

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ**



**Важнейшие научные
результаты
в сфере медицинской химии
в 2021 году**

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ

Важнейшие научные результаты
в сфере медицинской химии
в 2021 году

Москва, 2022

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ

Важнейшие научные результаты в сфере медицинской химии
в 2021 году

Составители:

член-корр. РАН С.О. Бачурин

д.х.н. К.В. Балакин

техническое сопровождение:

к.х.н. Е.В. Бовина

Важнейшие научные результаты в сфере медицинской химии, полученные в 2021 году. Москва: Научный совет РАН по медицинской химии, Отделение химии и наук о материалах РАН, 2020. – 96 с.

В настоящем издании Научного совета РАН по медицинской химии тезисно представлены разработки и достижения за 2021 год профильных научно-исследовательских институтов и университетов Российской Федерации, работающих в области медицинской химии и разработки лекарственных средств. Материал структурирован в соответствии с актуальными направлениями исследований, включая разработку лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях (антиинфекционные и противоопухолевые средства, средства терапии заболеваний нервной системы, другие); новые подходы к синтезу физиологически активных соединений; новые системы доставки, нанокompозиты, материалы для терапии и диагностики; компьютерные методы дизайна лекарств; междисциплинарные исследования. Настоящее издание предваряет основной ежегодный тематический сборник достижений в сфере медицинской химии, который выйдет в свет в начале 2022 г.

Оглавление

Указатель организаций, предоставивших материалы для сборника	5
I. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях.....	7
I.1. Антиинфекционные лекарственные средства.....	7
I.2. Противоопухолевые лекарственные средства	28
I.3. Средства терапии патологий нервной системы	51
I.4. Лекарственные средства в других терапевтических областях.....	60
II. Новые подходы к синтезу физиологически активных соединений	75
III. Новые системы доставки, нанокompозиты, материалы для терапии и диагностики	78
IV. Компьютерные технологии в медицинской химии	90
V. Интердисциплинарные исследования	95

Указатель организаций, предоставивших материалы для сборника

1. Институт биологии ФИЦ Коми НЦ (г. Сыктывкар)	19
2. Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (г. Москва)	24, 45, 92
3. Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (ИБХФ РАН) (г. Москва)	20, 72, 84, 88
4. Институт металлоорганической химии им. Г.А.Разуваева РАН (г. Москва)	49
5. Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)	38, 39, 41, 42, 43
6. Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (г. Москва)	17, 18
7. Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург)	7, 52, 76, 81
8. Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН (г. Москва)	9, 26, 67, 68, 79, 80
9. Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН (г. Казань)	44, 78, 80, 83
10. Институт проблем химической физики РАН (г. Черноголовка)	48, 69, 70, 95
11. Новосибирский институт органической химии СО РАН (г. Новосибирск)	
12. Институт физиологически активных веществ РАН (ИФАВ РАН) (г. Черноголовка)	8, 34, 35, 36
13. Институт физической химии и электрохимии им. А.Н.Фрумкина Российской академии наук (г. Москва)	95, 86
14. Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург)	13, 33, 61
15. Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)	19, 46, 73, 74
16. Институт химии твердого тела Уральского отделения РАН (г. Екатеринбург)	87
17. Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН) (г. Москва)	10, 28, 30, 31, 32, 77, 88, 97
18. Казанский государственный медицинский университет (г. Казань)	19
19. Казанский (Приволжский) федеральный университет (г. Казань)	14, 63
20. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва)	32, 37

21. Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (г. Москва)	10
22. Научный центр инновационных лекарственных средств (г. Волгоград)	58
23. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина (г. Москва)	91
24. НИИ фармакологии имени В.В. Закусова (г. Москва)	57, 60, 66, 74
25. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии (г. Санкт-Петербург)	14
26. Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск)	81
27. Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (г. Екатеринбург)	51, 64
28. Уфимский институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)	12, 25, 66, 75, 90
29. ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Волгоград)	62, 63, 64, 93, 101
30. Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН (г. Москва)	25, 85, 98, 99
31. ФИЦ Фундаментальные Основы Биотехнологии РАН (г. Москва)	21
32. Химический институт им. А.М. Бутлерова КФУ (г. Казань)	15

I. Разработка лекарственных кандидатов **в актуальных терапевтических областях**

I.1. Антиинфекционные лекарственные средства

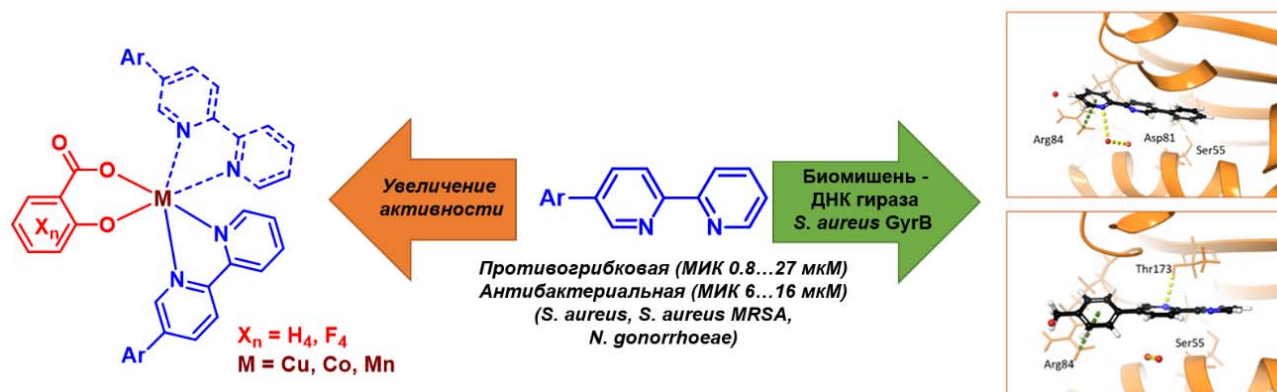
Перспективные противогрибковые и антибактериальные агенты на основе 5-арил-2,2'-бипиридинов и их гетеролигандных салицилатных металлокомплексов

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург)

С целью создания новых антимикробных агентов синтезирована серия новых 5-арил-2,2'-бипиридинов и их (полифтор)салицилатных комплексов меди(II), кобальта(II) и марганца(II). Установлены особенности строения гетеролигандных металлокомплексов. Антимикробная активность синтезированных соединений оценена *in vitro* в отношении шести штаммов трихофитонов и против *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida albicans* и грамотрицательных бактерий *N. gonorrhoeae*.

Среди азо-лигандов наиболее активными оказались 5-фенил- и 5-толил-2,2'-бипиридины, ингибирующие рост штаммов дерматофитов при минимальной ингибирующей концентрации (MIC) до <0.8 мкМ и рост бактерий *N. gonorrhoeae* при MIC до 16 мкМ. Кроме того, 5-фенил-2,2'-бипиридин (Ph-bipy) показал умеренно высокую активность в отношении семи штаммов *Candida*, а 5-толил-2,2'-бипиридин (Tol-bipy) - в отношении грамположительных бактерий *S. aureus*, *S. aureus MRSA* и их моноспецифических бактериальных биопленок. Используя молекулярный докинг, для соединений-лидеров был предложен механизм антистафилококкового действия, основанный на ингибировании ДНК-гиразы *gyrB S. aureus*. Установлено, что противогрибковое действие 5-арил-2,2'-бипиридинов может быть реализовано за счет связывания ионов Fe(III), необходимых для роста грибов.

Среди гетеролигандных металлокомплексов наибольшая активность по отношению к патогенным грибам обнаружена для комплексов меди(II) и марганца(II) на основе тетрафторсалициловой кислоты (SalF₄) и азо-лигандов (Tol-bipy и Ph-bipy). Их активность против трихофитонов достигала 0.2 мкМ, *E. floccosum* 3.1 мкМ, *M. canis* 3.9 мкМ. [Mn(SalF₄-2H)₂(Tol-bipy)₂] эффективно подавлял рост семи штаммов грибов рода *Candida* при 12-24 мкМ. Cu(SalF₄-2H)(Tol-bipy)₂ и [Cu(SalF₄-2H)(Ph-bipy)₂] были активными в отношении бактерий *S. aureus*, *S. aureus MRSA* и их биопленок (MIC до 2.4 мкМ). Перспективным агентом против гонореи был [Cu(Sal-2H)(Ph-bipy)], где Sal – салициловая кислота] (MIC 4.2 мкМ). Антимикробное действие металлокомплексов основано на окислительном и гидролитическом расщеплении ДНК.



Руководители работы – академики РАН В.Н. Чарушин и О.Н. Чупахин, исполнители – член-корр. РАН В.И. Салоутин, д.х.н. Я.В. Бургарт д.х.н. Д.С. Копчук, к.х.н. Е.В. Щегольков, И.В. Щур.

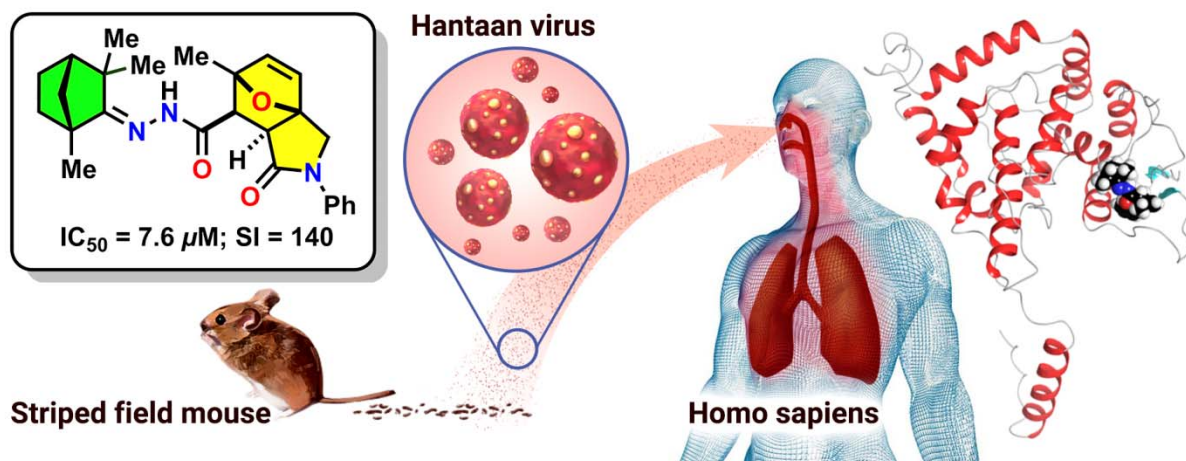
Публикации:

ChemMedChem, DOI: 10.1002/cmdc.202100577R1, WoS/Scopus, Q2/Q1.

Открытие нового класса ингибиторов вируса Хантаан, вызывающего геморрагическую лихорадку с почечным синдромом

Новосибирский институт органической химии СО РАН

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – острое вирусное природно-очаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением почек с развитием острой почечной недостаточности. За последние десятилетия хантавирусные болезни включены в круг весьма актуальных и приоритетных проблем во всем мире, так называемых emerging (непредсказуемых) инфекций, грозящих сложными эпидемическими ситуациями. На сегодняшний день нет агентов, обладающих специфической активностью к вирусам, вызывающим ГЛПС, а имеющиеся вещества – потенциальные кандидаты либо являются уже описанными ранее противовирусными средствами, либо действуют не на ингибирование вируса, а на облегчение протекания болезни. Нами было показано, что конъюгаты гидразонов камфоры и фенхона с эпоксиизоиндольными кислотами проявляют специфическую активность в отношении вируса Хантаан с активностью, превышающей таковую у препарата сравнения. На основании проведенных исследований, мы предполагаем, что вещества связываются с вирусным нуклеопротеином, что значительно снижает вирусную репликацию.



Руководитель работ – член-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители НИОХ СО РАН: д.х.н. Яровая О.А., к.х.н. Ковалева К.С.

Публикации:

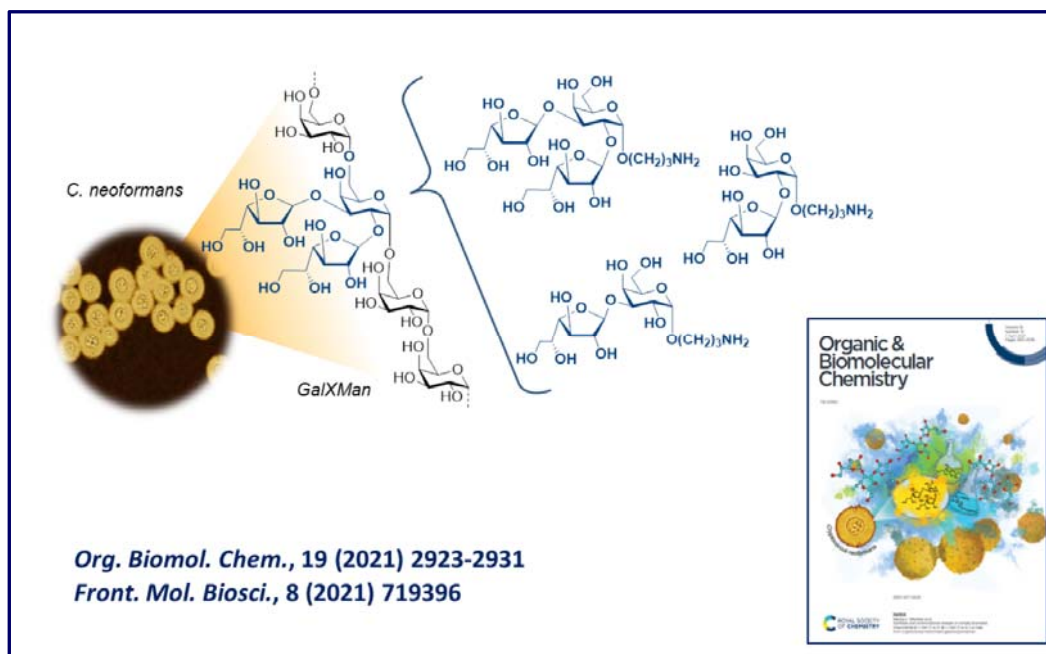
New class of hantaan virus inhibitors based on conjugation of the isoindole fragment to (+)-camphor or (-)-fenchone hydrazones O.I. Yarovaya, K.S. Kovaleva, A.A. Zaykovskaya, L.N. Yashina, N.S. Scherbakova, D.N. Scherbakov, S.S. Borisevich, F.I. Zubkov, A.S. Antonova, R.Yu. Peshkov, I.V. Eltsov, O.V. Pyankov, R.A. Maksyutov, N.F. Salakhutdinov Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, V. 40, 15 May 2021, 127926 doi: 10.1016/j.bmcl.2021.127926

Впервые синтезированы олигосахариды, родственные узлу разветвления недавно открытого галактоксиломаннана (GalXylMan) – полисахаридного антигена патогенных грибов *Cryptococcus neoformans*

Институт органической химии РАН, Москва

Поверхность клетки патогенных грибов *Cryptococcus neoformans* покрыта капсулой, состоящей из сложной композиции полисахаридов, Этот патогенный гриб является возбудителем криптококкового менингита (криптококкоза) — тяжёлого инфекционного заболевания, поражающего головной мозг человека, особенно людей с ослабленным иммунитетом - онкобольных, пациентов с ВИЧ и др., но в 5–15% случаев криптококкоз развивается и у условно здоровых пациентов. Взаимодействие полисахаридов *C. neoformans* с рецепторами на клетках человека приводит к активации иммунитета для нейтрализации патогена. Для выяснения механизма данного процесса и установления фрагментов полисахаридов, распознавание которых может вызвать защитную реакцию иммунной системы, нами проводится систематический синтез соответствующих олигосахаридов и изучение их иммунологических свойств. Так, впервые синтезированы олигосахариды, родственные узлу разветвления недавно открытого галактоксиломаннана (GalXylMan) *C. neoformans*. С использованием полученных соединений был проведен структурный анализ полисахарида GalXylMan, а также исследование конформационной подвижности узла разветвления и галактофуранозных звеньев в GalXylMan. Полученные данные создали основу для моделирования взаимодействия полисахарида с белковыми рецепторами, а также

разработки вакцин и новых диагностических тест-систем для обнаружения инфекции *C. neoformans*. Руководитель работы – чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьев; отв. исп. - к.х.н. В.Б. Крылов и к.х.н. А.Г. Гербст; исп. – к.х.н. Б.С. Комарова, профессор А.С.Шашков (лаб. 30), к.х.н. А.С. Дмитренко, асп. В.С. Дорохова (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН); в сотрудничестве с Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941902, Rio de Janeiro (Бразилия). Исследования проведены при поддержке РФФ (грант 19-73-30017).



Руководитель – чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьев.

Публикации:

1. V.S. Dorokhova, A.G. Gerbst, B.S. Komarova, J.O. Previato, L. Mendonça Previato, A.S. Dmitrenok, A.S. Shashkov, V.B. Krylov, N.E. Nifantiev, “Synthesis and conformational analysis of vicinally branched trisaccharide β -D-Galf-(1 $\rightarrow$ 2)-[β -D-Galf-(1 $\rightarrow$ 3)]- α -Galp from *Cryptococcus neoformans* galactoxylomannan”, *Org. Biomol. Chem.*, 19 (2021) 2923-2931. DOI: 10.1039/D0OB02071K Q1 (<https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2021/ob/d1ob90048j>)
2. A. G. Gerbst, V. B. Krylov, N. E. Nifantiev, “Computational and NMR Conformational Analysis of Galactofuranoside Cycles Presented in Bacterial and Fungal Polysaccharide Antigens”, *Front. Mol. Biosci.*, 8 (2021) 719396 doi:10.3389/fmolb.2021.719396 IF 2020 5.246; Q1

Эффективные *in vitro* и *in vivo* в отношении ремантадин-резистентных штаммов вируса гриппа А (H1N1) (R)-6-адамантильные производные 1,3-оксазинан-2-она и пиперидин-2,4-диона

[a] Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН;

[b] Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

Грипп – это высококонтагиозное респираторно-вирусное заболевание, поражающее человека, многих видов млекопитающих и птиц. Вирусы гриппа являются причиной ежегодных

эпидемий по всему миру, приводя к смерти до 650000 человек, несмотря на доступность различных вакцин, и противовирусных препаратов. Особое беспокойство вызывают пандемии гриппа, циклически возникающие каждые 20–30 лет, поэтому поиск новых действенных лекарственных средств остается актуальной задачей.

В ИНЭОС РАН разработан эффективный простой метод синтеза энантиомерно чистых (*R*)-6-адамантильные производных 1,3-оксазинан-2-она (1) и пиперидин-2,4-диона (2), которые демонстрируют высокую противовирусную активность в отношении ремантадин-резистентных пандемических штаммов вируса гриппа А *in vitro* (Калифорния/7/2009(H1N1)pdm09 и ИВ-Оренбург/29-L/2016(H1N1)pdm09) и *in vivo* на модели гриппозной пневмонии мышей (Калифорния/04/09). Препараты 1 и 2 защищали от смертности до 100% животных, увеличивая среднюю продолжительность их жизни, снижая потерю веса и ингибируя размножение вируса в легких животных по сравнению с группой вирусного контроля (Таблица 1).

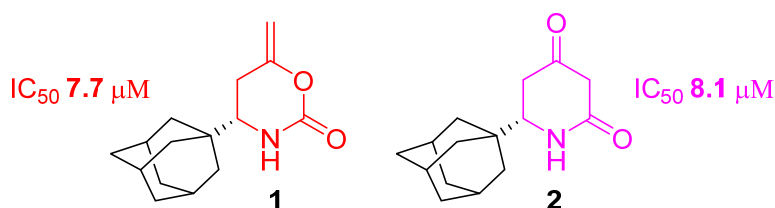


Таблица 1. Эффективность соединений 1, 2 на мышах, инфицированных римантадин-резистентным вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009.

