с бактериальной мембраной, вызывая быстрое вытекание АТФ из клетки бактерии. Максимальный уровень АТФ в бактериальной среде наблюдается через 30–50 минут в зависимости от штамма бактерии, при этом максимальный уровень АТФ был 2,5–20 раз выше, чем в контроле. Полученные данные могут указывать на то, что важной частью механизма антибактериального действия ПГ является его взаимодействие с бактериальной мембраной, которое вызывает вытекание АТФ из бактериальной клетки.

Вывод. Продемонстрировано, что производные гемина способны взаимодействовать с бактериальной мембраной, вызывая вытекание АТФ из клетки.

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ОПТИМИЗАЦИИ СТРУКТУРЫ АЛКАЛОИДА ФАСКАПЛИЗИН – ПЕРСПЕКТИВНОГО СОЕДИНЕНИЯ-ЛИДЕРА

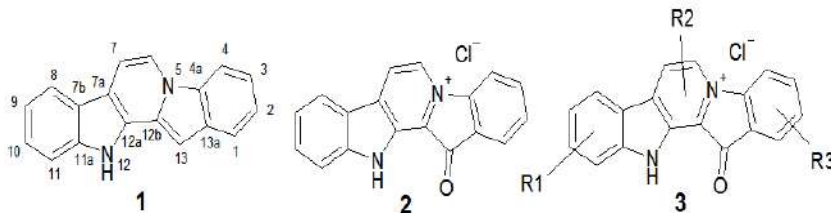
М.Е. Жидков

Школа Естественных Наук, Дальневосточный Федеральный Университет (ДВФУ),
690922, Россия, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-455

E-mail: zhidkov.me@dvfu.ru

Среди широкого спектра вторичных метаболитов морского происхождения, известных на сегодняшний день, особое место занимает группа алкалоидов, в основе которых лежит пентациклическая система пиридо[1,2-*a*:3,4-*b'*] дииндола (1). Наиболее изученным представителем этой серии природных соединений является красный пигмент фаскаплизин (2), впервые выделенный из губки *Fascaplysinopsis* sp. в 1988 году [1]. Он сочетает противобактериальное, противогрибковое и противовирусное действие с антиангиогенными свойствами и цитотоксической активностью в отношении различных типов опухолевых клеток по нескольким механизмам, включая индукцию апоптоза, ингибирование клеточного цикла и др. [2-4].



В ходе исследований были разработаны методы внедрения в структуру фаскаплизина широкого набора заместителей по различным циклам базовой структуры. Получена и изучена большая серия производных нативного алкалоида. Среди исследованных соединений выявлены перспективные соединения-лидеры, обладающие улучшенными по сравнению с родоначальным алкалоидом противоопухолевыми и антибактериальными свойствами.

Литература

- [1] D. M. Roll, C. M. Ireland, J. Org. Chem. 1988, № 8, P. 3276-3278.
- [2] S. B. Bharate, S. Manda, N. Mupparapu, N. Battini, R. A. Vishwakarma, Mini Rev Med Chem. 2012, 12 (7), 650-664.
- [3] T. A. Johnson, L. Milan-Lobo, T. Che, M. Ferwerda, E. Lambo, N. L. McIntosh, F. Li, L. He, N. Lorig-Roach, P. Crews, J. L. Whistler, ACS Chem Neurosci. 2016, DOI: 10.1021/acschemneuro.6b00167.
- [4] Q. Sun, F. Liu, J. Sang, M. Lin, J. Ma, X. Xiao, S. Yan, C. B. Naman, N. Wang, Sh. He, X. Yan, W. Cui, H. Liang, Mar Drugs. 2019, 17(2), doi: 10.3390/md17020121.

**ПОИСК И РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ
ВЕЩЕСТВ (ВКЛЮЧАЯ ИНФЕКЦИЮ COVID-19)**

ПРОИЗВОДНЫЕ 2-(АДАМАНТ-2-ИЛ)ЭТИЛАМИНА, ОБЛАДАЮЩИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**И.А. Новаков, Б.С. Орлинсон, Е.Н. Савельев, Е.А. Потаёнок,
Н.В. Сидоренко, А.М. Пичугин, М.Н. Ковалева, А.Д. Дубинина**

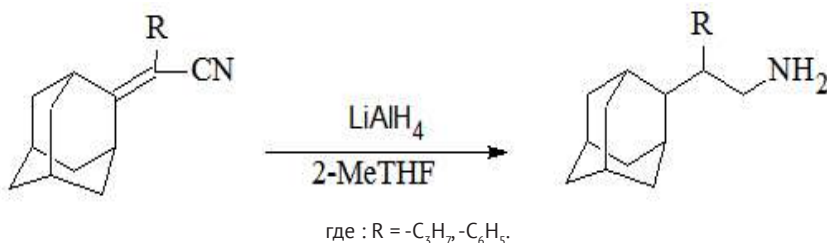
Волгоградский государственный технический университет,
400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-457

E-mail: potaoynkova@vstu.ru

Известно, что 4-({[2-(адамант-2-ил)этил]амино}метил)бензойная кислота, полученная на основе 2-(адамант-2-ил)этиламина является в три раза более эффективным ингибитором HDAC (по сравнению с 1-замещенным аналогом ($\text{rapHDAC}=0.28$ и $\text{rapHDAC}=0.9$ соответственно) и проявляет высокую противораковую активность в отношении трех видов раковых клеток человека (HCT116, NCI-H460 и U251) [1], а 2-адамантилэтиламина проявляют себя как вещества, связывающие рецептор NMDA, а также проявляют себя как анальгетики [2]. В связи с этим, синтез производных 2-(адамант-2-ил)этиламина является актуальной задачей.

Нами были синтезированы производные 2-(адамант-2-ил)этиламина по следующей схеме:



Структура полученных соединений подтверждена методами хромато-масс-спектрометрии, ИК- и ЯМР ^1H спектроскопии. Выход целевых соединений составил 60–78%, содержание основного вещества – 98–99 %.

Был проведён вычислительный прогноз возможного наличия различных видов биологической активности и установлено, что полученные производные 2-(адамант-2-ил)этиламина обладают потенциальной противовирусной активностью в отношении вирусов гриппа, пикорновирусов, риновирусов, аденовируса человека.

Литература

- [1] B. Ponpandian, V. Kachhadia, K. Vignesh, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 2532-2537.
[2] Pat. EP 1305306B1. Оpubл. 24.11.2004].

ОПИСАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СВОЙСТВ АНАЛОГОВ ЦИТИЗИНА ПРОТИВ КОРОНАВИРУСА ОС43

**Я.Л. Есаулкова¹, А.А. Мурылёва¹, А.В. Ковальская², И.П. Цыпышева²,
В.В. Зарубаев¹**

¹Лаборатория экспериментальной вирусологии, Санкт-НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14.

²Лаборатория биоорганической химии и катализа, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, 450054, Россия, г. Уфа, проспект Октября, д. 71

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-458

E-mail: lanaEsaulkova@gmail.com

В последние годы возникла острая необходимость в создании терапии против вирусов семейства *Coronaviridae*. Мы протестировали на наличие противовирусной активности аналоги цитизина, так как в этой группе были выявлены соединения с противовирусной активностью широкого спектра. Целью работы была идентификация соединений, проявляющих ингибирующую активность в отношении коронавируса ОС43. Использовали соединения, синтезированные в Уфимском научном центре РАН. Активность оценивали в культуре клеток аденокарциномы легких человека H-23 против коронавируса ОС43.

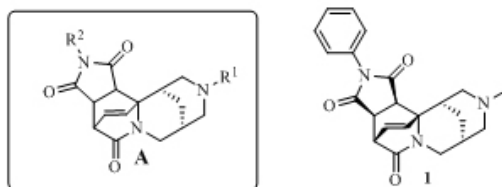


Рис. 1. Библиотека производных цитизина A и соединение-хит **1**

Для оценки противовирусных свойств соединений использовали метилтразолиевый тест и реакцию гемагглютинации. С их помощью определяли 50% цитотоксическую концентрацию (CC_{50}) – концентрацию соединения, при которой 50% клеток погибают, и 50% ингибирующую концентрацию, при которой активность вируса снижается на 50% (IC_{50}). На их основе вычисляли индекс селективности (SI) – отношение CC_{50}/IC_{50} . Соединения, чей SI превышал 10, считали перспективными для дальнейшей разработки.

По результатам работы было отобрано пять перспективных соединений, четыре из которых не проявляли токсических свойств в диапазоне концентраций до 245 мкг/мл. При этом все пять соединений проявили активность против коронавируса ОС43 в концентрации не более 20 мкг/мл. Наибольшей противовирусной активностью обладал (3aR,4S,8S,12R,12aS,12bR)-10-метил-2-фенил-3a,7,8,9,10,11,12,12b-октагидро-1H-4,12a-этен-8,12-метанопирроло[3',4':3,4]пиридо[1,2-a][1,5]дизаоцин-1,3,5(2H,4H)-трион **1** (Рис. 1, CC_{50} =273, IC_{50} =7, SI=39). Таким образом, аналоги цитизина являются перспективными для разработки прототипов препаратов против коронавирусной инфекции.

НАНОКОМПОЗИТ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ХЛОПКОВОГО ВОЛОКНА

Р.М. Алосманов, А.А. Шукюров, И.А. Бунят-заде

Химический факультет, Бакинский Государственный Университет,
AZ 1148, Азербайджан, Баку, ул. 3.Халилова 23.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-459

E-mail: r_alosmanov@rambler.ru

Химическая модификация природных и синтетических полимеров – один из самых эффективных методов направленного получения новых композиционных материалов, обладающих, в ряде случаев, целым комплексом полезных свойств [1]. Целлюлоза – самый распространенный полимер в природе, по количеству намного превосходящий промышленный выпуск синтетических полимеров, и не требующий сложных технологий полимеризации мономеров, поскольку источником ее получения выступают растения, внутренняя структура которых, в значительной степени построена из целлюлозы и сформирована в результате их естественного роста [2].

В настоящей работе представлена модификация хлопкового волокна (в качестве источника которого использовался хлопчатник – *Gossypium* из семейства Мальвовых, произрастающий на территории Азербайджанской Республики) и приготовление на основе полученного модификата композиционного материала с наночастицами серебра, обладающего антибактериальными свойствами.

Модификация хлопкового волокна реакцией окислительного хлорфосфорилирования под действием PCl_3 в присутствии O_2 проводилась в соответствии с методикой, опубликованной ранее [3]. Получение наночастиц серебра и их иммобилизация *in situ* на поверхности модифицированного хлопкового волокна осуществлялась с использованием простого метода химического восстановления ионов серебра в присутствии боргидрида натрия [4]. Было показано, что приготовленный композиционный материал с наночастицами серебра обладает хорошими антибактериальными свойствами по отношению к *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, а также *Candida albicans*.

Литература

- [1] Anpilova A., Mastalygina E., Khrameeva N. and Popova A., Russian Journal of Physical Chemistry B. 2020, v. 14, N. 1, pp. 176–182.
- [2] Зарубина А., Иванкин А., Кулезнев А. и Кочетков В., Лесной вестник. 2019, т. 23. № 5. с. 116–125.
- [3] Akhmedov V., Maharramov A., Azizov A., Alosmanov R., Bunyad-Zadeh I. and Aliyeva S., Russian Chemical Bulletin (International Edition). 2019, v. 68, N. 3, pp. 1–7.
- [4] Mulfinger L., Solomon S.D., Bahadory M. and all, Journal of chemical education. 2007, v. 84 (2), p. 322–325.

**НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
ПОИСКА И СОЗДАНИЯ
НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

5-ГИДРОКСИНИКОТИНАТ КАЛИЯ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОСТЕОПОРОЗА

К.С. Трунов¹, С.А. Демченко², А.П. Даниленко²

¹Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница №2», 308036, Российская Федерация, г. Белгорода ул. Губкина, д. 46.

²Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, Российская Федерация, г. Белгородул. Победы 85

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-461

E-mail: Danilenko_L@bsu.edu.ru

Остеопороз, наиболее частое заболевание, связанное с ремоделированием костей, характеризуется низкой костной массой с предрасположенностью к переломам [1]. Все современные подходы не лишены наличия побочных эффектов.

Опыты проводили на крысах-самках линии Wistar массой 200–250 г. 5-Гидроксиникотинат калия вводили в дозе 35,4 мг/кг внутривентрально на следующий день после операции и осуществляли один раз в сутки в течение восьми недель (56 дней). На 57 день крыс разделяли на две равные по количеству группы. В первой группе моделировали закрытый перелом проксимального метафиза бедренной кости с фиксацией спицей Кирпшера (группа контроля), во второй группе продолжали терапию 5-гидроксиникотинатом калия до 12 недель после начала эксперимента. Через 12 недель после начала эксперимента у крыс обеих групп проводили оценку уровня микроциркуляции.

У интактных крыс с переломами бедра средний уровень микроциркуляции в ткани костной мозоли через 12 недель после начала эксперимента был равен $87,6 \pm 6,3$ ПЕ. У животных с переломами проксимального метафиза бедренной кости на фоне экспериментального остеопороза средний уровень микроциркуляции был статистически значимо ниже и равнялся $69,7 \pm 5,9$ ПЕ. В группе животных, у которых был моделирован перелом бедра на фоне остеопороза, и получавших в течение двенадцати недель после овариэктомии один раз в сутки внутривентрально 5-гидроксиникотинат калия 35,4 мг/кг, наблюдалось достоверное превышение среднего уровня микроциркуляции в костной мозоли над показателями контрольной группы - $103,5 \pm 3,7$ ПЕ.

Литература

1. H. Kelchtermans, L. Geboes, L. Mitera, D. Huskens, G. Leclercq, P. Matthys // Activated CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit osteoclastogenesis and collagen-induced arthritis. Ann Rheum Dis. – 2009; 68(5):744–750.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ДИФАРМАКОФОРОВ НА ОСНОВЕ ИБУПРОФЕНА, ДЕКСИБУПРОФЕНА И НЕБРАЦЕТАМА

В.С. Слюсаренко, М.В. Корокин, М.В. Покровский, С.Н. Коваленко

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, ул.
Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-462

E-mail: slusarienko92@mail.ru

На сегодняшний день в медицине и фармакологии актуальной является проблема поиска новых фармакологических агентов, обладающих выраженной анальгетической активностью. Мы считаем, что для решения данной задачи оптимальным является применение комбинированной лекарственной терапии для одновременного воздействия на различные точки патогенеза и пути реализации ноцицептивных ощущений. Мы провели изучение анальгетической активности двухдифармакофоров – RIN01086 (включает в себя фармакофоры Ибупрофен и Небращетам) и RIN02178 (включает в себя фармакофоры Дексисибупрофен и Небращетам) на модели укусно-кислых корчей, вызванных внутрибрюшинным введением 0,75% раствора уксусной кислоты. Подсчет числа “корчей” начинали спустя 15 минут после введения уксусной кислоты и проводили в течение следующих 30 минут. RIN01086 и RIN02178 вводили внутривентрально, за 30 минут до внутрибрюшинного введения раствора уксусной кислоты в дозе 102 мг/кг, и референсные соединения дексисибупрофен, ибупрофен и небращетам в дозе 51 мг/кг. Эффект учитывали по уменьшению числа “корчей” сравнительно с контрольными нелечеными животными.

Введение дифармакофоров RIN01086 и RIN02178 а также ибупрофена, небращетам и дексисибупрофена в исследуемых дозировках приводило к статистически значимому и в различной степени выраженному уменьшению количества корчей после внутрибрюшинного введения уксусного раствора крысам. Наиболее выраженная анальгетическая активность установлена у дифармакофора RIN02178 Дексисибупрофен + Небращетам (рис. 1).

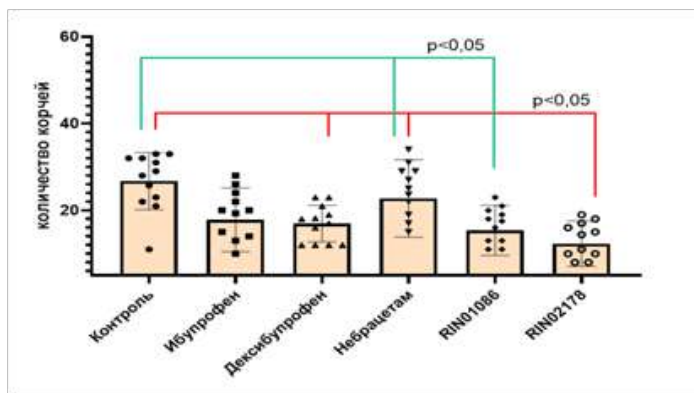


Рис. 1. Влияние дифармакофорных производных уксусной и пропионовой кислот при внутривентральном введении на количество корчей, вызванных внутрибрюшинным введением уксусной кислоты.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ЭПОЭТИНА АЛЬФА, РОЗУВАСТАТИНА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА КРОВΟΣНАБЖЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ И ПЕРЕЛОМАХ НА ЕГО ФОНЕ

П.П. Ремизов, О.С. Гудырев

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-463

E-mail: gudyrev@bsu.edu.ru

Эксперименты проводили на 240 самках крыс линии Wistar массой 200-250 г. Манипуляции проводили под наркозом (хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг внутрибрюшинно). Экспериментальные животные были разделены на 12 групп, по 20 крыс в каждой группе: I – «интактные» – ложная операция овариэктомии; II – «контроль» – овариэктомия; III – овариэктомия, эпозтин альфа 50 МЕ/кг п/к один раз в неделю на 9-12 неделях; IV – овариэктомия, розувастатин 0,86 мг/кг в/ж ежедневно на 9-12 неделях; V – овариэктомия, эпозтин альфа + розувастатин; VI – овариэктомия, стронция ранелат 171 мг/кг в/ж ежедневно на 9-12 неделях; VII – ложная овариэктомия, через 8 недель перелом бедра; VIII – овариэктомия, перелом бедра; IX – овариэктомия, перелом бедра, эпозтин альфа 50 МЕ/кг п/к один раз в неделю на 9-12 неделях; X – овариэктомия, перелом бедра, розувастатин 0,86 мг/кг в/ж ежедневно на 9-12 неделях; XI – овариэктомия, перелом бедра, эпозтин альфа + розувастатин; XII – овариэктомия, перелом бедра, стронция ранелат 171 мг/кг в/ж ежедневно на 9-12 неделях. Моделирование переломов бедра производилось закрыто, с последующей интрамедуллярной фиксацией спицей Кишнера. На 85 день после овариэктомии у животных измерялся уровень микроциркуляции в костной ткани проксимального метафиза бедра (группы I, II, III, IV, V, VI) или в костной мозоли (группы VII, VIII, IX, X, XI, XII). Параметры микроциркуляции оценивали лазер-доплеровским флоуметром Biopac systems MP150 с датчиком TSD144.

Обнаружили, что в группе «интактных» животных уровень микроциркуляции составлял в среднем $99,91 \pm 3,41$ ПЕ; с остеопорозом – $58,75 \pm 3,76$ ПЕ ($p < 0,05$). Введение эпозтина альфа, розувастатина, их комбинации достоверно повышало уровень микроциркуляции – до $80,27 \pm 3,05$ ПЕ, $81,88 \pm 3,39$ ПЕ и $86,30 \pm 2,75$ ПЕ, соответственно, в отличие от животных с введением препарата сравнения – $67,48 \pm 2,98$ ПЕ ($p = 0,077$ по сравнению с контролем). На модели экспериментальных переломов уровень микроциркуляции в костной мозоли у крыс без остеопороза составил $89,30 \pm 4,75$ ПЕ, с остеопорозом – $66,59 \pm 3,61$ ПЕ ($p < 0,05$). У крыс, получавших эпозтин альфа, розувастатин и их комбинацию, кровоснабжение костной мозоли было достоверно выше – $96,31 \pm 3,16$ ПЕ, $94,34 \pm 2,54$ ПЕ и $101,05 \pm 2,75$ ПЕ, соответственно, в отличие от крыс, получавших стронция ранелат – $70,39 \pm 2,39$ ПЕ ($p = 0,386$). При этом консолидация переломов у крыс без остеопороза наступала в 75% случаев, у крыс с остеопоротическими переломами – в 55% случаев, при терапии консолидация наступала в 100% случаев.

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В РАЗВИТИИ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ

М.О. Мишенин, О.С. Гудырев

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-464

E-mail: gudyrev@bsu.edu.ru

В эксперименте использовались 72 самки крыс линии Wistar массой 200-250 г. Остеопороз моделировали путем овариэктомии. Развитие остеопороза оценивали через 8 при помощи ряда методик. Уровень микроциркуляции оценивали в ткани проксимального метафиза бедра (Biopac systems, США: полиграф MP150, модуль LDF100C, датчик TSD144). После оценки микроциркуляции проводили пробы на эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) в ответ на внутривенное введение 40 мкг/кг ацетилхолина и эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД) в ответ на внутривенное введение 30 мкг/кг нитропруссид натрия. Регистрировали результаты в программе AcqKnowledge, значения выражали в перфузионных единицах (ПЕ). Для подтверждения развития генерализованного остеопороза проводили морфологическое исследование проксимальных метафизов бедренной и плечевой костей, а также тел поясничных позвонков. Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином, подвергали световой микроскопии и гистоморфометрии.

Уровень микроциркуляции у интактных крыс ($n=30$) составил $100,5 \pm 4,4$ ПЕ, у экспериментальных ($n=42$) – $61,5 \pm 3,7$ ПЕ. В ответ на введение ацетилхолина и нитропруссид наблюдали снижение микроциркуляции с последующей нормализацией показателей. Рассчитывали коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) как отношение площади треугольника реакции ЭНВД к площади треугольника реакции ЭЗВД. В группе интактных животных КЭД = $1,3 \pm 0,2$, в группе экспериментальных животных КЭД = $2,4 \pm 0,2$. Остеопоротические изменения были гистологически подтверждены у всех крыс экспериментальной группы: наблюдалось истончение и микропереломы трабекул. Мерой оценки развития остеопороза стало уменьшение ширины трабекул. Средняя ширина трабекул у крыс с остеопорозом в метафизе бедра была меньше показателя интактных животных на 36,8%; в метафизе плеча – на 37,8%; в телах поясничных позвонков – на 43,7%. Коэффициент корреляции Пирсона (r) между микроциркуляцией и шириной трабекул в группе интактных животных $r=0,7$, в группе крыс с остеопорозом $r=0,6$. Таким образом, после овариэктомии у крыс развивается эндотелиальная дисфункция, отмечается значительное ухудшение кровотока в костной ткани, приводящее к дисбалансу процессов костного ремоделирования и развитию остеопороза. Подтверждением служит наличие прямой зависимости между уровнем микроциркуляции в кости проксимального метафиза бедра и шириной костных трабекул в данной локализации у крыс.

ПРОИЗВОДНОЕ 3-ОКСИПИРИДИНА – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТОР

С.А. Демченко¹, К.С. Трунов², А.П. Даниленко¹

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
308015, Российская Федерация, г. Белгород ул. Победы 85.

²Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская
больница №2», 308036, Российская Федерация, г. Белгород ул. Губкина, д. 46

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-465

E-mail: demchenkoserg@mail.ru

Эндотелиальная дисфункция – предиктор сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Оценка эндотелиопротекторной активности 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния гидроксипутан-дионата проводилась с оценкой коэффициента эндотелиальной дисфункции КЭД [2] (табл. 1).

Табл. 1

Влияние 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния гидроксипутандионата (7,6 мг/кг) и пикамила на АД и КЭД при моделировании L-NAME-индуцированного (25 мг/кг внутривенно однократно в течение 7 дней) дефицита NO (M±m; n=10)

Группы животных	САД (мм.рт.ст.)	ДАД (мм.рт.ст.)	КЭД
Интактные	137,7±3,5	101,9±4,3	1,1±0,1
L-NAME (25 мг/кг)	190,3±6,7**	145,0±3,9**	5,4±0,6**
L-NAME+пикамилон (10 мг/кг)	173,3±10,4*	129,4±14,2*	2,8±0,3*
L-NAME+3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния гидроксипутандионат (7,6 мг/кг)	169,1±8,4*	115,9±12,3*	1,7±0,1*

Примечания: САД – систолическое артериальное давление (мм рт.ст.), ДАД – диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.), КЭД – коэффициент эндотелиальной дисфункции – отношение площади над кривой реакции среднего артериального давления на введение ацетилхолина (АХ) 40 мкг/кг и нитропруссиды (НП) 30 мкг/кг; * - $p < 0,05$ в сравнении с L-NAME, ** - $p < 0,05$ в сравнении с интактными животными.

Соединение 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридиния гидроксипутандионат достоверно снижал КЭД до значений $1,7 \pm 0,2$, тогда как в группе контроля КЭД составил $5,4 \pm 0,6$ соответственно, что свидетельствует о выраженном эндотелиопротекторном действии изучаемого соединения.

Литература

- [1] Х.М. Марков// Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2005. N 4. – С. 5-9.
- [2] М.В. Покровский, В. И. Кочаров, Т. Г. Покровская [и др.] // Методические подходы для количественной оценки развития эндотелиальной дисфункции при L-NAME-индуцированной модели дефицита оксида азота в эксперименте. Кубанский научный медицинский вестник. – 2006. – №10. – С. 72-77.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ IN-VIVO FX PRO (BRUCKER) ПРИ ИЗУЧЕНИИ ОСТЕОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

О.С. Гудырев, М.О. Мишенин

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-466

E-mail: gudyrev@bsu.edu.ru

Система молекулярной визуализации In-Vivo FX PRO производства Bruker (США) – это полностью автоматизированная система визуализации для работы с мелкими лабораторными животными. Система молекулярной визуализации In-Vivo FX PRO работает с флуоресценцией на различных длинах волн, белым светом, люминесценцией, излучением радиоизотопов и рентгеновским излучением, в том числе с возможностью одновременной регистрации объектов in-vivo в различных спектрах для улучшения локализации биомаркеров в организме лабораторного животного. При этом автоматизированная камера позволяет дистанционно переключать режимы визуализации, не тревожа объект исследования.

Система In-Vivo FX PRO может с успехом применяться в сфере доклинических исследований для изучения остеотропных свойств новых оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств. Так, возможность работы в рентгеновском спектре позволяет в динамике оценивать развитие воспроизведенных экспериментальным путем остеопоротических, остеосклеротических или остеонекротических изменений различных костей скелета мелких лабораторных животных. Система предоставляет возможность прижизненной визуализации и оценки эффективности протекания процессов репаративной регенерации костно-травматических повреждений в динамике, в том числе на фоне применения лекарственных средств, стимулирующих остеогенез. Таким образом, становится возможной объективная оценка антиостеопоротического действия лекарственных средств или их стимулирующего влияния на регенерацию костной ткани при экспериментальных повреждениях.

Программное обеспечение для измерения плотности костной ткани использует изображения высокого пространственного разрешения, полученные с помощью низких доз рентгеновского излучения, для проведения точных измерений в определенных сегментах длинных трубчатых костей. В качестве таких костей у мелких лабораторных животных могут выступать бедренная, большеберцовая, плечевая и лучевая кости, у более крупных животных дополнительно фаланги пальцев передних и задних конечностей. Программное обеспечение для измерения плотности костной ткани позволяет оценивать: плотность костного мозга; плотность кортикальной и губчатой костной ткани; плотность поверхности кости и костного мозга; объемную плотность кости.

Таким образом, система In-Vivo FX PRO является мощным инструментом для проведения доклинических исследований лекарственных средств, в том числе в области экспериментальной остеологии.

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ССК-77 ПРИ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

А.П. Даниленко¹, К.С. Трунов², Л.М. Даниленко¹

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
308015, Российская Федерация, г. Белгород ул. Победы, 85.

²Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская
больница №2», 308036, Российская Федерация, г. Белгорода ул. Губкина, д. 46.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-467

E-mail: 1190540@bsu.edu.ru

Доксорубин (ДОХ) является наиболее востребованным в онкологии антрациклиновым антибиотиком, однако для него характерно кардиотоксическое действие, что ограничивает его клиническую пользу у онкологических больных [1]. Для моделирования токсического повреждения миокарда крысам в/б в дозе 20 мг/кг вводили доксорубин (ДОХ), через 48 часов проводили оценку показателей сократимости левого желудочка в условиях высокого ритма сокращений 480 ударов в минуту в течение 15 секунд на изолированном сердце крысы. В качестве дополнительного критерия оценки кардиопротекторного действия соединения ССК-77 (5-гидроксиникотината калия) использовали коэффициент $S_{\text{ГТИ}}$ (отражающий площадь динамики под кривой внутрижелудочкового давления), который в группе контроля (ДОХ) составил $8,3 \pm 0,3$ по сравнению с интактными животными $1,4 \pm 0,1$ (рис. 1)

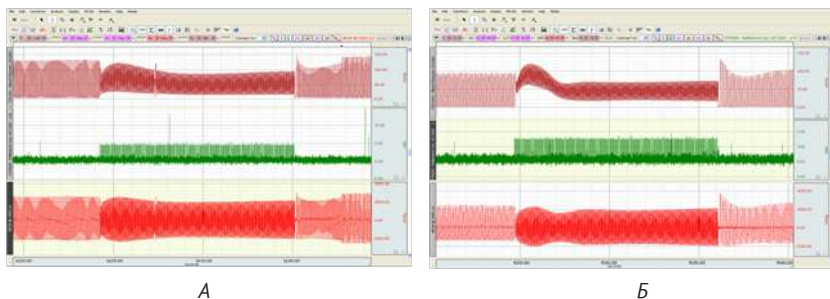


Рис. 1. Нагрузочная проба с субмаксимальной электростимуляцией изолированного по Лангендорфу сердца крысы. А – интактная группа; Б – контроль.
Динамика давления в левом желудочке (мм. рт. ст.) с навязыванием сердцу учащенного ритма сокращений (480 уд/мин) в течение 15 сек.

В целом, нами показано, что предварительное введение ССК-77 (35 мг/кг) обеспечивает защиту от повреждения, вызванного ДОХ. Эта выразилось в значительном снижении коэффициента $S_{\text{ГТИ}}$ до значений 3,3.

Литература

- [1] М. Г. Матяш, Т. Л. Кравчук, В. В. Высоцкая [и др.] // Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 6. – С. 66-75.

КОРРЕКЦИЯ ADMA-ПОДОБНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ В НИЗКОЙ ДОЗЕ

**А.С. Нетребенко, О.В. Северинова, М.В. Покровский,
М.С. Стефанова**

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д.85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-468

E-mail: netreba@bsu.edu.ru

При оценке уровня концентрации конечных метаболитов оксида азота в плазме у крыс с ADMA – подобной преэклампсией, которым вводились низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) в комбинации с метилдопой, было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) по отношению к группам с использованием исследуемых фармакологических агентов в качестве монотерапии. Комбинированное введение исследуемых фармакологических агентов снижало протеинурию практически до уровня животных с физиологически протекающей беременностью (табл. 1).

Исследование содержания жидкости в тканях большого сальника у животных с экспериментальной преэклампсией выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение данного показателя при сочетанном введении низкой дозы ацетилсалициловой кислоты и метилдопы в сравнении с группой «нелеченных» животных и достижением его уровня интактных животных (табл. 1).

Табл. 1

**Коррекция протеинурии, отеков и NO синтезирующей функции
ацетилсалициловой кислоты в комбинации с метилдопой
при ADMA-подобной преэклампсии**

Группа	Показатель	NO (ммоль/л)	Протеинурия (г/л)	Отек большого сальника (%)
Интактные животные		2,28±0,05 ^y	0,23±0,051 ^y	44,39±1,62 ^y
L-NAME		1,3±0,02*	2,2±0,177*	55,02±1,74*
L-NAME+Метлдопа 0,086 г/кг		1,54±0,04* ^y	1,22±0,103* ^y	49,43±1,64* ^y
L-NAME+АСК 10мг/кг/сут		1,75±0,03* ^y	0,86±0,147* ^y	49,33±1,94 ^y
L-NAME+ АСК 10мг/кг/сут + Метилдопа 0,086 г/кг		2,12±0,03 ^y	0,33±0,09 ^y	44,32±2,1 ^y

Примечание: NO - уровень оксида азота (ммоль/л); * - $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; ^y - $p < 0,05$ в сравнении с группой L-NAME; *^y - $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных и группой L-NAME.

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕФРОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДА, ИМИТИРУЮЩЕГО α -СПИРАЛЬ В ЭРИТРОПОЭТИНА И ИНФЛИКСИМАБА

А.С. Нетребенко, В.В. Гуреев, М.В. Покровский, М.С. Стефанова

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д.85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-469

E-mail: netreba@bsu.edu.ru

Актуальность. На сегодняшний день заболеваемость населения онкоурологической патологией остается крайне высокой: согласно данным Росстата в период с 2010 г. по 2018 г. отмечен рост частоты случаев рака почек с 18,7 до 24,3 тысяч в год. Согласно современным тенденциям, при выявлении болезни на начальных этапах оптимальным считается выполнение органосохранной операции (резекции почки), наиболее часто проводимой в условиях тепловой ишемии. Учитывая данный факт, одной из главных задач, поставленных перед врачами и учеными всего мира, является поиск веществ, препятствующих нарушениям микроциркуляции в почке, обусловленной пережатием почечных сосудов.