Выживаемость		Защита от смертности, %	СПЖ, дни	Титр вируса, lg ТЦИД ₅₀
жив/общее	смертность, %			
Соединение 1				
8/10	20	70	14 ^a	1,16±1,6
Соединение 2				
10/10	0	100	>16	2,6±2,3
Вирусный контроль				
1/9	90	-	10 ^б	6.1±0.3

СПЖ – средняя продолжительность жизни; а - (2-11д.); б -(1-1д., 7-11д., 1-16д.)

Очень важно, что штаммы вируса гриппа, выделенные после лечения соединениями 1 и 2, показали *in vitro* полное отсутствие резистентности к этим соединениям.

Таким образом, разработанные нами энантиомерно чистые гетероциклические адамантаны перспективны для создания новых эффективных противогриппозных лекарственных средств.

Руководители работы – д.х.н. Н.Ю. Кузнецов[а], д.б.н. И.А. Ленева[б], исполнители – к.х.н. Р.М. Тихов[а], Е.А. Глубокова[б], Н.П. Карташова[б], И.Н. Фалынскова[б].

Публикации:

Glubokova E.A., Leneva I.A., Kartashova N.P., и др. Efficacy of (*R*)-6-Adamantane-Derivatives of 1,3-Oxazinan-2-One and Piperidine-2,4-Dione in The Treatment of Mice Infected by the A/California/04/2009 influenza Virus // *Acta Naturae*. - 2021. - V. 13. - №2. - P. 116-125. doi: 10.32607/actanaturae.11020

Производные глицирризиновой кислоты как ингибиторы флавивируса Зика

Уфимский институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

Вirus Зика (ZIKV) – новый патогенный флавивирус, вызывающий лихорадку Зика, которая сопровождается серьезными неврологическими осложнениями. В настоящее время нет лицензионных вакцин или противовирусных средств постинфекционной терапии лихорадки Зика. С целью поиска новых ингибиторов ZIKV синтезирована библиотека аминокислотных конъюгатов глицирризиновой кислоты (ГК) с метиловыми/этиловыми эфирами L- и D-аминокислот, содержащих аминокислотные остатки в углеводной части молекулы гликозида. В результате *in vitro* скрининга противовирусной активности полученных соединений в отношении ZIKV (штаммы PRVABC59 и Natal RGN), проведенного в Китайском медицинском университете (Тайвань), выявлены 6 соединений-хитов - конъюгаты ГК с Glu(OMe)-OMe, Glu(OH)-OMe, Asp(OMe)-OMe, TyrOMe, LeuOEt и PheOEt, ингибирующие цитопатический эффект (CPE) и инфекционность ZIKV. Наиболее активные соединения – конъюгаты ГК с TyrOMe (A7) и Asp(OMe)₂ (C10) являются высокоактивными ингибиторами ZIKV (IC₅₀ <1 мкМ) независимо от типа клеток. Соединения A7 и C10 ингибируют ZIKV как на стадии проникновения, так и пост-проникновения во время репликационного цикла вируса и перспективны для расширенных биологических исследований

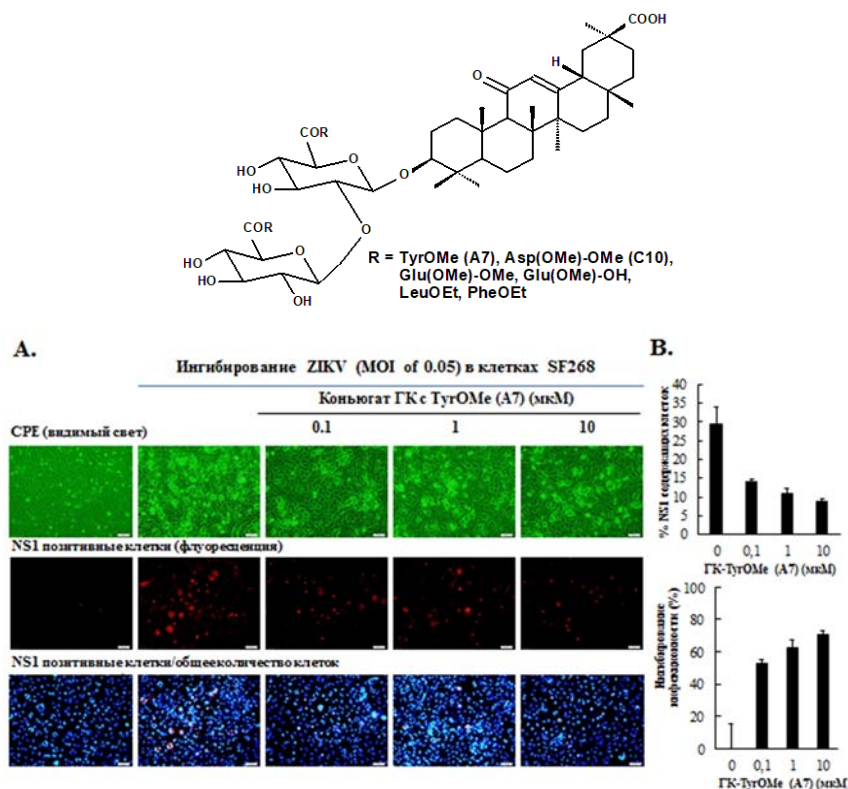


Рисунок 1. Ингибирование цитопатического эффекта (CPE), индуцированного ZIKV, и инфекционности ZIKV конъюгатом ГК с TyrOMe A7 в указанных концентрациях.

Руководители работ: акад. РАН М.С.Юнусов, д.х.н. Л.А. Балтина, **исполнители:** д.х.н. Р.М. Кондратенко, к.фарм.н. Л.А. Балтина, к.х.н. С.Ф. Петрова.

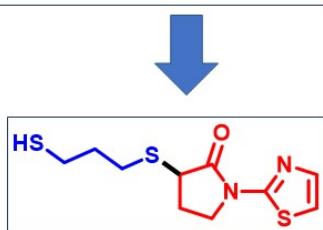
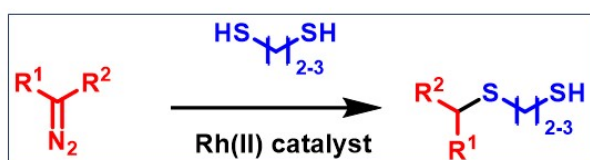
Публикации:

L.A. Baltina, M.-J. Hour, Y.-Ch. Liu, Y.-Sh. Chang, S.-H. Huang, H.-Ch. Lai, R.M. Kondratenko, S.F. Petrova, M.S. Yunusov, Ch.-W. Lin. Antiviral activity of glycyrrhizic acid conjugates with amino acid esters against Zika virus. // Virus Res., 2021, V. 294, 198290.

Синтез эффективных ингибиторов металло-бета-лактамаз по Rh^{II}-катализируемой реакции симметричных дитиолов с диазосоединениями

Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет

Бактериальные патогены со множественной лекарственной устойчивостью, относящиеся к так называемой панели ESKAPE (к которой относятся такие виды как *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter*), помимо других механизмов устойчивости, способны экспрессировать металло-бета-лактамазы, которые защищают бактерии от действия бета-лактамных антибиотиков, включая считающиеся наиболее эффективными пены и цефалоспорины.



Ведущий ингибитор МБЛ

NDM-1 IC₅₀ = 0.39 ± 0.05 μM

VIM-1 IC₅₀ = 0.39 ± 0.05 μM

Активность против мутанта *E. coli* (VIM-1)
МИК (мг/л)

+ ингибитор, мг/л	МИК имипенема, мг/мл
0	32
2	32
4	16
8	16
16	16
32	8
64	4
128	2

Синтез-ориентированный на разнообразие (DOS – diversity-oriented synthesis) представляет собой богатый источник новых биоактивных соединений для медицинской химии. В настоящем исследовании мы разработали новый метод синтеза соединений, содержащих тиольную группу. Метод базируется на Rh^{II}-катализируемом сочетании симметричных дитиолов (этан-1,2-дитиола и пропан-1,3-дитиола) с различными строительными блоками, содержащими диазофункцию. Синтезированная библиотека тиолов с разнообразными терминальными заместителями была протестирована на ингибирование металло-бета-лактамаз NDM-1 (обнаружен в Индии в 2009 году) и VIM-1 (обнаружен в Италии в 1999 году). В результате были обнаружены высокоэффективные ингибиторы, которые восстанавливали чувствительность резистентных клинических изолятов бактерий к имипенему и могут, таким образом, рассматриваться как адъюванты к этому антибиотику.

Руководитель – проф. РАН, д.х.н. М.Ю. Красавин, исполнители – д.х.н., проф. Д.В. Дарьин, к.х.н. Д.Д. Жуковский, И.В. Соловьев, Д.Д. Бархатова.

Публикация:

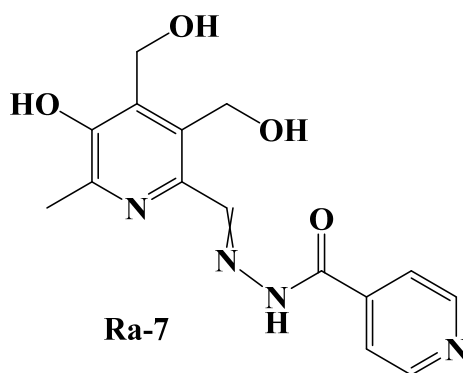
Krasavin, M.*; Zhukovsky, D.; Solovyev, I.; Barkhatova, D.; Dar'in, I.; Frank, D.; Martinelli, G.; Weizel, L.; Proschak, A.; Rotter, M.; Kramer, J. S.; Brunst, S.; Wichelhaus, T. A.; Proschak, E.* Rh(II)-Catalyzed Desymmetrization of Ethane-1,2-dithiol and Propane-1,3-dithiol Yields Metallo-beta-lactamase Inhibitors, *ChemMedChem*, DOI: 10.1002/cmdc.202100344 (Very Important Paper).

Разработка противотуберкулезного средства для лечения лекарственно-резистентных форм туберкулеза

¹ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань)

² ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» (г. Санкт-Петербург)

В настоящее время туберкулез входит в десятку основных причин смертности в мире. Согласно оценкам ВОЗ, в 2020 году число умерших от туберкулеза составило 1.5 миллиона человек, а число вновь заболевших около 10 миллионов. Проблема лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и, особенно, множественной/широкой лекарственной устойчивости (МЛУ/ШЛУ) признана ВОЗ глобальной угрозой. В последние годы причиной смерти больных туберкулезом в 98% случаев являются МЛУ/ШЛУ штаммы. Поэтому разработка новых противотуберкулезных препаратов, обладающих низкой токсичностью и высокой антимикобактериальной активностью в отношении, прежде всего, резистентных штаммов, остается важнейшей задачей медицинской химии.



В рамках проведенных исследований был синтезирован широкий ряд соединений на основе пиридоксинового скаффолда с противотуберкулезными фармакофорными фрагментами (гидразоны изоникотиновой кислоты, гидразиды, адамантанамины, производные этан-1,2-диамина). По результатам скрининга их противотуберкулезной активности и токсичности *in vitro* было выявлено перспективное соединение-лидер Ra-7, обладающее высокой противотуберкулезной активностью в отношении штаммов с МЛУ и более низкой токсичностью по сравнению с коммерческими препаратами изониазидом и моксифлоксацином. Дальнейшие углубленные исследования *in vivo* показали его высокую

эффективность на модели экспериментального лекарственно-чувствительного туберкулеза мышей, а также низкую токсичность при внутрижелудочном введении мышам (ЛД₅₀ для Ra-7 > 2000 мг/кг в сравнении с 170 мг/кг для изониазида и 500 мг/кг для моксифлоксацина). По результатам работы подана заявка на патент РФ и в ближайшее время планируется начало полноценных доклинических исследований выявленного доклинического кандидата Ra-7.

Руководитель работы – д.х.н. Ю.Г. Штырлин, исполнители – д.м.н. П.К. Яблонский, к.х.н. Н.В. Штырлин, д.м.н. Е.Г. Соколович, д.м.н. Т.И. Виноградова, к.х.н. М.А. Агафонова, н.с. Р.М. Хазиев.

Публикации:

N.V. Shtyrlin, R.M. Khaziev, V.G. Shtyrlin, E.M. Gilyazetdinov, M.N. Agafonova, K.S. Usachev, D.R. Islamov, A.E. Klimovitskii, T.I. Vinogradova, M.Z. Dogonadze, E.G. Sokolovich, P.K. Yablonskiy, Yu.G. Shtyrlin. Isonicotinoyl hydrazones of pyridoxine derivatives: synthesis and antimycobacterial activity. *Med. Chem. Res.* 2021, 30(4), 952-963.

Заявка на патент РФ №2021121081 от 16.07.2021 «Противотуберкулезное средство на основе производного пиридоксина», авторы Штырлин Ю.Г., Яблонский П.К., Штырлин Н.В., Соколович Е.Г., Виноградова Т.И., Хазиев Р.М., Агафонова М.Н., Штырлин В.Г., Догонадзе М.З., Заболотных Н.В., патентообладатели ФГАОУ ВО КФУ и ФГБУ «СПб НИИФ».

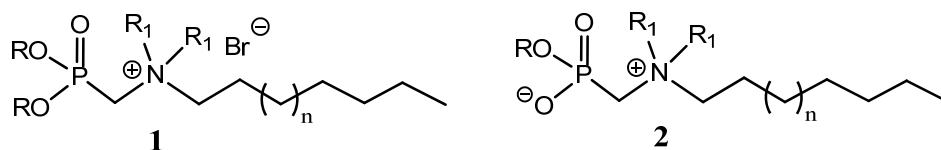
Фосфорилированное четвертичные аммониевые соли – эффективные антимикробные агенты нового поколения

Химический институт им. А.М. Бутлерова КФУ (г. Казань)

Разработаны методики синтеза серии соединений, обладающих высокой антимикробной активностью и представляющие собой фосфорилированные производные четвертичных аммониевых солей (ЧАС).

Основная идея работы заключается в синтезе и исследовании свойств соединений, в которых кватернизированный атома азота, содержащий один длинноцепочечный алкильный заместитель, связан с фосфорильной группой. Мы предполагаем, что введение фосфорильной группы в остов ЧАС может увеличить их биологическую активность, ввиду сходства их структуры с фосфолипидной мембраной бактерий. Нами были получены соединения двух типов:

1. Простые ЧАС, содержащие алкильные заместители у атома азота
2. Фосфорилированные бетаины - внутримолекулярные аналоги ЧАС.

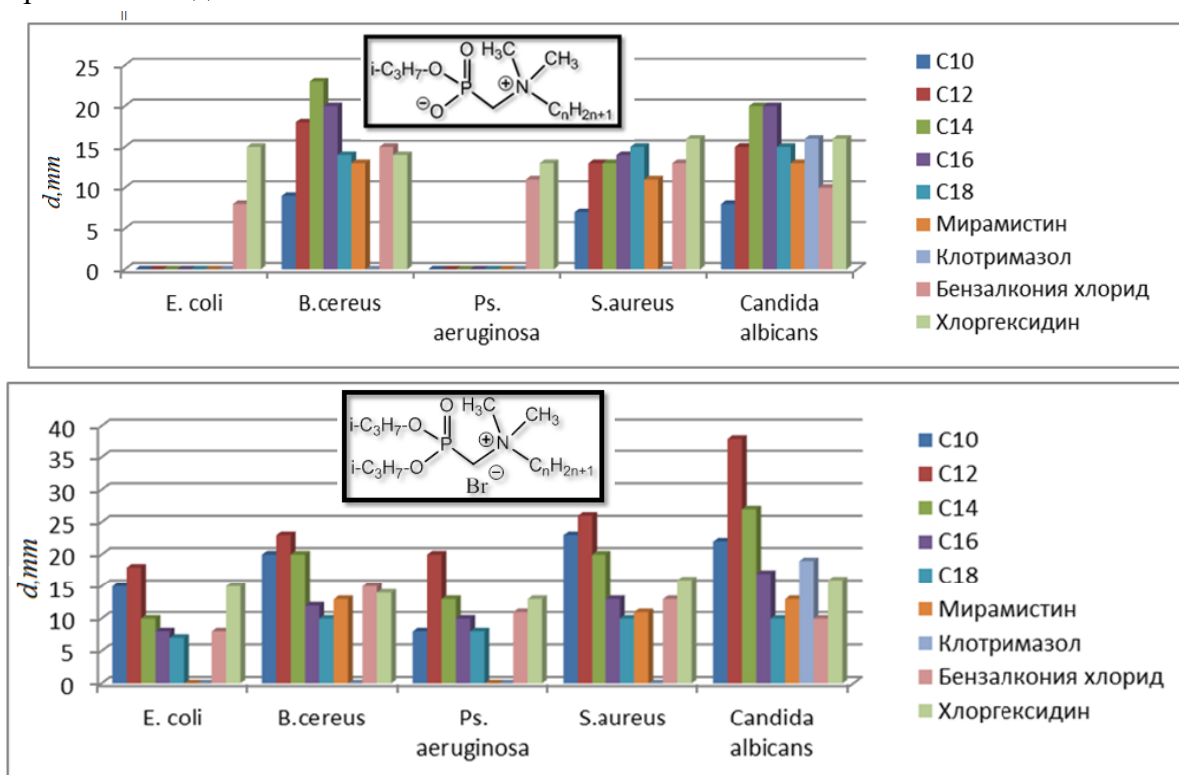


Для синтеза фосфорилированных бетаинов использовали трехстадийную методику синтеза, основанную на получении аминфосфонатов по реакции Кабачника-Филдса и их

модификации до соответствующих калиевых солей с последующей реакцией алкилирования высшими галоидными алкилами ($C_{10}H_{21}$ (C10) - $C_{18}H_{37}$ (C18)).

Фосфорилированные ЧАС получали по тем же методикам в две стадии: синтез аминоксидов и их последующее алкилирование.

Исследование биологической активности полученных соединений выполнено в сотрудничестве с Казанской государственной медицинской академией (г. Казань). На рисунках ниже представлены в виде графиков, данные по биологической активности двух производных ЧАС, показавших лучшие результаты среди всей серии соединений. Мирамистин, бензалкония хлорид, хлоргексидин и клотримазол были выбраны в качестве контрольных соединений.



Фосфорилированные бетаины проявляют высокую избирательную антибактериальную активность в отношении штаммов грамположительных бактерий (*B. cereus* и *S. aureus*). Сходные по строению фосфорилированные аммониевые соли демонстрируют более широкий спектр активности, что делает их также перспективными для создания антисептиков на их основе.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 20-33-90255

Руководители работы – д.х.н., проф. Галкина И.В., к.х.н., доц. Давлетшин Р.Р., исполнители – аспирант Гайнеев А.М.

5'-Норкарбоциклические нуклеозиды – потенциальные противовирусные агенты в отношении SARS-CoV-2

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН

С целью создания эффективного терапевтического средства для терапии SARS-CoV-2 был проведен фенотипический скрининг библиотеки модифицированных нуклеозидов, синтезированных ранее в ИМБ РАН.

Пандемия, вызванная SARS-CoV-2, унесла уже более 3.5 млн. жизней. Несмотря на разработку и применение вакцин против COVID-19, это заболевание остается главной проблемой мирового здравоохранения.

Одним из подходов в поиске препаратов для лечения COVID-19, является стратегия перепрофилирования имеющихся лекарственных средств. Во всем мире ведутся интенсивные исследования препаратов, созданных для терапии других вирусных (грипп, ВИЧ-инфекция, гепатит С, лихорадка Эбола и др.), бактериальных и паразитарных инфекций, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний.

В рамках данной стратегии мы провели скрининг библиотеки соединений, синтезированных нами ранее, на активность в отношении SARS-CoV-2.

В результате были выявлены два аналога нуклеозидов, 5'-норкарбоциклические производные бициклических фурано[2,3-*d*]пиримидинов 1 и 2 (Рис. 1), способных ингибировать репродукцию вируса SARS-CoV-2 *in vitro*. В качестве положительного контроля использовали N-гидроксицитидин (NHC), известный ингибитор репродукции SARS-CoV-2.

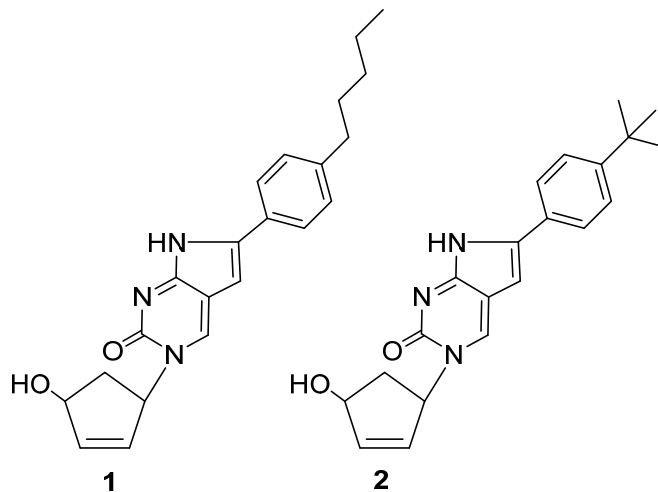


Рис.1

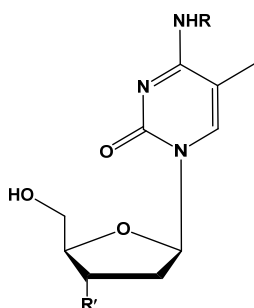
Соединение	EC ₅₀ , мкМ (M ± SEM)	CC ₅₀ , мкМ (M ± SEM)	Индекс селективности (SI)
1	53 ± 18	75 ± 25	1.42
2	21 ± 6	53 ± 18	2.52
NHC	5.3 ± 0.9	>100	> 19

Структуры полученных соединений могут быть использованы при дальнейшей оптимизации для создания противовирусного препарата.

Руководитель работы – академик РАН С.Н. Кочетков, исполнители – к.х.н. А.Л. Хандажинская, к.х.н. Е.С. Матюгина.

Модифицированные производные пиримидиновых нуклеозидов как антибактериальные агенты

ФГБУН Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН (г. Москва)



R = C₁₀H₂₁, C₁₂H₂₅

R' = OH, N₃, NH₂, NHC(O)CH₃,
N(CH₃)₂, NHC₂H₅, N(C₂H₅)₂

1. Проведен синтез N⁴-производных 2'-дезокситидина с протяженными алкильными заместителями. Варьирование длины остатка алкила в положении N⁴, а также природы заместителя в положении 3' позволило получить репрезентативный набор производных 2'-дезокситидина для изучения вклада модификаций на антимикробную активность нуклеозида. Ингибирующая активность полученных соединений выявлена в отношении ряда грамположительных бактерий (в том числе, *M. smegmatis* и *S. aureus*, MIC = 24 – 200 мМ), что сравнимо с активностями ряда препаратов, используемых в настоящее время в медицинской практике.

Наиболее интересным результатом представляется высокая ингибирующая активность некоторых полученных соединений в отношении мицелиальных штаммов ряда грибов, в том числе выделенных из объектов темперной живописи (древнерусских икон), представленных в коллекции Третьяковской галереи (сублетальные дозы 0.7-3 мМ). Наибольшую активность проявили 3'-амино-N⁴-додецил-2',3'-дидезокси-5-метилцитидин и его 3'-N-алкилированные производные. Полученные результаты важны для реставрации и сохранения объектов культурного наследия.

2. Синтезирован ряд водорастворимых депо-форм 5-модифицированных пиримидиновых 2'-дезоксинуклеозидов, проявивших ранее высокую ингибирующую активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. 5'-O- и 3'-O-карбонилтри- и тетраэтиленгликолевые производные 5-модифицированных нуклеозидов оказались как минимум на два порядка лучше растворимыми по сравнению с исходными нуклеозидами. Полученные соединения активны против ряда грамположительных бактерий (MIC 20–95 мкг/мл), включая лекарственно-устойчивые штаммы *S. aureus* и *M. smegmatis* и обладают низкой цитотоксичностью в отношении ряда клеточных линий человека (CD₅₀ >> 100 мкг/мл). Таким образом, показана перспективность создания подобных производных нуклеозидов для получения эффективных ингибиторов роста микроорганизмов.

Руководители работы – академик РАН С.Н. Кочетков, к.х.н. Л.А. Александрова, исполнители – к.х.н. С.Д. Негря, асп. О. В. Шевченко, асп. Д.А. Макаров.

Публикации:

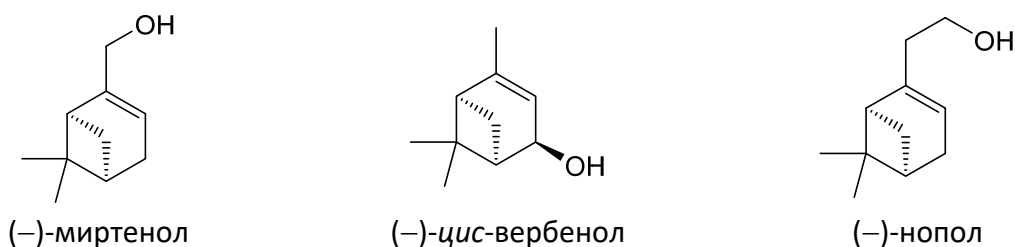
Alexandrova, L. A., et al. (2021). "Discovery of novel N(4)-alkylcytidines as promising antimicrobial agents." *Eur J Med Chem* 215: 113212.

Монотерпеновые спирты пинанового ряда – перспективные биологически активные вещества

Институт химии ФИЦ Коми НЦ, Институт биологии ФИЦ Коми НЦ (г. Сыктывкар)
Казанский государственный медицинский университет (г. Казань)

Изучены биологические свойства серии бициклических монотерпеновых спиртов: (–)-*цис*-вербенола, (–)-неоизовербанола, (+)-3 α ,4 α -карандиола, (–)-3 β ,4 α -карандиола, (+)-3 β ,4 β -карандиола, (–)-2 α ,3 α -пинандиола, (–)-2 α ,3 β -пинандиола, (+)-4-(1-гидрокси-этил)карена-2, (–)-3 α ,4 β -пинандиола, (–)-изопинокамфеола, ($\pm$)-2-экзо-10-эндо-камфандиола, (–)-изокаранола-4, (–)-*цис*-миртанолола, (–)-*транс*-миртанолола, (–)-миртенолола, (–)-нопола. Соединения протестированы на фунгицидную активность против клинических и референсных штаммов микроскопических грибов (*C. albicans*, *R. nigricans*, *A. fumigates*, *F. solani*). Определена минимально ингибирующая концентрация соединений по сравнению с широко применяемыми в практической медицине препаратами (флуконазол, тербинафин). Выявлено соединение-лидер – (–)-миртенол, для которого МИК составила 47 и 23.5 мкг/мл против мицелиальных и дрожжевых грибов, соответственно.

На модели перекисного гемолиза эритроцитов в присутствии инициатора установлена высокая мембранопротекторная и антиоксидантная активность (–)-*цис*-вербенола и (–)-миртенолола. Выявлено, что (–)-нопол активно ингибировал процессы перекисного окисления липидов в субстрате, полученном из головного мозга.



Из числа изученных монотерпеновых спиртов наиболее перспективными представляются спирты пинанового ряда, а соединением-лидером для дальнейшего изучения в плане возможного практического применения является (–)-миртенол.

Руководитель работы – член-корр. РАН, д.х.н. Кучин А.В.; исполнители – к.х.н., с.н.с. Фролова Л.Л. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН); к.б.н., с.н.с. Шевченко О.Г. (Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), д.х.н., проф. Никитина Л.Е. (Казанский государственный медицинский университет).

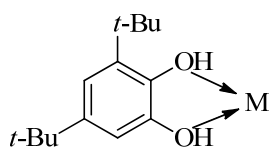
Публикации:

Nikitina L.E., Lisovskaya S.A., Startseva V.A., Frolova L.L., Kutchin A.V., Shevchenko O.G., Ostolopovskaya O.V., Pavelyev R.S., Khelkhal M.A., Gilfanov I.R., Fedyunina I.V., Khaliullin R.R., Akhverdiev R.F., Gerasimov A.V., Abzaldinova E.V., Izmailov A.G. Biological Activity of Bicyclic Monoterpene Alcohols // *BioNanoScience*. 2021. <https://doi.org/10.1007/s12668-021-00912-8>

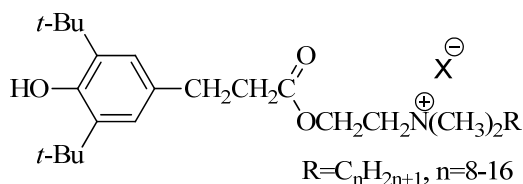
Эффекторы антибактериальной активности экранированных фенолов. Прогностические возможности

ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (ИБХФ РАН)

Производные экранированных 2,4- и 2,6-ди-трет-бутилфенолов (ДТБФ) известны как многофункциональные антиоксиданты биомедицинского назначения [1, 2]. Кроме того, они являются удобными объектами для исследования механизмов биоактивности. Так, при тестировании ряда замещенных ДТБФ на антибактериальную активность (АБА) выявлены элементы структуры – структурные эффекторы (СЭ), соответствующие наиболее активным соединениям. К ним относятся хелатирующие группировки, способные к образованию циклических металлокомплексов и следовательно, к блокированию ферментных металлов, как в ДТБФ-1, а также поплавокые фрагменты со свойствами поверхностно-активных веществ (ПАВ), как в ДТБФ-2:



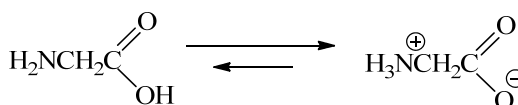
ДТБФ-1



ДТБФ-2

СЭ дают возможность интерпретировать и даже прогнозировать АБА. Это подтверждено при исследовании АБА ряда алифатических спиртов и карбоновых кислот. Действительно, наибольшая АБА зарегистрирована у хелатирующих 1,2-, 1,3- и 1,4-аминоспиртов и диолов ($\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}_2$, $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $n=2, 3, 4$) и спиртов-поплавок $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{OH}$ с $n=8-16$. Полученные данные соответствуют ожидаемым с учетом СЭ.

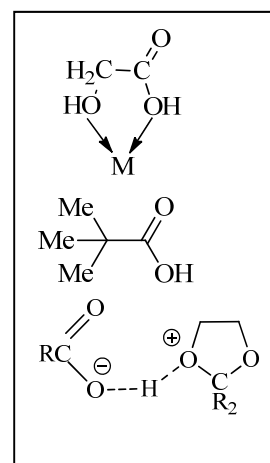
На примере α -замещенных карбоновых кислот показано, что хелатирующий эффект может зависеть от внутримолекулярных взаимодействий. Характерное для α -аминокислот образование цвиттер-ионов блокирует АБА.



В иминокислотах этот эффект ослаблен – появляется заметная АБА. Наибольшую АБА дают хелатирующие α -оксикислоты.

Рекордная среди кислот АБА триметилуксусной кислоты связана с поплачковым эффектом гидрофильного карбоксила и гидрофобного карбонового радикала.

АБА длинноцепочечных карбоновых кислот стимулируется циклическими ацетальми, образующими гидрофилизованные ониевые комплексы с протонами карбоксильных групп:



Руководители работы – к.х.н. В.Б. Вольева и к.б.н. М.Н. Овсянникова; исполнители – к.х.н. Н.Л. Комиссарова и к.х.н. А.В. Рыжакова.

Публикации:

1. В.Б. Вольева и др. Зависимость антибактериальной активности от структуры фенольных антиоксидантов и возможности их превращения *in situ*, *Хим.-фарм. ж.*, 2016, 50, 5, 29-32.
2. S.K. Filippov et al. Future and the past of polymeric antioxidants, *Polym. Adv. Technol.*, 2021, 188-193.

Кандидат в лекарственное средство PDSTP и его применение для профилактики и лечения инфекций, вызванных вирусом SARS-Cov-2

ФИЦ Фундаментальные Основы Биотехнологии РАН (г. Москва)

На протяжении ряда лет в ФИЦ Биотехнологии РАН проводятся углубленные исследования возможности ингибирования малыми молекулами вирусных и микробных инфекций путем блокирования их взаимодействия с клетками хозяина. Одним из результатов проводимых исследований является создание кандидата в лекарственное средство PDSTP, эффективно блокирующее адгезию ряда патогенных вирусов, включая SARS-Cov-2, к клеткам. Механизм действия PDSTP связан с его специфическим свойством не ковалентно связываться с гепарансульфатными протеогликами, что приводит к значительному уменьшению числа репликаций вирусов, которые используют эти протеоглики как первый этап взаимодействия с клеткой хозяина. Связывание PDSTP с гепарансульфатными протеогликами происходит не ковалентным образом по механизму конкурентного ингибирования, при котором PDSTP вытесняется гепарином, что обеспечивает отсутствие значимой токсичности. Взаимодействие с клеткой хозяина, а не с самим вирусом, дает преимущество в виде устойчивости к возможным мутациям вирусов и широту противовирусного действия. Активность соединения PDSTP в отношении SARS-Cov-2 EC₅₀ 1.8 μM.

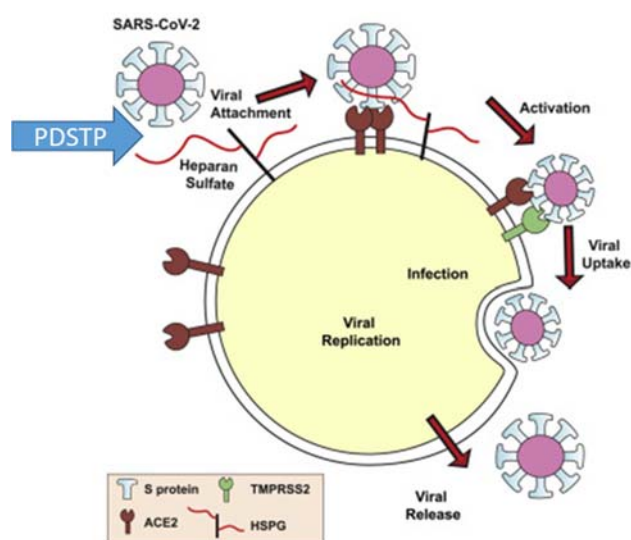


Рисунок 1. Механизм действия PDSTP приводящий к остановке репликации вируса

Проведены доклинические исследования кандидата в лекарственное средство PDSTP в части разработки субстанции, показана ее высокая безопасность и низкая токсичность, высокая эффективность PDSTP на модели SARS-Cov-2 вирусной пневмонии золотистых сирийских хомячков, разработана лекарственная форма в виде спрея. Лекарственных препаратов, обладающих подобным механизмом действия, в настоящее время в мире не существует.

Руководитель работы – дхн Макаров В.А.; исполнители – кхн Егорова А.П., кхн Рябова О.Б., Лепешкин С.Ю., кхн Монахова Н.С.; дбн Чепур С.В., кбн Юдин М.В. (ФГБУ ГНИИ испытательный институт военной медицины МО РФ).

Динитрозильные комплексы железа с тиол-содержащими лигандами как соединения, способные подавлять COVID-19

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова
Российской академии наук (г. Москва)*

Выдвинута гипотеза, что динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с тиолсодержащими лигандами (глутатионом или N-ацетил-цистеином — ДНКЖ-GSH или ДНКЖ-АЦЦ) могут как доноры катионов нитрозония (NO^+) подавлять вирусные инфекции и выступать в качестве лекарственного препарата против COVID-19. Гипотеза обоснована тем, что проведённые в ФИЦ ХФ РАН им. Н.Н. Семёнова исследования показали, что указанные комплексы при распаде в клеточных культурах или в живых организмах способны высвобождать катионы нитрозония (NO^+), которые, инициируя S-нитрозирование разнообразных жизненно-важных тиол-содержащих белков, оказывают цитотоксическое действие на клеточные культуры и ткани в организме животных (Рис.1,2) [1,2]. Такими жизненно-важными белками, необходимыми для пролиферации коронавируса-2 в организме человека могут оказаться протеазы хозяина и вируса. Кроме того, ранее немецкими учёными было показано, что S-нитрозирование ДНКЖ с цистеином протеазы вируса Сохаскiе В, полностью подавляло пролиферацию этого вируса в миокарде мышей [3].

Нами показано, что распад ДНКЖ в организме пациентов, обеспечивающий высвобождение катионов нитрозония из этих комплексов, может инициироваться эндогенными анионами супероксида или экзогенными анионами дитиокарбамата [1,2].

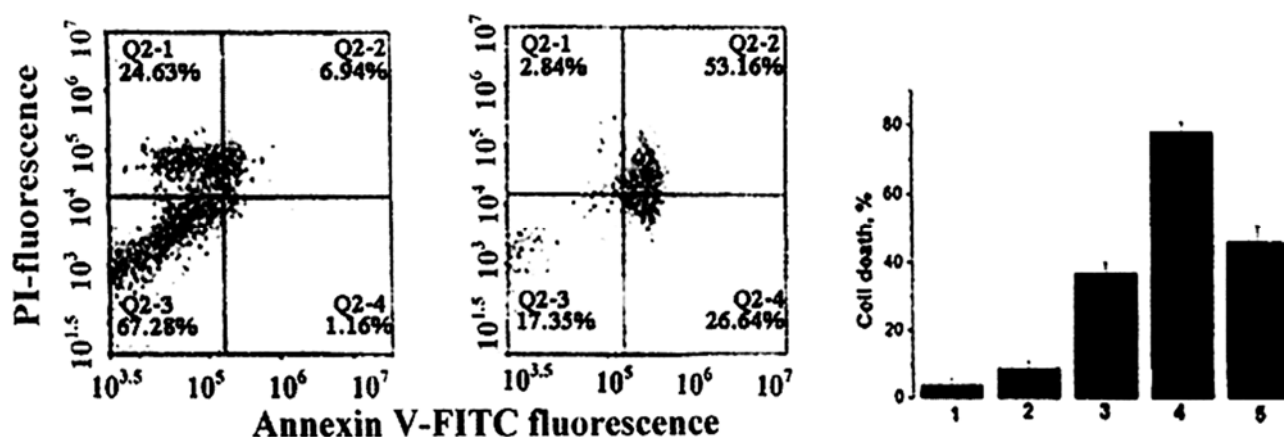


Рис.1. Цитотоксическое действие ДНКЖ с меркаптосукцинатом на культуру клеток рака лёгких человека MCF7, усиливаемое N-метил-D, L-глутаминдителиокарбаматом (МГД).

Слева на рисунке - демонстрация гибели клеток по Annexin-PI окрашиванию (левая панель - в культуру введён только ДНКЖ, правая панель - в культуру введены ДНКЖ + МГД). Справа на рисунке - фракция (%) погибших клеток - 1-ый столбик - в контроле, 2 - при добавлении ДНКЖ, 3 - при добавлении МГД, 4 - при совместном введении ДНКЖ и МГД, 5 - при совместном действии ДНКЖ и МГД, но без разрушающего действия МГД на ДНКЖ.