Цель исследования. Исследовать влияние пептида имитирующего α -спираль В эритропоэтина (rHBSP) и инфликсимабана микроциркуляцию при ишемически-реперфузионном повреждении почек.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проводился на 70 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 280-320 г. Под наркозом (хлоралгидрат, 300 мг/кг внутривенно) производилось наложение атравматичных сосудистых зажимов на левую почечную ножку на 40 минут, нефрэктомия справа.

Результаты. При оценке микроциркуляции введение rHBSP в дозировке 25 мкг/кг показал наибольшую эффективность: показатель в обоих моментах контроля был максимально приближен по уровню микроциркуляции к значению такового в почках у ложнооперированных животных (898 ± 44 ПЕ), и составил 771 ± 27 ПЕ. Введение инфликсимаба в дозировке 10 мг/кг так же способствовало сохранению уровня микроциркуляции на высоких значениях (743 ± 34 ПЕ). При введении rHBSP в дозировке 5 мкг/кг отмечалось повышение уровня микроциркуляции до 607 ± 28 ПЕ, хотя эффект значительно уступал rHBSP 25 мкг/кг и инфликсимаба 10 мг/кг. Различий уровня микроциркуляции при введении инфликсимаба в дозировке 2 мг/кг (448 ± 20 ПЕ) по сравнению с группой патологии (430 ± 20 ПЕ) достоверно не наблюдалось.

Выводы. Статистически значимое ($p < 0,05$) дозозависимое улучшение показателей микроциркуляции наблюдалось при использовании rHBSP в дозах 5 мкг/кг и 25 мкг/кг, инфликсимаба в дозе 10 мг/кг.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ КРЫС С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИБОРА MINIMAXDOPPLER В УСЛОВИЯХ ПОДАВЛЕНИЯ СИНТЕЗА ОКСИДА АЗОТА

Т.В. Аниканова, Т.Н. Малородова, Ю.В. Степенко

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-470

E-mail: malorodova@bsu.edu.ru

Важность проблемы эндотелиальной дисфункции диктует необходимость совершенствования подходов к диагностике [1, 2]. Целью работы была оценка скорости кровотока при исследовании функции эндотелия сосудов нижней конечности с использованием ультразвукового доплерографа в норме и при блокаде синтеза оксида азота.

Работа выполнена на самцах крыс линии Wistar массой от 270 до 380 г ($n=14$), полученных из питомника Столбовая РАМН (Московская обл.). В качестве регистрирующего устройства был использован ультразвуковой датчик УЗДП-009 с рабочей частотой 20 МГц доплерографа ультразвукового компьютеризированного для исследования кровотока Минимакс-Допплер-К с рабочей компьютерной программой ММ-Д-К-MinimaxDoppler v. 2.1 (Санкт-Петербург, Россия). Животные были разделены на две равные группы: 1) интактные; 2) с нитро-L-аргинин-индуцированной (L-NAME-индуцированная) эндотелиальной дисфункцией (ЭД) путем введения L-NAME внутривенно 25 мг/кг 1 раз за 40 минут до регистрации кровотока. После внутривенного наркоза (золетил 6 мг/100 г, хлоралгидрат 15 мг/100г) выполнялась регистрация исходного кровотока на уровне бифуркации правой бедренной артерии. Для оценки вазомоторной функции эндотелия проводили функциональную сосудистую пробу с 5-минутным пережатием бедренной артерии у интактных крыс и крыс с L-NAME-индуцированной ЭД. Регистрация доплерограммы проводилась в течение 3 минут восстановления кровотока с последующей оценкой количественных линейных скоростных параметров, включающих максимальную систолическую (Vs), максимальные систолическую скорость по кривой средней скорости кровотока (Vas), средняя скорость по кривой средней скорости кровотока (Vam), пульсаторный индекс (PI) и резистивный индекс (RI).

Средний прирост по показателям Vs и Vas на 3 минуте восстановления кровотока при регистрации доплерограммы у интактных крыс составил 61,23% ($p<0,05$) и 64,97% ($p<0,05$). У животных с L-NAME-индуцированной ЭД на 3 минуте восстановления кровотока при регистрации доплерограммы выявлено увеличение Vs и Vas на 14,23% и 18,64% соответственно. Выявлено увеличение PI на 3 минуте при регистрации доплерограммы в группе интактных крыс и крыс с L-NAME-индуцированной ЭД на 29,78% ($p<0,05$) и 17,97% ($p<0,05$) соответственно. На 3 минуте восстановления кровотока при регистрации доплерограммы в группе интактных крыс и крыс с L-NAME-индуцированной ЭД RI достоверно не изменялся. Таким образом, выявленные изменения могут свидетельствовать о необходимости дальнейшего сравнительного изучения окклюзионной пробы в оценке вазореактивных свойств сосудов при моделировании патологии эндотелия сосудов и изучения фармакологических эффектов лекарственных препаратов с preconditionирующими и эндотелиотропными эффектами.

Литература

- [1] Тюренков И.Н., Воронков А.В. Изменение кровотока в различных сосудистых регионах при стимуляции и блокаде синтеза эндогенного оксида азота. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2006. 19 (3), 93-95.
- [2] Петрищев Н.Н., Меншутина М.А., Власов Т.Д., и др. Комплекс диагностики дисфункции эндотелия сосудов. Патент на полезную модель № 47202. Приоритет полезной модели 12.04. 2005.

ИЗУЧЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В КОСТНОЙ ТКАНИ И ШИРИНЫ КОСТНЫХ ТРАБЕКУЛ У МЫШЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ ЭНЗИМАТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОБМЕНА СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

И.С. Коклин, О.С. Гудырев, М.В. Покровский, М.В. Корокин

Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-471

E-mail: ikoklin@mail.ru

Ввиду широкой вовлеченности кортизола в развитие патологии костной ткани, одной из потенциальных мишеней для терапевтического воздействия является система энзиматической регуляции тканевой активности стероидных гормонов. Два классических фермента, 11β -гидроксистероиддегидрогеназа 1-го и 2-го типа (11β -HSD 1 и 2), осуществляют пререцепторный контроль биологической активности кортизола, превращая его в неактивную 11-кетоформу (11β -HSD 2) и обратно (11β -HSD 1). Целью настоящего исследования явилось изучение микроциркуляции в костной ткани и состояния системы костных трабекул у мышей с генотипом 11β -HSD2-/- в возрасте 4 месяца. Оценка микроциркуляции проводили у мышей возрастом 4 месяца с использованием лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) проксимального метафиза бедренной кости, морфометрии костных трабекул, а также расчета коэффициента эндотелиальной дисфункции.

При проведении исследования установлено, что уровень микроциркуляции проксимального метафиза бедренной кости животных с генотипом 11β -HSD2-/- относительно интактных животных статистически значимо уменьшался с $100,24 \pm 4,51$ перфузионных единиц (ПЕ) в интактной группе до $67,81 \pm 3,96$ ПЕ ($p < 0,05$) в группе мышей с генотипом 11β -HSD2-/- . При проведении проб с эндотелийзависимой (в/в введение ацетилхолина) и эндотелий независимой вазодилатацией (в/в введение нитропруссид натрия) с расчетом коэффициента эндотелиальной дисфункции обнаружено увеличение КЭД с $1,23 \pm 0,13$ у интактных животных до $2,75 \pm 0,20$ животных с патологией ($p < 0,05$). Для дальнейших морфологических исследований производился забор костного биоматериала. Гистологические срезы проксимальных отделов бедренных костей животных подвергали микрокопии и гистоморфометрии. Остеопоротические изменения в костях скелета были гистологически подтверждены у мышей с генотипом 11β -HSD2-/- . При проведении микрокопии были выявлены патологические изменения в губчатой костной ткани бедра, истончение решетчатой сети костных трабекул, а также истончение и перфорацию костных пластинок. Также, мы обнаружили уменьшение средней ширины костных трабекул в губчатой ткани проксимального метафиза бедренной кости. Так, средняя ширина костных трабекул в данной локализации у мышей с генотипом 11β -HSD2-/- составила $39,17 \pm 2,05$ мкм, что меньше, чем данный показатель у интактных животных – $67,35 \pm 2,94$ мкм ($p < 0,05$).

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕТИНОПРОТЕКТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ СЕМАКСА

С.С. Луговской, С.С. Черняева, А.А. Пересыпкина

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский национальный исследовательский университет», 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, 85.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-472

E-mail: anny_87_@mail.ru

На сегодняшний день важной задачей фармакологии является поиск специфических и эффективных средств для лечения гипертензивной нейроретинопатии, обладающих эндотелио- и нейропротекторной активностью [1], к которым можно отнести семакс [2]. Целью исследования явилось изучение влияния семакса на микроциркуляцию в сетчатке на модели гипертензивной нейроретинопатии у крыс.

В эксперимент вошли группы: 1) контроль ($n = 10$); 2) с моделью гипертензивной нейроретинопатии [3] ($n = 10$); 3) с коррекцией патологии семаксом в дозе 7,2 мкг/100 г массы крысы ($n = 10$); 4) с коррекцией пикамилоном в дозе 3 мг/100 г ($n = 10$). Раствор назальных капель семакс вводили в полость носа ежедневно с 22-го по 28-й день эксперимента. Введение пикамилона в дозе 3 мг/100 г в/ж проводили за 60 минут до введения L-NAME, с 22-го по 28-й день эксперимента. Перфузию сетчатки у крыс измеряли на 29-е сутки методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

В группе с моделированием патологии перфузия снизилась на 44,3% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. При коррекции семаксом уровень перфузии достоверно отличался (на 9,4%, $p < 0,05$) от среднего значения контрольной группы, увеличился на 62,7% ($p < 0,05$) по сравнению с группой с моделью и достоверно отличался (на 9,9%, $p < 0,05$) от среднего значения группы с пикамилоном в дозе 3 мг/100 г. При коррекции пикамилоном уровень микроциркуляции в сетчатке достоверно отличался (на 17,6%, $p < 0,05$) от среднего значения контрольной группы, увеличился на 48,0% ($p < 0,05$) по сравнению с группой с моделью.

Предположительно, улучшение микроциркуляции в сетчатке при воздействии семакса при коррекции гипертензивных изменений сетчатки у крыс может быть связано с наличием у семакса антиоксидантных и эндотелиопротекторных эффектов.

Литература

- [1] А.А. Пересыпкина, М.В. Покровский, В.О. Губарева, Е.А. Левкова, Кубанский научный медицинский вестник. 2018, 25(1), 103-107.
- [2] А.А. Елагина, Ю.Д. Ляшев, Е.Б. Артюшкова, А.Ю. Ляшев, Т.В. Проняева, А.Р. Шехине, Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020, 83(11), 12-15.
- [3] A.A. Peresypkina, A.L. Pazhinsky, A.S. Pobeda, A.A. Dolzhikov, N.I. Zhernakova, O.A. Osipova, A.P. Grigorenko, V.A. Ruzhenkov, Indo American journal of pharmaceutical sciences. 2017, 4(10), 3695-3700.

ИЗУЧЕНИЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ДИАЗЕПИНО[1,2-А]-БЕНЗИМИДАЗОЛА ПОД ЛАБОРАТОРНЫМ ШИФРОМ ДАБ-21

М.В. Мирошников^{1,2}, Д.В. Мальцев^{1,2}

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

²Лаборатория экспериментальной фармакологии, Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр».

400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-473

E-mail: mihailmiroshnikov@mail.ru

Тревожные расстройства – одна из наиболее распространенных поведенческих патологий в мире. Количество неврологических заболеваний, связанных с тревожной симптоматикой, неуклонно растет. Существует большое количество препаратов для лечения данных патологий, но все они обладают в разной степени выраженности побочными эффектами, среди которых: физическая зависимость, абстинентный синдром, седация, снижение концентрации внимания. На основании ранее проведенных экспериментов было проведено углубленное изучение анксиолитической активности производного диазепино-бензимидазола ДАБ-21 (11-[2-(1-пирролимидил)этил]-2,3,4,5-тетрагидро[1,3]диазепино[1,2-а]бензимидазол дигидрохлорид) на ряде поведенческих моделей [1,2].

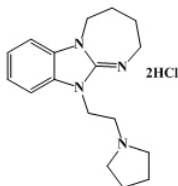


Рис. 1. Структура соединения ДАБ-21

Выявлена способность вещества устранять тревожную симптоматику, анксиолитическая активность изучаемого соединения превышала таковую препарата сравнения диазепам. У вещества ДАБ-21 не было выявлено серьезных побочных эффектов, что в совокупности с полученными данными может свидетельствовать о перспективности данного соединения [2].

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00164/20.

Литература

- [1] Д.В. Мальцев, А.А. Спасов, М.В. Мирошников и др. Анализ взаимодействия производного диазепино [1, 2-а] бензимидазола соединения ДАБ-21 с основными лигандами нейромедиаторных систем //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – №. 1 (77).
- [2] Maltsev, D. V., Spasov, A. A., Yakovlev, D. S. et al. Searching for new anxiolytic agents among derivatives of 11-dialkylaminoethyl-2, 3, 4, 5-tetrahydrodiazepino [1, 2-a] benzimidazole // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2021. – Т. 161. – С. 105792.

ВЛИЯНИЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ПЕРВОЦВЕТА ВЕСЕННЕГО НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗЕРВЫ СЕРДЦА ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Л.Е. Бородкина¹, Я.В. Тивон²

¹Кафедра фармакологии и фармации ИНМФО Волгоградский государственный медицинский университет, 400087, Россия, Волгоград, ул. Новороссийская, 39.

²Городская больница скорой медицинской помощи №25, Волгоград, 400138, Россия, Волгоград, улица Землячки, 74.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-474

E-mail: leborodkina@mail.ru

Алкогольные поражения сердца занимают 3-е место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Негативные эффекты алкоголя многогранны и могут быть обусловлены окислительным стрессом, способным вызвать митохондриальную и эндотелиальную дисфункцию, апоптоз кардиомиоцитов, электролитные нарушения, что приводит к снижению сократимости миокарда и формированию тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи окислительный стресс может быть важной терапевтической мишенью для лечения алкогольного повреждения сердца. Густой экстракт из травы первоцвета весеннего (лекарственного) (ГЭТПВ) (*Primulaveris L.*) флоры Европейской части РФ содержит соединения фенольной природы, среди них идентифицированы перспективные для исследований флавоноиды, обладающие антиоксидантной активностью.

Было изучено влияние ГЭТПВ на инотропную функцию сердца крыс после хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), вызванной заменой питьевой воды на 10% раствор этанола в течение 24 недель [1]. ГЭТПВ и препарат сравнения милдронат вводили после отмены этанола, внутривенно один раз в день в течение 14 дней. Функциональные резервы сердца изучали в условиях нагрузочных тестов: нагрузки объемом, пробы на адренореактивность, окклюзии восходящей части дуги аорты [2]. Обнаружено снижение инотропной функции миокарда, о чем свидетельствуют более низкие приросты левожелудочкового давления (ЛЖД), скоростей сокращения и расслабления миокарда и максимальной интенсивности функционирования структур (МИФС) в ответ на нагрузочные тесты по сравнению с животными интактной группы. У самок, получавшим после отмены этанола, ГЭТПВ и милдронат, приросты исследуемых показателей были существенно выше, чем в контрольной группе. Полученные данные свидетельствуют о сохранности инотропных резервов сердца крыс опытных групп на более высоком уровне.

Литература

- [1] Крыжановский, С. А., Колик, Л. Г., Цорин и др. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017, 163(5), 582-586
- [2] Тюренков И. Н., Перфилова В. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. 2012, 375-384

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 1,2-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛ-4,5-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

М.А. Бруси́на, Е.Е. Яковлева, Д.Н. Николаев, Л.Б. Пиотровский

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-475

E-mail: mashasemen@gmail.com

Среди 1- и 2-монозамещенных имидазол-4,5-дикарбонových кислот (4,5-ИДК) известен целый ряд соединений, обладающих выраженным биологическим действием, в частности, влиянием на NMDAергическую передачу. В связи с этим представляет значительный интерес изучение ранее не исследованной биологической активности 1,2-дизамещенных 4,5-ИДК, поскольку известно, что при взаимодействии производных 4,5-ИДК с NMDA-рецепторами важную роль играет их липофильность, обусловленная размером и положением радикала в имидазольном цикле. Разработка препаративного метода получения 1,2-дизамещенных 4,5-ИДК окислением соответствующих бензимидазолов пероксидом водорода в контролируемых условиях позволила впервые получить соединения данного класса и исследовать их биологическую активность.

Изучение противопаркинсонической активности 1,2-дизамещенных производных 4,5-ИДК показало, что противопаркинсоническое действие у ряда тестируемых веществ (ИЭМ-2247, ИЭМ-2258) было сопоставимо по большинству показателей или достоверно превосходило действие препарата сравнения – амантадина. На модели каталепсии у крыс для всех опытных групп установлено достоверное уменьшение проявлений каталепсии.

Исследование противосудорожного действия 1,2-дизамещенных производных 4,5-ИДК на модели NMDA-индуцированных судорог, вызванных внутрижелудочковым введением NMDA у мышей, показало, что производные 4,5-ИДК проявляют противосудорожную активность различной степени выраженности. Значимый противосудорожный эффект установлен для соединения ИЭМ-2258, на фоне применения которого отсутствовали NMDA-индуцированные летальные исходы. Соединение ИЭМ-2248 в 100% случаев предотвращало летальные исходы и полностью защищало животных от развития судорог.

Таким образом, в ряду 1,2-дизамещенных производных 4,5-ИДК обнаружены вещества, обладающие дозозависимой противопаркинсонической активностью и вещества, способные оказывать дозозависимое противосудорожное действие, обусловленное блокадой NMDA-рецепторного комплекса.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4(3Н)-ОНА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ МЫШИ

А.В. Борисов^{1,2}, Е.В. Соколова³, А.А. Озеров⁴, И.Н. Тюренок⁵

¹Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, ВолгГМУ, 400131, Россия, Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39.

²Лаборатория патоморфологии, ВМНЦ,

400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

³Кафедра фармакологии и биоинформатики, ВолгГМУ,

400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

⁴Кафедра фармацевтической и токсикологической химии, ВолгГМУ,

400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

⁵Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО, ВолгГМУ,

400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-476

E-mail: borissow1978@rambler.ru

Хиназолин, хиназолиноны и их производные представляют собой уникальный класс биологически активных азотсодержащих гетероциклических соединений с разнообразными терапевтическими и фармакологическими свойствами. [1]. Однако, для оценки их терапевтического потенциала необходимо изучить возможное негативное влияние на жизнеспособность клеток. Цель данной работы заключалась в изучении потенциальной цитотоксичности 4 производных хиназолин-4(3Н)-она с гуанидиновым заместителем под лабораторными шифрами VMA-13-10, VMA-13-15, VMA-13-16 и VMA-13-17. Исследование проводилось на культуре перитонеальных макрофагов мыши [2] с использованием комбинации методов оценки клеточной цитотоксичности: МТТ-теста [3] и анализа высвобождения лактатдегидрогеназы [4]. После совместной 72 часовой инкубации клеток с синтезированными веществами в конечных концентрациях 0,1; 1; 10 и 100 мкМ оценивали жизнеспособность клеток вышеперечисленными методами.

Полученные результаты показали, что жизнеспособность клеток после экспозиции с изучаемыми веществами во всех концентрациях составляла 100 % от уровня жизнеспособности интактных клеток. На основании полученных данных можно сделать вывод, что все исследуемые вещества не оказывают цитотоксическое действие на перитонеальные макрофаги мыши.

Литература

- [1] Hameed, A., Al-Rashida, M., Uroos, M. et al. Quinazoline and quinazolinone as important medicinal scaffolds: a comparative patent review (2011 – 2016), Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2018. 28:4, 281 - 297, doi: 10.1080/13543776.2018.1432596.
- [2] Avijit Ray, Bonnie N. Dittel. Isolation of Mouse Peritoneal Cavity Cells. J. of Visual. Exp. 2010, 35-1488.
- [3] Hassanzadeh F, Sadeghi-Aliabadi H, Nikooei S, Jafari E, Vaseghi G. Synthesis and cytotoxic evaluation of some derivatives of triazole-quinazolinone hybrids. Res Pharm Sci. 2019. 14(2), 130-137. doi: 10.4103/1735-5362.253360.
- [4] Kumar, P., Nagarajan, A., Uchil, P.D. (2018). Analysis of Cell Viability by the Lactate Dehydrogenase Assay. Cold Spring Harbor Protocols. 2018 (6). doi:10.1101/pdb.prot095497.

ОЦЕНКА ГЕНОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КАППА-ОПИОИДНОГО АНАЛЬГЕТИКА МЕТОДОМ ДНК-КОМЕТ

Ю.В. Лифанова¹, О.В. Верле², А.Г. Сиреканян²

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики,

²Кафедра теоретической биохимии с курсом клинической биохимии,
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации,
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-477

E-mail: j_semenova_pharm@mail.ru

Токсикологические исследования – неотъемлемая часть доклинических испытаний новых лекарственных препаратов. Выявлен анальгетик под шифром РУ-1205, обладающий каппа-агонистической активностью без наркотического потенциала [1]. Целесообразным является оценка специфической токсичности соединения РУ-1205 при внутрижелудочном введении методом ДНК-комет.

В исследовании были использованы беспородные белые крысы обоего пола, массой 200-230 г (источник ФГУП ПЛЖ «РАППОЛОВО»). Животные содержались в стандартных условиях. Эксперименты были одобрены региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской протокол №2077-2018 от 30 октября 2018 г. Животные случайным образом были разделены на 10 групп (для каждого пола была отобрана группа негативного контроля, получавшая дистиллированную воду, группа позитивного контроля, получавшая прямой мутаген метилметансульфонат в дозе 40 мг/кг, а также по три опытных группы). Соединение РУ-1205 (производное морфолиноэтил-имидазобезимидазола, синтезировано в НИИ ФОХ ЮФУ, г. Ростов-на-Дону), вводилось внутрижелудочно в терапевтической дозе 5мг/кг, а также в дозах 50 и 500 мг/кг. Эксперименты проводились согласно методическим рекомендациям [2] по оценке ДНК повреждений методом щелочного гелелектрофореза отдельных клеток (метод ДНК-комет) с последующей статистической обработкой пакетом программы Statistica.

При исследовании генома клеток крови, почек, печени, желудка, костного и головного мозга крыс обоего пола методом ДНК-комет для соединения РУ-1205 не выявлено генотоксических свойств в дозах 5, 50 и 500 мг/кг. Во всех опытных группах выявлен низкий уровень индекса повреждения.

Литература

- [1] Spasov AA, Zvartau EE, et all. (2020) Study of aversive and p38 mapk-inhibitory properties of kappa-agonist with analgesic activity – compound RU-1205. Research Results in Pharmacology 6(3): 59–65. <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.6.54558>.
- [2] Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. / Под ред. А.Н.Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

ИЗУЧЕНИЕ АНТИАГРЕГАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО КЛАССА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА, ИМЕЮЩИХ В СВОЕЙ СТРУКТУРЕ ПРОСТРАНСТВЕННО ЗАТРУДНЕННЫЙ ФЕНОЛЬНЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ

А.А. Спасов¹, А.Ф. Кучерявенко¹, К.А. Гайдукова¹, О.Н. Жуковская²

¹Волгоградский Государственный Медицинский Университет Минздрава РФ, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

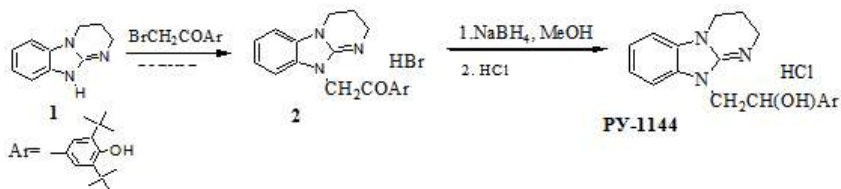
²Научно-исследовательский институт физической и органической химии
ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»;
Россия, 344090 Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-478

E-mail: ksenijagajdukva@rambler.ru

Современная антиагрегантная терапия проводится с использованием фармакологических средств, которые, несмотря на их высокую эффективность, обладают рядом побочных явлений, что служит серьезным ограничением при их применении. В ранее проведенных исследованиях была выявлена способность некоторых производных бензимидазола блокировать процессы агрегации тромбоцитов, а также наличие антиоксидантной активности у представителей данного класса, в молекулярном остове которых присутствуют «ловушки» свободных радикалов. Именно поэтому поиск новых соединений с антиагрегантной активностью в ряду производных бензимидазола, имеющих в структуре экранированный фенольный заместитель, является весьма актуальным.

После выявления среди данных производных наиболее активных веществ, синтезированных в НИИ Физической и органической химии Южного Федерального университета, было найдено соединение-лидер под шифром РУ-1144, проявляющее выраженное сочетанное антитромбогенное и антиоксидантное действие [1].



Соединение **2** получали прямым введением в трицикл **1** ацилметильной группы с помощью 3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенил бромида. При восстановлении кетона **2** борогидридом натрия в метаноле получали спирт, РУ-1144. Исходный 2,3,4,10-тетрагидро пиримено[1,2-*a*]бензимидазол(**1**) образуется при термической внутримолекулярной циклизации 3-(3-хлорпропиламино)бензимидазола. Последний получали действием тионил хлорида на 3-(3-гидроксипропиламино)бензимидазол, синтезированный нагреванием 3-пропаноламина с бензимидазол-2-сульфонокислотой.

Литература

- [1] A.A.Spasov, A.F.Kucheryavenko, K.A. Gaidukova, V.A. Kosolapov, O.N.Zhukovskaya Antiplatelet activity of new derivatives of benzimidazole containing sterically hindered phenolic group in their structure. Research Results in Pharmacology.2020, T. 6, № 1, С. 1-9.

ПРОИЗВОДНЫЕ 5-ФЕНИЛТЕТРАЗОЛ-2-ИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ КАК КЛЮЧЕВЫЕ РЕАГЕНТЫ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ

**О.В. Миколайчук¹, А.В. Протас², Е.А. Попова², А.М. Малкова¹,
В.А. Островский³, А.А. Богданова³, Ю.Н. Павлюкова³, Н.Т. Шманёва³,
Ю.А. Нащекина⁴, В.В. Шаройко^{1,2}, К.Н. Семенов^{1,2}**

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

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

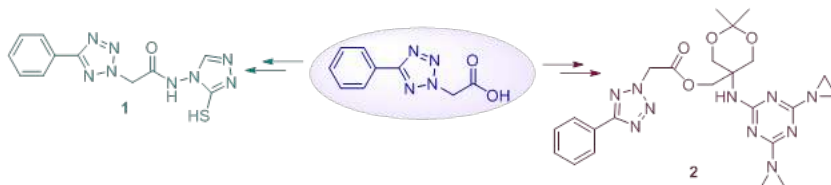
³Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический
университет), 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 26.

⁴Институт цитологии РАН, 194064, Россия, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-479

E-mail: st801293@spbu.ru

Тетразольный цикл является важнейшим фармакофорным фрагментом и входит в структуру многих активных фармацевтических субстанций современных лекарственных средств [1,2]. Нами показано, что тетразолилуксусные кислоты и их производные можно рассматривать как перспективные реагенты направленного синтеза биологически активных веществ, проявляющих противоопухолевую активность. В данной работе 5-фенилтетразол-2-илуксусная кислота была использована в конвергентных схемах синтеза новых неаннелированных гибридных гетероциклических систем (**1**, **2**), которые, по данным компьютерного (3D-QSAR) прогноза, подтвержденным результатами *in vitro* исследований, проявляют свойства ингибиторов роста неоплазий.



Исследования противоопухолевой активности *in vitro* показали, что полученные соединения проявляют выраженную дозозависимую цитотоксичность в отношении клеточных линий глиобластомы человека (T98G) и аденокарциномы печени человека (SK-HEP-1), начиная с концентрации 100 мкМ для соединения **1** и 50 мкМ для соединения **2**. Методом MTT теста были определены значения IC₅₀ для T98G - 49.3 мкМ (**1**), 66.43 мкМ (**2**); для SK-HEP-1 - 53.6 мкМ (**1**), 62.8 мкМ (**2**).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (25-53-05010 Arm_a; 21-515-10007 KO_a).

Литература

- [1] Островский В.А., Трифонов Р.Е. Попова Е.А. Изв. АН. Сер. хим. 2012, 4, 765-777.
[2] Попова Е.А., Трифонов Р.Е., Островский В.А. Успехи химии. 2019, 88, 6, 644-676.

ГИДРОГЕЛЕВЫЕ ПЛЕНКИ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Т.Г. Тюрина, Т.И. Завязкина

ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко»,
283114, Украина, г. Донецк, ул. Р. Люксембург, 70.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-480

E-mail: t_tiurina@mail.ru

Гидрогелевые материалы на основе биосовместимых полимеров широко применяются в качестве материалов биомедицинского назначения (полимерные матрицы-платформы для доставки лекарственных препаратов, раневые антибактериальные повязки и др.) [1, 2]. Наряду с распространенным применением поли(винилового спирта) (ПВС) в качестве полимерной матрицы [2–4], перспективным представляется также использование сополимеров малеинового ангидрида (МА), в частности, с винилацетатом (ВА) [5, 6].

Целью данной работы было получение карбоксил-содержащего гидрогеля, наполненного лекарственным веществом (ЛВ), и изучение высвобождения ЛВ из геля.

С использованием ПВС и сополимера МА–ВА (4:1) получены пленки, наполненные ЛВ (фурацилин или новокаина гидрохлорид), и определены их основные характеристики: степень набухания 320–220%, доля геля 90–97%, содержание ЛВ от 0,1 до 1,5% в сухой пленке. Установлено, что основным фактором, влияющим на характеристики пленок, является концентрация инициатора (персульфат аммония), а также режим отверждения.

Высвобождение ЛВ из гидрогеля в дистиллированную воду или физраствор изучено методом электронной спектроскопии. Найдено, что высвобождение фурацилина протекает с высокой скоростью: 55–65% ЛВ, содержащегося в пленке, выделяется в раствор в течение 10 мин. Напротив, выделение новокаина в раствор протекает существенно медленнее, что может быть связано с возможностью ковалентного связывания аминогруппы ЛВ со звеном МА в процессе сушки.

Литература

- [1] M. Teodorescu, M. Bercea, and S. Morariu, *Biotechnology Advances*. 2019, 37, 109–131.
- [2] M.V. Grigorieva, *Biotechnology*. 2011, 4(2), 9–23.
- [3] A.A. Artyukhov, M.I. Shtilman, A.N. Kuskov, L.I. Pashkova, A.M. Tsatsakis and A.K. Rizos, *Journal of non-crystalline solids*. 2010, 357, 700–706.
- [4] D. Darwis, P. Stasica, M.T. Razzak and J.M. Rosiak, *Radiation Physics and Chemistry*. 2002, 63, 539–542.
- [5] S. Shafaghi, P.N. Moghadam, A.R. Fareghi and M.M. Baradarani, *Journal of Applied Polymer Science*. 2014, 131, 40389.
- [6] H. Rezazadeh, P.N. Moghadam, S. Ehsanimehr and A.R. Fareghi, *Journal of Elastomers & Plastics*. 2020, 52, 70–89.

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МЕТИЛ [(5-МЕТИЛИДЕН-4-ОКСОЦИКЛОПЕНТ-2-ЕН-1-ИЛ)]АЦЕТАТА: ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Д.В. Ишметова¹, Л.Х. Зарипова¹, З.Р. Макаев², Ю.В. Вахитова¹, М.С. Мифтахов²

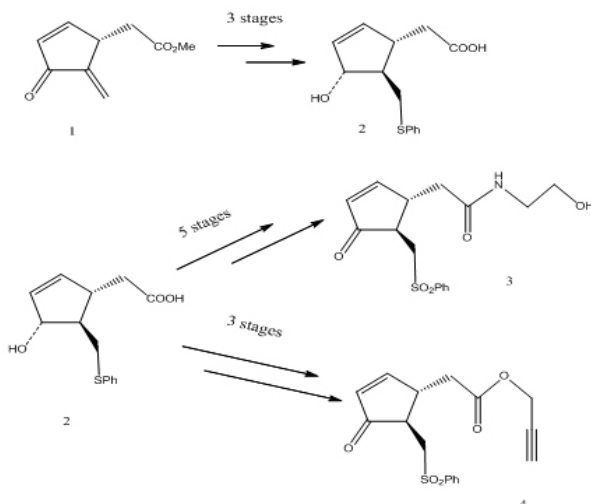
¹ИБГ УФИЦ РАН, 450054, Россия, г. Уфа, проспект Октября, 71.

²УФИХ УФИЦ РАН, 450054, Россия, г. Уфа, проспект Октября, 71.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-481

E-mail: dikhas@mail.ru

С целью поиска активных аналогов соединения **1** в отношении ряда раковых клеток были синтезированы этаноламидное **3** и пропаргильное производное **4** метил [5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]ацетата [1].



Из диенона **1** через ряд последовательных превращений получена гидроксикислота **2**, являющаяся ключевым промежуточным соединением в синтезе искомых производных.

Исследование цитотоксичности осуществляли путем анализа влияния веществ на жизнеспособность клеток линии HEK293 (условно-нормальные эмбриональные клетки почки), SH-SY5Y (нейробластома), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы), A549 (карцинома легкого) с помощью витального красителя PrestoBlue® *invitro*. Клетки инкубировали с соединениями в концентрации 1, 10 и 100 мкМ в течение 48 часов. Согласно полученным данным пропаргильное производное **4** проявляет цитотоксичность в отношении клеток нейробластомы (для SH-SY5Y $IC_{50}=17,37\pm0,32$ мкМ, для HEK293 $IC_{50}=65,22\pm6,34$ мкМ). Этианоламидное производное **3** проявляет цитотоксичность в отношении всех клеточных линий (для HEK293 $IC_{50}=23,16\pm5,33$ мкМ, для SH-SY5Y $IC_{50}=26,98\pm0,30$ мкМ, для MCF-7 $IC_{50}=22,90\pm0,55$ мкМ, для A549 $IC_{50}=18,25\pm0,71$ мкМ).

Работа выполнена в соответствии с планами госзадания ИБГ УФИЦ РАН

№AAAA-A21-121011990119-1 и УФИХ УФИЦ РАН №AAAA-A20-120012090029-0.

НОВЫЙ КАППА-ОПИОИДНЫЙ АНАЛЬГЕТИК БЕЗ НАРКОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА

**Н.В. Елисеева¹, О.Ю. Гречко¹, Ю.В. Лифанова¹, О.Н. Жуковская²,
А.С. Морковник²**

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики,

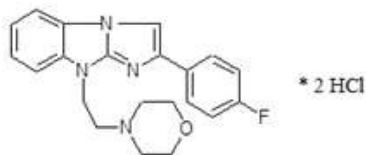
ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1.

²Научно-исследовательский институт физической и органической химии,
ФГАУ ВО ЮФУ, 344006, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-482

e-mail: nvkirillova@rambler.ru

Многолетние исследования фармакологии азотистых гетероциклов при сотрудничестве с ЮФУ позволили определить класс галогенфенилзамещенных имидазобензимидазолов в качестве источника соединений с каппа-опиоидной рецепторной селективностью. Целенаправленный скрининг последующие выявленные закономерности лиганд-каппа-рецепторных взаимодействий и влияния на α р38 MAPK были реализованы в интегральном скаффолде (2-п-фторфенилимидазо[1,2-а]бензимидазол). Было отобрано соединение-лидер – РУ-1205 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]бензимидазол.



Проведен полный цикл доклинических исследований. РУ-1205 оказывает выраженное обезболивающее действие *in vivo* превосходя эталонные препараты буторфанол и морфин. Всесторонне изучены фармакодинамика, фармакокинетика, наиболее значимые побочные эффекты (дисфория, респираторная депрессия), общая (острая, хроническая токсичность, кумулятивные свойства), специфическая токсичность (эмбриотоксичность, тератогенность, аллергенность, иммуотропность). Отсутствие у РУ-1205 седации и аверсивного действия может быть связано со способностью одновременно проявлять свойства каппа-селективного агониста и ингибитора р38 MAP-киназы, что подтверждается в тестах *in silico* и УРИМ [1]. Разработаны лекарственные таблетированная и инъекционная лекарственные формы с установленной биоэквивалентностью по отношению к субстанции. РУ-1205 является структурно новым малотоксичным каппа-селективным опиоидным анальгетиком без наркотического потенциала, может быть предложен для клинических исследований как средство при остром и хроническом болевом синдроме средней и сильной выраженности различной этиологии.

Литература

- [1]. A. A. Spasov, E. E. Zvartau, O. Iu. Grechko, etc. Research Results in Pharmacology. – 2020. – V. – 6(3). – P. 59-65.

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ НА ЭКСПРЕССИЮ МРНК БЕЛКОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ В КЛЕТКАХ HELA И MCF-7, РЕЗИСТЕНТНЫХ К ДОКСОРУБИЦИНУ

О.Ю. Земляная, Д.Д. Есипова, Э.Э. Варпетян

НИЛ молекулярной фармакологии, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, 119435, Россия, г. Москва, ул. Б.Пироговская, д. 9А.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-483

E-mail: science55569@mail.ru

Новые производные 17-ацетата мепрегнола, содержащие модифицированную гидроксильную группу в 3-м положении прегнанового каркаса, синтезированы в качестве кандидатов в противоопухолевые средства как описано в [1]. Ранее было установлено, что как вновь синтезированные стероиды, так и их структурные аналоги – прогестерон, МПА и мегестрола ацетат обладают цитотоксическим действием на опухолевые клетки человека линии HeLa и MCF-7 с IC_{50} в диапазоне 5-100 мкМ и слабым цитотоксическим действием на фибробласты кожи крыс. Также известно, что прегнановые стероиды являются модуляторами МДР [1]. Целью данной работы стала оценка действия прегнановых стероидов на экспрессию мРНК белков множественной лекарственной устойчивости MRP1, MDR, BCL-2 в опухолевых клетках HeLa и MCF-7, резистентных к доксорубину.

Прегнановые стероиды 314, 317, 321, а также гестобутаноил и МПА в концентрации 10 мкМ инкубировали с клетками в течение 48 ч, оценку экспрессии генов оценивали методом REAL-TIME ПЦР.

В клетках HeLa прегнановые стероиды незначительно увеличивают экспрессию BCL-2 за исключением соединения 317 (снижает экспрессию в 1,6 раз). МА максимально увеличивает BCL-2 в 22 раза. В клетках MCF-7 все стероиды уменьшают экспрессию BCL, кроме гестобутаноила (увеличивает в 128 раз). Экспрессия мРНК MRP снижалась в клетках HeLa под действием 317 и гестобутаноила (в 16 и 3 раза соответственно), остальные стероиды стимулировали синтез мРНК. В клетках MCF-7 стероиды увеличивали синтез мРНК на 40-70%, кроме соединения 321 (снижал в 2,5 раза). Из ряда изученных стероидов соединение 317, содержащее в своей структуре молекулу брома, в наибольшей степени снижает экспрессию белков МЛУ в обеих культурах.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №19-015-00195а.

Литература

1. Fedotcheva T.A., Sveshnikova E.D., Sheina N. Ietal. Synthesis and cytostatic activity of new derivatives of mepregnenol 17-acetate with respect to HeLa cancer cells. Pharmaceutical Chemistry Journal, 2020; 54(2): 119-125, doi10.1007/s11094-020-02167-1.

СИНТЕЗ И ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 5-АМИНОЗАМЕЩЕННЫХ 3-БРОМ-4-НИТРО-1-(1,1- ДИОКСОТИЕТАНИЛ-3)ПИРАЗОЛОВ

С.О. Шепилова, Е.Э. Клен

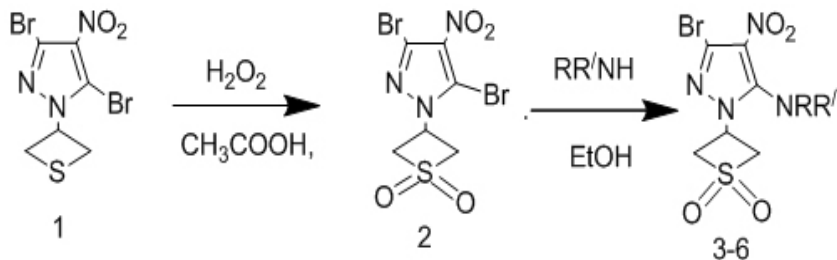
Кафедра фармацевтической химии, Башкирский государственный медицинский университет, 450008, Россия, Уфа, ул.Ленина, 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-484

e-mail: svetikshepilova@mail.ru

Одной из приоритетных задач фармацевтической химии на сегодняшний день остается синтез новых биологически активных веществ. Перспективными являются производные пиразола, которые широко применяются как противовоспалительные (Celecoxib), противоопухолевые (Crizotinib), антикоагулянтные (Apixaban), гипогликемические (Teneligliptin) и анксиолитические (Mepiprazole) средства.

В продолжение исследований по синтезу производных 1-(тиетанил-3)пиразола [1] нами исследованы реакции 3,5-дибром-4-нитро-1-(1,1-диоксо-тиетанил-3)пиразола (**2**) с аминами. Исходный пиразол **2** получен окислением 3,5-дибром-4-нитро-1-(тиетанил-3)пиразола (**1**) пероксидом водорода. Установлено, что реакции пиразола **2** с первичными и вторичными аминами гладко протекают при кипячении в этаноле. 5-Аминозамещенные 3-бром-4-нитро-1-(1,1-диоксо-тиетанил-3)пиразолы (**3-6**) образуются с выходом до 80%.



Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C спектров. Результаты прогноза биологической активности в программе PASS online показали, что 5-аминопроизводные **3-6** с вероятностью более 0,7 могут быть использованы для лечения эндометриоза и других гинекологических заболеваний.

Литература

- [1]. F. A. Khaliullin, E. E. Klen, N. N. Makarova [et al.], Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2020, 56, 1213-1217.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО ЗАМЕЩЕННОГО АРИЛКАРБАМАТА В ОТНОШЕНИИ СУПЕРОКСИД АНИОН-РАДИКАЛА

М.Н. Коляда¹, К.П. Пашенко², Ю.Д. Минина²

¹Южный научный центр РАН, 344006, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Чехова, 14.

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный технический университет»,
414056, Россия, Астрахань, ул. Татищева, 16.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-485

E-mail: mnkolyada@mail.ru

Известно, что функционально замещенные арил- и гетарилкарбаматы перспективны в качестве потенциальных пролекарств с широким спектром фармакологической активности [1]. В данной работе проведено квантово-химическое моделирование антирадикальной активности нового замещенного арилкарбама-та (**1**) (рис. 1), в сравнении с ионолом (**2**) - известным фенольным антиоксидантом, в отношении супероксид анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$) – исходной реактивной формы кислорода в живом организме.

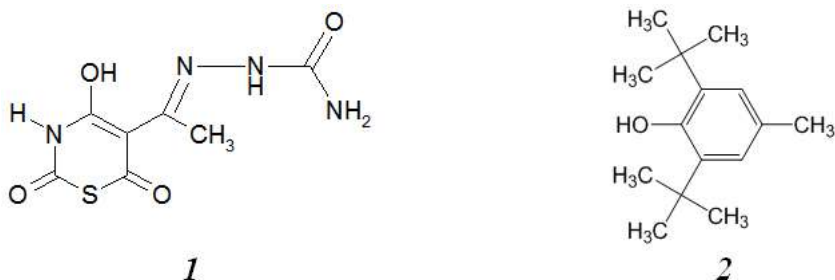


Рис. 1. Структура исследуемых фенольных соединений

Антирадикальную активность исследуемых соединений в отношении $O_2^{\cdot-}$ оценивали, моделируя их взаимодействие с данной реактивной формой кислорода по схеме: $ROH + O_2^{\cdot-} = RO^{\cdot} + HO_2^-$

Расчет энергетических эффектов (ΔE) реакций, проведенный методом функционала плотности с использованием программы Gaussian 09, показал, что значение ΔE для реакции соединения **1** с $O_2^{\cdot-}$ составляет 108,8 кДж/моль, для реакции ионола с $O_2^{\cdot-}$ – 68,5 кДж/моль. Таким образом, в рамках используемого модельного подхода новый замещенный арилкарбамат уступает ионолу по способности к «нейтрализации» $O_2^{\cdot-}$.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-03-00006.

Литература

[1] K.T. Hansen, P. Faarup, and H. Bundgaard, J. Pharm. Sci. 1991, 80, 793–798.

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА

И.Н. Карасева, М.О. Карасев, С.В. Курбатова

Химический факультет, Самарский национальный исследовательский университет
им. академика С.П. Королева, 443011, Россия, г. Самара, Академика Павлова, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-486

E-mail: curbatsv@gmail.com

Различия в физико-химических характеристиках разных полиморфных модификаций, как известно, могут оказывать влияние на физиологически важные свойства этих соединений [1]. Практически установленным является влияние полиморфизма на растворимость, проницаемость биологических барьеров, скорость поступления в организм и адресную доставку, изменение токсичности и т.п., что может привести к фармацевтической и, как следствие, фармакокинетической и терапевтической неэквивалентности препаратов в твердой лекарственной форме, и, таким образом, к различиям в биодоступности лекарственных средств. Нами с помощью метода невалентных взаимодействий, базирующегося на использовании характеристик молекулярных полиэдров Вороного–Дирихле, осуществлен кристаллохимический анализ полиморфных модификаций биологически активных производных имидазола с брутто-формулой $C_9H_6N_2$. Показано, что различные полиморфные модификации подобных структур различаются в первую очередь количеством невалентных внутримолекулярных контактов. Увеличение числа возможных конформаций, которые могут быть реализованы за счет вращения заместителей по σ -связям, приводит к возрастанию числа внутримолекулярных невалентных контактов, лежащих в пределах от 20 для незамещенного имидазола до 176 для одного из полиморфов 2,4,5-трифенилимидазола. Установлено, что среди полиморфов фенилимидазолов ярко выражено явление конформационного полиморфизма, обусловленного свободным вращением фенильных групп относительно имидазольного фрагмента по σ -связям C–C. Из полученных нами данных следует также, что каждой полиморфной модификации производных имидазола соответствует уникальное сочетание типов невалентных межмолекулярных и внутримолекулярных взаимодействий.

*Работа выполнена при поддержке Министерства образования
и науки Российской Федерации в рамках государственного задания
по гранту № FSSS-2020-0016.*

Литература

- [1] И.Г. Смирнова, Г.Н. Гильдеева, В.В. Чистяков, Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2012, Т. 53, №4. С. 234–240.

МАТРИЧНАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ С НАТРИЯ ЦЕФАТОКСИМОМ

Т.В. Крюк, Т.Г. Тюрина, Т.А. Кудрявцева

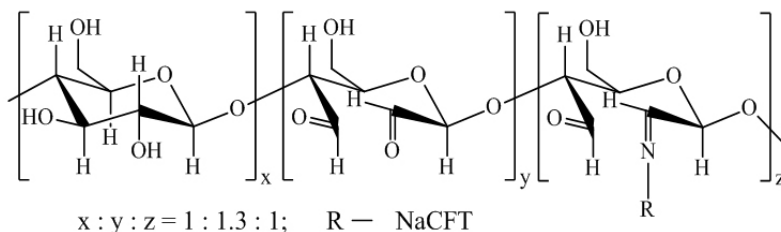
ГУ «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко»,
283114, г. Донецк, ул. Р. Люксембург, 70.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-487

E-mail: ktv12010@mail.ru

Перспективным направлением создания новых эффективных лекарственных веществ (ЛВ) с пролонгированным действием считается получение полимерных форм ЛВ. С этой целью изучена возможность получения азометиновых производных на основе окисленного картофельного крахмала (содержание групп СНО ~70 %) и натрия цефатоксима (NaCFT).

Синтез проводили в водной среде при 50 °С в течение 2 ч. В этих условиях с выходом 76 % был получен продукт, содержащий ~30 мол.% звеньев с NaCFT. Образование конъюгата подтверждено методами УФ- и ИК-спектроскопии, структура установлена с помощью ^1H ЯМР спектроскопии:



Скорость расщепления азометиновой связи между антибиотиком и полимерным носителем оценивали *in vitro* при 38 ± 1 °С в Tris-HCl буфере (в присутствии и без химотрипсина (ХТ)) и в физрастворе. Установлено, что во всех случаях профиль высвобождения имеет вид, традиционный для полимерных систем доставки лекарств (рис. 1). Более медленное выделение ЛВ наблюдается в физрастворе, присутствие фермента не оказывает влияния на скорость высвобождения.

Таким образом, синтезированный конъюгат может рассматриваться как матричная лекарственная форма с пролонгированным антибактериальным действием.

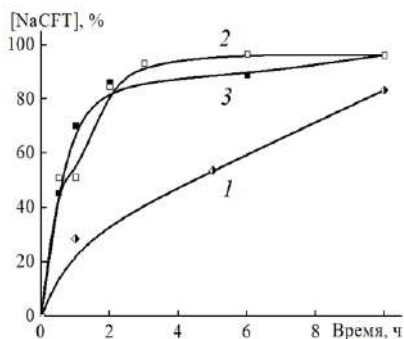


Рис. 1. Профиль высвобождения NaCFT из конъюгата в физрастворе (1), Tris-HCl буфере в присутствии (2) и без химотрипсина (3). Концентрация, моль/л: ХТ – $1 \cdot 10^{-7}$, конъюгат – $5 \cdot 10^{-4}$.

АЗОПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДОКСИНА – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ КЛАСС ИНГИБИТОРОВ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИЛИРОВАНИЯ

А.Д. Стрельник¹, Ю.Г. Штырлин¹, А.А. Спасов², Р.А. Литвинов²

¹Научно-образовательный центр фармацевтики, Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.

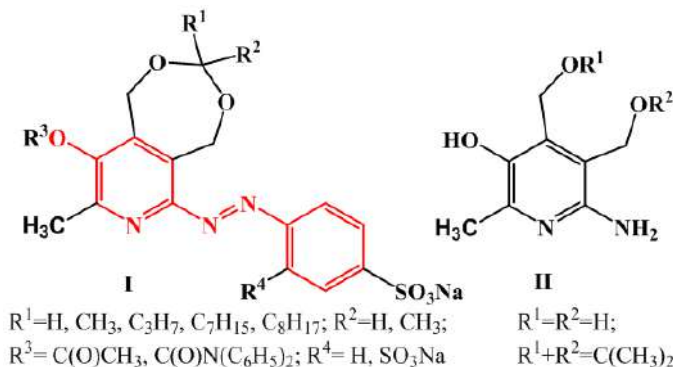
²Кафедра фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-488

E-mail: Alexei.Strelnik@kpfu.ru

Конечные продукты гликирования (КПГ) – большая группа разнообразных органических соединений, образующихся в результате взаимодействия белков с карбонильными соединениями. Внутри- и внеклеточное накопление КПГ считается важным фактором патогенеза осложнений сахарного диабета, атеросклероза, ревматоидного артрита, нейродегенеративных заболеваний.

В настоящей работе синтезирован широкий ряд производных пиридоксина и исследована их антигликирующая активность:



Азопроизводные пиридоксина **I** со свободной ароматической гидроксильной группой проявляют высокую ингибирующую активность (IC_{50} варьируется в пределах (20–110) μM), значительно превышающую активность препарата сравнения аминоксидина (IC_{50} 765 μM). Введение в структуру молекулы **I** заместителей R^3 приводит к резкому (до 20 раз) снижению ингибирующей активности, а восстановление азогруппы до аминопериодических **II** – к полной потере антигликирующих свойств.

Таким образом, производные пиридоксина, содержащие азогруппу в шестом положении пиридоксина, являются перспективным скелетом для поиска новых ингибиторов образования КПГ.

ВЛИЯНИЕ ТОФИЗОПАМА НА ЗРИТЕЛЬНЫЕ ФУНКЦИИ У ЛИЦ С ПОВЫШЕННОЙ ТРЕВОЖНОСТЬЮ

К.Б. Ованесов, П.Д. Шабанов

Кафедра фармакологии, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, 194044,
Россия, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, 6

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-489

E-mail: ovanesov2007@mail.ru

Изменения в эмоциональной сфере человека часто сопровождаются нарушениями в работе зрительного аппарата. Известно, что световосприятие в определенной мере может зависеть от активности ГАМК-ергических структур. Поэтому целью работы было выявить, каким образом производное бензодиазепина тофизопам изменяет свето- и цветочувствительность сетчатки глаза у людей, демонстрирующих высокий уровень тревожности.

Исследования проведены с участием 16 испытуемых обоего пола в возрасте 19–23 лет с клинически выраженной тревогой (опросники Тейлора и HADS). До и после использования препаратов (тофизопам 0,025; 10 дней и плацебо) у испытуемых определяли порог яркостной чувствительности сетчатки (ПЯЧ; cd/m^2) и её способность к цветоразличению. Статистическими методами сравнивали между собой данные первичных и повторных определений.

По предварительным данным, у тревожных субъектов имело место ограничение световосприятия (до 33% в макулярных отделах, и до 70% на периферии) в сравнении со здоровыми. Они же, как правило, хуже воспринимали стимулы разного цвета (красные стимулы воспринимались хуже на 17%, синие – на 55%, ахроматические – на 19%). Однократный прием тофизопама не вызывал существенных сдвигов. Длительное применение анксиолитика приводило к заметному улучшению свето- и цветовоспринимающих свойств сетчатки во всех ее отделах. Величина ПЯЧ на периферии снижалась с 0,5 до 0,32 cd/m^2 ; ($p < 0,01$). Оценка цветовосприятия продемонстрировала его статистически значимое улучшение по всем цветам (от 8 до 11%; $p < 0,05$) в основном за счет улучшения функции периферических отделов. Высокая ретинальная активность регистрировалось и спустя месяц после окончания применения тофизопама (ПЯЧ – 0,4 cd/m^2 ; $p < 0,05$; все цвета воспринимались лучше на 9–11%). Этому сопутствовало и снижение уровня тревожности. Длительное применение тофизопама сопровождалось ослаблением чувства тревоги у всех испытуемых (в среднем с $11,1 \pm 0,42$ до $7,7 \pm 0,46$ баллов). Весьма примечательно, что тревожность оставалась пониженной и через месяц после окончания приемов анксиолитика, причем подобный сдвиг сохранял статистически значимый вид. Ретинотропный эффект тофизопама в большей степени выражен у испытуемых с изначально повышенной тревожностью и может являться компонентом его специфического психотропного действия.

ОЦЕНКА МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩЕГО ГЕЛИКОБАКТЕРОПОДОБНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ, НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА

С.С. Сурин¹, Г.Л. Снигур¹, Д.А. Кавалерова¹, М.В. Черников²

¹Кафедра биологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,
400131 Российская Федерация Волгоград, площадь Павших Борцов 1.

²Кафедра фармакологии с курсом клинической фармакологии
Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ
357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-490

Email: dareznikova@yandex.ru

Целью работы являлось определение мутагенного потенциала фармацевтической субстанции (ФС) динитрат 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола на индукцию генных мутаций в тесте *in vitro* и на индукцию хромосомных повреждений *in vivo*.

В тесте на индукцию генных мутаций (тест Эймса) изучалась ФС в концентрациях 5 мг/мл, 2,5 мг/мл, 1,25 мг/мл, 0,625 мг/мл, 0,3125 мг/мл и 0,15625 мг/мл. Для выявления мутагенного потенциала с и без метаболической активации фракцией S9 печени были использованы *S.typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 и *E.coli* WP2 *uvrA* + WP2 [pKM101] для регистрации мутаций по типу замены пар оснований и сдвига рамки считывания [2]. Цитогенетическое исследование на индукцию хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей было проведено в двух сериях: однократное введение ФС (самцы в терапевтической – 24 мг/кг, и субтоксической дозах (58 мг/кг) и курсовое введение ФС (самцы и самки в терапевтической дозе – 24 мг/кг). Положительным контролем был мутаген (циклофосфамид – 20 мг/кг), в качестве отрицательного контроля вводилась дистиллированная вода [1].

В тесте Эймса под действием ФС по сравнению с негативным контролем не происходило статистически значимого увеличения ревертантных колоний, что свидетельствует об отсутствии мутагенной активности тестируемых образцов. В цитогенетическом исследовании при введении ФС в терапевтической и субтоксической дозах не выявлялось значимого увеличения уровня хромосомных aberrаций. Результаты исследования по влиянию ФС на индукцию генных мутаций в тесте Эймса и хромосомных aberrаций в цитогенетическом тесте могут свидетельствовать об отсутствии мутагенной активности у лекарственного средства снижающего геликобактероподобные повреждения, на основе производного бензимидазола.

Литература:

- [1]. А.Н.Миронов, руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая – М: Гриф и К, 2012. – С.80-93.
- [2]. Ames MPFTM Penta I Xenometrix, Швейцария, Инструкция по применению теста Эймса в микропланшетном формате версия набора с полутвердыми стоками штаммов. Версия 4.5_S, 2012, 37 с.

ОЦЕНКА МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНОГО ХИНАЗОЛИНА

Д.А. Кавалерова¹, Г.Л. Снигур¹, С.С. Сурин¹, А.А. Озеров²

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, кафедра биологии¹,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии²,
400131 Российская Федерация Волгоград, площадь Павших Борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-491

Email: dareznikova@yandex.ru

Целью работы являлось определение мутагенного потенциала 3-[2-оксо-2-[(4-метоксифенил)амино]этил]хиназолин-4(3H)-она в виде фармацевтической субстанции (ФС) готовой лекарственной формы (ГЛФ) в тестах *invitro* и *invivo*.

При изучении мутагенной активности в тесте *invitro* на индукцию генных мутаций (тест Эймса) изучались ФС и ГЛФ в концентрациях: 0,039063 мг/мл, 0,078125 мг/мл, 0,15625 мг/мл, 0,3125 мг/мл, 0,625 мг/мл и 1,25 мг/мл. Для выявления мутагенного потенциала +S9/-S9 печени были использованы *S.typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 и *E.coli* WP2 *uvrA* + WP2 [pKM101] для регистрации мутаций по типу замены пар оснований и сдвига рамки считывания [2]. Цитогенетическое исследование на индукцию хромосомных aberrаций было проведено в двух сериях: однократное введение ФС и ГЛФ (самцы в терапевтической – 10,9 мг/кг, и субтоксической дозах – 500 мг/кг) и курсовое введение ФС и ГЛФ (самцы и самки в терапевтической дозе – 10,9 мг/кг). Позитивным контролем выступал мутаген (циклофосфамид – 20 мг/кг), негативным контролем 0,9% раствор натрия хлорида [1].

В тесте на индукцию генных мутаций (тест Эймса) под действием ФС и ГЛФ по сравнению с негативным контролем не происходило статистически значимого увеличения ревертантных колоний. В цитогенетическом исследовании при введении ФС и ГЛФ в терапевтической и субтоксической дозах не выявлялось значимого увеличения уровня хромосомных aberrаций. Результаты исследования по влиянию ФС и ГЛФ на индукцию генных мутаций в тесте Эймса и хромосомных aberrаций в цитогенетическом тесте могут свидетельствовать об отсутствии мутагенной активности у лекарственного средства для лечения нарушений мозгового кровообращения на основе производного хиназолина.

Литература:

- [1]. А.Н.Миронов, руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая – М: Гриф и К, 2012. С.80-93.
- [2]. Ames MPFTM Penta I Xenometrix, Швейцария, Инструкция по применению теста Эймса в микропланшетном формате версия набора с полутвердыми стоками штаммов. Версия 4.5_S, 2012, 37 с.

ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ NF- κ B И NRF2 КАК МИШЕНИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРЕПАРАТАМИ ГАМК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Ю.И. Великородная¹, А.В. Смирнов¹, И.Н. Тюренков²

¹Лаборатория патоморфологии, ГБУ Волгоградский медицинский научный центр, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

²Кафедра фармакологии и фармации НМФО, Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-492

E-mail: velikorodnaya@rihtop.ru

Несмотря на накопленный массив клинических и экспериментальных данных о патогенезе сахарного диабета (СД), далеко не все звенья молекулярных механизмов являются мишенью для фармакологической коррекции данного метаболического нарушения.

Устойчивое состояние гипергликемии сопряжено с повышением активности транскрипционного фактора NF- κ B (NF- κ B), который играет ведущую роль в развитии СД и связанных с ним осложнений. Длительная активация NF- κ B вызывает системное воспаление, стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1b, α -TNF), а также участвует в развитии окислительного стресса [1].

В противоположность NF- κ B, ядерный фактор транскрипции NRF2, индуцируемый в ответ на окислительный стресс, тормозит выработку провоспалительных цитокинов и при этом активирует ферменты антиоксидантной защиты и ферменты II фазы детоксикации, включая гемоксигеназу-1, хиноноксидоредуктазу и супероксиддисмутазу [2].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) – основной нейротрансмиттер, который продуцируется также и β -клетками. Противовоспалительное действие ГАМК опосредуется через экспрессию белка Клото, механизм действия которого направлен на ингибирование NF- κ B с одновременной индукцией сигнальных путей SIRT-1, PI3K-Akt и CREB-IRS-2, отвечающих за регенерацию и дифференцировку клеток [3].

Таким образом, применение ГАМК в качестве активатора NRF2 и/или ингибитора NF- κ B может оказаться перспективной стратегией фармакологической коррекции воспаления и осложнений, вызванных сахарным диабетом.

Литература

[1] S.V. Suryavanshand Y.A. Kulkarni, Frontiers in Pharmacology, 2017, 8, 798.

[2] H.E. de Vries, M. Witte, D. Hondius, A.J. Rozemuller, B. Drukarch, J. Hoozemans and J. van Horssen, Free Radical Biology and Medicine, 2008, 45, 1375-83.

[3] А.А. Нестерова, Е.Ю. Глинка, И.Н. Тюренков, и В.Н. Перфилова, Успехи физиологических наук, 2020, 51, 88-104.

ОЦЕНКА МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ НОВОГО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Г.Л. Снигур¹, Д.А. Кавалерова¹, С.С. Сурин¹, А.Ф. Кучерявенко²

¹Кафедра биологии, ²кафедра фармакологии и биоинформатики
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России
400131 Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-493

E-mail: dareznikova@yandex.ru

Целью работы являлось определение мутагенного потенциала нового антитромботического лекарственного средства с комбинированным механизмом действия – блокатора P_2Y_{12} рецептора и ингибитора синтеза тромбосана A_2 , на основе производного гидробромид9-[2-(3,4-дигидроксифенил)-2-оксоэтил]-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазола в тестах *invitro* и *invivo*.

В тесте на индукцию генных мутаций (тест Эймса) изучались ФС и ГЛФ в концентрациях: 2,5 мг/мл, 1,25 мг/мл, 0,625 мг/мл, 0,3125 мг/мл, 0,15625 мг/мл и 0,078125 мг/мл. Для выявления мутагенного потенциала фракцией S9+/S9- печени были использованы *S.typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 и *E.coli* WP2 *uvrA* + WP2 [pKM101] для регистрации мутаций по типу замены пар оснований и сдвига рамки считывания [2]. Цитогенетическое исследование на индукцию хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей было проведено в двух сериях: однократное введение ФС и ГЛФ (самцы в терапевтической – 23 мг/кг, и субтоксической дозах – 204 мг/кг) и курсовое введение ФС и ГЛФ (самцы и самки в терапевтической дозе – 23 мг/кг). В качестве положительного контроля вводился мутаген (циклофосфамид – 20 мг/кг), в качестве отрицательного контроля вводилась дистиллированная вода [1].

В тесте Эймса под действием ФС и ГЛФ по сравнению с негативным контролем не происходило статистически значимого увеличения ревертантных колоний. В цитогенетическом исследовании при введении ФС и ГЛФ в терапевтической и субтоксической дозах не выявлялось значимого увеличения уровня хромосомных aberrаций. Результаты исследования по влиянию ФС и ГЛФ на индукцию генных мутаций в тесте Эймса и хромосомных aberrаций в цитогенетическом тесте могут свидетельствовать об отсутствии мутагенной активности у изучаемого нового антитромботического средства.

Литература:

- [1]. А.Н.Миронов, руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая – М: Гриф и К, 2012. – С.80-93.
- [2]. Ames MPFTM Penta I Xenometrix, Швейцария, Инструкция по применению теста Эймса в микропланшетном формате версия набора с полутвердыми стоками штаммов. Версия 4.5_S, 2012, 37 с.

КИНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГИДРОКСИЛЬНОГО МЕХАНИЗМА АНТИМАЛЯРИЙНОГО ДЕЙСТВИЯ АРТЕМИЗИНИНА

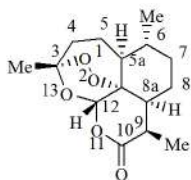
Е.Т. Денисов, Т.Г. Денисова

ФГБУН Институт проблем химической физики РАН,
142432, Россия, Черноголовка, просп. акад. Семенова 1.

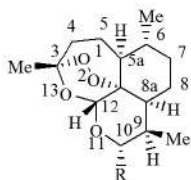
DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-494

E-mail: denisova@icp.ac.ru

Артемизинин (**A**) и его производные успешно применяются против малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum*, устойчивого по отношению к хинину и его аналогам [1]. Лечебное действие **A** связано с генерированием свободных радикалов [1]. Пероксидный мостик в структуре **A** и его производных по реакции с хелатами двухвалентного железа, входящими в состав ферментов, генерирует свободные радикалы, что приводит к гибели паразита. Испытание на антималярийную активность аналогов **A** различного строения показало, что важную роль играет вся структура молекулы **A**, а не только его пероксидный мостик [1, 2]. Ниже приведены структуры **A** и ряда производных 10-дигидроартемизинина, которые взяты в качестве объектов кинетического анализа [3].



Артемизинин (**A**)



Производные 10-дигидроартемизинина:
B – R = CH₂CH₂OCH₂C₆H₄F(CF₃). **C** – R =
CH₂CH₂OC(O)C₆H₄F(CF₃). **D** – R = OC₆H₄F(CF₃).

Для 13 производных 10-дигидроартемизинина, содержащих фторзаместители (F и CF₃), построены кинетические схемы внутримолекулярного окисления. Все стадии кинетической схемы охарактеризованы энтальпией, с использованием модели пересекающихся парабол (МПП), вычислены их энергии активации и константы скорости. Учтена конкуренция моно- и бимолекулярных радикальных реакций. По эмпирической зависимости антималярийной активности IC₅₀ от числа гидроксильных радикалов nOH, генерируемых соединением, вычислена антималярийная эффективность каждого препарата.

Работа выполнена по теме Государственного задания, № государственной регистрации ЦИТИС АААА-А19-119071190045-0.

Литература

- [1] E. Denisov, S. Solodova, and T. Denisova, Russ. Chem. Rev. 2010, V. 79, No. 11, P. 981.
- [2] E. Denisov, Org. Biomol. Chem. 2011, V. 9, No. 11, P. 4219.
- [3] E. Denisov, and T. Denisova, Kinet. Catal. 2015, V. 56, No. 3, P. 285.