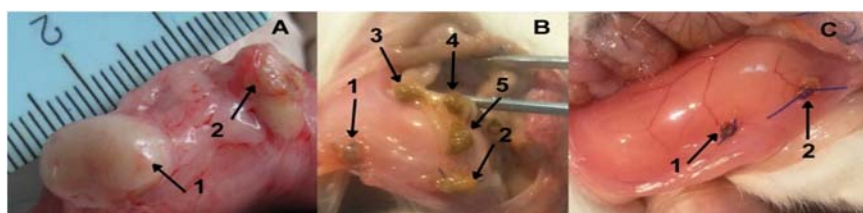


Рис.2. Подавление пролиферации эндометриоидных опухолей (указаны стрелками) у крыс с экспериментальным эндометриозом. А - показана пролиферация двух эндометриоидных имплантов матки на внутренней поверхности стенки брюшины через месяц после трансплантации; В - аналогичная картина при появлении через месяц вторичных опухолей (стрелки 3-5); С - подавление пролиферации имплантов при 10-дневном внутрибрюшинном введении крысам ДНКЖ с глутатионом (фотокопия через месяц после трансплантации).

Руководитель работы - д.б.н. Ванин А.Ф., исполнители - д.б.н. Тронов В.А., к.б.н. Микоян В.Д. и Ткачев Н.А.

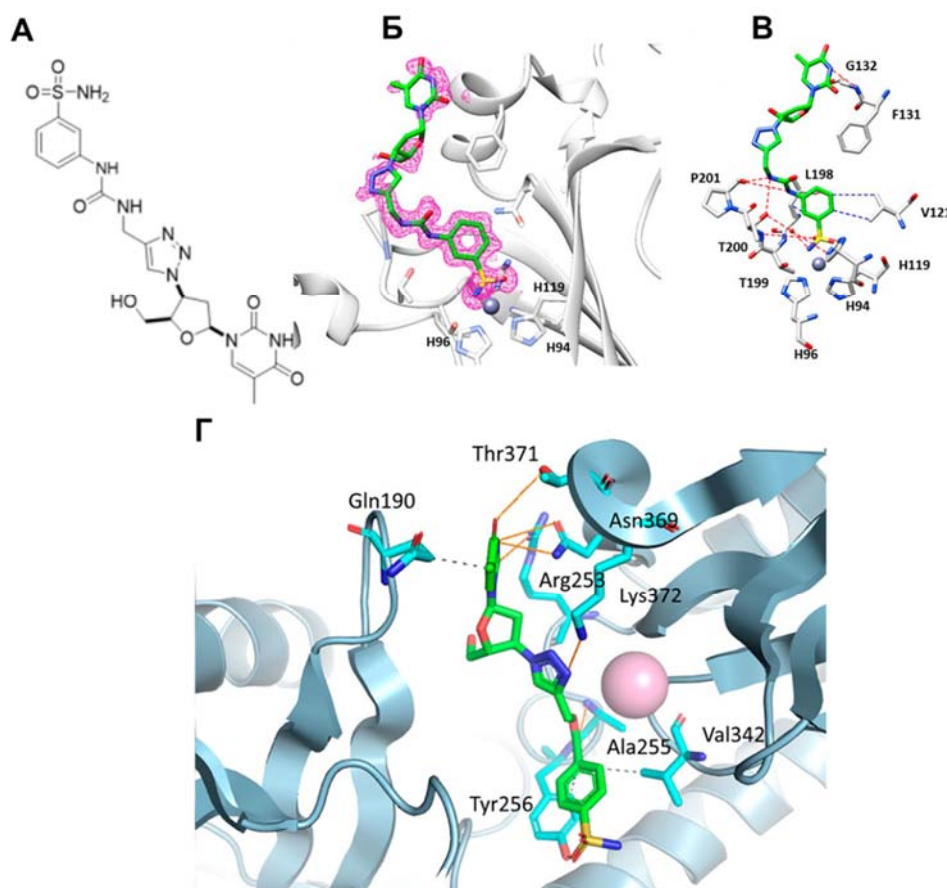
Публикации:

- [1] – A.F. Vanin “Dinitrosyl Iron Complexes as a “Working Form” of Nitric Oxide in Living Organisms”, Cambridge Scholars Publishing (2019);
 [2] A.F. Vanin, Intern J. Mol. Sci (2021); [3] Badorff et al., Nitric Oxide (2002) 6, 305-312

Гибридные ингибиторы теломеразной обратной транскриптазы и карбоангидразы человека как потенциальные противоопухолевые и противовирусные препараты

Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (г. Москва)

Главная каталитическая субъединица теломеразы (hTERT) является обратной транскриптазой – ферментом, катализирующим синтез ДНК на матрице РНК. Активная теломераза поддерживает репликацию злокачественных клеток. Синтезированы гибридные ингибиторы на основе азидотимидинов, имеющих сульфонамидную часть. Такие соединения способны к ингибированию теломеразной активности и активности карбоангидраз человека. Наиболее активное соединения вызывало подавление обратной транскриптазы hTERT в различных линиях клеток опухолей кишечника человека за счет ингибирования присоединения дезоксинуклеотидтрифосфатов во вновь синтезируемую дочернюю цепь теломер по неконкурентному механизму. Пролонгированное подавление теломеразы данным соединением *in vitro* вызывало укорочение теломер, переход клеток в состояние репликативного старения, остановку клеточного цикла и их гибель по пути апоптоза. Соединение обладает противоопухолевым действием *in vivo* и тормозит рост ксенографтных опухолей человека на мышиных моделях.



(А) Структура наиболее активного гибридного ингибитора теломеразы и карбоангидраз человека. (Б) Рентгеновская кристаллическая структура соединения с карбоангидразой hCA II. (В) Образование водородных (показаны красным цветом) и гидрофобных связей (показаны синим цветом) при взаимодействии соединения с активным центром карбоангидразы hCA II. (Г) Модель взаимодействия активного центра теломеразы *Tribolium castaneum* с активным соединением.

Поскольку синтезированные соединения являются ингибиторами обратной транскриптазной активности фермента, представляется перспективным исследование их способности ингибировать активность обратных транскриптаз вирусов. Наиболее активное соединение ингибировало обратную транскриптазу вируса лейкемии мышей Молони, что позволяет рассматривать данное соединение в качестве потенциального противовирусного препарата.

Руководитель работы – д.б.н. Жданов Д.Д.; исполнители – Плясова А.А., Покровский В.С., д.б.н. Веселовский А.В., д.б.н. Соколов Н.Н., Карта Ф. (Университет Флоренции), Супуран К.Т. (Университет Флоренции).

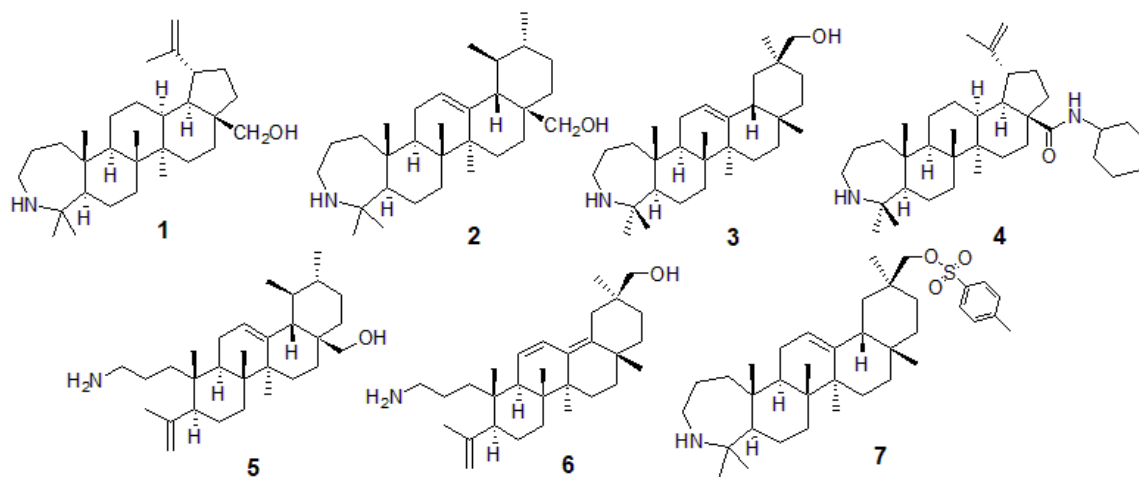
Публикации:

Plyasova A.A. et al., J. Med. Chem., 2021, 64(15): 11432-11444. (WoS Q1, IF= 7,446).

А-Азепано-тритерпеноиды и родственные производные как новые противовирусные и противомикробные агенты

Уфимский институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

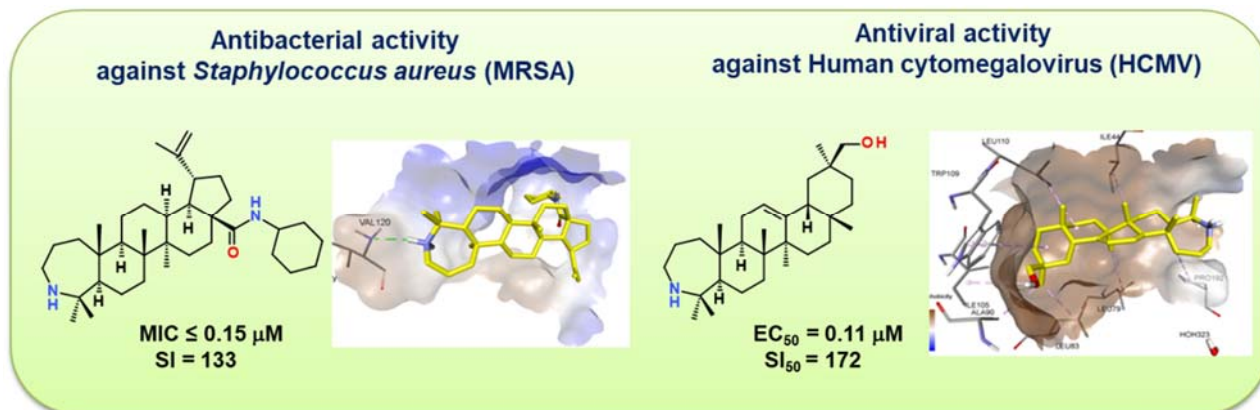
Синтезирован ряд новых тритерпеновых производных с азепано- и секо-фрагментами в кольце А, проведена оценка их противовирусной активности в отношении DNA-вирусов (HSV-1, HCMV, HPV-11) и антимикробной активности в отношении ключевых ESKAPE-патогенов. Азепанобетулин 1, азепаноуваол 2 и азепаноглицирретол 3 показали высокую эффективность в отношении вируса HCMV (EC_{50} 0.15; 0.11; 0.11 μ M) с индексами селективности SI_{50} 115; 136; 172 соответственно.



Азепаноуваол 3, циклогексиламидазепанобетулиновой кислоты 4, 3-амино-3,4-секо-4(23)-ен-производные уваола 5, глицирретолдиена 6 и азепано-глицирретол-тозилат 7 проявляют *invitro* низкую цитотоксичность в отношении HEK-293 и высокую антимикробную активность в отношении MRSA с $MIC \leq 0.15 \mu$ M, что превышает действие антибиотика ванкомицина.

Этот класс новых соединений проявляет также выраженное противоопухолевое действие *invitro* отношении панели из 60 линий раковых клеток NCI-60. Эксперименты

методом проточной цитометрии показали, что механизм действия соединений связан сапоптозом.



Руководитель работ: д.х.н. Казакова О.Б., **исполнители:** к.х.н. Смирнова И.Е., Третьякова Е.В.

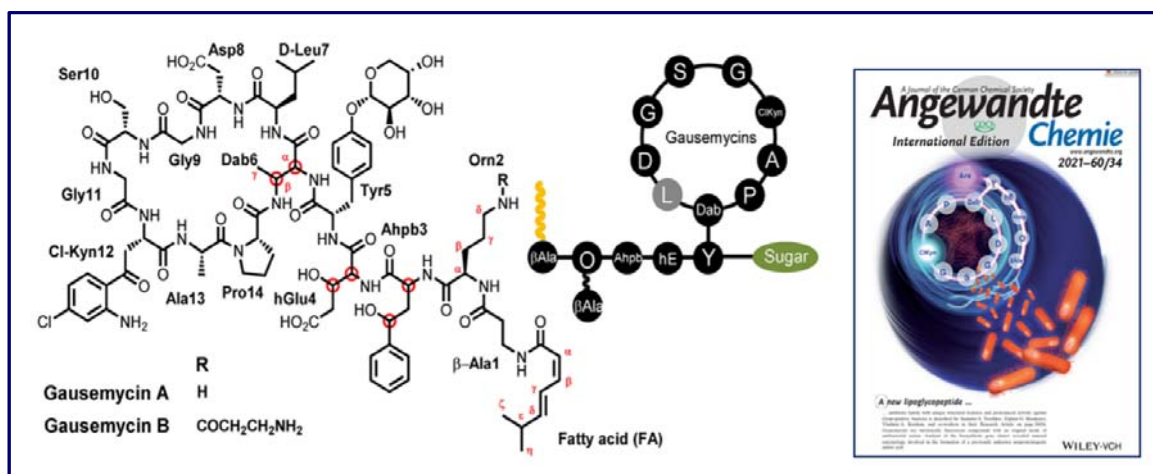
Публикации:

1. Kazakova O., Smirnova I., Tret'yakova E., Csuk R., Hoenke S., Fischer L. Cytotoxic Potential of A-azepano- and 3-amino-3,4-seco-triterpenoids. // Int. J. Mol. Sci. – 2021. - № 22. – 1714. <https://doi.org/10.3390/ijms22041714>.
2. Kazakova O., Tret'yakova E., Baev D. Evaluation of A-azepano-triterpenoids and related derivatives as antimicrobial and antiviral agents. // The Journal of Antibiotics. – 2021. - № 74. -559–573. <https://doi.org/10.1038/s41429-021-00448-9>.

Установлена структура первых представителей нового семейства антибиотиков – Гауземицинов А и В

Институт органической химии РАН, Москва

Установлена структура первых представителей семейства нового класса природных антибиотиков, гауземицинов А и В, продуцируемых *Streptomyces sp.* штамма INA-Ac-5812. Антибиотики относятся к липогликопептидам, имеют циклический скелет и содержат редкие структурные элементы, особенно α -L-арабинопиранозный остаток, петидный кор и др. Показана выраженная Ca^{2+} -зависимая активность гауземицинов А и В в отношении Грам-положительных бактерий, что создало перспективу для получения эффективных противобактериальных средств на основе полученных соединений после оптимизации их структур и профиля фармакологических характеристик. Руководитель работы – чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьев; отв. исп. - н.с. Д.Е. Цветков (лаб. 52) и профессор А.С. Шашков (лаб. 30) (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН) в сотрудничестве с ИБХ РАН, Химическим и Биологическим факультетами МГУ, НИИНА им. Гаузе РАН, ФИЦ Биотехнологии РАН, ЦНИИ Туберкулёза.



Angew. Chem. Int. Ed., 60 (2021) 18694-18703. doi:10.1002/anie.202104528

Публикации:

A.P. Tyurin, V.A. Alferova, A.S. Paramonov, M.V. Shuvalov, G.Kh. Kudryakova, E.A. Rogozhin, A.Ya. Zhrebker, V.A. Brylev, A.A. Chistov, A.A. Baranova, M.V. Birykov, I.A. Ivanov, I.A. Prokhorenko, N.E. Grammatikova, T.V. Kravchenko, E.B. Isakova, E.P. Mirchink, E.G. Gladkikh, E.V. Svirshchevskaya, A.V. Mardanov, A.V. Beletsky, M.V. Kocharovskaya, V.V. Kulyaeva, A.S. Shashkov, D.E. Tsvetkov, N.E. Nifantiev, A.S. Apt, K.B. Majorov, S.S. Efimova, N.V. Ravin, E.N. Nikolaev, O.S. Ostroumova, G.S. Katrukha, O.A. Lapchinskaya, O.A. Dontsova, S.S. Terekhov, I.A. Osterman, Z.O. Shenkarev, V.A. Korshun, "Gausemycins A,B – cyclic lipoglycopeptides from *Streptomyces* sp.", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 60 (2021) 18694-18703, doi: 10.1002/anie.202104528 PMID: 34009717 Q1 IF 15.336 (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/anie.202107693>)

1.2. Противоопухолевые лекарственные средства

Борные кластеры для бор-нейтронозахватной терапии рака

Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН

С целью разработки эффективных агентов для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) рака осуществлён синтез широкого ряда конъюгатов бис(дикарболлида) кобальта с холестерином, используя реакция Cu-катализируемого [3+2] диполярного циклоприсоединения алкинов к азидам (Схема 1).

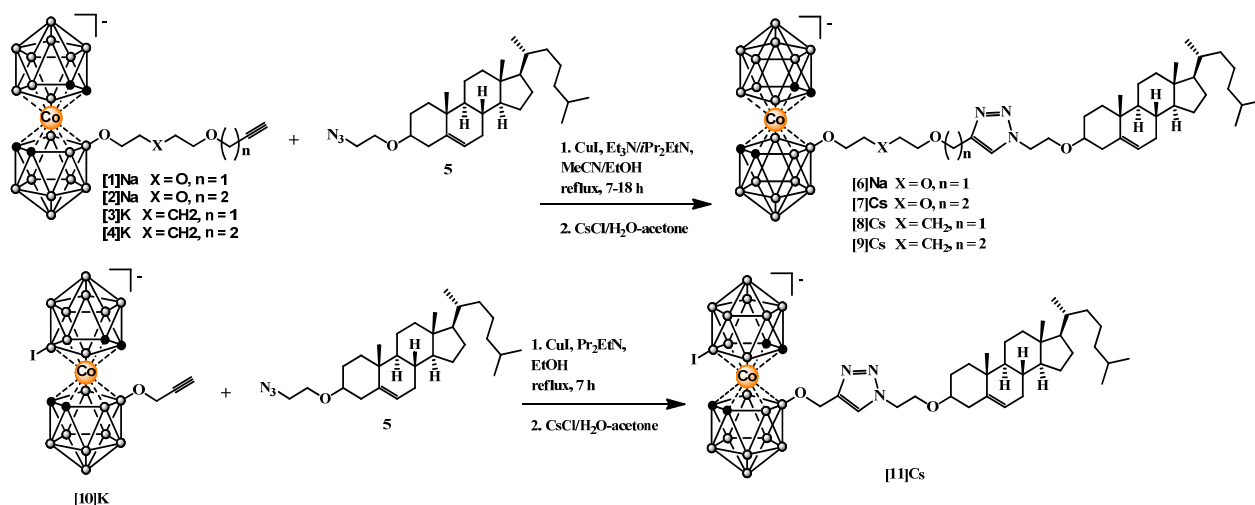


Схема 1

На основе полученных производных с помощью технологии гидратации и экструзии тонких липидных пленок были получены борсодержащие липосомы, которые показали отличную эффективность инкапсуляции и нетоксичное поведение. Наиболее перспективными для БНЗТ рака оказались конъюгаты 7, 8 и 11, которые продемонстрировали хорошую биосовместимость.

Вторым направлением работы был анализ липофильности ряда анионных полиэдрических гидридов бора, что является важным фактором для подтверждения возможности их применения в БНЗТ рака. Для сравнительной оценки липофильных свойств четырех анионных полиэдрических борных кластера нам были синтезированы производные 7-диэтиламино - 4- гидроксикумарина с клозо-додекаборатным анионом, *нидо*-карбораном и бисдикарболлидами железа и кобальта. Показано, что наиболее липофильными являются производные на основе *нидо*-карборана 14 и 15. *Нидо* – карборан, содержащий пентоксильный линкер, 14 показал оптимальное значение липофильности даже для прохождения через гематоэнцефалический барьер.