ПОИСК ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДУ 1-ЗАМЕЩЁННЫХ 4,4,4-ТРИГАЛОГЕНБУТАН-1,3-ДИОНОВ

Н.Ю. Лисовенко, Е.П. Козлова, С.Ю. Баландина

Кафедра фармакологии и фармации химического факультета
Пермского государственного национального исследовательского университета,
614990, Россия, г. Пермь, ул. Букирева, 15.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-495

E-mail: lisovn@mail.ru

Человечество постоянно сталкивается с новыми инфекционными заболеваниями. Поэтому поиск и разработка высокоэффективных противомикробных лекарственных препаратов является одной из современных задач, стоящих перед учёными. Недавно нами было показано, что 1-замещённые 4,4,4-трихлорбутан-1,3-дионы, обладают высокой противогрибковой активностью [1-3]. В продолжение работы в поисках эффективных противомикробных агентов мы расширили ряд исследуемых соединений, данные по противогрибковой активности которых представлены в таблице 1.

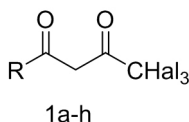


Табл. 1

Результаты исследований противогрибковой активности соединений 1a-h

№	R	Hal	<i>Aspergillus</i> , МФК	<i>Penicillium</i>	<i>Trichoderma</i>
			Минимальная фунгистатическая концентрация		
1a	C ₆ H ₅	Cl	31,2	7,8	31,2
1b	4-MeOC ₆ H ₄	Cl	31,2	31,2	125,0
1c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Cl	62,5	62,5	62,5
1d	2-thienyl	Cl	15,6	15,6	62,5
1e	C ₆ H ₅	F	250,0	250,0	250,0
1f	4-MeOC ₆ H ₄	F	62,5	62,5	62,5
1g	4-NO ₂ C ₆ H ₄	F	125,0	250,0	125,0
1h	2-thienyl	F	125,0	62,5	125,0

Примечание: конечная концентрация клеток микромицетов в опыте составила $2,5 \times 10^4$ клеток/мл.

Из полученных результатов следует, что соединения **1a-d**, содержащие CCl₃-группу, обладают более выраженной фунгистатической активностью, ингибируют рост микромицетов в диапазоне концентраций 7,8 – 125,0 мкг/мл, тогда как соединения **1e-h**, содержащие CF₃-группу, подавляют рост клеток в концентрации 62,5 - 250,0 мкг/мл.

Относительная простота получения 1-замещённых-4,4,4-тригалогенбутан-1,3-дионов, их выраженная противогрибковая активность позволяет предположить, что соединения этого класса являются перспективными для дальнейшего углубленного изучения с целью создания новых противомикробных препаратов.

Литература

- [1] Лисовенко Н.Ю., Чемадунов Д.Г., Баландина С.Ю., Махмудов Р.Р. Хим.-фарм. журнал. 2017. 51(3). 29-30.
- [2] Баландина С.Ю., Максимов А.Ю., Лисовенко Н.Ю., Шилова А.В. Биофарм. журнал. 2019. 11(6). 62-66.
- [3] Патент RU 2 690 009 C1.

СИНТЕЗ ЛИТИЕВЫХ СОЛЕЙ ТИЕТАНСОДЕРЖАЩИХ 5-БРОМ-2,4-ДИГИДРО-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ОНОВ

Г.А. Розит, Е.Э. Клен

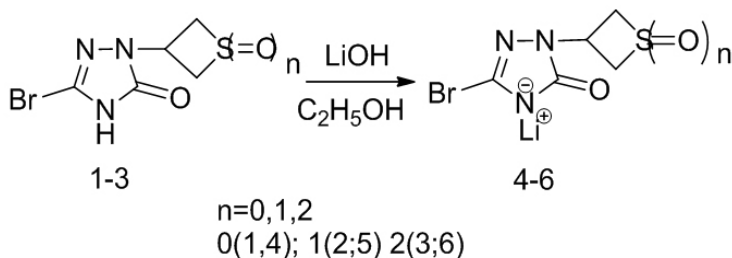
Кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-496

E-mail: rozit1993@mail.ru

Производные 1,2,4-триазол-3-она находят широкое применение в медицине. Среди них найдены соединения, обладающие высокой антидепрессивной активностью [1]. Кроме того, производные 1,2,4-триазол-3-она проявляют антиагрегационную и гемореологическую активности [2]. Поэтому синтез новых тиетансодержащих производных 1,2,4-триазол-3-онов является актуальным.

В продолжение поиска веществ, обладающих биологической активностью, нами изучены реакции 5-бром-2,4-дигидро-1,2,4-триазол-3-онов, содержащих тиетановый, тиетан-1-оксидный и тиетан-1,1-диоксидный циклы, с гидроксидом лития, в результате которых получены устойчивые соли. Установлено, что при кипячении соединений **1-3** с 1,2-кратным мольным избытком гидроксида лития в этиловом спирте образуются литиевые соли **4-6** с выходами 77-90%.



Индивидуальность синтезированных соединений была подтверждена методом ТСХ, а строение доказано с помощью спектральных методов анализа.

Результаты прогноза биологической активности синтезированных соединений **4-6** в компьютерной программе PASSonline, показали, что соединения **4-6** вероятностью более 0,3 должны являться антагонистами фибриногеновых рецепторов, ингибиторами адгезии тромбоцитов, стимуляторами захвата 5-гидрокситриптамина и др.

Литература

- [1] Е.Э. Клен, И. Л. Никитина; А. Г. Гильманова; А. Ф. Мифтахова; О. А. Иванова; Ф. А. Халиуллин; Е. К. Алехин. Пат.2459818, (2021), № 2011118399/04.
- [2] К.Г. Гуревич, А.Л. Ураков, Г.А. Розит, Е.Э. Клен, А.В. Самородов, Ф.А. Халиуллин, Хим.-фарм.журн., (2021), 55 (5).

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ КАРБОЦИКЛИЧЕСКИХ ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-ДИОКСОЛАНОВ

Ю.Г. Борисова, Ш.Ш. Джумаев, Г.З. Раскильдина, С.С. Злотский

ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет»,
450064, Россия, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-497

E-mail: yulianna_borisova@mail.ru

В продолжение ранее описанных работ [1-3], из этиленгликоля **1** и карбонильных соединений **2а, б** были получены циклические ацетали **3а, б**, которые использовались для синтеза карбоциклических замещенных 1,3-диоксоланов **4а, б** (схема 1).

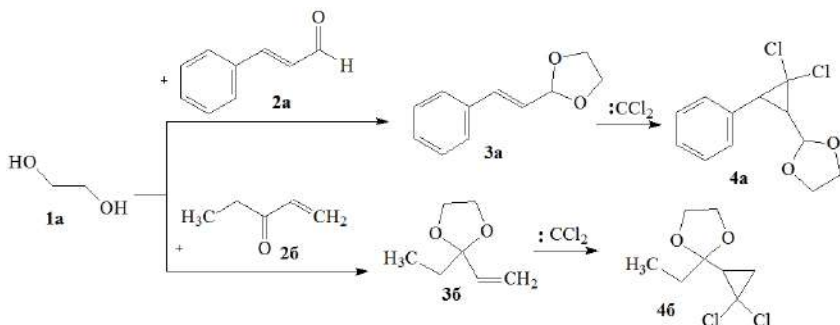


Схема 1.

В результате исследования влияния веществ на жизнеспособность клеток показано, что соединения **3а, б** не проявляют цитотоксической активности, однако 2-(2,2-дихлор-3-фенилциклопропил)-1,3-диоксолан **4а** и 2-(2,2-дихлорциклопропил)-2-этил-1,3-диоксолан **4б** обладают цитотоксическими свойствами в отношении клеток линии НЕК293, SH-SY5Y, Jurkat, HepG2, MCF-7 и A549.

Исследования выполнены при финансировании гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук по № МК-1689.2020.3.

Литература

- [1] Hatice Başpınar Küçük, Ayşe Yusufoglu, Emel Mataracı and Sibel Döşler. Molecules. 2011. 16. 6806-6815.
- [2] Раскильдина Г.З., Яковенко Е.А., Мрясова Л. М., Злотский С.С. Известия высших учебных заведений. Серия химия и химическая технология. 2019. 62. 1. 91-97.
- [3] Raskil'dina G.Z., Kuz'mina U.S., Borisova Y.G., Zlotskii S.S. Pharm Chem. 2020. 54. 909-913. DOI: 10.1007/s11094-020-02295-8.

СИНТЕЗ И ПОИСК ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ НА ОСНОВЕ 2(3)-[2-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)-2-ОКСОЭТИЛИДЕНГИДРАЗОНО]-5-(ГЕТ)АРИЛ-ФУРАН-3(2)-ОНОВ

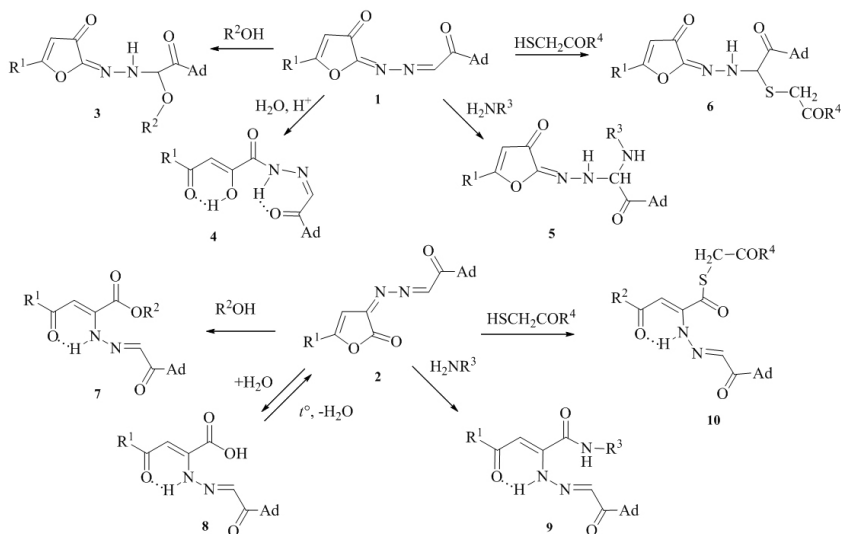
Н.А. Пулина, А.С. Кузнецов, А.И. Краснова, С.В. Чашина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Пермь, ул. Полевая, д. 2

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-498

E-mail: pulina-nata@mail.ru

На основе реакций Штаудингера и диза-Виттига, при взаимодействии 4-(гет)арил-2,4-диоксобутановых кислот, 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов и 1-(адамантан-1-ил)-2-(трифенилфосфоранилиденгидразон)этанов нами синтезированы 2(3)-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиденгидразон]-5-(гет)арилфуран-3(2)-оны (**1**, **2**). Сравнительное изучение химического поведения гидразонов **1**, **2** с водой, алифатическими спиртами, производными алифатических тиолов, ароматическими аминами позволило синтезировать ряды соединений **3-6**, **7-10**.



В результате фармакологического скрининга обнаружены вещества, обладающие высокой антифлавивирусной, противомикробной, гемостатической, анальгетической, противовоспалительной, фагоцитарной, анксиолитической активностью. Обсуждается связь строения с действием и возможный механизм биологической активности соединений **1-10**.

ВЛИЯНИЕ ПОДВИЖНОЙ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ СРЕДЫ НА ЭКСПРЕССИЮ ТРАНСПОРТЕРОВ ОРГАНИЧЕСКИХ АНИОНОВ В КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ RPTEC

В.А. Евтеев, Н.Д. Бунятян, А.Б. Прокофьев

НЦЭСМП Минздрава России, 2021

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-499

Одним из направлений развития моделей для экспериментальной оценки нефротоксичности лекарственных средств (ЛС), является изучение влияния подвижности культуральной среды, так как *in vivo* клетки эпителия проксимальных почечных канальцев, постоянно подвергаются механическому воздействию, возникающему при движении жидкости. До сих пор недостаточно данных о том, как влияет это воздействие на функциональную активность клеток, в частности на возможности транспорта ими ксенобиотиков.

Методы исследования. *Клеточная линия и условия культивирования.* Клеточная линия проксимальных почечных канальцев человека RPTEC/TERT1 была получена из банка культур клеток ATCC (#CRL-4031). Клетки культивировались 7 дней в статичной среде во флаконах 75см² по протоколу рекомендованному ATCC. Далее клетки пересевались на 12-тилучночные планшеты с мембранными вставками 0,4 мкм CorningTranswell.

Перфузия. Эксперимент по перфузии проводился с использованием перфузионной качалки PerfusionRocker Mini (Mimetas, NL) для создания двунаправленного пульсирующего потока, индуцированного наклоном. После посева в планшеты клетки культивировали 3 дня при нормальном потоке, необходимым для пролиферации: угол наклона - 7°, интервал - 8 мин, что соответствует физиологическому значению FSS 2,0 дин/см² и находится в пределах диапазона FSS, использованного в других исследованиях RPTEC при оценке FSS *in vivo*. На 3-й день после посева среду обновляли и продолжали культивировать 7 дней без пенициллина/стрептомицина уже при более слабом потоке: угол наклона - 2°, интервал - 15 мин, что соответствует пиковому FSS 0,5 дин/см². Такой уровень потока использовался в качестве минимального потока, необходимого для удаления отходов и подачи питательных веществ и кислорода. Среду обновляли каждые 2-3 дня. и помещали при 37°C и 5% CO₂ на перфузионную качалку mini, чтобы позволить клеткам дифференцироваться в соответствующем потоке. Было проведено 3 независимых эксперимента.

Измерение экспрессии генов методом ОТ-ПЦР. Было проведено измерение уровня экспрессии генов транспортеров органических анионов: OAT1 (ген SLC22A6) и OAT3 (ген SLC22A8). Кроме экспрессии генов OAT-транспортеров, исследовался уровень экспрессии гена γ -глутатион-S-трансферазы (γ GST), которая является одним из показателей дифференцировки линии RPTEC. Также была изучена экспрессия гена, кодирующего один из компонентов плотных межклеточных контактов - клаудин-2 (CLDN2). В качестве референсных генов использовались GAPDH и HPRT1.

Результаты. Было показано, что при культивировании клеточной линии RPTEC/TERT1 в подвижной среде достоверно увеличивается уровень экспрессии транспортеров органических анионов, что делает такую экспериментальную модель потенциально более чувствительной к токсическому действию ксенобиотиков, в том числе и отрицательно заряженных ЛС, которые являются субстратами OAT-транспортеров.

Повышение уровня экспрессии генов глутатион-S-трансферазы и клаудина-2 позволяет сделать вывод о влиянии подвижной среды на дифференцировку клеток RPTEC. Образование плотного клеточного монослоя является необходимым условием при создании экспериментальной модели для тестирования нефротоксичности.

Литература

1. E.J. Weber, A. Chapron, B.D. Chapron, J.L. Voellinger, K.A. Lidberg et al. Development of a microphysiological model of human kidney proximal tubule function, *Kidney Int.* 90 (2016) 627–637.
2. N.Y.C. Lin, K.A. Homan, S.S. Robinson, D.B. Kolesky, N. Duarte, A. Moisan, J.A. Lewis, Renal reabsorption in 3D vascularized proximal tubule models, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* (2019).
3. K.A. Homan, D.B. Kolesky, M.A. Skylar-Scott, J. Herrmann, H. Obuobi, A. Moisan, J.A. Lewis, Bioprinting of 3D convoluted renal proximal tubules on perfusable chips, *Sci. Rep.* 6 (2016).

МОЛОДЕЖНАЯ СЕКЦИЯ

1-({4-[(4-ХЛОРБЕНЗОИЛ)АМИНО]ФЕНИЛ}СУЛЬФОНИЛ- L-ПРОЛИН – НОВЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 2

**О.С. Григоркевич¹, Г.В. Мокров¹, С.А. Крыжановский², В.В. Барчуков²,
И.Б. Цорин²**

¹Отдел химии лекарственных средств, ²Лаборатория фармакологического скрининга
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», 125315, РФ, Москва, ул. Балтийская, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-501 E-mail: oksana.grigorkevich@academpharm.ru

Матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов (ММП-2, ММП-9) в условиях острого инфаркта миокарда (ОИМ) инициируют деградацию коллагена внеклеточного матрикса миокарда, что сопровождается их выбросом в кровотоки [1]. Известно, что ингибиторы ММП-2/-9 уменьшают постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца [2]. В связи с этим актуальным является разработка селективных ингибиторов как ММП-9, так и ММП-2.

Ранее в НИИ фармакологии был сконструирован и синтезирован потенциальный ингибитор ММП-2/-9 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин (АЛ-828) [3]. Так же было показано, что соединение АЛ-828 в дозе 30 мг/кг/сут *per os* в условиях ОИМ достоверно уменьшало иммунореактивность ММП-9 в плазме крови крыс на уровне доксициклина [3]. Для определения констант ингибирования использовали флуориметрический метод с применением субстрата Mca-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ и комбинационных активированных ММП-2 и ММП-9 человека. Влияние АЛ-828 на содержание ММП-2 в плазме крови крыс с ОИМ определяли на беспородных крысах-самцах. Определение содержания ММП-2 проводили с помощью автоматического биохимического и иммуноферментного анализатора «Chem Well 2910 Combi», США и набора SEA100Ra для иммуноферментного определения ММП-2 крыс (R&D Systems, США). Было показано, что АЛ-828 является селективным ингибитором ММП-2 с константой ингибирования 416±75 мкМ. Соединение АЛ-828 в дозе 30 мг/кг/сут *per os* уменьшает содержание ММП-2 в плазме крови крыс с ОИМ на уровне доксициклина [4].

Таким образом, выявлен селективный ингибитор ММП-2, соединение 1-({4-[(4-хлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-L-пролин (АЛ-828), которое может стать основой для создания кардиопротективных препаратов, препятствующих постинфарктному патологическому ремоделированию левого желудочка сердца.

Литература

- [1] F.G. Spinale, *Physiol. Rev.* 2007, 87, 1285-1342.
- [2] J. Simova et al., *Folia Biol.* 2013, 59(5), 181–187.
- [3] О.С. Григоркевич и др., *Хим.-фарм. Журнал.* 2018, 52 (1), 8-14.
- [4] О.С. Григоркевич и др., *Вопр. биол. мед. фарм. химии.* 2020, 23 (11), 46-51.

FUNCTIONALIZED CYCLODEXTRINS FOR TARGETED DRUG TRANSPORT

M.V. Papezhuk, A.V. Chemodanova, V.A. Volynkin, V.T. Panyushkin

Kuban State University, 350040, Russia, Krasnodar, st. Stavropolskaya, 149.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-502

E-mail: marina-marina322@mail.ru

CDs are cyclic oligosaccharides composed of varying numbers of glucopyranose units. CDs have a characteristic truncated cone-shaped structure with a cavity of different sizes which depends on the type. The outer surface of the CD is hydrophilic due to the presence of hydroxyl groups and the inner surface is hydrophobic because lined with H3 and H5 atoms. Due to their unique structure these compounds are capable of forming guest-host-type inclusion complexes with organic, inorganic and organometallic molecules. This phenomenon makes the use of CD in the pharmaceutical industry attractive. They are able to perform not only transport the function and the active substance storage, but also allow changing the physical properties of the active components in the desired direction.

In its native form β -CD is not an ideal drug carrier due to its low solubility. The functionalization of β -CD makes it possible to significantly increase the solubility of compounds, the derivative itself can also act as a biologically active substance and functional groups can serve as an additional coordination center with metal ions. β -CD is relatively easily amenable to chemical modification at the primary hydroxyl groups at C₆, then at the secondary hydroxyl groups at C₂, C₃.

A number of β -CD derivatives have been obtained. Carboxymethyl- β -CD was received directly by the interaction of chloroacetic acid with β -CD in a strongly alkaline medium. Mono-6-O-benzoyl- β -cyclodextrin was synthesized in order to develop the esterification technique as applied to CD. An interesting feature is that the reaction proceeds over primary hydroxyl groups with monosubstitution. Mono-6-O-nicotinoyl- β -CD was synthesized by the esterification reaction. The tosyl derivative was obtained as an intermediate, because tosylate can be easily displaced by other nucleophiles, e.g. 2-mercaptosuccinic acid. The successful preparation of the compounds has been proven by IR and NMR spectroscopy.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕНЗАННЕЛИРОВАННЫХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИПЕРОКСИДОВ

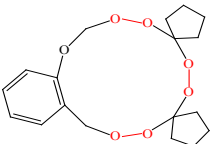
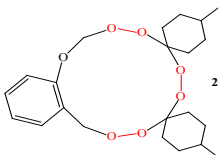
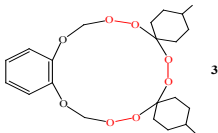
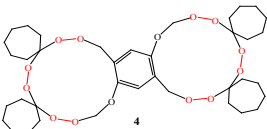
**И.Р. Ишмухаметова, Н.Н. Махмудиярова, А.Г. Ибрагимов,
Л.У. Джемилева, В.А. Дьяконов, У.М. Джемилев**

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
450075, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября, 141.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-503

E-mail: iuliania93@mail.ru

Учитывая высокий потенциал использования пероксидов в качестве основы для разработки новых противоопухолевых препаратов, для ранее неописанных синтезированных нами бензаннелированных 13- и 14-членных макроциклических трипероксидов нами проведены исследования по изучению их цитотоксической активности *in vitro* в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937 и нормальной клеточной линии Fibroblasts.

Соединение	Jurkat (IC50, μM)	K562 (IC50, μM)	U937 (IC50, μM)	Fibroblasts (IC50, μM)
 1	3.17±0.24	10.11±0.97	7.32±0.54	127.23±9.67
 2	2.45±0.19	12.87±0.86	6.09±0.49	114.84±8.93
 3	5.86±0.42	23.69±1.71	17.63±1.24	176.51±10.33
 4	6.79±0.52	12.11±1.08	3.49±0.29	79.47±6.82

Соединения, приведенные в таблице, проявили наибольшую активность в отношении выбранных опухолевых клеточных линий. При этом симметричный пероксид **3** показал существенно меньшую цитотоксичность по сравнению с несимметричным пероксидом **2** с аналогичными метилциклогексановыми заместителями.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ БЕНЗОФУРАНОВ

Г.Н. Сахабутдинова, Г.З. Раскильдина, С.С. Злотский

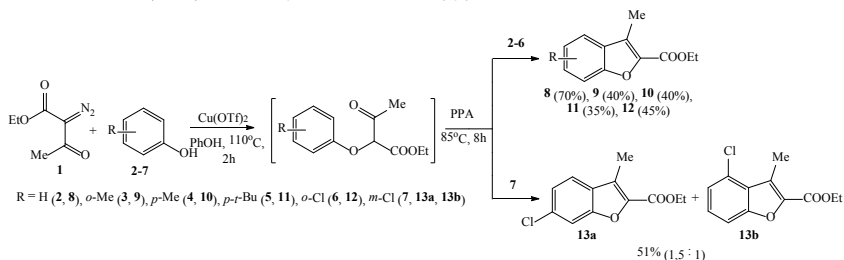
Уфимский государственный нефтяной технический университет,
450064, Россия, Уфа, Космонавтов, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-504

E-mail: gulya06111992@mail.ru

Производные бензофуранов проявляют разнообразную биологическую активность (противобактериальную, противогрибковую, противовоспалительную), тем самым они привлекают внимание, как перспективные соединения для получения лекарственных препаратов на их основе [1,2].

В настоящей работе нами были получены бензофураны взаимодействием замещенных фенолов **2-7** с этил-2-диазо-3-оксобутаноатом **1** в присутствии $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Реакция протекает по связи О-Н фенолов с образованием *O*-арилалкоксикарбонилкетонов, которые далее под действием полифосфорной кислоты (PPA) циклизируются в бензофураны.



Стоит отметить, что в случае мета-хлорфенола **7** в реакционной массе присутствуют оба изомерных бензофурана **13a** и **13b** в соотношении 1,5:1.

Была изучена противомикробная активность полученных бензофуранов против штаммов микроорганизмов: *Escherichia coli* (грамотрицательные палочки), *Staphylococcus aureus* (грамположительные кокки), *Bacillus cereus* (грамположительные спорообразующие палочки) и низших грибов – *Candida albicans*. Установлено, что среди полученных бензофуранов, соединения **13a,b** проявили наибольшую противомикробную активность.

«Исследования выполнены при финансировании гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук по № МК-1689.2020.3».

Литература

- [1] R.M. Sultanova, M.D. Khanova, V.A. Dokichev, ARKIVOC. 2009, 236-247.
- [2] Г.Н. Шайхуллина, Р.М. Султанова, И.П. Байкова, Р.З. Раскильдина, С.С. Злотский, Изв. АН. Сер. хим., 2017, 1, 164-167.

THE STUDY OF THE EFFECT OF POLYMER-ADENOSINE MOLECULAR COMPLEXES ON THE THERMAL BURN MODEL

**A.A. Ermolaeva², V.V. Ponomarenko², A.V. Novoselov¹,
E.D. Semivelichenko², D.Yu. Ivkin², A.V. Eremin¹**

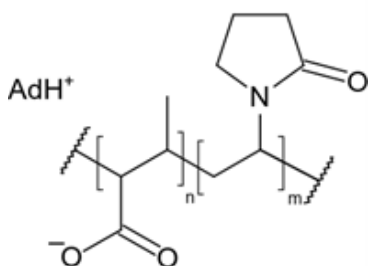
¹IMC RAS, 31 Bolshoy Ave., V. O., Saint Petersburg,
190004, Russia ²Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University,
Professor Popov st.14, Saint Petersburg, Russia, 197376.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-505

E-mail: ha9room@gmail.com,
veronika.ponomarenko@spcpcu.ru

In modern pharmacology, biocompatible polymers are widely used as components of drugs, while cases when they are directly the active principle of a drug are quite rare. As a rule, the role of biocompatible polymers is limited to the field of excipients, the base of the buffer system of drug solutions, stabilization of the dosage form as part of a pharmaceutical substance or in solution.

Molecular complexes of biocompatible polymers based on weak, nonvalent polymer-substance interactions can act as prolongers of drug action, modifiers of drug administration into the body, and, in particular, allow the creation of drugs based on adenosine (Ad), an effective anti-inflammatory agent, which modulates many physiological processes acting on receptors associated with G-protein and significantly accelerates tissue healing [1]. Series of drugs were identified as part of this study of the thermal burn model. A series of preparations – molecular complexes based on a copolymer (VP-KK, VM:KK = 9:1, MM 12500 Da) N-vinylpyrrolidone (VP) with crotonic acid (CA) with adenosine and containing alainate complexes Cu(II) or Zn - M(ala)₂ in comparison with the reference drug «Depantol®».



The preparations copolymer-Ad (90:10 mol%) and copolymer-Ad-Cu^{II}(ala)₂ (90:9:1% mol.) showed results comparable or superior to the comparison drug. A good moisturizing effect of the drugs on the burn area was noted, however, the effectiveness of the drug was reduced due to the development of secondary infections in the wound area. In further studies, a modification is planned to level this factor.

Reference

- [1]. Feoktistov I., Biagioni I., and Bracket B. N. (2009) Adenosine receptors in wound healing, fibrosis, and angiogenesis. In: Wilson C., Mustafa S. (eds) Adenosine receptors in health and disease. Handbook of Experimental Pharmacology, volume 193. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-89615-9_13.

ПЕПТИДНЫЙ МИМЕТИК 2-Й ПЕТЛИ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ОСЛАБЛЯЕТ ТРЕВОЖНУЮ РЕАКЦИЮ НА СТРЕСС У МЫШЕЙ

Е.М. Григоревских^{1,2}, А.В. Надорова¹, С.А. Лебедева², Л.Г. Колик¹

¹Лаборатория фармакологической регуляции состояний зависимости, ФГБНУ «НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова», 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8.

²Кафедра фармакологии Института Фармации им. А.П. Нелюбина, ФGAOU BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 119435, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-506

E-mail: catarinagr@gmail.com

Ранее было показано, что миметик 4-й петли мозгового нейротрофического фактора (BDNF) ГСБ-106 при взаимодействии с TrkB рецепторами активизирует пострецепторные сигнальные пути (PI3K/AKT и MAPK/ERK1/2) и проявляет анксиолитическую активность [1]. Синтезированный в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова миметик 2-й петли BDNF (ГТС 201) на культуре клеток активировал только MAPK/ERK1/2 путь. Целью исследования было изучение возможного анксиолитического действия ГТС-201 в опытах *invivo*.

Эксперименты выполнены на беспородных половозрелых мышах самцах CD-1 и на инбредных мышах-самцах линии BALB/cс выраженной тревожной реакцией на эмоциональный стресс. Оценка тревожного поведения проводили в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ, ООО «Открытая наука»), спонтанную двигательную активность регистрировали с помощью актометра (Opto-Varimex, США). Увеличение времени нахождения в открытых рукавах при отсутствии изменений двигательной активности рассматривали как проявление анксиолитического эффекта. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и t-критерия Стьюдента ($\alpha=0.05$). При изучении противотревожного действия ГТС-201 в диапазоне доз 0,1–5,0 мг/кг, в/б, в тесте ПКЛ установлено, что у мышей CD-1 миметик дозозависимов дозе 1,0 мг/кг увеличивал число выходов в открытые рукава по сравнению с контрольной группой ($1,7 \pm 0,5$ vs $0,5 \pm 0,2$, $p \leq 0,05$), не влияя на общую двигательную активность животных. У мышей BALB/c ГТС-201 в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг, в/б, статистически значимо увеличивал время пребывания в открытых рукавах лабиринта по сравнению с контрольной группой в 2,44 и 2,9 раз соответственно. При оценке спонтанной двигательной активности ГТС-201 при однократном и субхроническом введении не вызывал изменений локомоторной активности, что позволяет исключить психостимулирующее действие. Полученные данные свидетельствуют о выявлении анксиолитической активности в фармакологическом профиле низкомолекулярного миметика 2-й петли BDNF.

Литература

- [1] Колик Л.Г., Надорова А.В., Григоревских Е.М., Эксп. и клиническая фармакология. 2020, Том 83, №11, С. 3-7
- [2] Гудашева Т.А., Тарасюк А.В. и др., Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017, №3, С. 3-13

АМФИФИЛЬНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ ТРИФЕНИЛФОСФОНИЯ С ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕВЫМ СПЕЙСЕРОМ КАК КОМПОНЕНТ НАПРАВЛЕННЫХ НА МИТОХОНДРИИ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

А.П. Садиков, М.А. Варга, У.А. Буданова, Ю.Л. Себякин

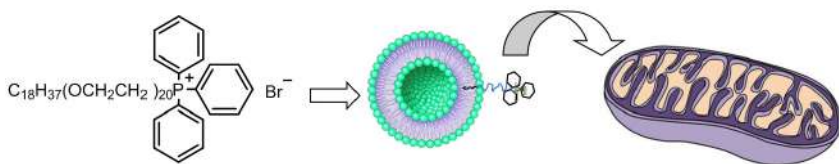
Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова,
МИРЭА – Российский Технологический Университет,
119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-507

E-mail: sadikov.a.p@edu.mirea.ru

Существует ряд заболеваний, связанных с митохондриальной дисфункцией, например ишемические болезни, нейродегенеративные нарушения, рак, диабет. Однако прохождение веществ через мембрану митохондрий затруднена. В связи с этим разработка систем доставки лекарств в эти органеллы является актуальной задачей [1].

Производные трифенилфосфония – это делокализованные липофильные катионы, обладающие способностью накапливаться и проходить через отрицательно заряженные мембраны митохондрий. Недавние исследования *in vivo* [2] показали эффективность алифатических производных трифенилфосфония в борьбе с меланомой.



В ходе нашего исследования разработана схема синтеза и осуществлено получение октадецилполиэтиленгликолевого производного трифенилфосфониевой соли. Гидрофобная алкильная цепь позволяет соединению встраиваться в бислой в липосомальной системе доставки лекарств, полиэтиленгликолевый спейсер служит для облегчения взаимодействия вектора с поверхностью мишени.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований, грант РФФИ № 19-04-00775.

Литература

- [1] H. Cho, Y.Y.Cho, M.S. Shim, J.Y. Lee, H.S. Lee, H.C. Kang. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020, 1866 (8), 165808.
- [2] K.C. Kloepping, A.S. Kraus, D.K. Hedlund, et al. Triphenylphosphonium derivatives disrupt metabolism and inhibit melanoma growth in vivo when delivered via a thermosensitive hydrogel. PLoS One. 2020 30;15(12): e0244540.

НОВЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ КАТИОННЫЕ АМФИФИЛЫ

С.М. Филатова, В.О. Овсянников, У.А. Буданова, Ю.Л. Себякин

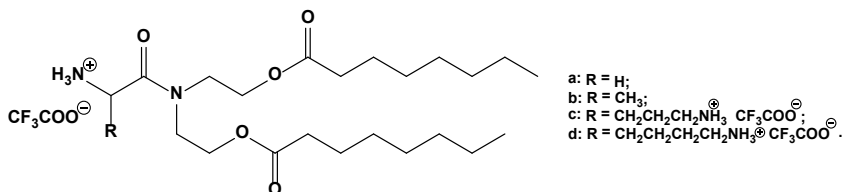
МИРЭА – Российский технологический университет,
119571, Россия, г. Москва, пр.Вернадского, 86.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-508

E-mail: c-221@yandex.ru

Перспективным классом новых антибактериальных агентов являются катионные пептидомиметики, обладающие значительной антимикробной активностью по сравнению с известными антибиотиками [1]. Резистентность бактерий к таким молекулам возникает значительно медленнее, чем к традиционным антибиотикам, так как мишенью их действия является бактериальная мембрана [2]. На основании литературных данных для синтеза были выбраны соединения с величиной гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) в диапазоне 4–6 [3].

Разработанная схема синтеза позволяет получать соединения с заданным набором свойств благодаря тонкой настройке структуры пептидомиметиков на основе диэтаноламина в гидрофобном блоке и остатков L-лизина, L-орнитина, глицина, L-аланина, L-фенилаланина в полярном блоке. Сложноэфирные связи в гидрофобной области и спейсерная амидная связь должны увеличивать биодоступность и снижать цитотоксичность молекулы по отношению к клеткам млекопитающих.



Конечные соединения получены в количествах, достаточных для проведения микробиологических исследований. По результатам предварительных тестов амфилилы проявляют активность против *S. subtilis* и *E. coli* в диапазоне МИК 1–100 мкг/мл.

Работа поддержана Российским Фондом Фундаментальных исследований, грант РФФИ № 20-04-00672

Литература

1. Zhang, E., Bai, P.-Y., Cui, D.-Y., Chu, W.-C., Hua, Y.-G., Liu, Q., and Liu, H.-M., European Journal of Medicinal Chemistry. 2018, 143, 1489–1509.
2. K. Matsuzaki, Biochim. Biophys. Acta. 1999, 1462, 1–10.
3. Filatova, S. M., Denieva, Z. G., Budanova, U. A. and Sebyakin, Y. L., Moscow University Chemistry Bulletin. 2020, 75(6), 320–327.

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1,3-ДИЗАМЕЩЕННЫХ МОЧЕВИН – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ ИНГИБИТОРОВ РАСТВОРИМОЙ ЭПОКСИДГИДРОЛАЗЫ (sEH) И ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ (COX)

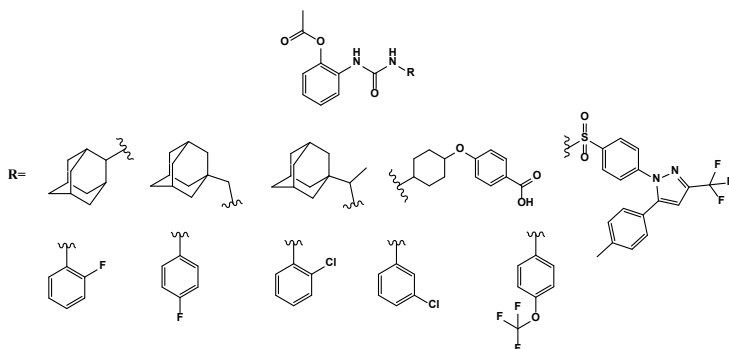
Б.П. Гладких, В.В. Бурмистров, Г.М. Бутов

Кафедра химии, технологии и оборудования химических производств ВПИ (филиал)
Волгоградский государственный технический университет,
404131, Россия, г. Волжский, ул. Энгельса, 42а.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-509

E-mail: gladkih-boris@mail.ru

В работе проведен направленный синтез 1,3-дизамещенных мочевины, содержащих в своей структуре фрагмент молекулы ацетилсалициловой кислоты в качестве липофильной группы, фрагменты других известных лекарственных препаратов, в качестве вторичных фармакофоров, а также *транс*-4-амино-(циклогексилокси)бензойную кислоту, мочевины на основе которой проявляют высокую ингибирующую активность в отношении sEH.



Синтез 1,3-дизамещенных мочевины проводили в среде ДМФА при комнатной температуре в течении 12 час. Выходу продуктов составили от 46 до 85%. Структуры полученных соединений подтверждали методами хромато-масс спектрометрии и ЯМР-спектроскопии.

Замена липофильной группы на фрагмент молекулы аспирина позволило снизить коэффициент липофильности полученных соединений, что, по-видимому, будет благоприятно сказываться на их водорастворимости.

Полученные 1,3-дизамещенные мочевины могут являться мультитаргетными препаратами, то есть проявлять ингибирующую активность не только в отношении растворимой эпоксидгидролазы sEH, но и влиять на синтез простагландинов, путем подавления двух изоформ фермента циклооксигеназы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-73-10002).

ПОИСК НОВЫХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ОСНОВЕ 2-ТИОУРАЦИЛА И АДАМАНТАНА

А.Р. Титова¹, Е.С. Титова^{1,2}

¹Педиатрический факультет, Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, Российская Федерация, пл. Павших Борцов, 1

²Кафедра органической химии, Волгоградский государственный технический
университет, 400005, Российская Федерация, Волгоград, проспект Ленина, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-510

E-mail: titova051@rambler.ru

В данный момент ведется интенсивный поиск и разработка новых, обладающих низкой токсичностью, лекарственных средств с целью осуществления профилактики и лечения вирусных инфекций. Известно, что соединения на основе 2-тиопиримидина ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1, таким образом их можно использовать для лечения ВИЧ-инфекций, также они обладают противомикробной активностью [1]. Вещества, принадлежащие к ряду адамантана, например римантадин, применяют для лечения заболеваний, возникающих под действием вируса гриппа А, они обладают также антипаркинсонической, антибактериальной и другими видами биологической активности. Зачастую введение фрагмента адамантана в структуру лекарственных препаратов приводит к ощутимому повышению терапевтического эффекта [2]. Тем не менее, их использование ограничивается наличием большого количества побочных эффектов и возникновением резистентности у вирусов и бактерий.

Таким образом, представляется интересным изучение противовирусной активности соединений, сочетающих в своем строении фрагменты адамантана и 2-тиоурацила. В качестве таких объектов предлагаются к рассмотрению синтезированные нами в водно-диоксановой среде при 50°C в течение 1 часа из S-натриевой соли 2-тиоурацила 1,3-ди-[4-(6-метилпиримидин-4(3H)-он-2-сульфанил)бензил]адамантан, 1,3-ди-[4-(6-метилпиримидин-4(3H)-он-2-сульфанил)бензил]-5-(4-бромбензил)адамантан и 1,3-ди-[4-(6-метилпиримидин-4(3H)-он-2-сульфанил)бензил]-5-(4-гидроксibenзил)адамантан [3].

Литература

- [1]. Synthesis of novel 2-(substituted amino)alkylthiopyrimidin-4(3H)-ones as potential antimicrobial agents / M.I. Attia, A.A. El-Emam, A.A. Al-Turkistani [et al.] // Molecules. – 2014. – №19. – P. 279-290.
- [2]. Морозов И.С., Петров В.И., Сергеева С.А. Фармакология адамантанов/ Волгоград: Волгоградская мед. Академия – 2001. – 320 с.
- [3]. Титова Е.С. S- и O-анионы, генерируемые из 6-метил-2-тио-, 2-алкил(аралкил)тиоурацилов, в синтезе S-моно- и S-, O-диалкил-, бензилпроизводных: Дис. канд. хим. наук: 02.00.03/Титова Евгения Станиславовна-Волгоград: 2005. -154 с.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПЕПТИДОМИМЕТИКОВ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИРОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АГЕНТОВ

М.С. Стяжкина, О.А. Петракова, Т.Г. Бодрова, Ю.Л. Себякин

МИРЭА - Российский технологический университет, институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, 119571, ЦФО, г. Москва, просп. Вернадского, 86.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-511

E-mail: c-221@yandex.ru

Рост бактериальной резистентности к природным антибиотикам стал одной из главных проблем современной медицины. Многие фармацевтические компании активно занимаются поиском альтернативных стратегий разработки действующих препаратов. Антимикробные пептиды рассматриваются как многообещающие агенты, сочетающие в себе эффективность и безопасность[1]. Нами предложена схема синтеза ряда катионных амфифилов на основе додецилтриптамина с разветвляющим звеном в виде остатков L-лизина или L-орнитина и производными Gly, β -Ala или GABA в полярном блоке.

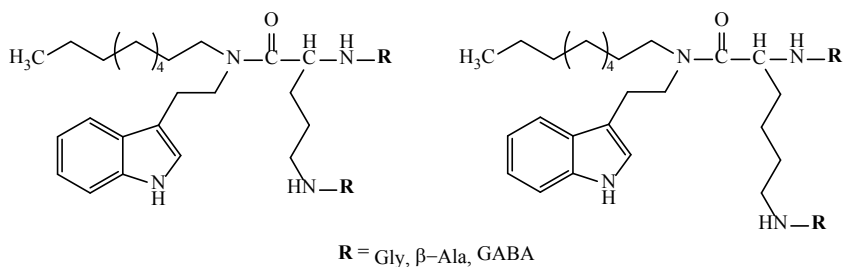


Схема 1.

Преимущество реализованной схемызакключается в простоте и универсальности. Предварительная проверкаактивностив отношении грам-положительных бактерий *Bacillussubtilis* и грамотрицательных бактерий *Escherichiacoli* показала удовлетворительные результаты со значениями МИК 2–4 мкг/мл.

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальныхисследований, проект РФФИ №20-04-00672.

Литература

- [1] LachowiczJletal. The Best Peptidomimetic Strategies to Undercover Antibacterial Peptides // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 19. – С. 7349.

NEW SYNTHESIS 1,3,4-OXADIAZOLES OF AMINO ACID VIA ELECTROPHILIC ACTIVATION OF NITROALKANES IN PPA

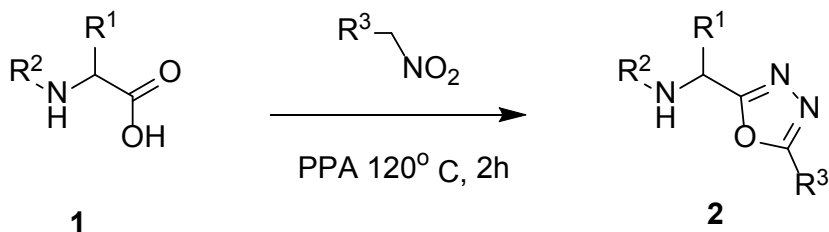
N.K. Kirilov, A.V. Aksenov, N.A. Aksenov and N.A. Arutyunov

Department of Chemistry, North Caucasus Federal University,
355009, Russian Federation, Stavropol, 1a Pushkin St.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-512

E-mail: lycheron@gmail.com

Recently our research group has reported efficient synthesis of 1,3,4-oxadiazoles, containing different substituents in **2** and **5** positions via electrophilic activation of nitroalkanes in polyphosphoric acid and further cyclocondensation with acylhydrazides [1]. We wondered about the possibility of expanding of employing of this reaction using various amino acids (**1**) on the way to 1,3,4-oxadiazoles with an amino group (**2**) in the alpha position (**Figure 1**). This reaction was found to take place at 120 °C in good yields (50-80%).



R¹, R², R³ = H, Alk, Ar

Fig. 1.

Thus, as a result of the study, the reaction of alpha amino acid hydrazides in a PFC medium with activated nitroalkanes under mild conditions, including cyclocondensation, was discovered.

Acknowledgements. This work was supported by Russian Foundation for Basic Research № 20-33-90026.

References

- [1] Aksenov A. V., Khamraev V., Aksenov N. A. et al. RSC advances 2019, 9 (12), 6636-6642.

ХИНОКСАЛИН КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ СКАФФОЛД ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПРЕПАРАТОВ С ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

М.О. Скрипка¹, Р.И. Мусаев¹, М.В. Мирошников^{1,2}

¹Кафедра фармакологии и биоинформатики, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России,
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

²Лаборатория экспериментальной фармакологии, Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр»
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-513

E-mail: rete.mirabile.renis@gmail.com

На моделях «Приподнятого крестообразного лабиринта» и «Темной/светлой камеры» [1] было изучено 10 новых производных хиноксалина, синтезированных НИИ ФОХ ЮФУ г. Ростов-на-Дону в.н.с. Л.Н. Диваевой, Т.А. Кузьменко, А.С. Морковником. В качестве препарата сравнения выступил диазепам в скрининговой дозе 1 мг/кг [2], исследуемые соединения изучались в эквимольных диазепаму дозах. В результате исследования выявлено, что время, проведенное мышами в светлых отсеках установок под влиянием 4 наиболее активных субстанций, было сопоставимо с диазепамом. Отмечено, что присутствие 4-нитрофенильного или 3,4-дихлорфенильного остатка в положении 3 коровой структуры соединений ведет к существенному повышению анксиолитической активности, в то время как наличие в том же положении 4-бромфенила или метильной группы негативно влияло на уровень искомой активности. Таким образом, среди новых производных хиноксалина выделены субстанции, перспективные с точки зрения дальнейшего углубленного изучения противотревожной активности.

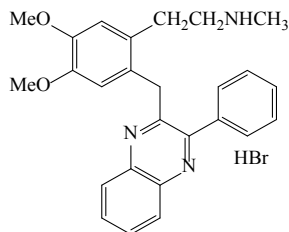


Рис. 1. 2-{4,5-диметокси-2-[(3-фенилхиноксалин-2-ил) метил]фенил}-N-метилэтан-1 амин гидробромид, одно из наиболее активных среди изучаемых соединений.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-015-00164.

Литература

- [1] Таран А.С., Мальцев Д.В., Яковлев Д.С. и др. Изучение анксиолитической активности в ряду новых производных диазепинобензимидазола на установке «Приподнятый крестообразный лабиринт» // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2017. – № 1 (53). – С. 24–26.
- [2] Maltsev, D. V., Spasov, A. A., Yakovlev, D. S. et al. Searching for new anxiolytic agents among derivatives of 11-dialkylaminoethyl-2, 3, 4, 5-tetrahydrodiazepino[1, 2-a]benzimidazole. Eur. J. Pharmaceutical Sci., 2021, 161, 105792.

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2-АЛКИЛПРОИЗВОДНЫХ 3,4-ДИГИДРОХИНАЗОЛИНОВ

**В.В. Малюга, И.Ю. Гришин, А.В. Аксенов, Е.М. Савинская,
Д.А. Аксенов, Н.А. Аксенов**

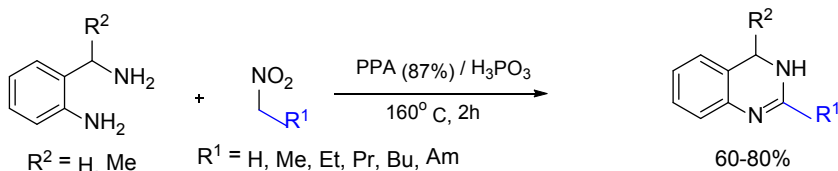
Химико-Фармацевтический факультет, Северо-Кавказский федеральный университет,
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-514

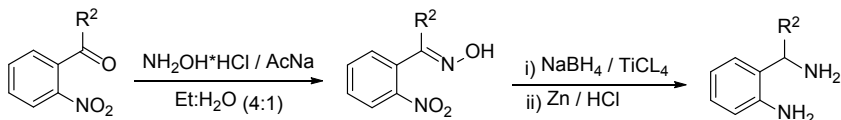
E-mails: aaksenov@ncfu.ru,
vmaliuga@ncfu.ru

Осуществлен синтез 2-алкилзамещенных 3,4-дигидрохиназолинов из производных 2-аминобензиламинов и 1-нитроалканов, активированных смесью ПФК (87%) и фосфористой кислот. Данный способ расширяет препаративные возможности использования алифатических нитросоединений в синтезе биологически активных азотистых гетероциклов.

Показано, что в указанной среде фосфорилированная *аци*-форма нитроалканов, при наличии в *о*-положении бензиламина второй нуклеофильной NH_2 -группы, может быть успешно применена для построения хиназолиновой системы путем внутримолекулярной циклоконденсации. Реакция протекает в течение 2 ч при 160 °С. Выход составляет 60-80%.



Исходные *о*-бензиламинанилин ($\text{R}^2=\text{H}$) и его метильное производное ($\text{R}^2=\text{Me}$) были получены превращением *о*-нитрокарбонильных соединений в соответствующие оксимы с последующим их восстановлением либо боргидридом натрия в присутствии TiCl_4 в глицерине (i), либо цинковой пылью в разбавленной соляной кислоте (ii).



Строение новых 3,4-дигидрохиназолинов подтверждено данными ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрологии с высоким разрешением, а также ИК-спектроскопии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ гранты 20-33-90027 аспиранты и 19-03-00308, а также Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020- 0031).

СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МИКРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ОСНОВЕ АМФИФИЛЬНЫХ ХЛОРИНОВЫХ КОНЬЮГАТОВ

**Д.Р. Каримов¹, Д.Б. Березин¹, Н.В. Кукушкина¹, А.В. Кустов^{1,2},
Т.К. Рочева³, Д.В. Белых³**

¹НИИ макрогетероциклов, Ивановский государственный химико-технологический университет, 153000, Российская Федерация, Иваново, Шереметевский пр-т, 7.

²Объединенный физико-химический центр растворов, Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН, 153045, Российская Федерация, Иваново, ул. Академическая, 1.

³Институт химии ФИЦ Коми научного центра Уральского отделения РАН, 167000, Российская Федерация, Республика Коми, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-515

E-mail: berezin@isuct.ru

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является перспективным малоинвазивным методом лечения онкологических заболеваний, а также эффективным способом борьбы с патогенными микроорганизмами, к которому не вырабатывается резистентности [1, 2]. ФДТ предполагает использование окрашенных веществ – фотосенсибилизаторов (ФС), способных избирательно накапливаться в клетках опухолей или микроорганизмов и при облучении светом определённой длины волны приводить к их гибели, не затрагивая здоровые клетки. К потенциальным ФС выдвигается ряд требований: амфифильность, эффективная генерация активных форм кислорода при облучении в красной или ближней ИК-области спектра, высокая избирательность накопления в атипичных клетках, низкая токсичность и фототоксичность в отношении здоровых тканей и т.д. Перспективными и доступными соединениями для целей ФДТ являются производные хлорина e_6 , продукты химической модификации хлорофилла a . При создании новых ФС приветствуется их многоцелевое использование, например, сочетание диагностического и различных терапевтических (как за счет их фото-, так и темновой цитотоксичности) подходов. Желаемый тераностический эффект может быть достигнут при химическом связывании хлоринового ФС с фрагментами препаратов антимикробного или противоопухолевого действия («Диоксидин», «Мирамистин» и др.) [2, 3]. Активный целевой транспорт ФС в малигнизированные клетки может реализовываться за счет конъюгирования хлорина e_6 с некоторыми природными аминокислотами и сахарами [1], а растворимость в воде и биологических жидкостях – при введении в молекулу ФС гидрофильных групп [4]. Предложенные синтетические подходы рассматриваются в настоящем докладе.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-13-00398.

Литература

- [1] А.В. Кустов, Д.Б. Березин и др., Противоопухолевая и антимикробная фотодинамическая терапия: механизмы, мишени, клинико-лабораторные исследования. Москва: Ларго, 2020. 108 с.
- [2] O.I. Koifman, T.A. Ageeva, I.P. Beletskaya, et al., *Macroheterocycles*, 2020. 13(4), 311-467.
- [3] A.V. Kustov, T.V. Kustova, D.V. Belykh, I.S. Khudyaeva and D.B. Berezin, *Dyes Pigments*, 2020, 173, 107948.
- [4] C. Giancola, M. Caterino, F. D'Aria, A.V. Kustov et al. *Intern. J. Biol. Macromol.*, 2020, 145, 244-251.

ПИРИДАЗИН-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ХЛОРОФИЛЛА *a*, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**П.П. Евтушкова, Е.А. Медникова, Н.В. Суворов, А.Ф. Миронов,
М.А. Грин**

Институт Тонких Химических Технологий им. М.В. Ломоносова, Федеральное
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«МИРЭА - Российский Технологический Университет»,
119573, Проспект Вернадского 86, Москва, Россия;

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-516

E-mail: polinaevtushkova@gmail.com

Стремительный рост бактерий, устойчивых к антибиотикам, приводит к поиску альтернативных способов лечения бактериальных заболеваний. Анти-микробная ФДТ является новым способом лечения микробных заражений. Данный метод имеет ряд преимуществ: возможность локализованного воздействия на участок заражения, высокая активность против как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, не развивается резистентность к ФДТ после многократного лечения.

Данная работа посвящена синтезу положительно заряженных пиридазин-замещенных производных хлорофилла с использованием реакции тетразин-алкенового присоединения, а также изучению их фотофизических свойств и биологической активности. В ходе данной работы был получен ряд конъюгатов на основе хлорина e_6 , изохлорина e_4 и хлорина p_6 с 3-фенил-1,2,4,5-тетразином, которые затем были превращены в катионные производные с использованием метилйодида. Полученные соединения обладают поглощением в диапазоне 670-710 нм. На основе всех полученных ФС была разработана как водорастворимая лекарственная форма для инъекционного введения, так и гель для местного применения.

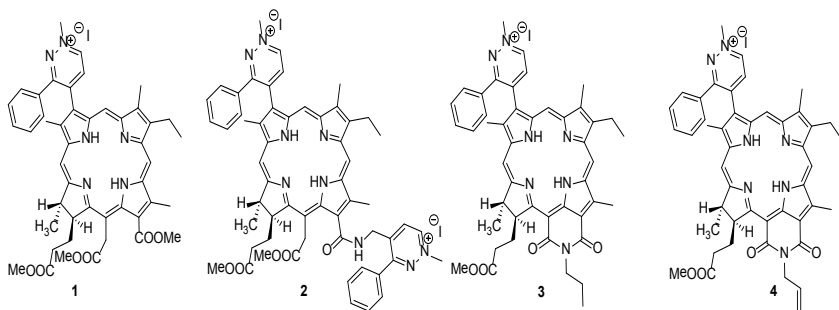


Рис. 1. Катионные ФС на основе производных хлорофилла *a*.

ПОЛУЧЕНИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ДИАЛЬДЕГИДДЕКСТРАНА

**Ю.И. Пристромова, Т.Л. Юркштович, Н.В. Голуб, Р.И. Костерова,
С.О. Соломевич**

Научно-исследовательский институт физико-химических проблем
белорусского государственного университета,
220030, Республика Беларусь, Минск, ул. Ленинградская, 14.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-517

E-mail: prystromyi@gmail.com

Диальдегиддекстран (ДАД) широко применяется в медицине и фармацевтической промышленности для разработки новых пролонгированных форм лекарственных веществ благодаря низкой токсичности, биосовместимости, а также способности ковалентно связывать и контролированно высвобождать различные биологически активные вещества, содержащие первичные аминогруппы. Цель данной работы – получение образцов ДАД с разным содержанием альдегидных групп, изучение влияния условий синтеза на содержание альдегидных групп и физико-химические свойства ДАД.

В качестве исходного материала использовали декстран с молекулярной массой 60 кДа. Гомофазное окисление полисахарида проводили в водном растворе иодата натрия разной концентрации.

Изучено влияние мольного соотношения NaIO_4 : D-глюкопиранозное звено (ГПЗ) в интервале 0,06–1,5, времени (5–1440 мин), температуры реакции (0–30°C), а также pH реакционной среды (2,6–6,9) на состав, скорость растворения и гидролитическую устойчивость окисленных образцов декстрана в условиях *in vitro*. Получены образцы ДАД, степень окисления которых, рассчитанная как число окисленных звеньев на 100 ГПЗ, находится в интервале значений 15–41. Показано, что наряду с накоплением альдегидных групп в составе декстрана протекает побочный процесс деструкции полисахаридов.

Установлено, что по мере роста содержания альдегидных групп в составе декстрана скорость растворения образцов ДАД уменьшается. Проведен термogravиметрический анализ исходного декстрана и образцов ДАД с различной степенью окисления и установлено что, по мере увеличения содержания альдегидных групп в ДАД термическая стабильность образцов уменьшается.

Проведена оценка гидролитической деструкции *in vitro* образцов исходного и окисленного декстрана в буферных растворах с pH 2,0, 3,5 и 7,4. Установлено, что наиболее гидролитически устойчивы образцы ДАД в буферном растворе с pH 3,5. Наиболее высокая скорость химического гидролиза наблюдается в фосфатном буферном растворе с pH 7,4. При pH буферного раствора 2,0 скорость реакции, ее глубина зависит от содержания альдегидных групп в образцах ДАД и увеличиваются по мере их роста.

МЕТАЛЛИНКЛЮЗИРОВАННЫЕ ПОЛИМЕРЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА

Г.Д. Непочатый^{1,2}, Е.А. Попова^{1,2}, А.А. Артамонов¹, А.В. Еремин¹

¹ИВС РАН, 199004, Россия, Санкт-Петербург, В. О. Большой пр., 31.

²Факультет Химической и Биотехнологии, кафедра органической химии, СПбГИ (ТУ), 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, 26.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-518

E-mail: nepochatyy99@yandex.ru

Поливинилпирролидон (ПВП) является одним из ряда полимеров, наиболее часто применяемых в современной медицине и фармакологии. Практически нулевая токсичность, высокая способность к комплексообразованию – качества, благодаря которым ПВП нашел широкое применение в препаратах детоксикации организма или, например, носитель действующего вещества для пролонгирования действия лекарственных препаратов.

Одно из перспективных направлений использования комплексов поливинилпирролидона, его сополимерных систем, а также модифицированных полимерных систем с координированными ионами металлов d- и f-подгрупп является их применение в составе люминисцентных препаратов для окрашивания живых тканей, исследования физиологических процессов в клетке, в том числе и в режиме реального времени.

Нами предложена методология получения систем на основе ПВП и/или его сополимеров, модифицированных привитыми ароматическими и гетероароматическими фрагментами, и являющихся координационными сайтами для образования комплексов с металлами – медью(II), платиной(II/IV), европием(III), тербием и др. Данные системы, проявляя люминисцентную активность и являясь сложными системами «полимер-лиганд-металл» (polymer-ligand-metall systems (PLM-systems)), позволяют легко внести в живую ткань привитый к биосовместимому полимеру люминисцентный комплекс.

Одним из ключевых этапов предложенной методологии является реакция конденсации пирролидинового фрагмента с карбонильными ароматическими и гетероароматическими соединениями и их аналогами, которая позволяет привить к полимеру фрагменты, являющиеся подходящими лигандами для инклюзивирования металла в модифицированную полимерную цепь и создания таким образом люминисцирующих материалов.

СИНТЕЗ 16,17-ЗАМЕЩЕННЫХ ДИГИДРОКСИЭСТРАТРИЕНОВ – НОВЫХ СТЕРОИДНЫХ АНТИЭСТРОГЕНОВ

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

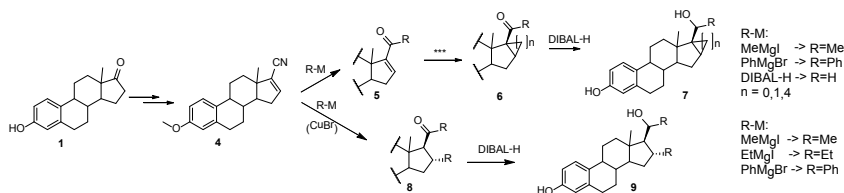
Лаборатория химии стероидных соединений, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991, Россия, Москва, Ленинский проспект, д.47.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-519

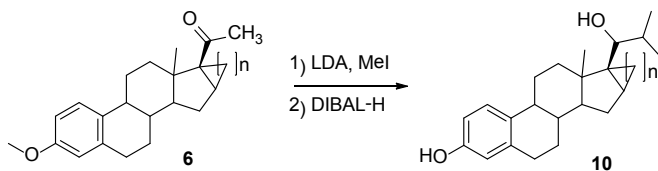
E-mail: maria-tserfas@mail.ru

Ранее нами 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 модификации боковой цепи в 16- и 17-положениях стероида.

Показано, что получаемый из эстрона **1** сопряженный нитрил **4** является универсальным исходным для синтеза стероидов как с pregнановым ядром, так и для получения 17-бензоил- и 17-формилэстратетраенов **5** [2]. Из этих соединений в несколько стадий были получены целевые 16,17-циклогексано- и циклопропаностероиды, а также стероиды, не содержащие дополнительных заместителей в кольце D (соединения **7**). Высокая активность сопряженной 16,17-связи стероидного нитрила **4** позволила также в одну стадию получить ряд 16 α -замещенных 20-оксастероидов **8**, восстановление-деметилирование которых привело к целевым дигидроксистероидам **9**.



Для получения стероидов со стерически затрудненными заместителями (изопропил-) в 17-боковой цепи (соединения **10**) использовалось ацетильных стероидов **6**.



Среди полученных стероидов выявлены соединения, обладающие антипролиферативной и антиэстрогенной активностью в микромолярных и субмикромолярных концентрациях.

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., Заварзин И.В. Изв. РАН, сер. хим., 2019, 12, 2350–2354.

ПЕРЕЭТЕРИФИКАЦИЯ СЛОЖНОЭФИРНОЙ ГРУППЫ ФЕОФИТИНА *a* ДИОЛАМИ

Н.В. Гилева¹, Т.А. Тюрнина¹, Л.А. Тулаева¹, Д.В. Белых²

¹Институт естественных наук, ФГБОУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина»,
167001, Россия, Сыктывкар, Октябрьский проспект, д. 55.

²Институт химии, ФИЦ Коми НЦ УрО РАН
167001, Россия, Сыктывкар, Первомайская, 48.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-520

E-mail: tulaeva65@mail.ru

Для применения производных хлорофилла в качестве фотосенсибилизаторов, необходимо, чтобы они обладали определёнными структурными и физико-химическими свойствами. Изменения в макроцикле такие, например, как число и расположение гидрофильных и гидрофобных групп, влияют на расположение и активность молекулы фотосенсибилизатора в клетке. Введение любого фрагмента олигоэтиленгликоля в порфириновом макроцикле значительно увеличивает гидрофильность форбиновых и хлориновых производных [1].

Таким образом, в настоящей работе с целью повышения гидрофильности производных феофитина *a*, изучено взаимодействие феофитина *a* с диолами при кипячении реакционной смеси в толуоле в присутствии диметиламинопиридина (DMAP) (Схема 1) [2-3].

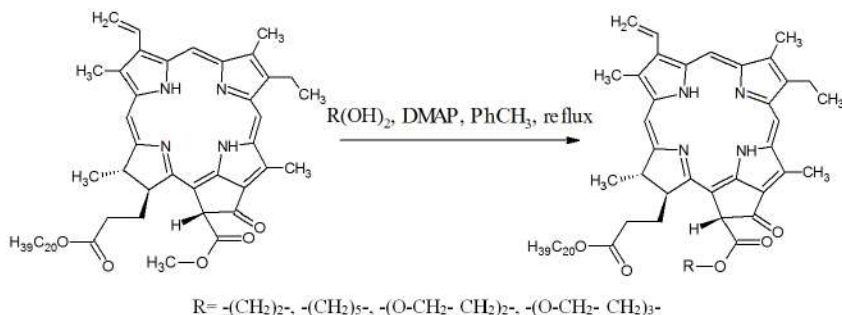


Схема 1. Переэтерификация сложноэфирной группы феофитина *a* диолами.

Показано, что в данных условиях происходит переэтерификация сложноэфирной группы феофитина *a* по положению 13(2). Структура полученных соединений подтверждена данными ЯМР ¹H – спектроскопии и масс-спектрометрии.

Литература

- [1] Novel pH-Independent Amphiphilic Chlorophyll *a* Derivatives with Oligoethylene Glycol Substituents as a Hydrophilic Part: Synthesis and Hydrophilicity Estimation// D.V. Belykh, O.M. Startseva and S.A. Patov / *Macrocyclics* 2014 7(4) 401-413.
- [2] Shinoda S., Osuka A. *Tetrahedron Letters*, 1996, 37(28), 4945-4948.
- [3] Balashova I.O., Pushkarev V.E., Shestov V.I., Tomilova L.G., Koifman O.I., Ponomarev G.V. *Macrocyclics*. 2015. 8(3). P. 233-238.

РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ СИНТЕЗА ПОРФИРИНОВ С ВНЕШНИМИ ХЕЛАТИРУЮЩИМИ ЛИГАНДАМИ ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ф.Ю. Вяльба, А.В. Иванцова, К.А. Жданова, Н.А. Брагина

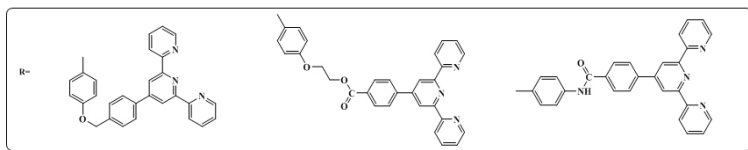
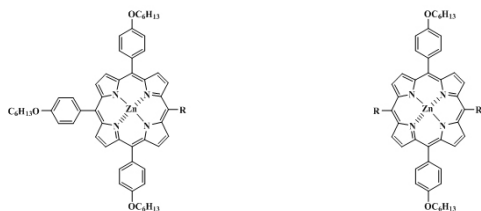
МИРЭА-Российский технологический университет,
119571, РФ, Москва, пр-т Вернадского, 86.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-521

E-mail: fed-vyalba@yandex.ru

Объединение возможности применения фотодинамической терапии (ФДТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в одном тераностическом препарате ещё не нашло клинического применения, но уже привлекает интерес исследователей и имеет большие перспективы в развитии обоих методов [1-2]. На сегодняшний день существует уже несколько подходов для применения порфиринов в качестве контрастных агентов: использование безметалльных порфиринов для CEST MPT (Chemical Exchange Saturation Transfer), использование комплексов порфиринов с парамагнитными металлами и использование конъюгатов порфиринов с лигандами парамагнитных металлов.