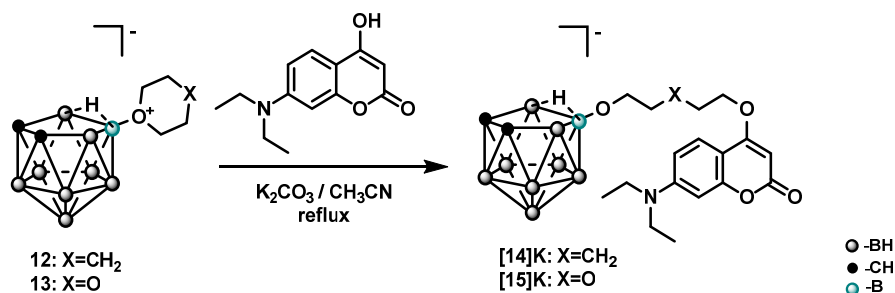


Схема 2

Руководители работы: д.х.н., проф. В.И. Брегадзе, д.х.н. И.Б. Сиваев, к.х.н. А.А. Друзина, к.х.н. Ю.Н. Ласькова. **Исполнители** - к.х.н. И.Д. Косенко, О.Б. Жидкова, А.А. Сердюков.

Соисполнители:

1. India Innovation Research Center, 465 Patparganj Industrial Area, Delhi 110092, India
2. Московский технологический университет (МИРЭА), МИТХТ

Публикации:

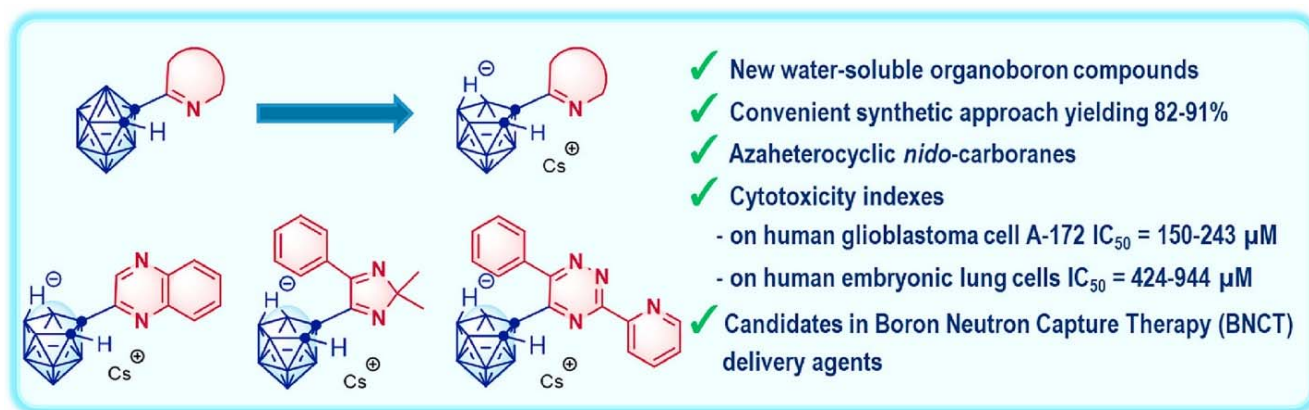
R. D. Dubey, A. Sarkar, Z. Shen, V. I. Bregadze, I. B. Sivaev, A. A. Druzina, et al, *J. Pharm. Sci.*, 2021, 110, 1365-1373. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.12.017>.

A. Serdyukov, I. Kosenko, A. Druzina, M. Grin, A.F. Mironov, V.I. Bregadze, J. Laskova. *J. Organomet. Chem.*, 2021, 946–947, 121905. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.121905>

Синтез и *in vitro* оценка цитотоксичности новых азагетероциклических нидо-карборанов - кандидатов в средства для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) онкологических заболеваний

*Уральский федеральный университет, Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург)*

Новые водорастворимые азагетероциклические производные нидо-карборана, содержащие хиноксалиновые, 2*H*-имидазольные или 1,2,4-триазиновые фрагменты, были впервые синтезированы с выходами 82–91%. Для определения уровня токсичности данных борорганических соединений при использовании МТТ теста были определены индексы цитотоксичности (IC₅₀) как на линиях клеток глиобластомы человека A-172 (IC₅₀ = 150–243 мкМ), так и на эмбриональных клетках легких человека (IC₅₀ = 424–944 мкМ). Полученные предварительные результаты *in vitro* анализа позволяют рассматривать синтезированные водорастворимые азагетероциклические карбораны в качестве перспективных кандидатов при разработке агентов для бор-нейтронной терапии (БНЗТ) злокачественных опухолей.



Руководители работы – акад. РАН О.Н. Чупахин, акад. РАН В.Н. Чарушин, исполнители – чл.-корр. РАН В.Л. Русинов, к.х.н. Вараксин М.В., к.м.н. Мелехин В.В.

Ферроценсодержащие порфирины – потенциальные агенты для сонодинамической терапии онкологических заболеваний и воспалительных процессов

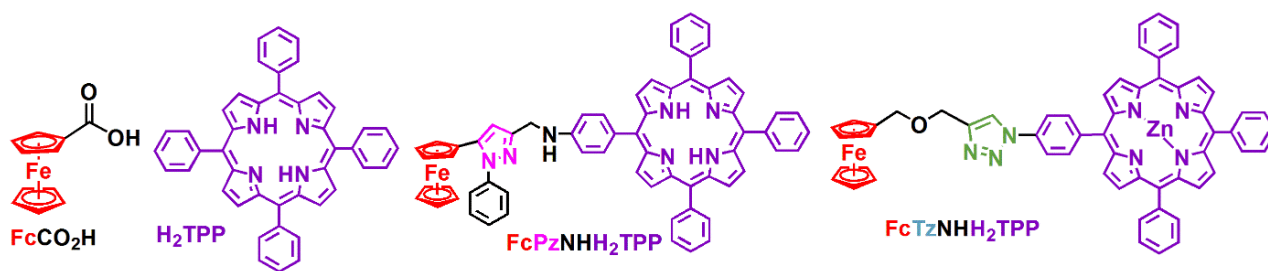
*Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова (ИНЭОС РАН)
(г. Москва)*

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова (г. Москва)

С целью разработки эффективных и малотоксичных противоопухолевых препаратов-соносенсибилизаторов для сонодинамической терапии предложены оригинальные методики синтеза гибридных молекул, содержащих ферроценовый фрагмент и порфирин, которые связаны между собой через гетероциклический линкер.

Полученные соединения обладают рядом эффективных свойств за счет наличия в молекуле порфиринового фрагмента, ответственного за генерацию синглетного кислорода и общего теплового эффекта, необходимых для апоптоза и некроза пораженных тканей. Наличие ферроценового фрагмента, обладающего обратимыми окислительно-восстановительными свойствами и липофильностью, способствует активному транспорту сенсibilизатора через клеточные мембраны.

Для реализации поставленных целей по синтезу триад ферроцен-гетероцикл-порфирин нами отработаны методики реакций восстановительного аминирования и [3+2]-диполярного циклоприсоединения с участием соответствующих ферроценовых компонентов и amino- или азидо-производных порфирина. Некоторые полученные ферроценсодержащие порфирины, а также их предшественники были протестированы *in vitro* на сонодинамическую активность в отношении *Escherichia coli*. Был выявлен цитотоксический эффект соединений под действием ультразвука.



Сенсибилизатор*	FcCO ₂ H	H ₂ TPP	FcPzNHH ₂ TPP	FcTzNHH ₂ TPP
ДМСО мкл/10мл**	300	300	300	300
US контроль,% гибель	20	20	20	20
US контроль,% гибель	28	38	29	41
Эффект %	8	18	9	21
Среднекв. отклонение	0,41	0,72	0,47	0,71

*Молярная концентрация сенсибилизатора 10^{-5} М (0,001 г/мл)

**DMSO концентрация в 10мл бактериальной среды

Руководители работы – к.х.н. Е.Ю. Рогаткина, исполнители – к.х.н. А.Н. Родионов, к.х.н. А.А. Сименел, к.х.н. С.Е. Мазина (МГУ).

Публикации:

E.Yu. Rogatkina, A.N. Rodionov, S.E. Mazina, A. A. Simenel Synthesis and ultrasound mediated antibacterial activity of ferrocene-triazole-porphyrin derivative *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2021, 25, 31–36
<https://doi.org/10.1142/S1088424620500431>

Синтетические карборансодержащие хлорины – эффективные фоторадиосенсибилизаторы для ФДТ и БНЗТ

Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН (г. Москва)

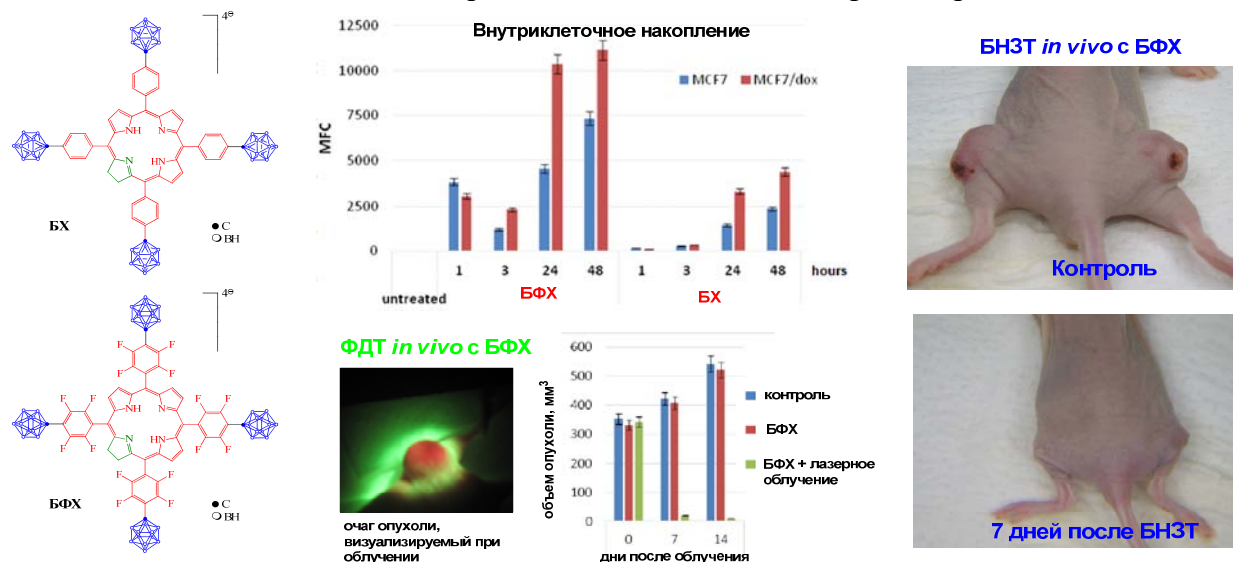
Получены водорастворимые борсодержащие фторированный хлорин (БФХ) и его нефторированный аналог (БХ), содержащие в своей структуре 4 анионных клозо-карборановых полиэдра. Показано *in vitro*, что БФХ и БХ накапливались преимущественно в опухолевых клетках, обладающих множественной лекарственной устойчивостью и проявляли незначительную темновую цитотоксичность. Напротив, фотоактивация БФХ или БХ в опухолевых клетках вызывала быструю (в течение нескольких минут) генерацию активных форм кислорода с последующей потерей целостности плазматической мембраны (фотонекроз), что особенно важно для уничтожения клеток, резистентных к химиотерапевтическим препаратам.

В исследованиях *in vivo* БФХ или БХ (до 80 мг/кг внутривенно) не вызывали общей токсичности у мышей с трансплантированной опухолью меланомы В16. Освещение монохроматическим светом мышей с трансплантатом В16, которым вводили 5 мг/кг БФХ или

БХ, вызывало значительное уменьшение очагов опухоли без повторного роста у 77,8% животных к 21 дню после ФДТ.

Использование БФХ и БХ в качестве агентов для БНЗТ *in vivo* на крысах с трансплантированными опухолевыми клетками линии С6 (глиома) при воздействии тепловых нейтронов показало, что БФХ проявляет более высокую радиосенсибилизирующую активность по сравнению с БХ.

Таким образом, БХ является эффективным фотосенсибилизатором, тогда как БФХ обладает свойствами двойного терапевтического действия – фото- и радиосенсибилизатора.



Руководитель темы – к.х.н. Ольшевская В.А., **исполнитель** – к.х.н. Зайцев А.В. (Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН).

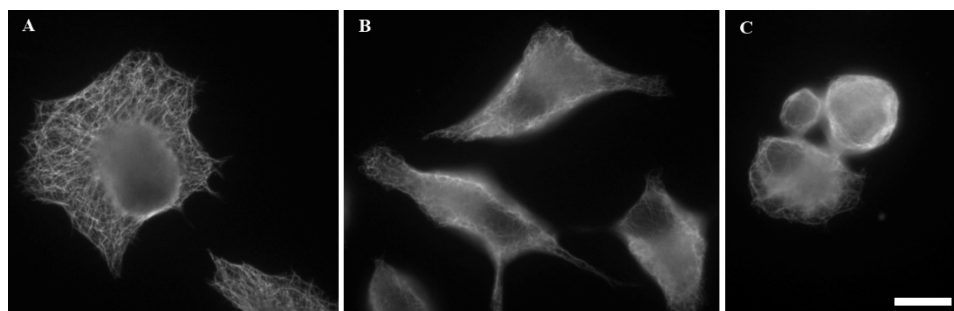
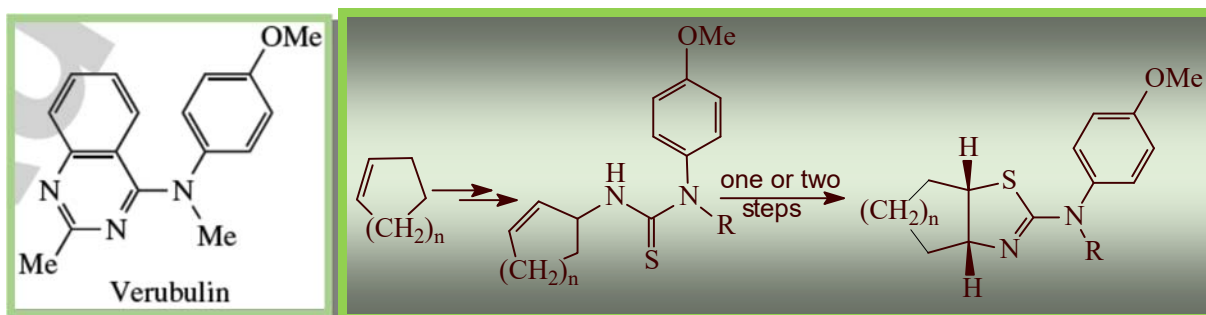
Публикации:

Dyes Pigments 186 (2021) 108993.

Противоопухолевый модифицированный аналог Верубулина

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Верубулин (Verubulin), лиганд клеточного белка тубулина, является эффективным (но не одобренным клинически) противоопухолевым агентом. Нами выполнена замена метилхинолиновой группировки верубулина фрагментом бициклической изотиомочевины с целью возможного улучшения токсикологического профиля и фармакокинетических характеристик исходной молекулы.



A.V. Evdokimova, A.A. Alexeev, E.V. Nurieva, E.R. Milaeva, S.A. Kuznetsov, O.N. Zefirova. *Mendeleev Communications*, 2021, 31 (3), 288–290. DOI: 10.1016/j.mencom.2021.05.003

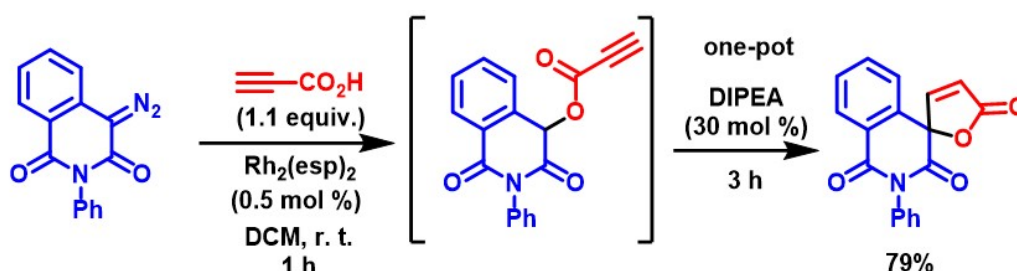
Целевые вещества получены в несколько стадий с использованием электрофильной циклизации N-(циклоалк-2-енил)-N'-(4-метоксифенил)тиомочевин (см. схему). Для соединения с семичленным циклом и R=Me продемонстрирована способность вызывать (в микромолярных концентрациях) сильные изменения морфологии опухолевых клеток A549, не связанные, однако, с воздействием на тубулиновую систему. Предложена возможная молекулярная мишень антимиотического действия полученного вещества.

Руководители работ: в.н.с., д.х.н. О.Н. Зефирова, в.н.с., д.х.н. Е.Р. Милаева (Институт физиологически активных веществ РАН). Основные исполнители: к.х.н. Е.В. Нуриева (МГУ имени М.В. Ломоносова), д.б.н. С.А. Кузнецов (Университет г. Росток, Германия).

Природоподобные $\Delta^{\alpha,\beta}$ -спиробутенолиды, синтезируемые из диазогомофталимидов, как селективные ингибиторы тиоредоксинредуктазы

Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет

Обнаружено, что α -диазогомофталимиды по реакции с пропионовыми кислотами в присутствии родиевого катализатора дают сначала продукт О-Н внедрения карбена, а затем циклизуются под действием основания, давая спироциклические пятичленные α,β -непредельные лактамы ($\Delta^{\alpha,\beta}$ -спиробутенолиды). Это аналоги множества природных веществ, которые, в силу своего электрофильного характера по β -положению, способны ингибировать селеноцистеиновый фермент тиоредоксинредуктазу (TrxR) – перспективную мишень для борьбы с онкологическими заболеваниями.



- ✓ Аналог природных «акцепторов Михаэля» – ингибиторов TrxR
- ✓ TrxR IC₅₀ = 1.49 ± 0.08 μM
- ✓ Селективно дает ковалентную связь с селеноцистеином в присутствии 10-кратного избытка цистеина (pH 7.4)

Действительно, выяснилось, что лучшее соединений ингибирует TrxR со значением IC₅₀ 1,49 мкМ. Однако для успешного использования ингибиторов TrxR типа «акцепторов Михаэля» в качестве лекарственных средств необходимо, чтобы они не взаимодействовали ковалентно со свободными цистеинами, которые представлены в сотни раз более широко в экспрессируемых белках, нежели селеноцистеин. Методом MALDI-TOF нами было показано, что в присутствии 10-кратного избытка цистеина при физиологическом значении pH (7,4) ведущее соединение селективно дает ковалентную связь с селеноцистеином.

Руководитель – проф. РАН, д.х.н. М.Ю. Красавин, исполнители – д.х.н., проф. Д.В. Дарьин, к.х.н. Г.П. Кантин, к.х.н. Е.Г. Чупахин, д.б.н. В.В. Шаройко.

Публикация:

Dar'in, D.; Kantin, G.; Chupakhin, E.; Sharoyko, V.; Krasavin, M. Natural-like Spirocyclic Δ^{α,β}-Butenolides Obtained from Diazo Homophthalimides. *Chem. Eur. J.* 2021, 27, 8221-8227.

Новые ингибиторы фермента Tdp1, важной мишени для комплексной противоопухолевой терапии, на основе монотерпен-адамантановых конъюгатов

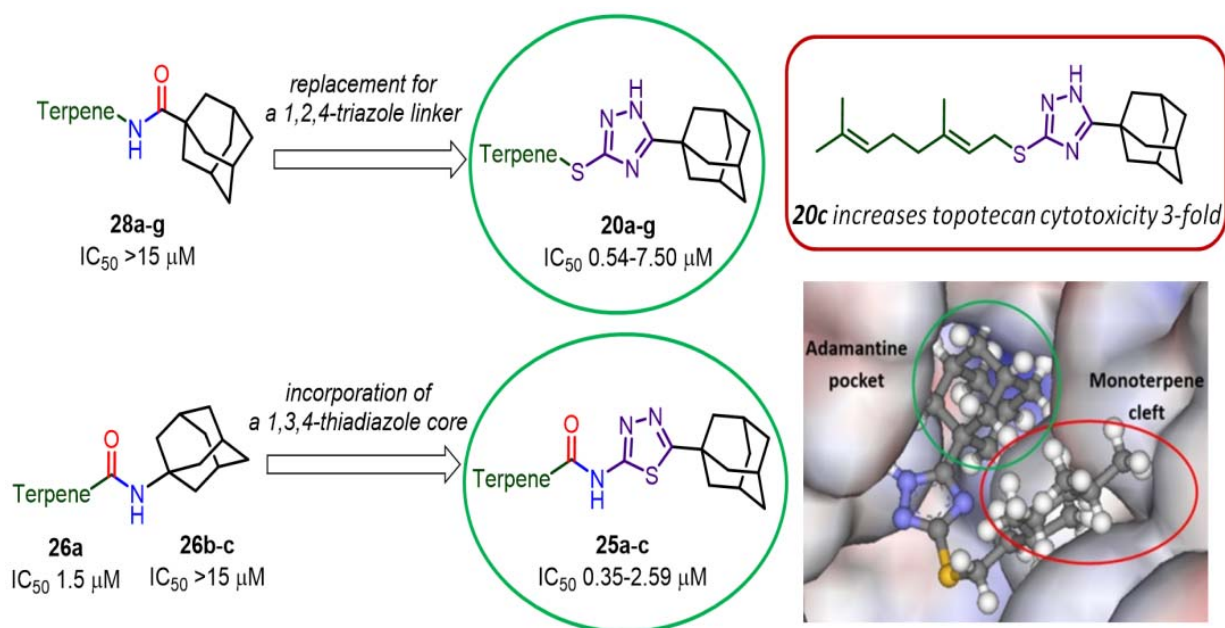
Новосибирский институт органической химии СО РАН

Тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) является высокоперспективной мишенью для противоопухолевой терапии из-за её способности противодействовать противоопухолевым препаратам, нацеленным на повреждение ДНК, таких как топотекан, уменьшая их эффективность. Нами, совместно с ИХБФМ СО РАН и Университетом Киле, Великобритания, найден новый тип высокоактивных ингибиторов фермента Tdp1, сочетающих адамантановый и монотерпеноидный фрагменты посредством гетероциклического линкера. Удаление гетероциклического фрагмента из линкера приводит к резкому уменьшению активности.

Продemonстрировано, что совместное применение новых ингибиторов в нетоксичной концентрации и клинически важного препарата топотекана позволяет значительно усилить противоопухолевый эффект последнего в отношении клеточных линий рака шейки матки и

аденокарциномы толстой кишки. Таким образом, найден новый тип сенситизаторов опухолей к действию противоопухолевых препаратов, перспективный для дальнейшей разработки.

Исследования выполнены в рамках гранта РНФ № 19-13-00040.



Руководитель работ – член-корр. РАН д.х.н. Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: проф. РАН, д.х.н. Волчо К.П., к.х.н. Суслов Е.В.

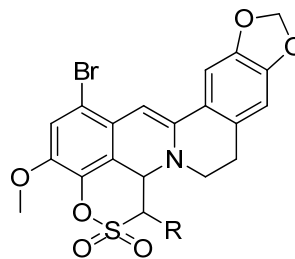
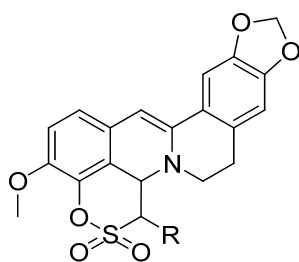
Публикации:

Molecules 2021, 26, 3128. <https://doi.org/10.3390/molecules26113128>

Синтез новых производных берберина с конденсированным сультоновым циклом в качестве многообещающих ингибиторов Tdp1

Новосибирский институт органической химии СО РАН

Синтезирован новый тип производных берберина, содержащих сультоновое кольцо, конденсированное с кольцами С и D протоберберинового ядра. Ингибирующая активность синтезированных сультонов и их 12-бромированных аналогов в отношении фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1), важной мишени для потенциальной противоопухолевой терапии, варьирует в микромолярном и субмикромолярном диапазоне. Значение сультонового цикла и брома в качестве заместителя для связывания с ферментом было подтверждено методами молекулярного моделирования. Синтезированные ингибиторы нетоксичны для линии раковых клеток HeLa, при этом серия соединений проявляет синергический эффект при комбинированном использовании с топотеканом, распространённым противоопухолевым препаратом. Таким образом, новые производные берберина могут рассматриваться как кандидаты для адъювантной терапии против рака.



Руководитель работ – член-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители: д.х.н. Лузина О.А., м.н.с. Гладкова Е.Д.

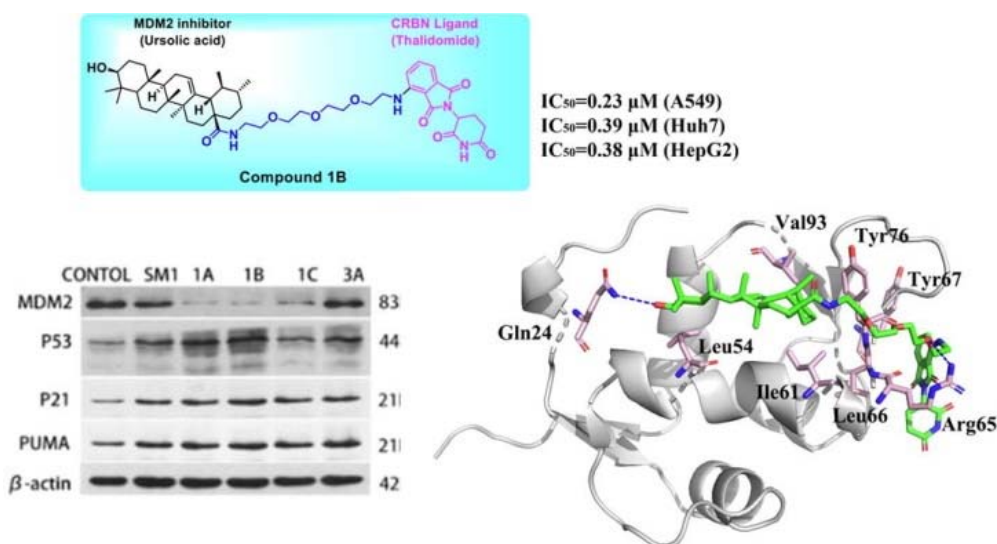
Публикации:

Discovery of Novel Sultone Fused Berberine Derivatives as Promising Tdp1 Inhibitors E.D. Gladkova, A. A. Chepanova, E. S. Ilina, A. L. Zakharenko, J. Reynisson, O. A. Luzina, K. P. Volcho, O. I. Lavrik, N. F. Salakhutdinov *Molecules* 2021, 26(7), 1945 doi: 10.3390/molecules26071945

Дизайн и синтез гибридных соединений урсоловая кислота-талидомид и идентификация свойств целевого действия на белок-мишень MDM2

Новосибирский институт органической химии СО РАН

Для анализа механизма противоопухолевого действия производных урсоловой кислоты (УК) осуществлен синтез и изучение активности шести гибридных соединений - протеолиз-направленных химер (PROTAC), в которых УК связана с лигандом талидомидом посредством различных линкеров. Соединение-лидер 1b, содержащее в качестве линкерной группы 2,2'-(2,2'-оксибис(этан-2,1-диил)бис(окси))диэтанаминовый фрагмент, обладало высокой активностью IC_{50} 0,23 ~ 0,39 мкМ в отношении опухолевых клеток A549, Huh7, HepG2. Результаты вестерн-блоттинга показали, что введение 1b приводило к деградации белка-мишени MDM2, способствовало экспрессии белков P21 и PUMA, ингибировало пролиферацию и вызывало апоптоз злокачественных клеток. Данные исследования показывают целенаправленное связывание белка-мишени MDM2 производными урсоловой кислоты и подтверждают перспективность использования производных УК для дизайна противоопухолевых препаратов.



Руководитель работ от НИОХ – д.х.н., проф. Шульц Э.Э. Ответственный исполнитель от НИОХ СО РАН: к.т.н. Попов С.А.

Публикации:

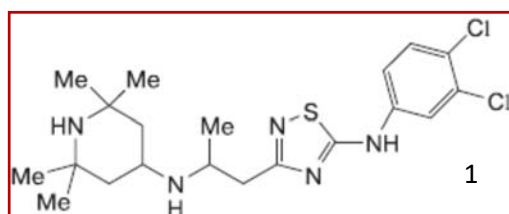
Design and Linkage Optimization of Ursane-Thalidomide-Based PROTACs and Identification of Their Targeted-Degradation Properties to MDM2 Protein Zh. Qi, Ya. Guliang, D. Wang, T. Deng, H. Zhou, S.A. Popov, E.E. Shults, Ch. Wang *Bioorganic Chemistry*, Volume 111, June 2021, 104901. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104901>.

Synthesis and cytotoxicity of hybrids of 1,3,4- or 1,2,5-oxadiazoles tethered from ursane and lupane core with 1,2,3-triazole S.A. Popov, M.D. Semenova, D.S. Baev, T.S. Frolova, M.A. Shestopalov, Ch. Wang, Zh. Qi, E.E. Shults, M. Turks *Steroids*, 2020, V. 162, 108698. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108698>.

Противоопухолевые 5-*N,N*-дизамещенные 5-амино-3-(2-оксопропил)-1,2,4-тиадиазолы

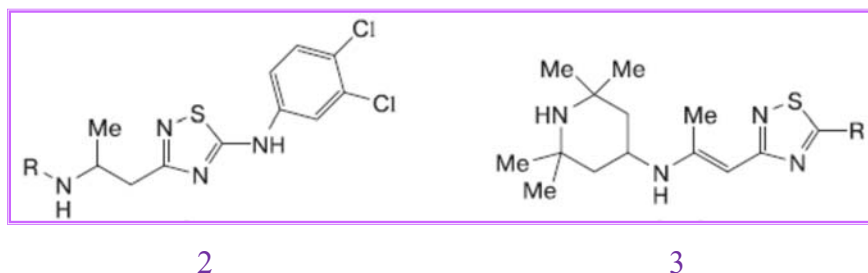
*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Москва),
Институт физиологически активных веществ РАН (Черноголовка)*

Разработка удобного способа синтеза 5-*N,N*-дизамещенных-5-амино-3-(2-оксопропил)-1,2,4-тиадиазолов с помощью перегруппировки изоксазольных изотиомочевин позволила получить большие серии тиадиазолов, в том числе соединение 1 (лидер), для которого была обнаружена умеренная цитотоксичность к некоторым видам опухолевых клеток.



Поскольку значимость противоракового агента во многом определяется его селективностью по отношению к опухолевым клеткам, в данной работе был проведен скрининг серии 3,5-дизамещенных 1,2,4-тиадиазолов в тестах, изначально направленных на определение

селективности цитотоксического действия. Для скрининга получены соединения общей формулы 2 с таким же С5-заместителем в гетероцикле, как в структуре 1, и соединения общей формулы 3, содержащие при С3 тиадиазольного фрагмента конформационно ограниченный аналог С3-заместителя молекулы 1.



Изучение цитотоксичности к клеточным линиям аденокарциномы молочной железы MCF-7, карциномы легких А 549, и этиологически нераковым эпителиальным клеткам молочной железы MCF-10А и фибробластам легких VA13 выявило два вещества со значимой селективностью как в паре А 549/VA13, так и в паре MCF-7/MCF-10А.

Руководители работы: д.х.н. О.Н. Зефирова и член-корр. РАН С.О. Бачурин. Основные исполнители – к.х.н. А.Н. Прошин, к.х.н. Д.А. Скворцов.

Публикация:

A.N. Proshin, T.P. Trofimova, O.N. Zefirova, I.V. Zhir-kina, D.A. Skvortsov, S.O. Bachurin. Russ. Chem. Bull., International Edition, 2021, 70 (3), 510. DOI: 10.1007/s11172-021-3116-4

Направленный синтез полиароматических макродиолидов и изучение их противоопухолевой активности *in vitro*

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

В рамках фундаментальных исследований по созданию новых малотоксичных таргетных противоопухолевых препаратов, разработан оригинальный метод синтеза ранее неописанных полиароматических макролактонов на основе стереоизомерно чистых 1*Z*,5*Z*-диеновых соединений с выходами 48–71% и стереоселективностью (>98%). Исследования биологической активности показали, что синтезированные соединения проявляют цитотоксичность *in vitro* в отношении клеточных линий Jurkat, K562, U937, HL60 и Hek293. Установлено, что новые макродиолиды оказывают влияние на все фазы клеточного цикла (особенно на G2/M), а механизм апоптотической гибели клеток при взаимодействии с синтезированными макродиолидами обусловлен диссипацией митохондриального мембранного потенциала опухолевой клетки.

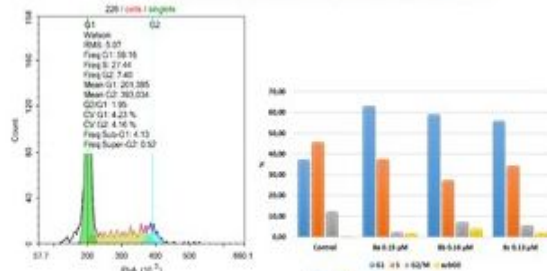
Руководители работы – чл.-корр. РАН, д.х.н. Джемилев У.М., проф. РАН, д.х.н. Дьяконов В.А., д.м.н. Джемилева Л.У.; исполнители – к.х.н. Исламов И.И., к.х.н. Макарова Э.Х.

Публикация:

International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22 (16), 8787 (Q1).

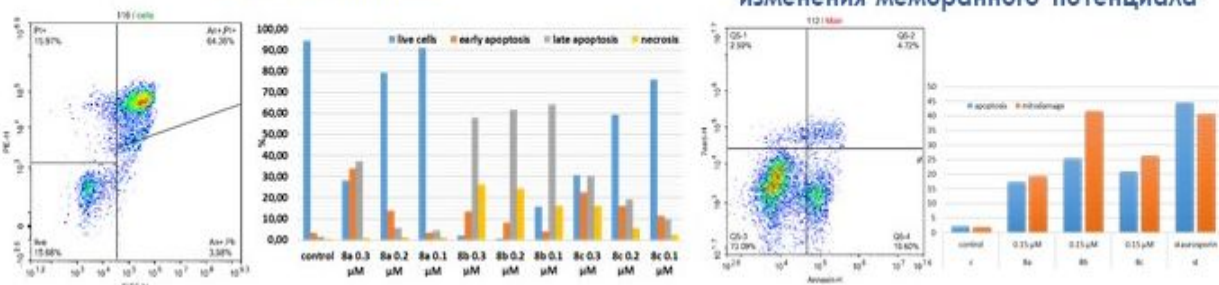
Обнаружена цитотоксичность *in vitro* по отношению к клеткам Jurkat, K562, U937, HL60, Нек293 и нормальным фибробластам.

Влияние на клеточный цикл



Индукция апоптоза

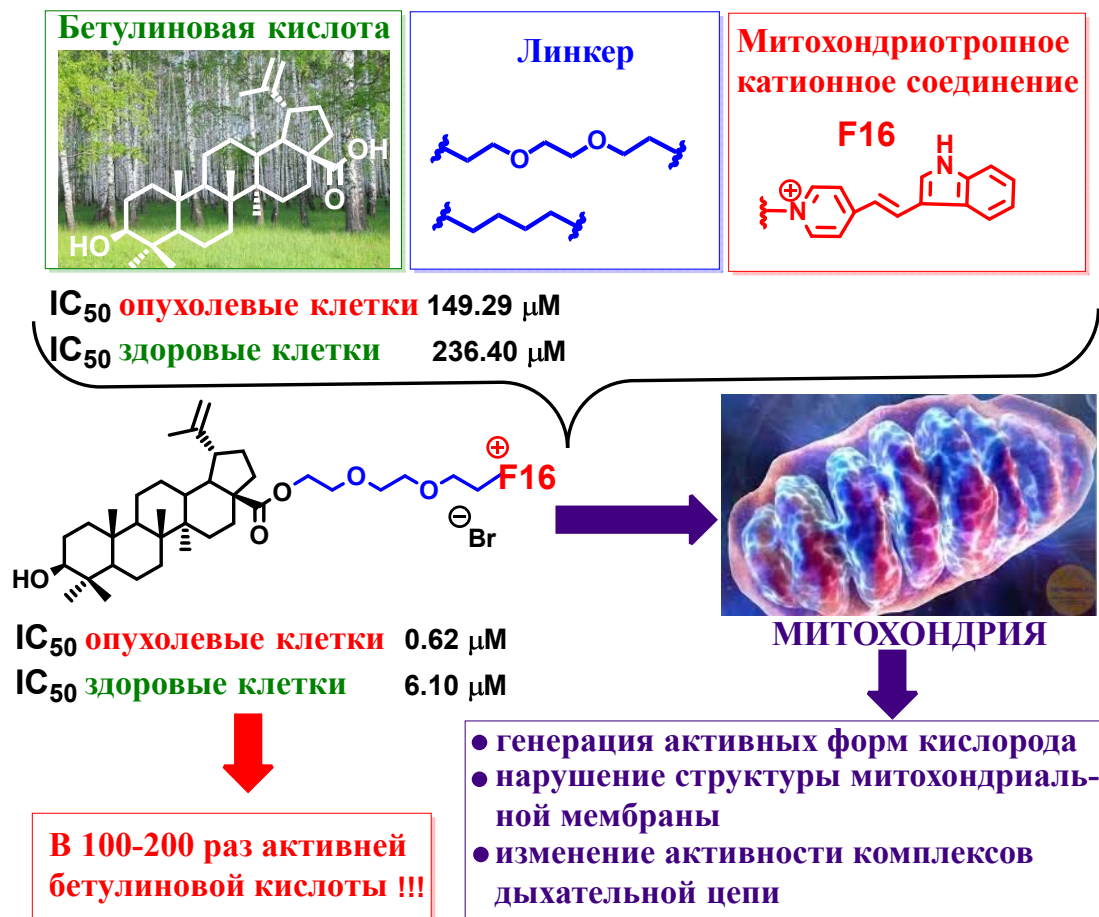
Влияние на митохондрии и изменения мембранного потенциала



Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

39

связывание бетулина или бетулиновой кислоты с липофильным митохондриотропным катионным соединением F16 (4-(1H-индол-3-ил-винил)пиридиний) приводит к многократному усилению противоопухолевого действия тритерпеноидов [Med. Chem. Res. 2021, 30, 940-951]. В продолжение этих исследований в данной работе проведен анализ митохондриальных эффектов, вызываемых полученными F16-конъюгатами тритерпеноидов.



Гибридные соединения демонстрируют направленное на митохондрии действие, инициируя сверхпродукцию супероксида и перекиси водорода. Выявлена также их способность снижать митохондриальный потенциал, интенсивность митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования, что связано с несколькими эффектами: реверсия АТФ-синтазы, изменение активности комплексов дыхательной цепи и проницаемости внутренней митохондриальной мембраны. Работа выполнена совместно с Марийским государственным университетом, г. Йошкар-Ола и Институтом теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино.