В качестве фотосенсибилизаторов, с потенциальным использованием их в качестве тераностических агентов, был получен ряд производных тетрафенилпорфиринов типа A_3B и *транс*- A_2B_2 , и их металлокомплексы с внешними хелатирующими лигандами на основе 4'-фенил -2,2':6;2-терпиридина для координации металлов большого радиуса (например, GdIII). Полученные соединения были охарактеризованы данными мультаядерной ЯМР- и УФ-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии. В настоящее время проводятся исследования фотофизических, фотохимических и магнитных свойств целевых соединений.



Литература

- [1] Meie He, Yanan Chen, Cheng Tao, Qingqing Tian, Lu An, Jiaomin Lin, Qiwei Tian, Hong Yang, and Shiping Yang, ACS applied materials & interfaces. 2019, 11(45), 41946-41956.
- [2] James T. Brewster II, Gregory D. Thiabaud, Peter Harvey, Hadiqa Zafar, James F. Reuther, Simone Dell'Acqua, Rachel M. Johnson et al. Chem. 2020, 6(3), 703-724.

**МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

РОЛЬ ЛИНКЕРА ФАРМАКОФОРНЫХ ФРАГМЕНТОВ 3-АМИНО-ИЗОХИНОЛИНОВ, ИНГИБИТОРОВ PDE4B

Г.Б. Лапа¹, Н.И. Моисеева²

¹РНИМУ им.Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова 1.

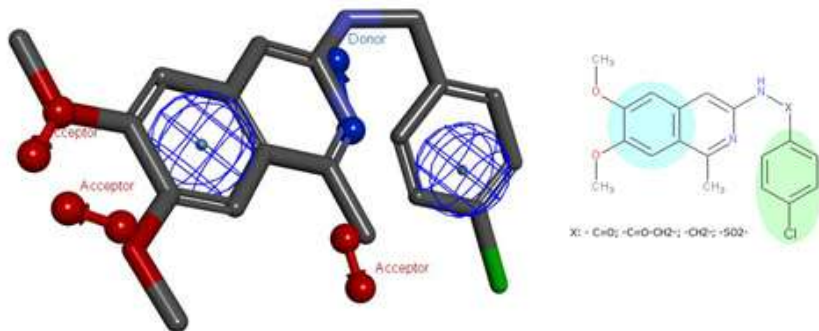
²РОНЦ им. Блохина, 115478, Москва, Каширское ш. 23.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-523

E-mail: lapa.g@yandex.ru

Фосфодиэстеразы (PDE) интегрированы в мембранные сигналы, гидролизуют циклические нуклеотиды (cAMP, cGMP) и регулируют их концентрации в разных отделах клетки.¹ Изоформы PDE4 гиперэкспрессированы в некоторых опухолях крови и ЖКТ, в KRAS сигнальных путях, нарушающих регуляцию клеточного цикла.¹ Ранее мы установили, что 3-амино-изохинолины являются селективными ингибиторами PDE4B (*h. sapiens*) и тормозят рост чувствительных человеческих опухолевых клеточных линий: HCT116, HKe3-mtKRAS, K562, T-47D с IC₅₀ в диапазоне 10–1 мМ.² Мы уже показали, что 1-метил-3-амино-6,7-диметокси-изохинолин (фрагмент А) и пара-замещенный арил (фрагмент В) являются важными частями фармакофора ингибиторов (*h. sapiens*) PDE4B.³

Фармакофор определяли с помощью LigandScout 4.0 докинга 3-N-замещенных-1-метилизохинолинов в активный центр PDE4B (1xm4.pdb) (по протоколу Vina). Дополнительно, фармакофор создавали в PharmaGist на основе выровненных структур пикламиласта, рофлумаиласта и цикломиласта. Мы обнаружили, что оба фрагмента фармакофора для человеческой PDE4B, соединенных «длинными» и/или объемными линкерами, проявляют меньшую активность, чем эти же фрагменты, соединенные коротким, одноуглеродным фрагментом. LGB-047 (X = -CH₂-) показало умеренную активность на клеточных линиях HCT116 с IC₅₀ 1.9 мМ и K562 с IC₅₀ 9.6 мМ.



Литература

1. Padda IS, Tripp J. Phosphodiesterase Inhibitors. StatPearls Publishing; 2021 Jan.
2. Lapa, G.B.; Tsunoda, T.; et al. Chem Biol Drug Des. 2016. 87: 575–582.
3. Лапа Г.Б., Моисеева Н.И. Росс. Биотерапевт. Ж, 2016, 15, № 1, с. 57.

ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ АЗОМЕТИНОВ 2-АМИНО-ТЕТРАГИДРО-БЕНЗОТИОФЕН-3-КАРБОКСАМИДА, ВЛИЯЮЩИХ НА ЦОГ-2

**А.С. Чиряпкин¹, И.П. Кодониди¹, А.В. Ивченко¹, Л.П. Смирнова¹,
М.В. Ларский²**

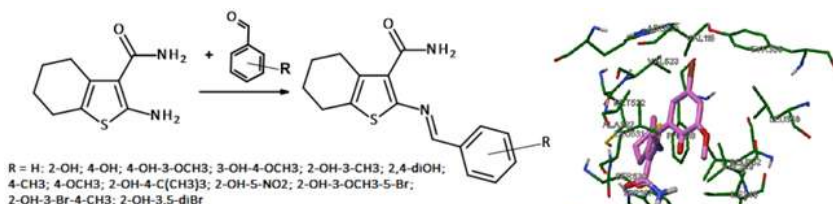
¹Кафедра органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11.

²Кафедра фармацевтической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт
– филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
357532, Россия, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-524

E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

Предварительный прогноз противовоспалительной активности осуществлялся посредством молекулярного докинга с использованием трехмерной структуры ЦОГ-2 из базы данных RCSB Protein Data Bank (rcsb.org) с идентификационным номером 2IKT [1] в программе Autodock 4.0 [2]. Изучено образование 14 комплексов моделируемых азометинов с активным сайтом ЦОГ-2. Данные докинга свидетельствуют о высоком сродстве к белковой мишени азометиновых производных 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамида в случае наличия в ароматических заместителях атомов галогенов. Далее осуществлен синтез наиболее перспективных соединений, который проводили путем взаимодействия 4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоксамида с ароматическими альдегидами в среде этанола при кипячении в течение 30–60 минут. Данные ЯМР спектроскопии подтвердили структуры полученных азометинов. На рисунке показано расположение соединения-лидера с R = 2-OH-3-OCH₃-5-Br в активном сайте ЦОГ-2 по результатам молекулярного докинга.



*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного
проекта № 20-315-90060.*

Литература

- [1] Orlando, B.J., Malkowski, M.G., J Biol Chem. 2016, 291:15069-15081.
- [2] Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S., Olson A.J. Journal of Computational Chemistry. 2009, 30(16):2785–2791.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ ГИБРИДНЫХ HDAC/VEGFR-2 ИНГИБИТОРОВ

**О.В. Тиньков¹, Г.В. Фомов², Л.Д. Григорьева³, Д.С. Хачатрян⁴,
А.В. Колотаев⁴, В.Н. Осипов⁵, В.Ю. Григорьев⁶**

¹Кафедра фармакологии и фармацевтической химии, Приднестровский Государственный
Университет им. Т.Г. Шевченко,

3300, Молдова, Приднестровье, Тирасполь, ул. Мира, 33.

²Кафедра хирургии с циклом онкологии, Приднестровский Государственный Университет
им. Т.Г. Шевченко, 3300, Молдова, Приднестровье, Тирасполь, ул. Мира, 33.

³Факультет фундаментальной физико-химической инженерии,
Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова,
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1, стр.51.

⁴Лаборатория природных соединений ККХИ, Национальный исследовательский центр
«Курчатовский институт», 123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1.

⁵Лаборатория химического синтеза, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

⁶Отдел компьютерного молекулярного дизайна,
Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Московская область, Черноголовка, Северный пр. 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-525

E-mail: oleg.tinkov.chem@mail.ru

Гистондеацетилазы (HDAC) и рецептор фактора роста сосудистого эндоте-
лия, тип 2 (VEGFR-2) являются многообещающими мишенями для создания про-
тивоопухолевых препаратов. В настоящее время наиболее перспективной стра-
тегией в борьбе с онкологическими заболеваниями является создание гибридных
лекарств, одновременно действующих на несколько физиологических мишеней.
Значительный интерес с точки зрения создания гибридных противоопухолевых
средств представляют соединения, содержащие одновременно хиназолин и ги-
дроксамовую кислоту, так как данные фрагменты по отдельности присутствуют
в уже успешно применяемых противоопухолевых лекарственных средствах. В
настоящем исследовании построены адекватные QSAR модели, используя кото-
рые, мы провели виртуальный скрининг с целью отбора из проприетарной базы
данных, представленной 394 веществами, наиболее перспективных соединений
– бифункциональных HDAC/VEGFR-2 ингибиторов. С целью экспериментальной
валидации виртуального скрининга из вышеописанной серии соединений было
отобрано 6 синтезированных ранее веществ [1] и оценена *in vitro* их способность
ингибировать HDAC6. Предложенная QSAR модель позволила правильно пред-
сказать класс активности всех протестированных соединений. Одно из предло-
женных соединений ингибирует HDAC6 ($IC_{50} = 0,99$ нМ) почти в 9 раз сильнее, чем
известный ингибитор HDAC препарат Вориностат.

Литература

[1] А.А. Вартанян, Д.А. Хоченков, Ю.А. Хоченкова, Ю.С. Мачкова, Д.С. Хачатрян, А.В. Колотаев,
А.Н. Балаев, К.А. Охманович, В.Н. Осипов. Биоорганическая химия, 2020, 46 (2), 207–219.

ДИЗАЙН И СИНТЕЗ КАРКАСНЫХ АНАЛОГОВ ВИЛДАГЛИПТИНА

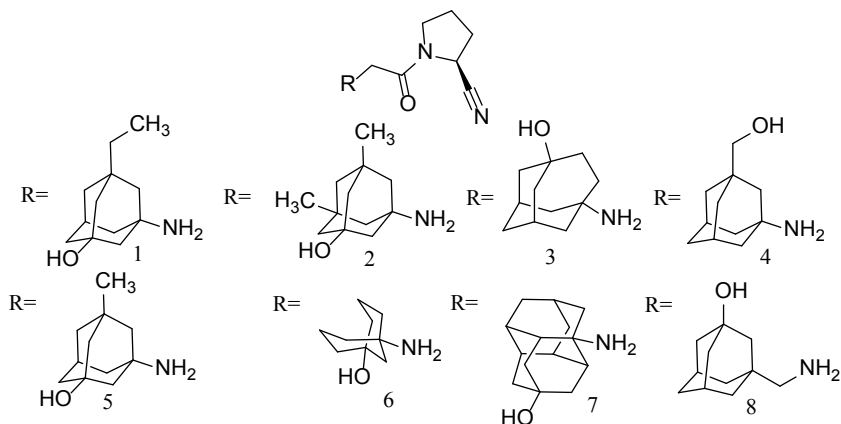
М.С. Заборская, В.А. Ширяев, Е.А. Ивлева, Ю.Н. Климочкин

ФГБОУВО, Самарский государственный технический университет,
443100, Россия, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-526

E-mail: dyuldenko.masha@yandex.ru

Одним из наиболее известных соединений, способных ингибировать дипептидилпептидазу-4, является вилдаглиптин. В рамках данной работы синтезированы аминокислоты каркасного строения на основе соединений адамантана, бицикло[3.3.1]нонана и диамантана, которые в дальнейшем могут быть использованы в качестве ключевых структурных блоков в аналогах вилдаглиптина.



Для оценки возможной ингибирующей активности предполагаемых аналогов вилдаглиптина в отношении ДПП-4 был проведён их докинг с использованием программного обеспечения AutoDock Vina. Для оценки адекватности полученных данных сравнение производилось с комплексом ДПП-4 с молекулой вилдаглиптина. Модели лигандов для молекулярного докинга были построены при помощи программного пакета Avogadro 1.2.0. Молекулярный докинг показал, что предполагаемые соединения имеют достаточно большие энергии связывания, которые близки к энергии связывания вилдаглиптина, поэтому для них вероятно проявление биологической активности. В целом, анализ показал, что для увеличения энергии связывания целесообразнее изменить заместители в адамантановом цикле, чем изменять саму структуру цикла.

ПОРФИРИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДЛЯ ФОТОИНАКТИВАЦИИ ГРАММ-ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

С.А. Сырбу¹, А.Н. Киселёв^{1,2}, М.А. Лебедев^{1,2}, Р.Ф. Чанышева^{1,3}, Е.С. Юрина¹

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

²Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, Россия, г.Иваново, пр. Шереметевский, 7.

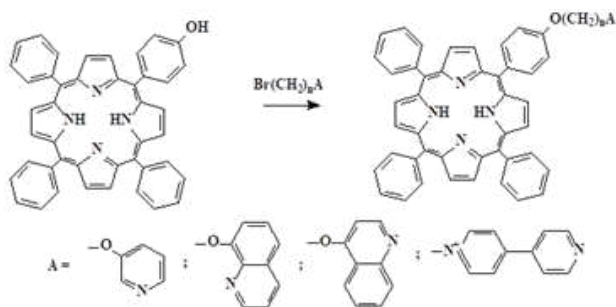
³Приволжский исследовательский медицинский университет
603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-527

E-mail: yurina_elenat77@mail.ru

Низкая селективность связывания фотосенсибилизатора с целевым субстратом и инициация окисления биомолекул по типу II (образование синглетного кислорода) существенно снижает возможности методов ФДТ и аФДТ, так как развивающаяся гипоксия опухоли или воспалительного процесса приводит к снижению количества кислорода и, соответственно, снижению эффективности первичных фотохимических реакций. В связи с этим актуальной проблемой является конструирование и направленный синтез тетрапирольных макроциклических соединений для использования их при фотоинактивации патогенов в кислород-независимом режиме.

Скрининг широкого ряда порфиринов, содержащих различные по природе заместители, позволил предложить перспективные для кислороднезависимой инактивации грамм-отрицательных бактерий (см. рисунок).



В рамках работы над проектом РНФ №21-73-20140 проводятся комплексные исследования, направленные как на разработку и оптимизацию методик синтеза целевых порфириновых соединений, так и их исследования *invitro* и *invivo*. В докладе представлены сведения о влиянии несимметричных пиридил-содержащих порфиринов на свойства липидной оболочки грамм-отрицательных бактерий в темновой фазе и при фотооблучении, а также на жизнеспособность патогена при фотовоздействии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (№21-73-20140).

**МЕДИЦИНСКАЯ БИОНЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

РОЛЬ ХЛОРИД-ИОНОВ ПРИ ОБРАЗОВАНИИ «2+1» ТРИКАРБОНИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ТЕХНЕЦИЯ-99М

М.Ю. Тюпина, А.Е. Мирославов, Г.В. Сидоренко

АО «Радиовый институт им. В. Г. Хлопина»,
194021, Россия, Санкт-Петербург, 2-й Муринский пр. 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-529

E-mail: mtupina@mail.ru

С момента открытия $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]$ в качестве универсального прекурсора для биоконъюгации, трикарбонильное ядро технеция нашло широкое применение в исследованиях, направленных на разработку новых фармацевтических препаратов [1,2]. Несмотря на то, что большинство исследований проводится с использованием тридентатных лигандов, система лигандов «2+1» (бидентатный и монодентатный) также привлекает внимание исследователей.

Среди монодентатных лигандов для реализации «2+1» подхода (биомолекула связывается через монодентатный лиганд), лучшим выбором являются изонитрилы из-за благоприятного сочетания σ -донор и π -акцепторных свойств (обеспечивающих высокую стабильность комплексов), низкой стерической потребности, хорошей кинетике комплексообразования и универсальности связывания с биомолекулами.

В качестве лигандов бидентатного типа мы изучали 2,2'-бипиридил и 1,10-фенантролин. Ранее в этой области практически не было попыток объединить лиганды дииминового и изонитрильного типов в комплексов типа «2+1» с ядром $[\text{Tc}(\text{CO})_3]$.

Ключевым вопросом этого исследования является оценка степени, с которой хлорид-ионы, неизбежно присутствующие в системе реакции при подготовки $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]$ и в физиологическом растворе, вмешиваются в образование комплексов «2+1» с ядром $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3]$ и дииминовым лигандом. «2+1» трикарбонильные комплексы технеция (I) и рения (I) с дииминовыми N,N-бидентатными лиганды и этил изоцианоацетатом были синтезированы и охарактеризованы рентгеноструктурным анализом, ИК, УФ-Вид, люминесценцией, ЯМР спектроскопией, а также ВЭЖХ.

Таким образом, нами изучено конкурирующее влияние хлорид-иона при синтезе «2+1» трикарбонильных комплексов технеция и рения и установлено его существенное влияние для комплексов на основе технеция-99m,99.

Литература

- [1] R. Alberto, R. Schibli, A. Egli, A.P. Schubiger, J. Am. Chem. Soc. 1998, V.120, P.7987-7988
- [2] R. Alberto, K. Ortner, N.Wheatley, R.Schibli, A.P. Schubiger, J. Am. Chem. Soc. 2001, V.13, P. 3135-3136

ИНГИБИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫХ 2Н-ХРОМЕН-2-ОНА

**В.П. Осипова¹, М.А. Половинкина¹, А.Д. Осипова², Н.Т. Берберова²,
О.В. Федотова³**

¹Федеральный исследовательский центр ЮНЦ РАН,
344006, Россия, г. Ростов-на-Дону, просп. Чехова, д.41.

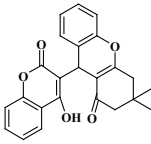
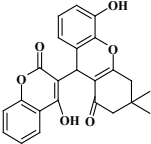
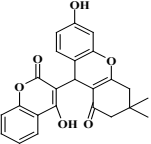
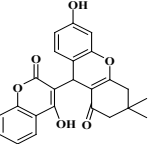
²Астраханский государственный технический университет,
414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева д.16.

³Саратовский национальный исследовательский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского, 414012, Россия, г. Саратов, ул. Астраханская, д.83.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-530

E-mail: osipova_vp@mail.ru

В работе *in vitro* исследованы анти-/проокислительные свойства новых гидроксипроизводных 2Н-хромен-2-она (**1-4**). Активность определена на модельной системе длительно протекающего процесса пероксидного окисления липидов (ПОЛ) гомогената печени тилляпии для выявления возможной инверсии свойств.

					
		1	2	3	4
ЭАД, %	1 ч	31.3 ± 0.03	33.7 ± 0.02	30.8 ± 0.05	29.3 ± 0.02
	24 ч	22.6 ± 0.02	31.4 ± 0.03	26.5 ± 0.03	28.6 ± 0.03
	48 ч	53.3 ± 0.05	38.2 ± 0.04	27.5 ± 0.02	27.5 ± 0.03

Эффективность антиоксидантного действия (ЭАД) соединений **1-4** рассчитана относительно контрольного варианта по соотношению уровней накопления вторичных карбонильных продуктов окисления, дающих окрашенные комплексы с тиобарбитуровой кислотой. В контрольном опыте со временем закономерно увеличивается количество продуктов пероксидации липидов. В начальный период окисления (1 час) соединения **1-4** проявляют схожее ингибирующее действие, ЭАД составляет 29.3÷33.7%. Через 24 часа инкубирования ЭАД исследуемых соединений незначительно снижается, но инверсии свойств не происходит. Важно отметить, что на отдалённых этапах ПОЛ (48 часов) наблюдается увеличение ЭАД для всех соединений, особенно для гидроксипроизводного 2Н-хромен-2-она **1**, эффективность которого возрастает до 53.3%.

Таким образом, на модельной системе длительно протекающего процесса ПОЛ печени тилляпии установлена пролонгированная антиоксидантная активность новых производных 2Н-хромен-2-она, предположительно, обусловленная синергизмом действия хроменового фрагмента и гидроксильной группы.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-03-00446.

НОВЫЕ РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ БАКТЕРИЦИДНЫЕ ПЛЕНКИ НА ОСНОВЕ КАРБОКСИМЕТИЛХИТИНА И НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА

Л.Н. Широкова, В.А. Александрова

Лаборатория «Химии полиэлектролитов и медико-биологических полимеров» (№ 25),
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного
Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева Российской академии наук
(ИНХС РАН), 119991, ГСП-1, Россия, Москва, Ленинский проспект, 29.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-531

E-mail: shirokova@ips.ac.ru

Водорастворимое производное хитина 6-О-карбоксиметилхитин (КМХ) является нетоксичным, биосовместимым, биodeградируемым и пленкообразующим полимером, что служит основанием для выбора этого полисахарида в качестве матрицы для синтеза наночастиц серебра.

В настоящей работе были изучены три степени заполнения макромолекул КМХ в солевой форме (КМХ-Na) на размер и форму наночастиц серебра, образующихся при радиационно-химическом восстановлении ионов Ag^+ (поглощенная доза 10 кГр). Показано, что исходная концентрация ионов Ag^+ оказывает существенное влияние на процесс формирования наночастиц серебра. Учитывая это, в работе были исследованы три степени заполнения макромолекул КМХ-Na – 0.2, 0.4 и 0.6 от максимально возможного, согласно кривой сорбции [1]. Электронные спектры наносистем, полученных с использованием в качестве исходной матрицы КМХ-Na, подтверждают, что радиационно-химическое восстановление ионов Ag^+ в наночастицы серебра происходит эффективно, при этом достигается оптическая плотность 2.3–2.4 (при λ_{max} 420 нм) для КМХ-Na.

Анализ данных ПЭМ этих систем позволяет заключить, что для матрицы КМХ-Na (рН 8.5) при степенях заполнения 0.2 и 0.4 образуются наночастицы серебра размером 1–5 нм сферической формы. Из полученного коллоидного раствора наночастиц серебра формовали пленочные нанокомпозиты по сухому способу на подложке из оргстекла. В экспериментах *in vitro* установлено, что как коллоидные растворы наночастиц серебра, так и пленочные наноматериалы проявляли бактерицидную активность по отношению к штаммам и грамположительных *S. aureus*, и грамотрицательных *Salm. typhi* бактерий [2].

Литература

- [1] Aleksandrova V.A., Shirokova L.N. Polymer Science B. 2018. V. 60. № 6. P. 727.
- [2] В.А. Александрова, Л.Н. Широкова Коллоидный раствор наночастиц серебра, металл-полимерный нанокомпозитный пленочный материал, способы их получения, бактерицидный состав на основе коллоидного раствора и бактерицидная пленка из металл-полимерного материала / Патент России № 2474471. 2013. Бюл. № 4.

СИНТЕЗ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ МЕЗО-АРИЛПОРФИРИНОВ, S-ТРИАЗИНА И КАРБОРАНОВ

В.М. Алпатова, Е.Г. Рыс, Е.Г. Кононова и В.А. Ольшевская

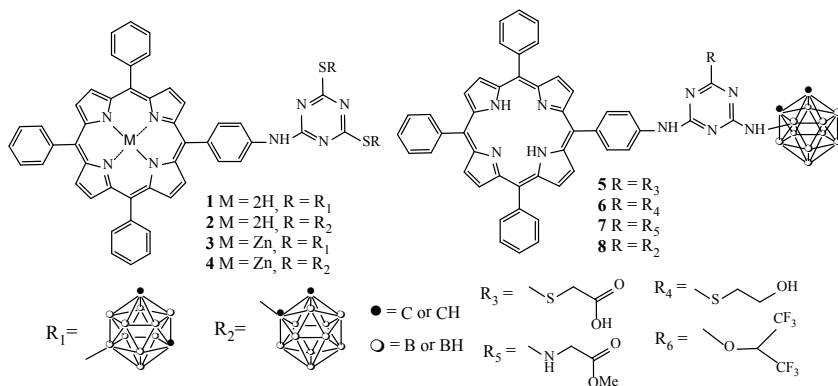
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
11999, Россия, Москва, улица Вавилова, 28.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-532

E-mail: vika.alpatova@gmail.com

Порфирины, благодаря своим уникальным фотофизическим и фотохимическим свойствам, широко используются в качестве систем для создания устройств молекулярной электроники и фотоники, а также в качестве фото/радиосенсибилизаторов для фотодинамической терапии (ФДТ) и боронейтронозахватной терапии (БНЗТ) рака.

Был разработан одностадийный метод синтеза карборанилпорфиринов **1** и **2**, содержащих 1,3,5-триазиновый гетероцикл в качестве жесткой спейсерной группы, путем последовательного нуклеофильного замещения атомов хлора в 2,4,6-трихлортриазине *insitu* 5-(*p*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирином и 9-меркапто-*m*- или 1-меркапто-*o*-карборанами. Обработка карборанилпорфиринов **1**, **2** ацетатом цинка приводила к образованию соответствующих цинковых комплексов **3,4**. Реакция нуклеофильного замещения атомов хлора в трихлортриазине 3-амино-*o*-карбораном и 5-(*p*-аминофенил)-10,15,20-трифенилпорфирином приводила к образованию порфиринкарборанового конъюгата, в котором оставшийся электрофильный центр был замещен тиогликолевой кислотой, метиловым эфиром гидрохлорида глицина, меркаптоэтанолам, а также гексафтор-2-пропанолом (порфирины(**5-8**)).



Синтезированные карборанилпорфирины **1-8** представляют интерес для использования в ФДТ и БНЗТ.

CYTOTOXIC ACTIVITY OF PLATINUM COMPLEXES CONTAINING THE ANTIOXIDANT MOIETY

D. Shpakovsky, T. Antonenko, R. Smirnov, Yu. Gracheva and E. Milaeva

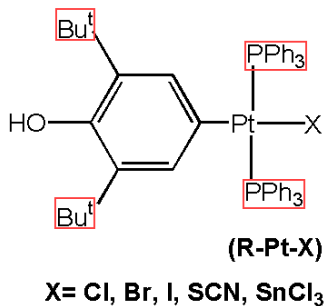
Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
119991, Russia, Moscow, Leninskie gory, 1-3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-533

E-mail: dmshpak@mail.ru

Platinum compounds (e.g. cisplatin, carboplatin, oxaliplatin) are widely used in cancer treatment although they severe side effects due to high toxicity and they slowly eliminated from the organism. One of the ways that helps to reduce the negative effects of anticancer drugs on healthy cells is the introduction of protective antioxidant fragments into the molecules [1-3]. It is known that 2,6-dialkylphenols are biomimetics of natural vitamins E and are widely used as antioxidants.

A series of σ -aryl complexes of platinum containing fragment of 2,6-di-*tert*-butylphenol was synthesized. The antioxidant activity of the compounds has been studied. It was established by the CUPRAC test that **R-Pt-Cl** possesses the highest ability to one-electron reduction ($TEAC=1,84 \pm 0,05$) compared to **R-CH₃**, **R-Pt-Br** and the standard *trolox*. Using the DPPH test, it was found that **R-Pt-SnCl₃** ($EC_{50}=69 \pm 4 \mu M$) was more active than the starting **R-Pt-Cl** complex ($EC_{50}=84 \pm 5 \mu M$).



The cytotoxicity of the compounds **R-Pt-Cl**, **R-Pt-Br** and **R-Pt-SCN** was evaluated in the MTT test on human colon cancer (HCT-116), human lung cancer (A-549), human breast adenocarcinoma (MCF-7). It was found that, in contrast to cisplatin, the obtained compounds have lower IC_{50} values due to the *trans*-structure and the influence of the nature of X substituent was discovered. The results open up the possibility of further investigation of *trans*-platinum compounds as potential anticancer drugs with a mild effect on the patient's body.

The financial support of RFBR (grant № 20-03-00471, 19-53-26002) and RSF (19-13-0084) is gratefully acknowledged.

References

- [1] Shpakovsky D.B., Shtil A.A., Kharitonashvili E.V., et.al., Metallomics, 2018, 10, 406-413.
- [2] T. Antonenko, D. Shpakovsky, M. Vorobyov, et.al., Applied Organometallic Chemistry, 2018, 32, e4381.
- [3] E. Milaeva, Current Topics in Medicinal Chemistry, 2011, 11, 2703-2713.

СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ ЗОЛОТЫХ НАНОКЛАСТЕРОВ И ИХ КОМПЛЕКСОВ С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ АНТИБИОТИКОМ ДОКСОРУБИЦИНОМ

А.В. Абдуллина, Н.С. Мелик-Нубаров

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

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-534

E-mail: vasilia.abdullina@chemistry.msu.ru

Доксорубицин – антибиотик, проявляющий высокую противоопухолевую активность [1]. Препарат является кардиотоксичным, поэтому актуальна задача минимизации вреда от него, что достигается путем фиксации доксорубицина на носителе, нанокластерах золота (ЗНК), стабилизируемых природным трипептидом глутатионом. Изучение возможности образования комплексов доксорубицин-ЗНК является целью данной работы.

Глутатионовые ЗНК отличаются высокой биосовместимостью и проявляют флуоресцентные свойства [2, 3]. Используемый в качестве стабилизатора глутатион обеспечивает избыток отрицательного заряда на ЗНК и делает возможным взаимодействие ЗНК и гидрофобной катионной частицы доксорубицина.

В работе были изучены оптические свойства глутатионовых ЗНК в водной бессолевой среде, выявлено отсутствие четкой полосы поглощения (возбуждение на широкой полосе УФ-области спектра), чему соответствует флуоресценция глутатионовых ЗНК на $\lambda \sim 400$ нм. Выявлено, что при добавлении нанокластеров к доксорубицину происходит тушение его флуоресценции. Можно полагать, что этот эффект вызван концентрационным самотушением флуоресценции доксорубицина, и может являться мерой связывания антибиотика с ЗНК. Эффективная константа диссоциации образующегося комплекса в бессолевой среде, составила 20 мкМ, а в присутствии физиологической ионной силы увеличилась почти на порядок. Цитотоксичность исследовали на клетках аденокарциномы молочной железы человека MCF-7/ADR, резистентной к антибиотикам. Для оценки токсичности использовали МТТ-тест. Оказалось, что нанокластеры были нетоксичны для этих клеток, а цитотоксичность доксорубицина и его комплекса с ЗНК практически не отличалась.

Литература

- [1] Moro S., Beretta L.G., Ben D.D., Nitiss J., Palumbo M., Capranico G. Interaction Model for Anthracycline Activity against DNA Topoisomerase II. *Biochemistry*. 2004, 43, 7503-7513.
- [2] S. Palmal, N.R. Jana. Gold nanoclusters with enhanced tunable fluorescence as bioimaging probes. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, 2013, 6, 102–110.
- [3] Y. Negishi, K. Nobusada, T. Tsukuda. Glutathione-Protected Gold Clusters Revisited: Bridging the Gap between Gold(I)-Thiolate Complexes and Thiolate-Protected Gold Nanocrystals. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5261-5270.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ Sn С ФРАГМЕНТОМ НЕСТЕРОИДНОГО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА

Ю.А. Грачева, Т.А. Антоненко, М.А. Воробьев, Д.Б. Шпаковский

Химический Факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова,
119991, Россия, Москва, Ленские горы 1-3.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-535

E-mail: Jullina74@mail.ru

Диклофенак является одним из распространенных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и обладает анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим свойствами, его основной мишенью является циклооксигеназа (ЦОГ), препарат вызывает выраженную активацию аргиназы в клетках опухолевой стромы, которая коррелирует с существенным ингибированием роста опухоли. Оловоорганические соединения также демонстрируют широкий спектр биологической активности, в том числе обладают цитотоксическими свойствами [1-3] и индуцируют апоптоз.

Нами синтезирована серия оловоорганических соединений олова с фрагментом нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака и исследована *in vitro* их цитотоксичность на различных клеточных линиях рака человека (табл. 1).

Табл. 1

Значения IC_{50} (μM) для диклофенака **LNa**, соединений олова **1-4** (**1** – Me_3SnL ; **2** – Ph_3SnL ; **3** – Bu_2SnL_2 ; **4** – R_2SnL_2 , где $R = 3,5\text{-ди-}m\text{-}pet\text{-бутил-4-гидроксифенил}$) и цисплатина в отношении клеточных линий HCT-116, MCF-7 и A-549.

Соединение	IC ₅₀ , μM		
	HCT-116	MCF-7	A-549
LNa	n/a	>200	>200
1	12 \pm 9	6.7 \pm 2	10.9 \pm 1.5
2	0.17\pm0.01	0.23\pm0.02	0.21\pm0.02
3	0.6 \pm 0.3	2.6 \pm 0.4	4.5 \pm 0.7
4	30.8 \pm 2	52.7 \pm 6	40.2 \pm 17
цисплатин	9.0 \pm 0.7	11 \pm 1	16.7 \pm 3

n/a – соединение неактивно.

Установлено, что цитотоксичность зависит в первую очередь от природы заместителей при атоме Sn и увеличивается в ряду $Me < Bu < Ph$, а также от природы лиганда, что открывает перспективы дальнейшего исследования соединений **1-4** в качестве потенциальных цитостатиков.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№20-03-00471, №20-53-7808).

Литература

- [1] E. Milaeva, D. Shpakovsky, Yu. Gracheva, T. Antonenko et. al, Pure Appl. Chem. 2020, 92, 1201-1216.
- [2] T. Antonenko, D. Shpakovsky, D. Berseneva, Yu. Gracheva, et. al, J. Organomet. Chem. 2020, 909, 121089.
- [3] T. Antonenko, D. Shpakovsky, M. Vorobyov, Yu. Gracheva et al, Appl. Organomet. Chem. 2018, 32, e4381.