Авторы: к.х.н. Спивак А.Ю., к.х.н. Недопёкина Д.А., аспирант Давлетшин Э.В. (ИНК УФИЦ РАН); к.б.н. Дубинин М.В. (МарГУ), д.б.н. Белослудцев К.Н. (ИТЭБ РАН).

Публикации:

Free Radical Biology and Medicine. 2021, 168, 55-69; <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.036>; Membranes. 2021, 11(5), 352 <https://doi.org/10.3390/membranes11050352>; J. Personalized Medicine, 2021, 11, 470 <https://doi.org/10.3390/jpm11060470>.

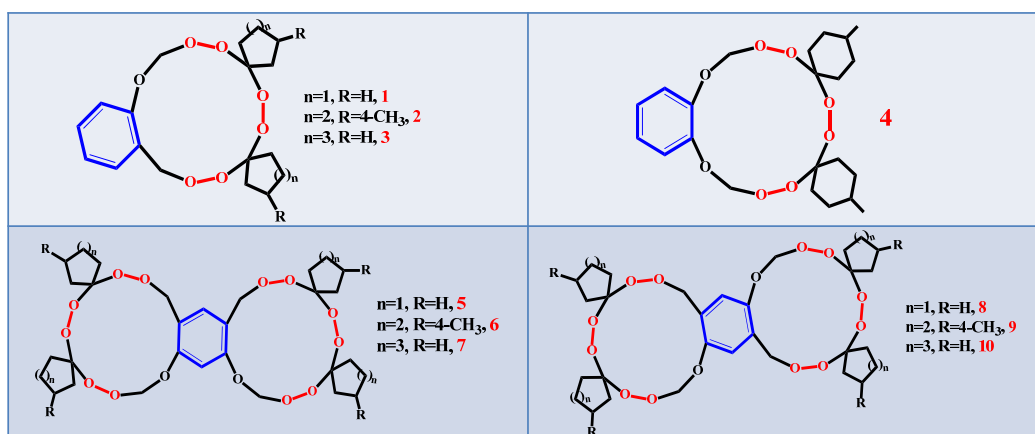
Бензаннелированные макроциклические трипероксиды как противоопухолевые средства

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

Циклические пероксиды вызывают интерес в связи с их участием в различных жизненно важных биологических процессах. Нами были синтезированы ранее неизвестные бензаннелированные макроциклические трипероксиды трехкомпонентной реакцией 1,1'-пероксибис-(1-гидропероксициклоалканов) с формальдегидом и фенолами (фенол, пирокатехин, резорцин и гидрохинон) с участием катализаторов на основе d- и f- элементов. Исследования по изучению цитотоксической активности полученных соединений показали, что бензаннелированные макроциклические трипероксиды проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937, нормальной клеточной линии Fibroblasts, а также являются индукторами апоптоза и вызывают арест клеточного цикла, влияя на все его фазы.

Руководитель работы: к.х.н., с.н.с. Махмудиярова Н.Н., **исполнитель:** к.х.н., м.н.с. Ишмухаметова И.Р., **соисполнитель:** д.м.н. Л.У. Джемилева.

Противоопухолевые средства, бензаннелированные макроциклические трипероксиды



Соединение	Jurkat, (IC ₅₀ , μM)	K562, (IC ₅₀ , μM)	U937, (IC ₅₀ , μM)	Fibroblasts, (IC ₅₀ , 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
4	5.86±0.42	23.69±1.71	17.63±1.24	176.51±10.33
8	12.97±0.96	15.94±1.12	14.81±1.02	109.67±8.17
9	10.23±0.88	27.43±2.09	6.79±0.46	96.34±7.85
10	6.79±0.52	12.11±1.08	3.49±0.29	79.47±6.82

Makhmudiyarova N.N. et al. Catalytic synthesis of benzannulated macrocyclic di- and triperoxides based on phenols // *New Journal of Chemistry*. 2021. 45. 2069-2077
doi: 10.1039/D0NJ05511E



Синтез и цитотоксическая активность новых аннелированных производных фуразана

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

Селективный синтез соединений с использованием 1,2,5-оксадиазола (фуразана) в качестве «строительных блоков» позволяет конструировать молекулярные системы разной степени сложности. Гетероциклы, содержащие в структуре оксадиазольный фрагмент, проявляют широкий спектр фармакологической активности.

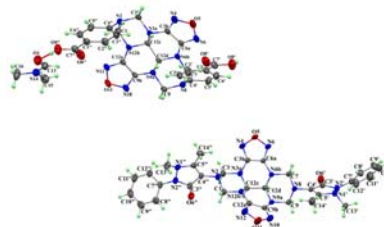
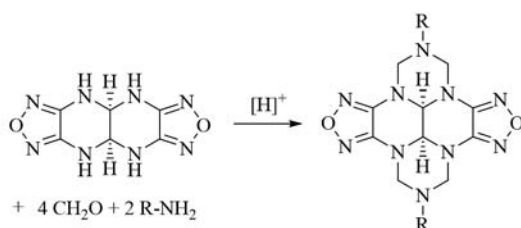
Кислотно-катализируемой реакцией дифуразанотетраазадекалина с формальдегидом и первичными (гет)ариламинами впервые синтезированы 2,8-ди(гет)арил-гексагидро-5,11-диокса-2,3а,4,6,6b,8,9а,10,12,12b-декаазадициклопента[е,л]пирены. Для новой серии аннелированных полиазаполициклов с бис-фуразановыми фрагментами установлен цитотоксический эффект в отношении ряда опухолевых клеточных линий (Jurkat, K562, U937, HL60) и нормальных фибробластов в диапазоне. Синтезированные соединения имеют высокий индекс селективности SI по отношению к опухолевым клеткам (в диапазоне от 6 до 11). Наибольшую цитотоксическую активность проявили дифуразаногексагидрогексаазапирены, с 2-гидроксифенильным и 5-метил-изоксазольным заместителями.

Руководитель работы – д.х.н., проф. А.Г. Ибрагимов, исполнители – к.х.н. Е.Б. Рахимова, к.х.н. В.Ю. Кирсанов, соисполнитель: д.м.н. Л.У. Джемилева.

Публикация:

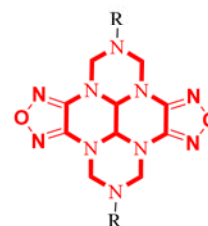
Е.В. Rakhimova et al. *Mendeleev Communications*, 2021, 31, 362-364. doi: 10.1016/j.mencom.2021.05.026

Синтез и цитотоксическая активность новых аннелированных производных фуразана



Цитотоксическая активность в отношении опухолевых линий клеток человека (IC₅₀, μM)

соединение	Jurkat	K562	U937	HL60
1	0.62±0.06	0.75±0.07	0.59±0.05	0.51±0.05
2	3.11±0.29	3.68±0.34	2.89±0.27	2.64±0.24
3	2.95±0.27	3.42±0.31	2.71±0.26	2.39±0.25
4	0.49±0.05	0.42±0.04	0.46±0.04	0.39±0.04
5	1.84±0.18	1.92±0.21	1.76±0.16	1.44±0.15



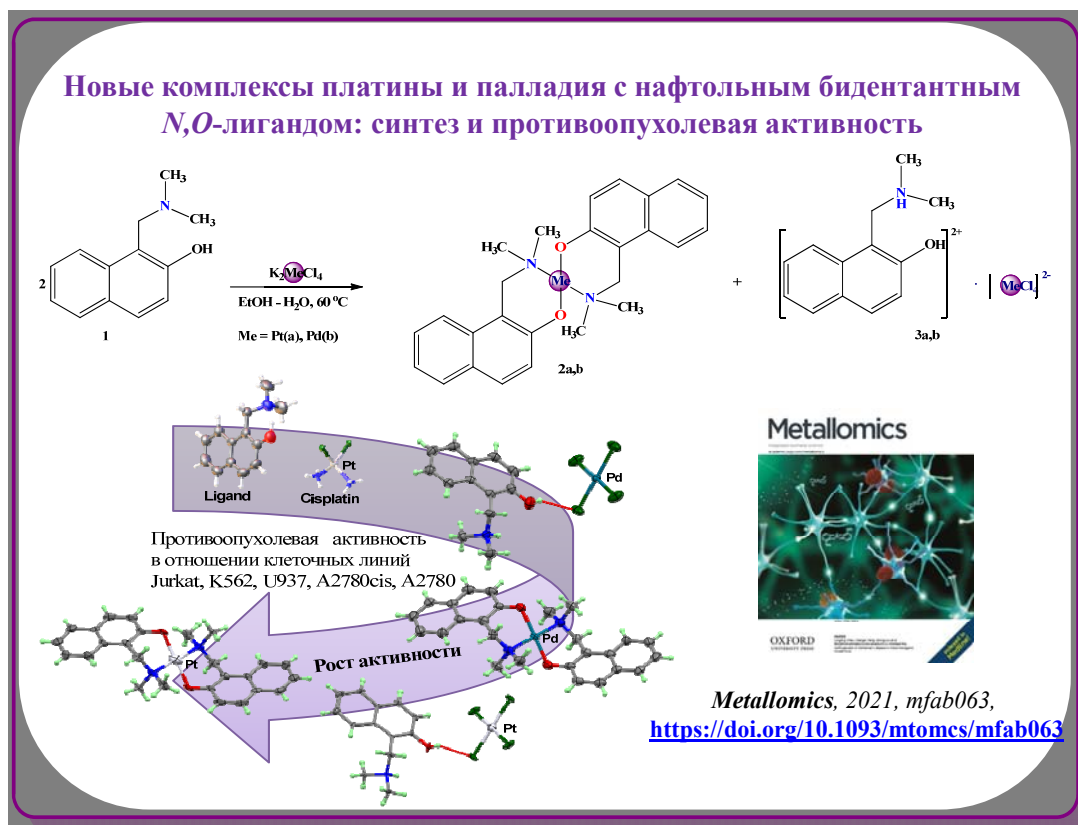
R =
2-гидроксифенил **1**
4-гидроксифенил **2**
4-карбоксифенил **3**
5-метил-1,2-оксазол-3-ил **4**
1,5-диметил-3-оксо-2-фенилпирозол-4-ил **5**

Новые комплексы платины и палладия с нафтольным *N,O*-бидентантным лигандом: синтез и противоопухолевая активность

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

В большинство схем химиотерапии онкологических заболеваний входят платиносодержащие препараты, по отношению к которым клетки быстро приобретают устойчивость. В этой связи актуален поиск новых соединений с селективной токсичностью. Нами изучены реакции направленного комплексообразования с аминотетилированным нафтольным лигандом – перспективным скаффолдом для разработки противоопухолевых средств. Впервые получены донорно-акцепторные *N,N',O,O'*-мооядерные билигандные комплексы Pt(II) и Pd(II) 2a,2b, а также катион-анионные аддукты анионов $[PtCl_4]^{2-}$ и $[PdCl_4]^{2-}$ с NH катионной формой 1-аминометил-2-нафтола (3a,3b), легко разделенные селективной экстракцией соединений 2a,b хлороформом. Структура Pt(Pd)-содержащих соединений установлена методом РСА. Полученные комплексы изучены на цитотоксическую активность опухолевых клеточных культур лейкемии Jurkat, K562, лимфомы U937, рака яичников A2780 и резистентных к цисплатину A2780cis, а также нормальных клеток Fibroblasts. Высокую чувствительность (в 20–200 раз) показали опухолевые клетки к *N,O*-комплексам Pt(II) и Pd(II) по сравнению с цисплатином. Лидером является донорно-акцепторный комплекс платины 2a с селективностью ингибирования $SI = 5-27$.

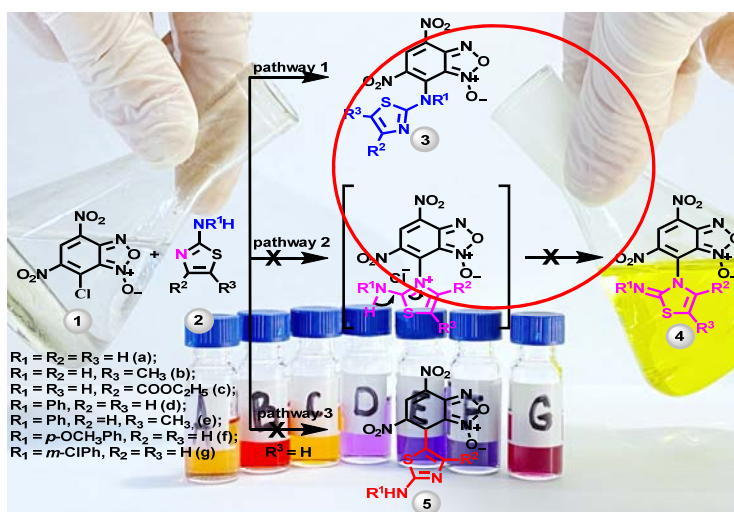
Руководитель: проф., д.х.н. Ахметова В.Р., исполнитель м.н.с. Бикбулатова Э.М., соисполнитель: д.м.н. Л.У. Джемилева.



Синтез новых «гибридных» соединений, содержащих две фармакофорные группы, селективных по отношению к линиям опухолевых клеток

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ КазНЦ РАН (г. Казань)*

Впервые осуществлен синтез новых «гибридных» соединений, содержащих две фармакофорные (фуроксановую и 2-аминотиазольную) группы, в результате реакции 7-хлор-4,6-динитробензофуроксана с производными 2-аминотиазола, протекающей по экзоциклическому атому азота. Это направление реакции, реализуемое из трех возможных, было предсказано с помощью квантово-химических расчетов. Полученные «гибридные» соединения показали селективность по отношению к линиям опухолевых клеток М-HeLa, оказались более активными, чем исходные бензофуроксан и аминотиазолы и менее токсичны для нормальных клеток печени по сравнению с Тамоксифеном.



Работа выполнена в рамках Государственного задания № АААА-А18-118040390114-8 и поддержана грантом Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2019-1881.

Руководитель работ – д.х.н., проф. А.Р. Бурилов, ответственные исполнители: д.х.н. Е.А. Чугунова, к.х.н. Д.Р. Исламов, к.б.н. А.Д. Волошина, А.П. Любина, С.К. Амерханова, к.х.н. Т.П. Герасимова, А.Р. Гильфанова, к.х.н. В.В.Сякаев

Публикации:

Int. J. Mol. Sci. (Q1). 2021, 22:7497

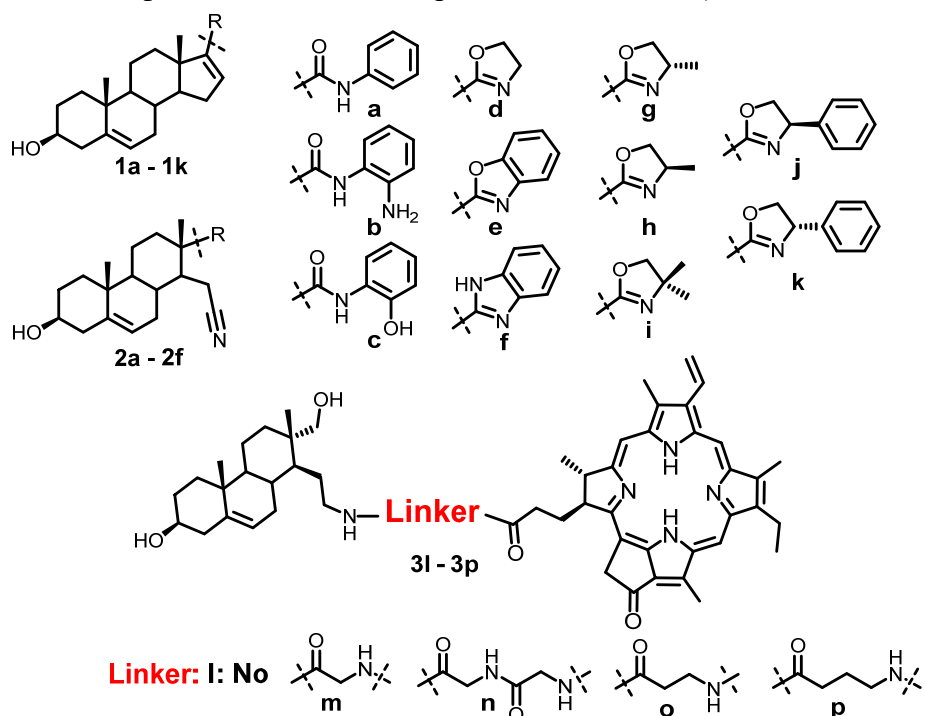
Создание полифармакологических гибридных противоопухолевых агентов нового поколения на основе стероидного скелета

Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (г. Москва)

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из ведущих причин смертности мужчин от онкологических заболеваний. Зависимость развития РПЖ от уровня андрогенов известна уже

более 70 лет, а стратегия лечения данного заболевания основана на снижении уровня андрогенов, которое может быть достигнуто ингибированием основного фермента стероидогенеза 17 α -гидроксалазы/17,20-лиазы (CYP17A1). Однако у многих пациентов после андрогенной депривации наблюдается прогрессирование РПЖ с образованием осложненных форм (castration-resistant prostate cancer, CRPC), характеризующихся повышением экспрессии андрогенового рецептора (AR) и синтезом мутантных форм AR со сниженной специфичностью к лигандам. Таким образом, CYP17A1 и андрогеновый рецептор, в том числе его мутантные формы, являются важнейшими мишенями при лечении рака предстательной железы, а поиск и дизайн новых препаратов для терапии РПЖ на основе ингибиторов CYP17A1 и антагонистов AR – одна из важнейших задач современной медицинской химии.

В лаборатории синтеза физиологически активных соединений ИБМХ были синтезированы три серии новых гибридных стероидных производных – 1a – 1k (потенциальные ингибиторы CYP17A1), 2a – 2f (потенциальные антагонисты AR) и 3l – 3p (таргетные агенты для фотодинамической терапии и имиджинга).



Для всех синтезированных соединений был проведен скрининг антипролиферативной активности на классических модельных культурах гормонзависимых и гормоннезависимых опухолевых клеток. Кроме того, для серии соединений 3l – 3p была оценена фотоиндуцированная токсичность. Известные стероидные антиандрогены – абиратерон и галетерон – были использованы в качестве референсных соединений.

Предварительные опыты показали, что все исследованные соединения незначительно влияли на жизнеспособность клеток PC-3 и LNCaP при 24 ч инкубации даже в высокой концентрации (> 50 мкМ), что свидетельствовало об отсутствии острой токсичности. Однако, при 72-часовой и 96-часовой инкубации, ряд соединений достоверно подавлял рост и пролиферацию клеток. Проведенные исследования позволили выбрать три соединения-лидера: 1d, 2e и 3m.

Для соединений 1d и 2e был проведен докинг в активные центры CYP17A1 и AR. Для соединения 1d была проведена оценка ингибиторной активности по отношению к CYP17A1 с использованием известной и широко используемой в подобных исследованиях очищенной микросомальной фракции тестикул крысы в качестве источника фермента. Об активности CYP17A1 в микросомальной фракции судили по скорости превращения субстрата – прогестерона в 17 α -гидроксипрогестерон и андростендион. Соединение 1d эффективно подавляло активность фермента в концентрации 5 мкМ $98 \pm 1\%$, при этом референсное соединение (абиратерон) подавляло активность фермента на $83 \pm 5\%$. На следующий год будет оценена антиандрогенная активность соединения 2e. С помощью конфокальной микроскопии была убедительно показана возможность использования конъюгата 3m для имиджинга гормонзависимых злокачественных опухолей.

Для всех соединений запланированы эксперименты *in vivo*, которые позволят оценить их фармакологический потенциал.

Руководители работы – профессор, д.б.н. А.Ю. Мишарин, к.х.н. В.А. Золотцев; исполнители – аспирант А.М. Корольчук, м.н.с. А.С.Латышева, м.н.с. Ю.А. Местахудинова, м.н.с. Е.В. Матюсова, лаб.-иссл. М.С. Поляков.