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ОЗОНА ПО ОТНОШЕНИЮ К НУКЛЕИНОВЫМ ОСНОВАНИЯМ В ВОДНЫХ РАСТВОРАХ

А.А. Максютова, Ю.С. Зимин

Химический факультет, Башкирский государственный университет,
450076, Россия, Уфа, Заки Валиди, 32.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-536

E-mail: ajm-ajms@mail.ru

В последние десятилетия значительно выросло применение озона в общей терапии болезней и косметологии. В то же время, использование озона способно приводить к окислению компонентов РНК, ДНК и, конечно же, нуклеиновых оснований (НО). В связи с этим актуальность приобретают исследования, которые направлены на изучение реакционной способности O_3 по отношению к НО. Недавно [1, 2] получены первые результаты по кинетике озонированного окисления производных урацила. В настоящей работе изучена реакционная способность озона по отношению к четырем нуклеиновым основаниям – аденину, тимину, урацилу и цитозину – в водных растворах.

Исследования выполнены методом УФ-спектроскопии на приборе UV-2600 фирмы «Shimadzu». На первом этапе определены коэффициенты экстинкции НО, использованные в дальнейшем для расчетов их остаточных концентраций. Далее, при равенстве начальных концентраций реагентов ($[HO]_0 = [O_3]_0$), изучена кинетика окисления нуклеиновых оснований озоном в водных растворах. Установлено, что кинетические кривые расходования исходных реагентов хорошо линеаризуются в координатах уравнения реакции второго порядка. Из опытов на барботажной установке следует, что на 1 моль НО приходится 1 моль O_3 . Таким образом, исследуемые реакции подчиняются кинетическому закону второго порядка (первого – по НО и первого – по O_3). По интегральным уравнениям реакций рассчитаны константы скорости, значения которых свидетельствуют о сравнительно высокой реакционной способности озона по отношению к изученным основаниям.

В диапазоне температур 285–309 К исследована температурная зависимость констант скорости второго порядка. Обработка полученных результатов в логарифмических координатах уравнения Аррениуса позволила определить значения активационных параметров изученных реакций.

Исследование выполнено за счет гранта РНФ (проект № 19-73-20073).

Литература

- [1] A.A. Maksyutova, Yu.S. Zimin, A.R. Gimadieva, and A.G. Mustafin, Russ. J. Phys. Chem. A. 2019, 93 (9), 1672-1676.
- [2] А.А. Максютова, Е.Д. Моисеева, Ю.С. Зимин, и А.Г. Мустафин, Вест. БашГУ. 2020, 25 (2), 302-307.

THE STUDY OF THE EFFECT OF POLYMER-ADENOSINE MOLECULAR COMPLEXES ON THE THERMAL BURN MODEL

**A.A. Ermolaeva², V.V. Ponomarenko², A.V. Novoselov¹,
E.D. Semivelichenko², D.Yu. Ivkin², A.V. Eremin¹**

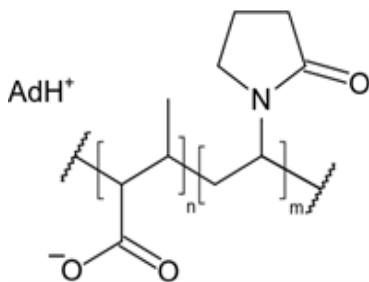
¹IMC RAS, 31 Bolshoy Ave., V. O., Saint Petersburg,
190004, Russia ²Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University,
Professor Popov st.14, Saint Petersburg, Russia, 197376.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-537

E-mails: ha9room@gmail.com,
veronika.ponomarenko@spcpu.ru

In modern pharmacology, biocompatible polymers are widely used as components of drugs, while cases when they are directly the active principle of a drug are quite rare. As a rule, the role of biocompatible polymers is limited to the field of excipients, the base of the buffer system of drug solutions, stabilization of the dosage form as part of a pharmaceutical substance or in solution.

Molecular complexes of biocompatible polymers based on weak, nonvalent polymer-substance interactions can act as prolongers of drug action, modifiers of drug administration into the body, and, in particular, allow the creation of drugs based on adenosine (Ad), an effective anti-inflammatory agent, which modulates many physiological processes acting on receptors associated with G-protein and significantly accelerates tissue healing [1]. Series of drugs were identified as part of this study of the thermal burn model. A series of preparations – molecular complexes based on a copolymer (VP-KK, VM:KK = 9:1, MM 12500 Da) N-vinylpyrrolidone (VP) with crotonic acid (CA) with adenosine and containing alinate complexes Cu(II) or Zn - M(ala)₂ in comparison with the reference drug «Depantol®».



The preparations copolymer-Ad (90:10 mol%) and copolymer-Ad-Cu^{II}(ala)₂ (90:9:1% mol.) showed results comparable or superior to the comparison drug. A good moisturizing effect of the drugs on the burn area was noted, however, the effectiveness of the drug was reduced due to the development of secondary infections in the wound area. In further studies, a modification is planned to level this factor.

Reference

- [1]. Feoktistov I., Biagioni I., and Bracket B. N. (2009) Adenosine receptors in wound healing, fibrosis, and angiogenesis. In: Wilson C., Mustafa S. (eds) Adenosine receptors in health and disease. Handbook of Experimental Pharmacology, volume 193. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-89615-9_13.

**КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН
НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СПЕКТРОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ЦИТОТОКСИЧНОСТИ БИСТИАДИАЗОЛОВ

Ю.В. Суворова, Е.А. Петухова, Е.А. Данилова

НИИ Макрогетероциклических соединений,
Ивановский государственный химико-технологический университет,
153000, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, 7.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-539

E-mail: yuliya_butina@mail.ru

Целью данной работы является поиск новых препаратов, обладающих фармакологической активностью, на основе двухъядерных гетероциклических соединений, содержащих два 1,3,4-тиадиазольных цикла, связанных различными спейсерами.

В качестве объектов исследования нами выбраны и синтезированы по методике, описанной ранее в литературе [1], бис(1,3,4-тиадиазол)амины, содержащие метиленовый, этиленовый, пропиленовый, бутиленовый, пентиленовый и этениленовый спейсеры. Полученные соединения идентифицированы данными ИК, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

Прогноз спектров антибактериальной и других видов активности, а также цитотоксичности был выполнен с использованием программ *Anti-Bac-Pred*, *PASS* и *CLC-Pred*, находящихся в свободном доступе в сети Интернет [2], и показал целесообразность биотестирования полученных молекул на некоторые виды активности.

Для оценки применения данных *in silico* нами проведен эксперимент *in vitro*, который показал, однако, что синтезированные соединения не активны против штаммов бактерий *Pseudomonas aeruginosae*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*. Другие виды активности полученных веществ в настоящее время изучаются.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ
МК-1396.2020.3.*

References

- [1] Ю.В. Суворова, Е.А. Петухова, Е.А. Данилова, Д.В. Тюрин, Жидк. крист. и их практич. использ., 2020, 20(4), 41–48.
- [2] D.A. Filimonov, D.S. Druzhilovskiy, A.A. Lagunin, T.A. Glorizova, A.V. Rudik, A.V. Dmitriev, P.V. Pogodin, V.V. Poroikov, Biomed. Chem. Res. Meth. 2018, 1(1), 1–21.

QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ 15-ЛИПОКСИОКСИГЕНАЗЫ В РЯДУ НЕКОТОРЫХ АЗОТ-, КИСЛОРОД- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Д.И. Исламов, Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, А.Г. Мустафин

Химический факультет, Башкирский государственный университет,
450076, Россия, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-540

E-mail: numlock4512@gmail.com

Липоксигеназы – это семейство железосодержащих отработанных ферментов, катализирующих образование лейкотриенов из арахидоновой кислоты. Продукты липоксигеназы (ЛОГ) являются важными медиаторами патофизиологии астмы, сердечных заболеваний и рака. Целью работы было моделирование в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих гетероциклических соединений с выраженной ингибиторной активностью в отношении 15-липоксиогксигеназы [1], и построение моделей QSAR (Quantitative Structure–Property Relationships) на их основе. Исследования проводили с использованием программы GUSAR 2019 (General Unrestricted Structure Activity Relationships) на базе двух обучающих и двух тестовых выборок по методике, описанной в работе [2]. В результате построено шесть статистически значимых устойчивых консенсус-моделей QSAR прогноза численных значений IC₅₀ для ингибиторов ЛОГ (табл.1). Они применимы для виртуального скрининга и поиска новых соединений. Дополнительно идентифицированы структурные дескрипторы, позволяющие регулировать активность ингибиторов ЛОГ.

Табл. 1

Статистические характеристики консенсус-моделей M1-M6

ОВ	Модель	N	R ² _{ОВ}	R ² _{ТВ}	F	S.D.	Q ²	V
Модели QSAR, построенные на основе QNA-дескрипторов								
ОВ1	M1	84	0.825	0.821	10.429	0.485	0.758	17
ОВ2	M4	70	0.804	0.818	7.608	0.531	0.714	15
Модели QSAR, построенные на основе MNA-дескрипторов								
ОВ1	M2	84	0.798	0.785	8.749	0.517	0.725	16
ОВ2	M5	70	0.825	0.792	6.444	0.512	0.741	17
Модели QSAR, построенные на основе QNA- и MNA-дескрипторов								
ОВ1	M3	84	0.842	0.778	8.747	0.480	0.777	17
ОВ2	M6	70	0.842	0.776	7.067	0.499	0.766	16

где N – число структур в ОВ; R²_{ОВ} – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ОВ; R²_{ТВ} – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ТВ, Q² – коэффициент детерминации, рассчитанный для ОВ при скользящем контроле с исключением по одному; F – критерий Фишера; S.D. – стандартное отклонение; V – число переменных в конечном регрессионном уравнении.

Работа выполнена при поддержке гранта №19-73-20073 Российского научного фонда.

Литература

- [1] E. Pontiki, D. Hadjipavlou-Litina, Med. Res. Rev. 2008, 28, 39-117.
- [2] V. Khairullina, I. Safarova, G. Sharipova, Y. Martynova, A. Gerchikov Molecules. 2021, 26, 421.

QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 В РЯДУ НЕКОТОРЫХ АЗОТ- И КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ДИАРИЛГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, А.Г. Мустафин

Химический факультет, Башкирский государственный университет,
450076, Россия, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-541

E-mail: MartynovaYuZ@gmail.com

Целью данной работы было установление количественной связи «структура-ингибиторная активность» в ряду диарилгетероциклических производных в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) человека, экспериментально изученных в работе [1], и построение моделей QSAR на основе этих классов соединений для виртуального скрининга виртуальных библиотек и баз данных. Исследования проводили с использованием программы GUSAR 2019 по методике, описанной в работах [2]. С использованием метода RBF-SCR, заложенного в программе GUSAR 2019, на основе QNA- и MNA-дескрипторов [2], а также их сочетания, построено шесть статистически значимых устойчивых консенсус моделей QSAR прогноза численных значений IC_{50} для моделируемых соединений. Каждая из консенсус-моделей включала в себя от 20 до 320 частных QSAR-уравнений со статистическими параметрами $R^2 > 0.7$; $Q^2 > 0.6$ (таблица 1). Эти модели применимы для виртуального скрининга и поиска новых соединений с выраженной ингибиторной активностью в отношении ЦОГ-2 с целью разработки новых ингибиторов данного фермента.

Табл. 1

Статистические характеристики консенсус-моделей M1-M6

ОВ	Модель	N	$R^2_{ОВ}$	$R^2_{ТВ}$	F	S.D.	Q^2	V
Модели QSAR, построенные на основе QNA-дескрипторов								
ОВ1	M1	255	1.000	0.702	10.598	0.502	0.713	46
ОВ2	M4	213	1.000	0.717	8.975	0.515	0.702	41
Модели QSAR, построенные на основе MNA-дескрипторов								
ОВ1	M2	255	0.995	0.705	11.046	0.460	0.762	51
ОВ2	M5	213	1.000	0.685	10.793	0.473	0.750	41
Модели QSAR, построенные на основе QNA- и MNA-дескрипторов								
ОВ1	M3	255	0.998	0.717	11.626	0.468	0.754	46
ОВ2	M6	213	1.000	0.726	10.424	0.486	0.739	38

где N – число структур в ОВ; $R^2_{ОВ}$ – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ОВ; $R^2_{ТВ}$ – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ТВ, Q^2 – коэффициент детерминации, рассчитанный для ОВ при скользящем контроле с исключением по одному; F – критерий Фишера; S.D. – стандартное отклонение; V – число переменных в конечном регрессионном уравнении.

Работа выполнена при поддержке гранта №19-73-20073 Российского научного фонда

Литература

- [1] P. Chavatte, S. Yous and et.al., Journal of Medicinal Chemistry. 2001, 44, 3223-3230.
[2] V. Khairullina, I. Safarova, G. Sharipova, Y. Martynova, A. Gerchikov Molecules. 2021, 26, 421.

ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ АЗОСОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ТИАЗОЛИДИН-4-ОНА

И.У. Турсунов¹, М.Х. Мавлонов¹, О.В. Ковальчукова^{1,2}

¹Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина,
115035, Россия, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1.

²Российский университет дружбы народов,
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-542

E-mail: islomzhon2505@mail.ru

Производные тиазолидин-4-она привлекают внимание из-за их широкого спектра биологической активности, такой как противовирусной, противосудорожной, антидиабетической, противоопухолевой, сердечно-сосудистой и др. [1-4]. Известно, что введение в молекулу дополнительных функциональных групп может в значительной степени изменять фармакологические свойства. С целью изучения влияния заместителей на биологическую активность 2-цианометилтиазаолидин-4-она были проведены реакции азосочетания с разными производными пиразольного фрагмента и впервые выделены новые азосоединения (схема 1). Строение азосоединений подтверждены совокупностью спектральных методов (MS, ¹H ЯМР, ИК).

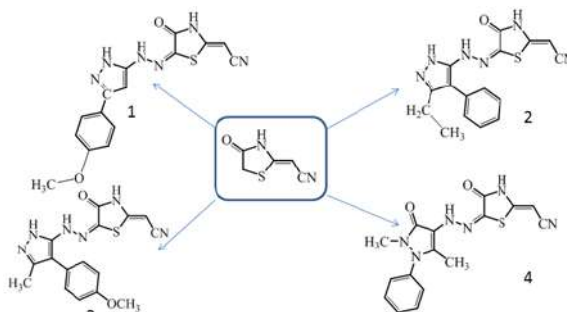


Схема 1.

Проведен скрининг биологической активности и токсичности полученных азосоединений.

Литература

1. Mashrai A., Dar A., Mir S. Shamsuzzaman. Strategies for the Synthesis of Thiazolidinone Heterocycles // Journal of Medicinal Chemistry. 2016, №6. p. 280-291.
2. Kapoor G., Pathak D.P., Bhutani R., Kant R. Thiazolidinone as a pharmacologically active molecule // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. 2016, № 8(4). p. 151-168.
3. Tripathi A.C., Gupta S.J., Fatima G.N., Sonar P.K., Verma A., Saraf S.K. 4-Thiazolidinones: the advances continue... // European Journal of Medicinal Chemistry. 2014, №72. p. 52-77.
4. El-Gaby M.S., Ammar Y.A., El-Hag Ali G.A., Helal M.H., Salem M.A., Ghorab M.M. Chemistry of 2-cyanomethylene-4-thiazolidinone // Journal of Sulfur Chemistry. 2017, №38(3). p. 314-345.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Аббас Саиф М.Х.	252	Аминулла К.Г.	343
Абдуллина А.В.	534	Ампилогова И.Н.	203, 330
Абдуллина Ю.А.	196, 317	Анацкая А.С.	197
Абзианидзе В.В.	161	Андропова Н.В.	264
Абросимова Е.Е.	86, 97, 376, 377	Аниканова Т.В.	470
Авдеев Д.В.	205	Аникина Л.В.	105, 290, 368, 369
Аверина Е.Б.	27, 39, 165, 348	Анищенко А.М.	138
Аверкин Д.В.	372	Анищенко О.В.	423
Агафонова М.Н.	286	Антоненко Т.А.	535
Агафонова Н.А.	20	Антонец А.А.	113, 355
Агацарская Я.В.	87, 303	Анциферов О.В.	110
Агеева Е.П.	375	Аньков С.В.	307
Аксенов А.В.	14, 40, 226, 247, 341, 345, 514	Ардашов О.В.	302
Аксенов В.В.	388	Арсеньев М.В.	284
Аксенов Д.А.	14, 25, 40, 222, 247, 341, 345, 514	Артамонов А.А.	518
Аксенов Н.А.	14, 25, 40, 222, 247, 341, 345, 514	Артеменко А.Г.	168
Аксенова Д.С.	25, 222	Арутюнов Н.А.	40, 341
Аксенова И.В.	14, 25, 222	Атапина Н.В.	269
Акулов А.А.	236	Афанасьева С.В.	290, 294, 368
Алекбаева Г.Д.	448	Бабаев М.	200
Александрова В.А.	531	Бабенко А.Н.	150
Александрова Е.В.	247	Бабичева Т.С.	315
Александрова Ю.А.	105	Бабков Д.А.	90, 166, 181, 182, 183, 239, 300
Александрова Ю.Р.	65, 274, 369	Бабкова В.А.	79
Алексеев К.С.	47	Бабушкин А.С.	312, 395
Алексеев Ю.В.	428	Базанов Д.Р.	336
Алексеева Д.Л.	229, 425	Бакулев В.А.	253
Алешин Г.Ю.	124	Бакулин Д.А.	42, 86, 97, 373, 376, 377, 378
Алиев О.И.	138	Балакин К.В.	12, 90
Алиева Т.А.	291	Балалаева И.В.	58
Аллаярова У.Ю.	99	Баландина С.Ю.	495
Алосманов Р.М.	459	Барабанов М.А.	421
Алпатова В.М.	532	Барчуков В.В.	501
Алрхмун С.	449	Барыбина Т.Н.	201
Алтомаре К.Д.	416	Бастрикова О.А.	286
Алхусейн-Кулягинова М.С.	125, 281	Бачурин С.О.	82
		Бедрина Е.Н.	291

Безлепкии А.И.	117	Бородкина Л.Е.	103, 474
Безсонова Е.	397, 402	Бочарова И.В.	62
Безсонова Е.Н.	333, 347, 350	Брагина Н.А.	380, 521
Беккер О.Б.	353	Брегадзе В.И.	116, 232, 237, 375
Беклемишев М.К.	344, 401, 432	Брель А.К.	79, 269, 446
Белоглазкина Е.К.	120	Брунилин Р.В.	243
Белоусов М.С.	394	Брунилина Л.А.	270
Белых Д.В.	515, 520	Брунилина Л.Л.	242
Беляев Г.П.	420	Брусина М.А.	265, 475
Беляева Е.В.	362	Брутер А.В.	60
Белянин М.Л.	117	Будаева Ю.Н.	269, 446
Белых Д.В.	24	Буданова У.А.	507, 508
Берберова Н.Т.	118, 273, 282, 284, 530	Бузлама А.В.	445
Березин Д.Б.	24, 515	Булатова М.А.	314
Березин Я.А.	275	Бунев А.С.	106, 348
Берёзкина Т.В.	253	Буният-заде И.А.	459
Берзина М.Я.	303	Бунятян Н.Д.	197, 297, 499
Бизюкова Н.Ю.	164, 179	Бургарт Я.В.	20, 61, 122, 257
Благодаров С.В.	454	Бурилов А.Р.	34
Блаженко А.А.	98, 349	Бурмистров В.В.	67, 69, 252, 366, 370, 386, 509
Блохин М.Е.	304	Бурмистрова Д.А.	284
Бовина Е.В.	254	Бурцев И.С.	121
Богатыренко Т.Н.	99	Бутов Г.М.	67, 69, 252, 366, 370, 386, 509
Богданова А.А.	479	Буторин И.И.	236, 255
Бодрова Т.Г.	511	Бычек И.А.	47, 342
Болтнева Н.П.	61, 254, 257	Бычков Е.Р.	98
Бондаренко Г.Н.	102	Бычков Э.Р.	349
Бондаренко Н.А.	102	Бычкова О.П.	156
Бондарь О.В.	448, 449	Валиева Р.И.	100
Борисевич С.С.	208, 219	Валова М.С.	250
Борисов А.В.	476	Вараксин М.В.	236, 241, 261, 387
Борисов С.А.	38	Варга М.А.	507
Борисова Л.М.	233, 291	Варижук И.В.	47, 342
Борисова М.В.	261	Варламов А.В.	416
Борисова Ю.Г.	411, 497	Варламова Е.А.	60
Бормашева К.М.	378	Варпетян Э.Э.	483
Бормотов Н.И.	213	Вартанян А.А.	233
Боровикова Л.Н.	424	Варфоломеев С.Д.	11
Боровлев И.В.	387	Василенко Д.А.	27, 165, 348
Боровский Б.В.	49		
Бородин О.Ю.	117		

Васильев П.М.	92, 96, 166, 181, 182, 183, 223	Габитова Н.М.	109, 318
Васильев П.С.	431	Гаврилюк Я.В.	198
Васильева Л.А.	37, 268	Газизуллина Е.Р.	261
Васильева О.С.	26, 227	Гайдукова К.А.	92, 93, 478
Васин А.Г.	306	Галенко-Ярошевский П.А.	80, 419
Вахитова Ю.В.	141, 411, 481	Галиева Н.А.	253
Вахрушев А.В.	250	Галиева Э.Р.	169
де Векки А.В.	412	Галочкина А.В.	215, 360
Великородная Ю.И.	492	Галяметдинова И.В.	420
Великородов А.В.	282, 418	Гамазков Р.В.	262
Вендин М.В.	226	Ганина О.Г.	102
Веремеева П.Н.	165	Гарабаджиу А.В.	53
Верещагин А.Н.	30, 338, 422	Гаркушина И.С.	424
Верле О.В.	477	Гасанова А.З.	341
Верлина А.А.	445	Герасимова Е.Л.	261
Вернигора А.А.	243, 252	Гибадуллина Э.М.	34
Веселовский А.В.	164	Гилева Н.В.	520
Вигоров А.Ю.	42, 373	Гимазетдинов А.М.	57
Винник В.А.	391	Гладких Б.П.	370, 509
Винокурова Е.И.	375	Гладких И.Н.	153
Вихарева Е.А.	64	Гладкова Е.Д.	298
Вишневецкий Д.В.	372	Глоба А.А.	290, 368
Вишневская В.В.	89	Глухарева Т.В.	228, 253
Во Т.Л.К.	29	Говтвань А.О.	401
Воинков Е.К.	238	Голованов А.Б.	346, 388
Волобуева А.С.	220, 320, 321	Голованчиков А.Б.	316
Володина Ю.Л.	104	Головенко Н.Я.	168
Волошина А.Д.	34	Голодная В.В.	276, 334
Волчо К.	326	Голуб Н.В.	517
Волчо К.П.	65, 136, 147, 159, 160, 215, 217, 298, 302	Голубева А.В.	181, 183
Волинкин В.А.	419	Голубева Е.А.	165
Воробьев М.А.	535	Гончар М.Р.	113, 129
Воронцов М.Ю.	242, 270	Гопин А.В.	264, 277
Востриков Н.С.	57	Горбунова Е.А.	344
Вострикова О.В.	235	Гордеев В.В.	196, 317
Высокова О.А.	228	Гордиенко П.С.	413
Выштакалюк А.Б.	34, 420, 437	Горшенин Д.А.	312, 395
Вьюнова Т.В.	165	Горшкова Р.М.	142, 198
Вязовая Е.А.	440	Градова М.А.	394
Вяльба Ф.Ю.	521	Грамматикова Н.Э.	199
		Грачева Ю.А.	39, 348, 358, 535
		Гречишкин И.О.	357, 361

Гречишкина О.А.	357	Денисенко О.Н.	288
Гречко О.Ю.	85, 482	Денисов Е.Т.	494
Григоревских Е.М.	506	Денисова Т.Г.	494
Григорьевич О.С.	501	Дергилев А.И.	169
Григорьев В.В.	165	Дешевов П.П.	246
Григорьев В.Ю.	525	Джавахан М.А.	400
Григорьева Л.Д.	525	Джемилев У.М.	503
Григорьева Т.А.	44	Джемилева Л.У.	503
Грин М.А.	276, 334, 375, 381, 383, 408, 443, 516	Джужа А.Ю.	206
Гришин И.Ю.	40, 514	Джумаев Ш.Ш.	411, 497
Грищенко М.В.	257	Дзюркевич М.С.	90
Гроза Н.В.	199	Додохова М.А.	125, 281
Громова М.А.	38	Долгова В.К.	277
Груздев Д.А.	212	Донцова О.А.	37
Гудашева Т.А.	186, 188, 190	Дорошенко И.А.	343, 401, 432
Гудкова А.А.	445	Дреничев М.С.	47, 342
Гудырев О.С.	463, 464, 466, 471	Дрокин Р.А.	220
Гук Д.А.	120	Дружиловский Д.С.	164
Гуреев В.В.	469	Друзина А.А.	232, 237
Гуреев М.А.	219	Дрябина С.С.	393
Гурова Н.А.	79, 89, 94	Дубар М.	333, 350
Гурьева Я.А.	274, 289	Дубинина А.Д.	457
Гусев Д.В.	233, 291	Дубинина Т.В.	121, 344, 389, 394
Гырдымова Ю.В.	137, 154	Дубровина М.А.	86, 97, 377
Давиденко А.В.	243	Дулов С.А.	266
Дадали Ю.В.	330	Дурнев А.Д.	78
Данагулян Г.Г.	23	Духинова М.С.	360
Даниленко А.П.	461, 465, 467	Дырхеева Н.С.	152, 301
Даниленко Е.Д.	440	Дышловой С.А.	155, 309, 310
Даниленко Л.М.	467	Дьяконов В.А.	503
Данилов Д.В.	366	Дьяченко В.С.	366
Данилова Е.А.	539	Дьяченко И.А.	153
Дворникова И.А.	324	Дятлов В.А.	396, 398, 399, 405
Девяшин А.С.	98, 349	Евдокимова М.А.	334
Деева О.А.	190	Евстигнеева Н.П.	238, 314
Деженкова Л.Г.	104	Евтеев В.А.	499
Демидов М.Р.	22	Евтушкова П.П.	516
Демидов О.П.	387	Егоров А.Е.	121, 216
Дёмин А.М.	123, 250	Егорова Б.	128
Демченко С.А.	461, 465	Егорова Б.В.	124, 130, 279
Демчук Н.Ю.	334	Егорова С.Н.	196, 317
		Ежов А.А.	432

Елецкая Б.З.	303	Захаренко А.	326
Елисеева Н.В.	79, 85, 482	Захаренко А.Л.	136, 152, 298, 305
Елькина Н.А.	20, 61	Захаренкова С.А.	161, 432
Ельцов О.С.	385	Захарова О.	326
Еремеев Р.О.	402	Захарьящева О.Ю.	90
Еременко И.Л.	353	Зашихина Н.Н.	206
Еремин А.В.	518	Земляная О.Ю.	483
Еремина Ю.А.	23	Зефиrow Н.А.	39, 348
Есаулкова Я.Л.	220, 458	Зефиrow О.Н.	27, 39, 348
Есипова Д.Д.	483	Зимин Ю.С.	278, 536
Ефремов А.	397	Злотский С.С.	411, 497, 504
Ефремов А.М.	347, 402	Зобов В.В.	420
Жданова А.В.	228	Золотова А.С.	119
Жданова К.А.	380, 521	Золотцев В.А.	151
Жегулович Е.А.	248	Зонов А.А.	385
Желтухина Г.А.	454	Зорин В.П.	24
Жидков М.Е.	309, 310, 455	Зорина Т.Е.	24
Жидкова О.Б.	237	Зотов Ю.Л.	223, 224
Жиленков А.В.	320	Зубенко А.	128
Жиркин И.В.	37	Зубенко А.Д.	124, 130
Жиркина И.В.	268	Зырянов Г.В.	122, 245
Жуковская О.Н.	79, 87, 91, 94, 267, 414, 478, 482	Ибрагимов А.Г.	503
Журавлев А.М.	346, 388	Иванкин Д.И.	305
Журавлева О.И.	155	Иванов И.В.	346, 388
Заборская М.С.	526	Иванов С.	200
Заварзин И.В.	519	Иванов С.М.	164, 178, 180
Завельская К.С.	380	Иванова А.В.	261
Завязкина Т.И.	480	Иванова В.П.	453
Загитов В.В.	57	Иванова Я.А.	339
Загребаев А.Д.	299	Ивановская Е.В.	396, 398, 399, 405
Задорожный А.В.	80	Иванцова А.В.	521
Зайковская А.А.	218	Иванчина Н.В.	158
Зайцев В.В.	399	Ивлева Е.А.	526
Зайцев Д.В.	228	Ивченко А.В.	524
Залевская О.А.	274, 289	Илиясов Т.М.	422
Замойский В.Л.	165	Ильин В.В.	260
Замуруева Л.	128	Ильина Е.С.	152
Заправдина Д.М.	224	Ильина И.В.	159, 217
Зарипова Л.Х.	411, 481	Ильченко Н.О.	137, 162
Зарубаев В.В.	23, 212, 217, 220, 320, 321, 324, 458	Ионов Н.С.	164
		Ипатова Д.А.	359
		Исламов Д.И.	540

Ихалайнен Е.С.	317	Ковалев Н.С.	378
Ишметова Д.В.	481	Ковалева К.С.	213, 218
Ишмухаметов А.А.	216	Ковалева М.Н.	457
Ишмухаметова И.Р.	503	Ковалева Н.В.	61, 254, 257
Кавалерова Д.А.	490, 491, 493	Коваленко С.Н.	462
Каледин В.И.	152	Коваль Н.О.	49
Калинин С.А.	106	Ковальская А.В.	141, 458
Калинина М.А.	37	Ковальчукова О.В.	542
Калинина О.В.	194	Кодониди И.П.	524
Калинина Т.А.	228, 253	Кожевников В.Н.	385
Калитин К.Ю.	441	Козлов С.А.	153
Калмыков С.Н.	124, 279	Козлова Е.П.	495
Калужный Д.Н.	104	Козловская Л.И.	216
Кандалинцева Н.В.	99	Кокинос Е.К.	360
Капланский М.В.	23	Коклин И.С.	471
Карасев М.О.	486	Коледова Е.С.	195
Карасева И.Н.	486	Колесникова И.С.	396, 398, 399, 405
Каримов Д.Р.	24, 515	Колик Л.Г.	506
Каримова А.Ю.	378	Колотаев А.В.	525
Карлина М.В.	66, 204	Колотова О.В.	430
Карлов Д.С.	165	Колпаков А.Р.	143
Карут Р.	448	Коляда М.Н.	485
Катто М.	416	Колясникова К.Н.	188
Каюмов А.Р.	100, 101	Комбарова М.Н.	142
Квасов М.С.	417	Кондаков С.Э.	196, 317
Киктева О.С.	350	Кононова А.А.	211
Кирилин Е.М.	170	Кононова Е.Г.	532
Кириллов И.А.	235, 246	Конотопов В.О.	346
Кирилов Н.К.	40	Константинова И.Д.	303
Кирин Н.С.	381	Копеина Г.С.	336
Киселёв А.Н.	527	Копчук Д.С.	122, 245
Кискин М.А.	353	Корженко К.С.	22
Кича А.А.	158	Коржиков-Влах В.А.	73, 206
Клен Е.Э.	484, 496	Корокин М.В.	110, 462, 471
Климов Д.С.	223	Корокина Л.В.	110
Климочкин Ю.Н.	15, 22, 214, 378, 526	Королева А.Р.	181, 182
Клочков В.Г.	90, 333, 347, 350	Корольчук А.М.	151
Клочков С.Г.	65, 105, 290,	Корчагина Д.	326
	294, 368, 369	Косинская А.П.	168
Князев Р.А.	143	Косов А.Д.	389
Коблов И.В.	24	Костерова Р.И.	517
Ковалев И.С.	245	Костюков А.А.	121

Котиева И.М.	125, 281	Кулинский М.А.	168
Котлярова А.	160	Куранов С.О.	213, 292, 304, 371
Котлярова А.А.	147	Курбатов С.В.	299
Котова М.В.	143	Курбатова С.В.	486
Котовская С.К.	71, 79, 92, 189, 239, 255	Куренков И.А.	345
Кохан М.М.	314	Куркин А.В.	249
Кочагина Д.	160	Куркин Д.В.	86, 97, 376, 377
Кочетков А.Н.	96, 166, 181, 182, 183	Кустов А.В.	24, 515
Кочура Д.М.	262, 266	Кустова М.В.	84, 89, 107
Кошенкова К.А.	353	Кутлалиева Э.Н.	418
Кравченко И.Д.	423	Кучерявенко А.Ф.	92, 93, 478, 493
Кравченко И.Е.	24	Кучин А.В.	134, 137, 138, 274, 324
Краева Л.А.	352	Кучур О.А.	60
Краевая О.А.	320	Лавренов С.Н.	12, 33
Красавин М.Ю.	106	Лаврик О.	326
Краснов В.П.	42, 123, 209, 212, 250373	Лаврик О.И.	136, 152, 298, 301, 305
Краснова А.И.	498	Лавринченко И.А.	387
Красновская О.О.	120	Лавров М.И.	165
Крепкова Л.В.	150	Лагутин М.А.	234
Криворотов Д.В.	161, 262, 266	Ладутько Ю.М.	194
Кривцов Г.Г.	432	Ламанова К.В.	361
Криницына Т.	160	Лапа Г.Б.	523
Криночкин А.П.	245	Ларионов В.Б.	168
Кротикина О.А.	430	Ларский М.В.	524
Крыжановский С.А.	501	Латинов Е.В.	354
Крылов В.Б.	185	Латышева А.С.	151
Крылова И.Б.	438	Латышова С.Е.	231
Крылова Л.В.	58	Лахвич Ф.А.	23
Крюк Т.В.	487	Лебедев А.А.	98, 349
Кудрявцева Т.А.	487	Лебедев М.А.	527
Кузнецов А.С.	498	Лебедева А.Н.	432
Кузнецов Ю.В.	519	Лебедева М.И.	432
Кузнецов Я.П.	386	Лебедева С.А.	506
Кузнецова Д.А.	371	Левина И.С.	519
Кузнецова Е.А.	188	Левит Г.Л.	42, 209, 212
Кузьмин В.А.	121	Левит М.Л.	206
Кузьмин В.Е.	168	Левшин И.Б.	41
Кузьмина Н.С.	58	Лейченко Е.В.	153
Кузьмина У.Ш.	411	Лемясева С.В.	150
Кукушкина Н.В.	24, 515	Ли-Жуланов Н.С.	159

Лидер Е.В.	23	Мартьянов Г.С.	421
Липатов В.А.	439, 441	Марухленко А.В.	108
Лисина С.В.	79, 446	Матазова Е.В.	124, 130
Лисовенко Н.Ю.	495	Матнуров Е.М.	129
Лисовская С.А.	100, 101	Махаева Г.Ф.	61, 254, 257
Литасова Е.В.	260	Махмуд Р.Ю.	101
Литвинов Р.А.	36, 79, 96, 488	Махмудиярова Н.Н.	503
Лифанова Ю.В.	85, 477, 482	Медникова Е.А.	516
Лишнева Л.Р.	225	Мездрина М.А.	195
Лобов А.	200	Мелехин В.В.	189, 385
Логвинов А.А.	51	Мелехина Д.Д.	333, 350
Луговской С.С.	472	Мелик-Нубаров Н.С.	534
Лозинская Н.А.	248, 336	Мендруль В.В.	396
Лузина О.А.	136, 139, 152, 215, 292, 298, 301, 304, 305, 371	Менендес Р.	64
Лусс А.Л.	405	Мережкина Д.В.	89, 109, 335
Луценко И.А.	353	Меренцов Н.А.	316
Лущкина С.В.	61	Мехтиев А.Р.	151
Лызо Г.С.	335	Мещерякова С.А.	451
Ляпунтин Д.Н.	189, 239	Миколайчук О.В.	479
Ляшенко С.С.	288	Милаева Е.Р.	27, 39, 121, 125, 126, 129, 281, 348, 355
Мавлонов М.Х.	542	Милюков В.А.	437
Магометов А.Ю.	226	Минзанова С.Т.	437
Макаев З.Р.	57, 481	Минеева И.В.	426
Макаренко С.В.	26, 227	Минин А.С.	245
Макаров В.А.	62	Минина Ю.Д.	485
Макаров В.В.	24	Миронов А.Ф.	383, 408, 516
Макаров В.Г.	66, 203, 204, 330	Миронова Е.М.	358
Макарова М.Н.	66, 201, 203, 204, 330	Миронова Л.Г.	437
Макеев О.Г.	189, 385	Мирославов А.Е.	280, 529
МаксUTOва А.А.	23	Мирошников М.В.	95
МаксUTOва А.А.	278, 536	Мирошников А.И.	303
Малеев Г.В.	64	Мирошников М.В.	473, 513
Малкова А.М.	479	Мисник Е.В.	352
Малородова Т.Н.	470	Митькевич В.А.	64
Мальцев Д.В.	87, 95, 166, 303, 473	Мифтахов М.С.	57, 481
Малюга В.В.	514	Михайлов С.Н.	47
Маляренко Т.В.	158	Мишарин А.Ю.	151
Мамлеев А.В.	68	Мишенин М.О.	464, 466
Мараховская А.Д.	446	Мишин К.К.	262
Маркова А.А.	362	Мищенко Д.В.	99
Мартынова Ю.З.	540, 541	Мкртчян А.С.	12

Можайцев Е.	326	Небольсин В.Е.	454
Можайцев Е.С.	65	Небыков Д.Н.	234
Моисеева Е.О.	389	Неганова М.Е.	65, 105, 274, 369
Моисеева Н.И.	523	Ненайденко В.Г.	18
Моисеева Н.И.	161	Непочатый Г.Д.	518
Мойсенович М.М.	104	Нетребенко А.С.	468, 469
Мокров Г.В.	501	Нехожина П.А.	255
Моллаева М.Р.	199	Нечаева К.А.	339
Молокоедов А.С.	205	Низова И.А.	42, 373
Морковник А.С.	79, 87, 267, 414, 482	Никандрова А.А.	330
Мороз А.Д.	393	Никитин Е.А.	126, 354, 358
Морозевич Г.Е.	151	Никитин И.Д.	406
Морозова Е.	160	Никитина А.А.	216
Морозова Е.А.	147	Никитина Е.Ю.	314
Морозова М.А.	108	Никитина Л.Е.	100, 101
Морозова Н.Б.	383	Никифоров Е.А.	241, 261
Мосеев Т.Д.	241, 261, 387	Николаев А.Л.	264, 277
Мосман А.А.	195	Николаев Д.Н.	265, 475
Мохов В.М.	231, 234, 244	Николаева Ю.В.	215
Мочульская Н.Н.	92	Николин В.П.	152
Музыка Е.А.	331	Никольская Е.Д.	51, 199
Мункуев А.	326	Никоненко Б.В.	62
Мункуев А.А.	65	Нилов Д.К.	148, 170, 391
Муравьева В.Ю.	94	Нинин Ф.С.	129
Мурылёва А.А.	458	Нифантьев Н.Э.	185
Мусаев Р.И.	513	Новаков И.А.	12, 225, 235, 242, 243, 246, 393, 457
Мустафин А.Г.	540, 541	Новикова Д.С.	45
Муха О.Ю.	439, 441	Нючев А.В.	58
Мызников Л.В.	417	Обыденник А.Ю.	416
Нгуен Тхи Тх.	34	Обыденнов К.Л.	253
Навроцкий А.В.	225	Ованесов К.Б.	489
Навроцкий М.Б.	12, 235, 242, 243, 246	Овсянкина Н.В.	89, 335
Надорова А.В.	506	Овсянников В.О.	508
Назаров А.А.	51, 113, 129, 165, 355	Овчинников М.В.	205
Назаров О.И.	42, 373	Оганесян Э.Т.	135
Назарова А.А.	39, 263	Огниченко Л.Н.	168
Науменко Л.В.	79, 91, 303	Озерин А.С.	430
Нащекина Ю.А.	479	Озеров А.А.	89, 109, 476, 491
Нгуен М.Т.	362	Олейник Е.С.	334, 443
Небогатилов В.О.	64	Олохова Е.А.	351, 444
		Ольшевская В.А.	532

Орехов В.С.	401	Пащенко К.П.	485
Орешко В.В.	218	Первушин Н.В.	336
Орлинсон Б.С.	457	Перевозова Т.В.	372
Орлов А.	200	Пересыпкина А.А.	472
Орлов А.А.	216	Перлович Г.Л.	193
Орлов А.П.	119	Перфилова В.Н.	84, 89, 107, 331
Орлов Ю.Л.	169	Перфильев М.А.	181
Орлова К.А.	301	Першина А.Г.	123
Орлова М.А.	119, 275, 277	Пестов А.В.	421
Орлова Н.Г.	169	Петракова О.А.	511
Осипов В.Н.	233, 525	Петров А.Ю.	229, 245, 357, 361, 425
Осипов Д.В.	22	Петров В.И.	8
Осипова А.Д.	118, 273, 282, 530	Петрова А.В.	300
Осипова В.П.	118, 273, 282, 530	Петрова И.М.	228
Осолодкин Д.И.	27, 39, 216, 322	Петрова И.С.	408
Остолоповская О.В.	101	Петухова Е.А.	539
Островерхов П.В.	381	Пешкурова И.А.	350
Островский В.А.	23, 479	Пилипенко Ю.М.	73
Остроглядов Е.С.	26, 227	Пиотровский Л.Б.	260, 265, 417, 475
Осянин В.А.	22	Питушкин Д.А.	69, 252
Отвагин В.Ф.	58	Пичугин А.М.	457
Офицеров Е.Н.	171	Плотников М.Б.	138
Охина А.А.	210	Плютинская А.Д.	383
Павельев Р.С.	448, 449	Победа А.А.	110
Павельева О.К.	400	Погодин П.В.	164
Павлова А.	160	Подругина Т.А.	51, 343, 401, 432
Павлова А.В.	147, 302	Подтуркина А.В.	302
Павлова М.А.	383	Поздняков Д.И.	351, 444
Павлюкова Ю.Н.	23, 479	Покровский А.Г.	210, 211
Падня П.Л.	340	Покровский М.В.	462, 468, 469, 471
Пакина А.С.	338	Полищук П.Г.	168
Палюлин В.А.	27, 39, 165	Половинкина М.А.	118, 273, 282, 530
Панков С.А.	142, 198	Поляков Л.М.	143
Панкратов А.А.	383	Поляков Д.М.	262
Панов А.А.	48	Пономарев К.	160
Панов А.О.	231, 234, 244	Пономарев К.Ю.	147
Панченко П.А.	383	Попков В.Л.	80
Папезжук М.В.	419	Попов Ю.В.	231, 234, 244, 423
Парфенов А.А.	420	Попова Е.А.	479, 518
Патрушева О.С.	217	Попова Е.В.	262
Пашанова А.	128	Попова Н.А.	152
Пашанова А.В.	124, 130	Попова О.А.	297

Попова С.А.	324	Рубцова С.А.	137, 154, 162
Поройков В.В.	164, 178, 179, 180	Рудакова Е.В.	61, 254, 257
Потаёнова Е.А.	457	Румянцева В.Д.	428
Придворов Г.В.	439, 441	Русак В.В.	337
Пристромова Ю.И.	517	Русанов Д.А.	337
Притыко Л.А.	222, 345	Русинов В.Л.	10, 71, 79, 92, 189, 220, 238, 239, 255
Притьмов Д.А.	383	Рыбина И.В.	190
Прокофьев А.Б.	499	Рыс Е.Г.	532
Прокофьев И.И.	84, 107	Рябченко А.В.	143
Протас А.В.	479	Саблина Л.А.	242, 270
Прошин С.	349	Саватеев К.В.	71, 92
Пугачев М.В.	286, 448, 449	Савельев Е.Н.	457
Пулина Н.А.	498	Савельева И.О.	380
Пургаторио Р.	416	Савин Е.В.	336
Пустынников В.Э.	269	Савинская Е.М.	514
Путилова В.П.	210	Савосина П.И.	164
Пухов С.А.	105, 290, 368, 369	Садиков А.П.	507
Пушкарёв С.В.	391	Садовников К.С.	27, 348
Пушкарёва Е.А.	82	Садчиков Е.В.	229, 425
Пшигонова Э.Б.	189	Садыкова В.С.	156
Радиков А.С.	262, 266	Саиф Аббас М.Х.	69
Радченко Е.В.	165	Салахутдинов Н.	160, 326
Радченко Ф.С.	430	Салахутдинов Н.Ф.	136, 139, 147, 152, 159, 208, 210, 213, 215, 217, 218, 219, 292, 298, 301, 302, 304, 305, 371
Развальяева А.В.	231	Саломатина О.В.	136
Рамонова А.А.	104	Салоутин В.И.	20, 61, 122, 257
Раскильдина Г.З.	411, 497, 504	Салыкин Н.А.	242
Растрепяева Д.	326	Салыкина М.	397
Рахмаев И.И.	449	Самет А.В.	337
Рахманина А.В.	351, 444	Самородов А.В.	93, 451
Ращенко А.И.	79	Самотруева М.А.	109, 318
Рева Л.С.	431	Самохвалова Е.В.	386
Рейниссон Й.	136	Санжиева Д.Ю.	197
Ремезова И.П.	197, 297	Сапожникова И.М.	79
Ремизов П.П.	463	Сапрыкина Н.С.	291
Рогачев А.Д.	210	Сапунова А.С.	34
Рогачева Е.В.	352	Саранцев А.В.	264
Рогожин Е.А.	156	Саркисян З.М.	412
Розит Г.А.	496		
Ронинсон И.	60		
Рочева Т.К.	515		
Рубин М.	247		
Рубин М.А.	14, 40, 345		

Сасов С.А.	291	Скорняков Ю.В.	202
Сатаева А.Р.	396, 398, 399, 405	Скрипка М.О.	95, 513
Сафонова А.Ф.	260, 438	Слободова Д.А.	142, 198
Сафроненко А.В.	125, 281	Словеснова Н.В.	245, 357, 361
Сахабудинова Г.Н.	504	Слюсаренко В.С.	462
Сахоненкова А.П.	280	Смехова И.Е.	194
Сашенкова Т.Е.	99	Смирнов А.В.	492
Свотин А.А.	406	Смирнова А.Е.	330
Себякин Ю.Л.	507, 508, 511	Смирнова Л.П.	524
Северин А.В.	275, 277	Смирнова П.А.	310
Северинова О.В.	468	Смольнякова Ю.А.	103
Седенкова К.Н.	27, 39, 165	Смольякова В.И.	138
Селиванова И.А.	362, 406	Смолянинов И.В.	284
Селиверстов М.Ю.	248	Снетков П.П.	352
Селина Е.Н.	438	Снигур Г.Л.	90, 490, 491, 493
Семаков А.В.	105, 290, 294, 368, 369	Соболев А.С.	115
Семашко М.И.	454	Сокол М.Б.	199
Семёнов В.В.	337	Соколова А.С.	210, 213
Семенов В.Э.	420	Соколова Е.В.	347, 476
Семенов К.Н.	479	Солдатов В.О.	110
Семёнова И.А.	22	Соловьев Р.Н.	408
Сепп В.В.	359	Соловьева Е.И.	143
Серебрякова О.Г.	61	Соломевич С.О.	517
Серегина Т.С.	396, 398, 399, 405	Сольев П.Н.	332, 384
Середенин С.Б.	186, 188, 190	Сомова С.Н.	413
Серков И.В.	254	Сохранева В.А.	199
Сидехменова А.В.	138	Спасов А.А.	8, 36, 79, 85, 90, 92, 93, 166, 239, 267, 478, 488
Сидоренко А.Ю.	159	Спицына Е.В.	355
Сидоренко Г.В.	529	Стадник С.А.	310
Сидоренко Н.В.	457	Старикова А.А.	109
Сидорова М.А.	309	Старовойтова В.А.	426
Сидорова М.В.	205	Степанова Д.А.	344
Сидорук К.В.	454	Степанова Э.Ф.	192
Симонов А.Ю.	41	Степенко Ю.В.	470
Синегубова Е.О.	320	Стержанова Н.В.	62
Синцова О.В.	153	Стефанова М.С.	468, 469
Сипкина Н.Ю.	46	Стойков И.И.	263, 340
Сиреканян А.Г.	477	Столбов Л.А.	164
Сиротенко В.С.	89, 92, 93	Стоник В.А.	158
Скворцов Д.А.	37, 268	Стрельник А.Д.	36, 79, 488
Скоморохов А.А.	25, 247, 345		

Стяжкина М.С.	511	Ткаченко И.М.	378
Суворов Н.В.	408, 516	Толстикова Т.	160
Суворова Ю.В.	539	Толстикова Т.Г.	147, 235, 302, 307, 371
Судариков Д.В.	137, 162	Тохтуева М.Д.	385
Сулейманова А.Ф.	385	Тремасова С.В.	446
Султанова К.Т.	87, 267, 303, 339	Тренин А.С.	156
Султанова Р.М.	451	Трещалина Е.М.	264
Суплатов Д.А.	170	Трибулович В.Г.	44, 45
Супонина Д.С.	161	Тригуб А.Л.	124
Сурин Р.А.	357	Тризна Е.Ю.	101
Сурин С.С.	90, 490, 491, 493	Трифонов Р.Е.	23
Суров И.И.	355	Трифорова Н.В.	143
Суслов Е.	160, 326	Тришин Ю.Г.	161
Суслов Е.В.	65, 136, 147	Трофимова Т.П.	119
Сухачёв В.С.	180	Трошин П.А.	320
Сыбачин А.В.	344	Трунов К.С.	461, 465, 467
Сырбу С.А.	527	Трусова А.Б.	354
Сысуев Е.Б.	361	Тулаева Л.А.	520
Тания О.С.	245	Тумашов А.А.	250
Тараканова А.С.	165	Турсунов И.У.	542
Таран А.В.	303	Тырков А.Г.	318
Таран А.С.	91	Тюпина М.Ю.	529
Таран Э.И.	110	Тюренков И.Н.	8, 26, 42, 77, 86, 97, 107, 109, 331, 373, 376, 377, 378, 476, 492
Тарасенко И.И.	206	Тюрина Т.Г.	480, 487
Тарасова О.А.	178, 179	Тюрнина Т.А.	520
Татарский В.В.	60	Уварова В.И.	216
Тевяшова А.Н.	374	Уломский Е.Н.	189, 238, 239
Телегина А.А.	212	Усанёв А.Ю.	380
Темнякова Н.С.	165	Усачев М.Н.	408
Тенникова Т.Б.	73	Усков Г.М.	92
Терентьева О.С.	340	Усов В.Ю.	117
Терехов Р.П.	406	Успенская М.В.	352
Тивон Я.В.	474	Устюгов А.А.	64
Тимофеева А.С.	94	Фадеева А.Д.	334
Тиньков О.В.	525	Файзулина О.Е.	23
Титов А.А.	416	Фалетров Я.В.	426
Титова А.Р.	410, 510	Фаустова Н.М.	66
Титова Е.С.	235, 410, 510	Федоров А.Ю.	58
Титченко Н.А.	279		
Тихомиров А.С.	104		
Тихонов С.И.	276, 334, 443		
Тишин Д.С.	315		

Федорова О.А.	124, 130, 383	Целуйко К.В.	80
Федотова О.В.	530	Церфас М.О.	519
Федорченко Т.Г.	321	Цорин И.Б.	501
Федотов В.В.	71, 239	Цыпленкова Е.С.	440
Федотова М.К.	375	Цыпышева И.П.	141, 458
Филатова С.М.	508	Чанышева Р.Ф.	527
Филимонов А.С.	139, 152, 301	Чарушин В.Н.	9, 10, 209, 236, 241, 261, 387
Филимонов В.Д.	117	Чащина С.В.	498
Филимонов Д.А.	164, 178, 180	Чекунков Е.В.	437
Филимонова Е.А.	396, 398, 399, 405	Чемоданова А.В.	419
Финько А.В.	120	Чепанова А.	326
Фоменко В.В.	304	Чересиз С.В.	211
Фомина А.Д.	216, 322	Чёрикова К.В.	431
Фомичева М.В.	51, 199	Черников М.В.	68, 87, 351, 444, 490
Фомов Г.В.	525	Чернов Н.М.	46
Фроленко В.С.	216	Чернышева Г.А.	138
Фролов Н.А.	338	Черняева С.С.	472
Хазанова М.А.	73	Чиряпкин А.С.	524
Хайруллина В.Р.	540, 541	Чистый Л.С.	161
Халикова Д.А.	307	Чкаников Н.Д.	362
Халиуллин Ф.А.	93	Чукичева И.Ю.	134, 138, 324
Хамидуллина А.И.	60	Чупахин О.Н.	10, 19, 236, 241, 261, 387
Хамитов Э.М.	219	Шабалина Ю.В.	93
Хаммуд Н.	60	Шабанов П.Д.	98, 349, 489
Харитонов Ю.В.	38	Шадрина Е.В.	314, 315
Харченко У.В.	413	Шакиров А.М.	34
Хахалева М.А.	284	Шаламова Е.С.	275
Хацко С.Л.	228	Шаповалова К.С.	374
Хачатрян Д.С.	525	Шаройко В.В.	479
Хватов Е.В.	216	Шаронова Т.В.	106
Хвостов М.В.	371	Шафиуллина Р.Р.	388
Хисамов М.М.	332	Шашин М.С.	420
Хлебникова Т.С.	23	Швядас В.К.	170, 391
Хоненко Т.М.	136	Шевцова Е.Ф.	82
Хонина Т.Г.	19, 314, 315	Шевченко М.А.	423
Хотенко Т.М.	215	Шевченко О.Г.	149, 289
Хохлов П.	349	Шейкин Д.С.	242, 270
Хохлов П.П.	98	Шепилова С.О.	484
Худина О.Г.	20	Шепотько Е.В.	244
Хуснутдинова Н.С.	451	Шерман Д.К.	384
Хуснутдинова Э.Ф.	300		
Цветков В.Б.	104		

Шилинг Е.Ф.	352	Юхин Ю.М.	195
Шимановский Н.Л.	117	Яббаров Н.Г.	51, 199
Шиповская А.Б.	315	Яковишин Л.А.	429
Широкова Л.Н.	531	Яковлев Д.С.	87, 267, 303
Ширяев В.А.	214, 526	Яковлев И.П.	46
Шишкин В.Е.	423	Яковлева Е.Е.	265, 475
Шишкин Е.В.	29, 386	Яковлева Ю.А.	385
Шишкина Л.Н.	213, 218	Якушева А.О.	279
Шишлов Н.	200	Яндулова Е.Ю.	105, 369
Шкуматов В.М.	426	Яркова М.А.	190
Шманёва Н.Т.	479	Яровая О.И.	208, 210, 213, 215, 218, 219
Шпаковский Д.Б.	125, 281, 358, 535	Ярусова С.Б.	413
Шпрах З.С.	291	Ярышев В.Ю.	275
Штайц Я.К.	245	Ястребова М.А.	60
Штиль А.А.	60, 104	Яшная М.А.	253
Штро А.А.	215, 360		
Штырлин Ю.Г.	36, 79, 90, 286, 340, 448, 449, 488	Abakumov M.	382
Шукюров А.А.	459	Abualhasan M.	74
Шулевич Ю.В.	225, 393	Afonina V.	173
Шульц Э.Э.	38	Agafonova M.	35, 43
Шурак А.А.	316	Agafonova N.A.	256
Шустова Е.А.	418	Agarwal R.	88
Шутков И.А.	113, 355	Akimov M.	390
Шутов Р.В.	46	Aksenov A.V.	512
Щеглова А.В.	385	Aksenov N.A.	512
Щегольков Е.В.	20, 61, 122, 257	Akulov A.A.	16
Щекотихин А.Е.	17, 104, 306	Aleksandrova Yu.R.	157, 329
Щелкунова А.Е.	428	Aleshin G.	131
Щербаков В.П.	195	Alexeev A.	21, 379
Щербаков Д.Н.	208, 218	Altieri A.	230
Щербаков С.В.	226	Amangeldiuly N.	176
Щербакова В.Ю.	226	Anokhin E.	131
Щербакова Л.И.	195	Antina E.V.	144
Шур И.В.	122	Antonenko T.	272, 533
Юнусов М.С.	288	Arsenyan F.H.	240
Юнусова С.Г.	288	Arutyunov N.A.	512
Юрина Е.С.	527	Astakhova T.Yu.	256
Юркштович Т.Л.	517	Aziz N.A.W. Abd.	88
Юрченко А.Н.	295	Azizova Z.R.	144
Юрченко Е.А.	155	Ayvazyan A.S.	240
Юсупов И.Р.	249	Babenko A.N.	287, 442, 450

Babkov D.A.	83	Eremín A.V.	505, 537
Bachurin S.O.	59	Ermolaeva A.A.	505, 537
Baev D.S.	140	Evdokimov K.	392
Baikov S.	50	Evdokimova A.	379
Balova I.	55	Evdokimova E.	308
Baltina L.	436	Evteeva Y.	407
Bayurova E.	323	Fatykhova A.	173, 174
Belova M.	35	Fedorov M.V.	176
Belykh Dmitry V.	434	Ferroni C.	230
Berezín D.B.	28	Filosa R.	12
Berezín Dmitry B.	434	Filyakova V.I.	256
Berishvili V.P.	70	Frolenko V.S.	323
Bezsonova E.	392	Gabdrakhmanov D.	75
Bocharov P.S.	144	Garipov M.	43
Boitsov V.M.	415	Gilfanov I.R.	144
Boltacheva N.S.	256	Glaßl A.	175
Boltneva N.P.	59, 256	Govdi A.I.	55
Borisov A.V.	83	Gracheva Yu.	272, 533
Borovkova M.V.	442	Grammatikova N.E.	146
Borovyk A.	175	Gramota K.	259
Boyarsky V.	50	Grin M.	308
Bulatova E.	35	Grin M.A.	145
Burgart Ya.V.	256	Grishchenko M.V.	59
Bychkov E.	259	Hakobyan Kh.S.	240
Bychkova E.N.	146	Hawash M.	74
Bystrova N.	390	Ibragimova A.	75
Charushin V.	328	Iezhitsa I.	88
Charushin V.N.	16	Iksanova A.	43
Chemodanova A.V.	502	Ilin I.	172
Chepanova A.	293, 327, 367	Ilina E.	293
Chernikov M.V.	177, 363	Ismail N.M.	88
Chupakhin O.	328	Ivanov V.N.	356
Chupakhin O.N.	16	Ivanova M.	390
Danilkina N.A.	55	Ivkin D.Yu.	505, 537
Del Rio A.	230	Izmest'ev E.	452
Dodina M.	323	Jaradat N.	74
Drenichev M.S.	296	Kaledin V.	293
Dubar M.	392	Kalistratova A.	390
Efremov A.M.	356	Karlov D.S.	176
Egorova N.	35	Karpova I.	259
Elisseev I.	379	Kayumov A.	35, 43
Eremeev R.O.	356	Kayumov A.R.	144

Keserü G.M.	56	Lebedev A.A.	285
Khabirova S.	131	Lemyaseva S.V.	287
Khachatryan D.S.	72	Lifintseva A.	390
Khaziev R.	43	Lin Cheng-We.	436
Khelkhal M.A.	144	Lobanov I.	382
Khomenko T.	293	Lukyanenko E.R.	32
Khovrenkov M.	308	Lushchekina S.V.	59, 256
Khvatov E.V.	323	Lyubina A.	75
Kirilov N.K.	512	Madzhidov T.	173, 174
Kiselev S.V.	144	Magarramova L.A.	285
Klimochkin Yu.	31	Makhaeva G.	21
Klochkov S.G.	157, 329	Makhaeva G.F.	59, 256
Klochkov V.	392	Maksutova A.I.	403, 404
Klochkov V.G.	356, 403	Mamaeva A.	407
Klochkov V.V.	144	Mamleev A.V.	177
Kochetkov K.	390	Manasova E.V.	230
Kolotaev A.V.	72	Markosyan A.I.	240
Korchagina D.	293	Markov A.V.	140
Kosolapov V.A.	83	Melekhina D.	392
Kovalenko L.	390	Melnichuk N.	127
Kovaleva N.V.	59	Meshkova Yu.V.	140
Kozlovskaya L.I.	323	Mikherdov A.	50
Krasavin M.	54	Milaeva E.	127, 175, 112, 272, 379, 407, 533
Krasnoperova A.	407	Mironov A.	308
Krepkova L.V.	287	Mironov A.F.	145
Krivdin L.B.	435, 447	Miroshnikov M.V.	83
Kryzhanovsky S.A.	133	Mokrov G.V.	187
Ksenofontov A.A.	144	Morshnev P.K.	28
Kuimov A.N.	70	Morshnev Philipp K.	434
Kukushkina Nataliya V.	434	Moseev T.D.	16
Kurkin A.V.	32, 230	Munkuev A.	327, 367
Kustov A.V.	28	Nazarov A.	127
Kustov Andrey V.	434	Neganova M.E.	157, 329
Kustova T.V.	28	Nikero D.	31
Kutov D.	172	Nikitina A.A.	323
Kuzina O.S.	442, 450	Nikitina L.E.	144
Kuznetsov S.	21, 175, 379, 407	Nikolin V.	293
Ladyka A.A.	363, 293, 327	Novoselov A.V.	505, 537
Lamberov A.	75	Nugmanov R.	173, 174
Latiff A. Abd.	88	Nurieva E.	21, 379
Lavrik O.	367	Olgac A.	74
Lebedev A.	259		

Oshchepkov M.	390	Saloutin V.I.	256
Oslovsky V.E.	296	Samigullin D.	75
Osolodkin D.I.	323	Sanina N.A.	114
Ostolopovskaya O.V.	144	Sapozhnikov S.	35, 43
Ostroverkhov P.	382	Savko P.	50
Othman E.	364	Saybel O.L.	450
Palyulin V.A.	59, 70, 256	Schols D.	246
Panyushkin V.T.	502	Semakov A.V.	157, 329
Papezhuk M.V.	502	Semenov V.A.	435, 447
Parenti M.D.	230	Semivelichenko E.D.	505, 537
Patchev V.	81	Sen'kova A.V.	140
Pavelyev R.S.	144	Serebryakova O.G.	256
Pereverzeva E.P.	146	Serkov I.V.	59
Pestova S.	452	Shabanov P.	259
Petrov K.	75	Shabanov P.D.	285
Petrov M.L.	415	Shchegolkov E.V.	256
Petukhov D.	452	Shchukina A.	131
Pogorilyy V.	308	Shekfeh S.	74
Pogorilyy V.A.	145	Shpakovsky D.	272, 533
Polishchuk P.	167	Shtil A.A.	230
Ponomarenko V.V.	505, 537	Shtyrlin N.	35, 43
Popadyuk I.I.	140	Shtyrlin Y.	35, 43
Popova E.A.	415	Shulga D.	63
Popova N.	293	Shutkov I.	127
Pozdnyakov D.I.	177, 363	Shykhto O.V.	28
Proshin A.	21	Sibgatullina G.	75
Proshin A.N.	59	Sizov A.	173
Pugachev M.	43	Smirnov A.V.	83
Qneibi M.	74	Smirnov R.	533
Radchenko E.	175	Smirnova Nataliya L.	434
Radchenko E.V.	59, 70, 256	Smyshliaeva L.A.	16
Radovanovich A.	382	Sokolova E.	392
Reznikov A.	31	Sokolova E.V.	356, 403
Richardson R.J.	59, 256	Sorokina I.V.	140
Rudakova E.V.	59, 256	Sosnovskaya A.V.	363
Rusinov G.	328	Spasov A.A.	83
Rusinov G.L.	83	Strelnik A.	35
Rusinov V.L.	83	Strushkevich N.	176
Sadykhov G.	328	Suezov R.	50
Salakhutdinov N.	293, 327, 367	Sulimov A.	172
Salakhutdinov N.F.	140	Sulimov V.	172
Salomatina O.V.	140	Suslov E.	327, 367

Suvorov N.V.	145	Vedeniapina D.	382
Tafeenko V.	272	Verbitskiy E.	328
Tarasov D. D.	63	Vlasova K.	382
Tevyashova A.N.	146	Volcho K.	293, 327, 367
Thysen I.	259	Voloshina A.	75
Tikhonov S.I.	145	Volynkin V.A.	502
Tissen I.Y.	285	Voronkov A.E.	70
Tolstikova T.G.	140	Voroshilkina K.	127
Tovbi.	63	Yakushina N.	259
Trifonov R.	50	Yandulova E.Yu.	329
Trizna E.	35	Yunusov M.S.	133
Tserkovnikova N.	63	Yunusova S.G.	133
Tsorin I.B.	133	Yurkovskaya A.	390
Tsymliakov M.D.	403, 404	Zakharenko A.	293, 327, 367
Tsyrlina E.M.	133	Zakharova L.	75
Tyryshkina A.	75	Zakharova O.	293
Ulianova Y.V.	32	Zefirov N.	21, 175, 407
Uvarova V.I.	323	Zefirova O.	21, 175, 379, 407
Varaksin M.V.	16	Zenchenko A.A.	296
Varchi G.	230	Zenkova M.A.	140
Varnek A.	173, 174	Zhukova N.A.	140
Vasileva L.	75	Zorin V.P.	28
Vasil'ev P.M.	83	Zorina T.E.	28
Vasilichin V.A.	230	Zubenko A.	131

ПАРТНЕРЫ И СПОНСОРЫ

Генеральные спонсоры



ДИАБЕТ ПОД КОНТРОЛЕМ. ДОСТУПНО.



Спонсоры



ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научное издание

MedChem-Russia 2021. 5-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим-Россия 2021»

Статьи публикуются в полном соответствии с авторскими оригиналами

Издано в авторской редакции
Компьютерная верстка и дизайн обложки С. Е. Акимовой

Директор издательства ВолгГМУ И. В. Казимирова

Минимальные системные требования:
Chrome, Firefox, Opera, Internet Explorer выше версии 9.0

Подписано в печать 05.10.2021.
Объем издания: 24,5 Мб.

Формат 60x84/16. Уч.-изд. л. 29,51.
Гарнитура «Austin», «Alegreya Sans», «PT Sans»

Волгоградский государственный медицинский университет
400131, Волгоград, пл. Павших борцов, 1. <http://www.volgmed.ru>
Издательство ВолгГМУ
400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45. E-mail: izdatelstvo@volgmed.ru