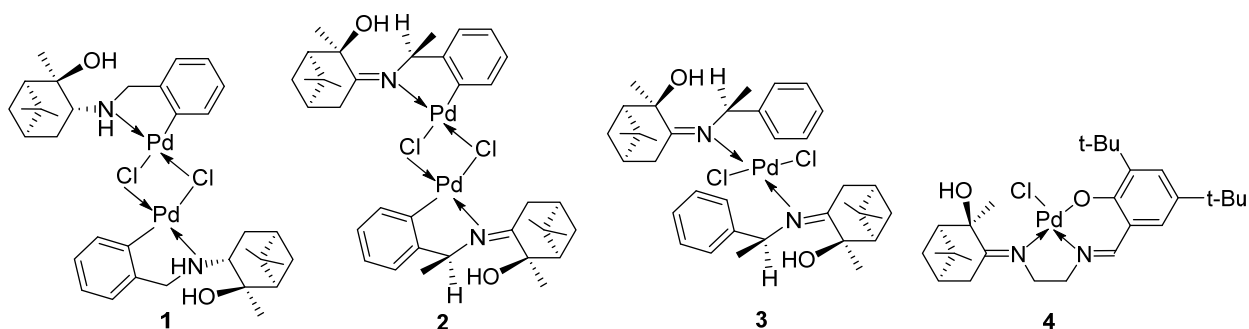
Публикации:

1. Zolottsev V.A., Latysheva A.S., Pokrovsky V.S., Khan I.I., Misharin A. Yu. Promising applications of steroid conjugates for cancer research and treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2021, 210, 113089 (ИФ=6.514);
2. Latysheva A.S., Zolottsev V.A., Pokrovsky V.S., Khan I.I., Misharin A.Yu. Novel Nitrogen Containing Steroid Derivatives for Prostate Cancer Treatment. *Current Medicinal Chemistry*, 2021, 28, 1 (ИФ=4.53);
3. Khan I.I., Karshieva S.S., Sokolova D.V., Spirina T.S., Zolottsev V.A., Latysheva A.S., Anisimova N.Y., Komarova M.V., Yakunina M.N., Nitetskaya T.A., Misharin A.Yu., Pokrovsky V.S. Antiproliferative, proapoptotic, and tumor-suppressing effects of the novel anticancer agent alsevirone in prostate cancer cells and xenografts. *Arch. Pharm.*, 2021, e2100316. (ИФ=3.751).

Противоопухолевая активность хиральных комплексов палладия с терпеновыми лигандами

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)

Выполнены исследования цитотоксической активности 11 комплексов палладия различного типа с терпеновыми производными бензиламина и этилендиамина. Цитотоксический профиль изучали на ряде клеточных линий опухолевого происхождения – A549 (лёгочной аденокарциномы), SH-SY5Y (нейробластомы), Нер-2 (эпидермоидной карциномы гортани), Hela (карциномы шейки матки) с использованием МТТ-теста.



Установлено, что наиболее выраженными противоопухолевыми свойствами обладают комплексы палладия с пинановыми производными бензиламина (1-3) и палладокомплекс саленового типа (4). Лидером является соединение 4, для которого на клетках SH-SY5Y величина IC_{50} цитотоксического эффекта (концентрация, при которой наблюдается 50% гибели клеток) составляла меньше 0.1 мкМ, что в 100 раз превышает активность клинического препарата цисплатина. В ходе изучения возможных механизмов антинеопластического действия комплексов палладия 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.

Соединение	Цитотоксичность, IC_{50} мкМ			
	SH-SY5Y	HeLa	Hep-2	A549
цисплатин	10.08 ± 1.12	9.03 ± 0.74	5.41 ± 0.36	19.15 ± 2.31
1	5.62 ± 0.46	9.43 ± 0.31	61.40 ± 0.97	43.35 ± 2.93
2	5.86 ± 0.31	6.79 ± 0.44	53.47 ± 1.56	31.62 ± 2.32
3	28.25 ± 0.70	28.44 ± 0.18	68.32 ± 0.28	41.22 ± 0.58
4	< 0.1	4.66 ± 0.84	20.41 ± 0.82	8.07 ± 0.19

Исследования биологической активности комплексов палладия выполнены в Институте физиологически активных соединений РАН (г. Черноголовка).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (20-03-00027 А).

Руководитель работы – член-корр. РАН, д.х.н. Кучин А.В. **Исполнители** – к.х.н. Гурьева Я.А., к.х.н. Залевская О.А.

Публикации:

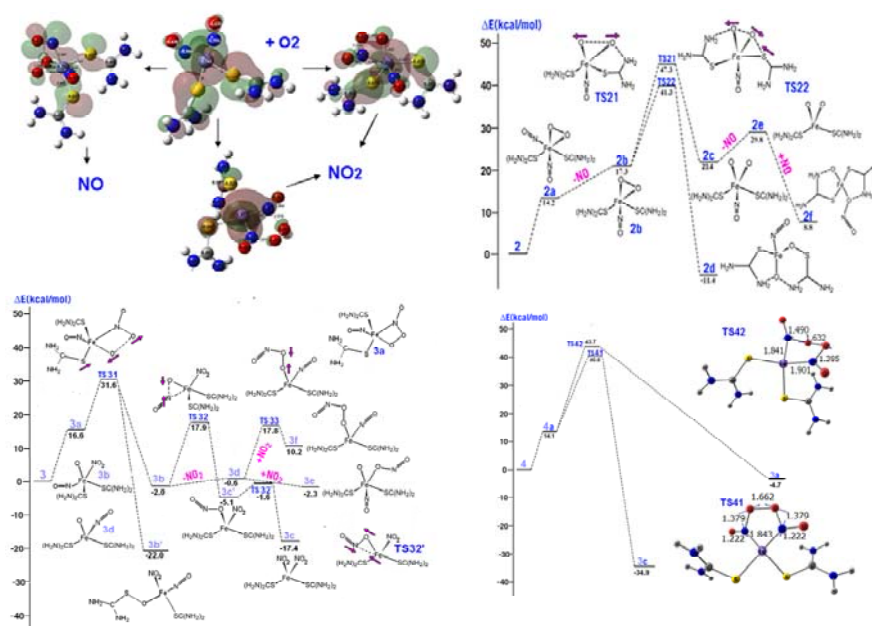
O.A. Zalevskaya et al. Palladium complexes with terpene ligands: synthesis and study of antitumor properties // *Inorganica Chimica Acta*. 2021. 527, 120593.

Исследование взаимодействия катионного нитрозильного комплекса железа $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_2(\text{NO})_2]^+$ с молекулярным кислородом

Институт проблем химической физики РАН (г. Черноголовка)

С целью исследования механизмов биологического действия миметиков нитрозильных ферредоксинов - нового поколения эффективных и малотоксичных противоопухолевых препаратов доноров оксида азота (NO), в аэробных условиях, выполнены исследования по моделированию реакции динитрозильного комплекса железа с тиомочевинной $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_2(\text{NO})_2]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ с молекулярным кислородом и изучены механизмы его деградации с помощью методов DFT.

На основе анализа геометрической и электронной структуры комплекса были найдены три варианта координации молекулы кислорода на нем: присоединение молекулярного кислорода к атому железа, внедрение кислорода между Fe и NO и мостиковое соединение двух нитрозильных лигандов. Для образования всех координационных комплексов требуется примерно одинаковое количество энергии. Во всех рассчитанных нитрозильных комплексах, обогащенных кислородом, дублетное состояние энергетически оказалось ниже квартетного. Были рассмотрены также пути их разложения. Для всех трех процессов были найдены переходные и промежуточные состояния, а также конечные продукты. Построены поверхности потенциальной энергии наиболее важных реакций. Рассчитаны УФ-спектры всех возможных продуктов окисления комплекса молекулярным кислородом.



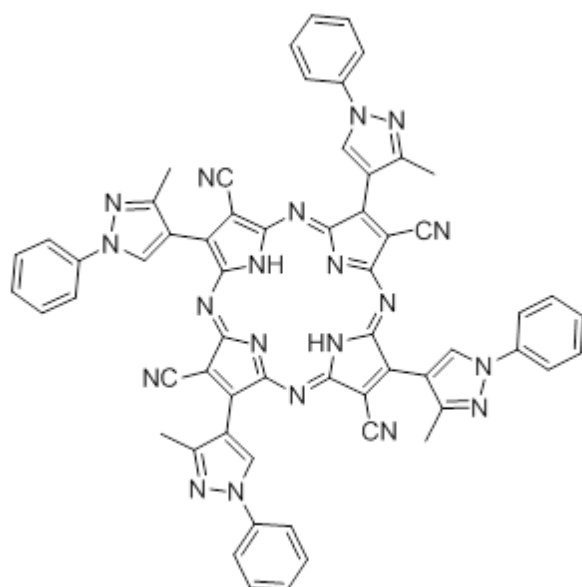
Новые тип фотосенсибилизаторов для ФДТ на основе цианоарилпорфиразиновых макроциклов с потенциалом адъювантных агентов тераностики, способных существенно повысить эффективность противоопухолевой терапии

Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН

В ИМХ РАН синтезирован и исследован широкий ряд цианоарилпорфиразинов с разнообразными периферийными ароматическими группами.

Установлено, что полученные структуры под действием света способны претерпевать мощный перенос заряда, вызывающий искажение структуры молекулы флуорофора и запускающий внутримолекулярное движение отдельных ее фрагментов. При этом в средах с низкой вязкостью значительная часть энергии возбуждения расходуется, что приводит к сильному падению интенсивности флуоресценции и времени жизни возбужденного состояния такого флуорофора. Таким образом, синтезированные цианоарилпорфиразины перспективны как чувствительные сенсоры локальной вязкости. Поскольку ФДТ сопровождается сильным возрастанием внутриклеточной вязкости, использование цианоарилпорфиразинов в качестве фотосенсибилизаторов позволяет осуществлять оптический контроль ФДТ в режиме реального времени, что является важным шагом в направлении персонализированной медицины.

а



б

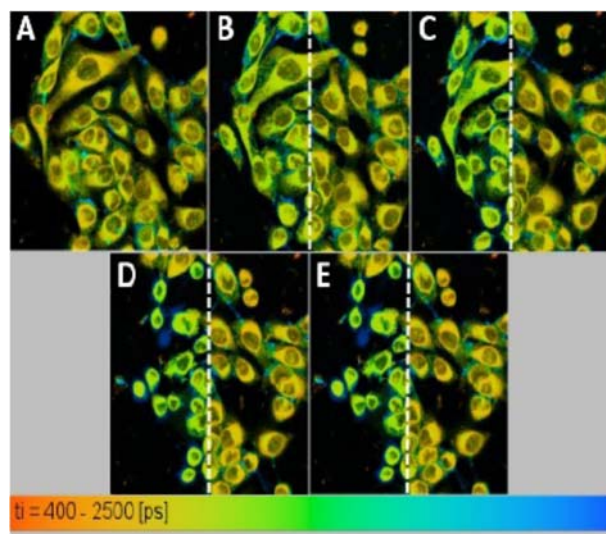


Рис. 1. а- структура цианоарилпорфиразина; б - FLIM - изображение клеток линии A431, картированное по величине времени жизни флуоресценции, (А)-до ФДТ, (В,С,Д, Е) - 5, 15, 30 и 45 минут после ФДТ, пунктирная линия разделяет облученную (справа) и необлученную (слева) части образца.

Наличие сильных электрофилов (CN групп), а также повышенная реакционная способность двойных между циано и арильной группами в пиррольных фрагментах обрамления цианоарилпорфиразинов обуславливают высокую вероятность химического взаимодействия биполярных фрагментов с внутриопухолевыми биотиолами (цистеином,

глутатионом, а также связанными с ними ферментами), используемыми раковыми клетками для выживания. Проведенный анализ продуктов взаимодействия порфиразинов с цистеином подтвердил предположения о возможности химическом блокировании тиольных групп электрофильными фрагментами обрамления макроциклов.

Исследования *in vitro* и *in vivo* совместно с Институтом биологии и биомедицины при ННГУ (Нижний Новгород) и Институтом исследований рака в Генте (Бельгия), показали, что раковые клетки после индуцирования клеточной гибели посредством фотодинамического воздействия с использованием синтезированных цианоарилпорфиразинов являются эффективными агентами профилактической вакцинации, успешно предотвращающими развитие опухолей.

Таким образом, разработанные тетрапиррольные макрогетероциклы являются мощными индукторами иммуногенной клеточной смерти и могут быть эффективно применены в качестве агентов ФДТ рака.

Руководитель: к.х.н. Клапшина Л.Г. **Исполнители:** к.х.н. Лермонтова С.А., к.х.н. Любова Т.С.

Публикации:

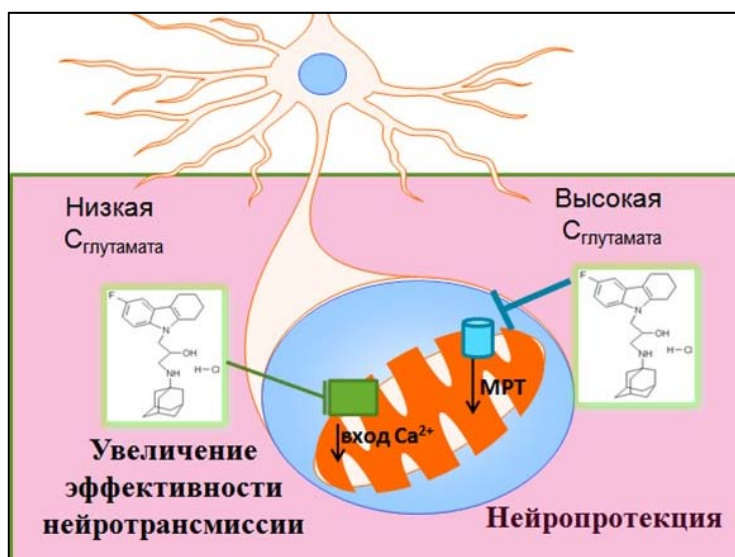
1. I.V. Balalaeva, T.A. Mishchenko, V.D. Turubanova, N.N. Peskova, N.Y. Shilyagina, V.I. Plekhanov, S.A. Lermontova, L.G. Klapshina, M.V. Vedunova, D.V. Krysko. Cyanoarylporphyrazines with High Viscosity Sensitivity: A Step towards Dosimetry-Assisted Photodynamic Cancer Treatment // *Molecules*. 2021, 26, 5816. <https://doi.org/10.3390/molecules26195816>
2. V.D. Turubanova, T.A. Mishchenko, I.V. Balalaeva, I. Efimova, N.N. Peskova, L.G. Klapshina, S.A. Lermontova, C. Bachert, O. Krysko, M.V. Vedunova, D.V. Krysko. Novel porphyrazine based photodynamic anti-cancer therapy induces immunogenic cell death // *Scientific Reports*. 2021 11:7205. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86354-4>
3. B.V. Parakhonskiy, N.Yu. Shilyagina, O.I. Gusliakova, A.B. Volovetskiy, A.B. Kostyuk, I.V. Balalaeva, L.G. Klapshina, S.A. Lermontova, V. Tolmachev, A. Orlova, D.A. Gorin, G.B. Sukhorukov, A.V. Zvyagin, A method of drug delivery to tumors based on rapidly biodegradable drug-loaded containers. // *Applied Materials Today*. 2021, 25, 101199. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2021.101199>
4. E.L. Krasnopeevea, E.Yu. Melenevskaya, L.G. Klapshina, N.Yu. Shilyagina, I.V. Balalaeva, N.N. Smirnov, M.A. Smirnov, A.V. Yakimansky. Poly(methacrylic Acid)-Cellulose Brushes as Anticancer Porphyrazine Carrie. // *Nanomaterials*. 2021, 11, 1997. <https://doi.org/10.3390/nano11081997>

1.3. Средства терапии патологий нервной системы

Нейропротектор, стабилизирующий функции митохондрий

*ФГБУН Институт физиологически активных веществ РАН
(ИФАВ РАН) (г. Черноголовка)*

Завершены доклинические испытания соединения-лидера класса адамантан-содержащих индолов препарата TG-2112. Показано, что нейропротекторные свойства этого соединения связаны с уникальным «бинарным» механизмом действия влияния на кальций-зависимые функции митохондрий: при низкой концентрации нейромедиатора глутамата препарат TG-2112 стимулирует нейрональный ответ клетки, что обеспечивает когнитивно-стимулирующий эффект, а при высоких – токсических концентрация глутамата – вызывает увеличение кальциевой ёмкости митохондрий и устойчивости к открытию митохондриальных пор (MPT), что обеспечивает защиту от развития нейро-дегенеративных процессов в нервной клетке.



Нейропротекторный эффект был валидирован на клеточных моделях - иономицин-индуцированного кальциевого стресса, эксайтотоксичности, β -амилоидной токсичности при аппликации $\beta\text{A1-42}$ (клеточная модель болезни Альцгеймера). Важно, что защитный эффект препарата подтвержден также на генетической модели семейной формы болезни Альцгеймера при мутациях пресенилина PSEN 2.

Доклинические испытания показали безопасность препарата ($\text{LD}_{50}^{\text{крысы}} > 5\text{ г/кг}$), хорошие фармакокинетические свойства и биодоступность, что позволяет рассматривать этот препарат как кандидат на дальнейшие клинические испытания в качестве средства для лечения ряда нейродегенеративных заболеваний.

Фундаментальная часть работы выполнена в рамках Государственного задания, а доклинические испытания при финансовой поддержке ФГБУ «ЦСП» ФМБА РФ.

Руководитель работы – член-корр. РАН, д.х.н. Бачурин С.О. Отв.исполнители – д.х.н. Шевцова Е.Ф., д.б.н. Устюгов А.А., к.х.н. Махаева Г.Ф.

Публикации:

Shevtsova EF, Maltsev AV, Vinogradova DV, Shevtsov PN, Bachurin SO. Mitochondria as a promising target for developing novel agents for treating Alzheimer's disease. *Medicinal Research Reviews* (Q1) 2021;41(2):803-827. doi: 10.1002/med.21715.

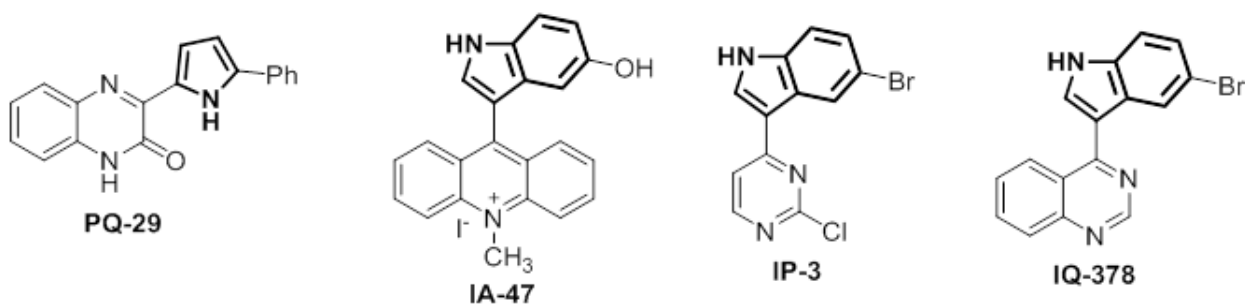
Синтез и исследование активности пирролил- и индолилазинов в качестве препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний

¹Институт органического синтеза УрО РАН им. И.Я. Постовского (г. Екатеринбург)

²Уральский федеральный университет (г. Екатеринбург)

Нейродегенеративные заболевания – это группа болезней с длительным началом, в основе которых лежат процессы, разрушающие клетки мозга. Хотя результаты многих исследований продемонстрировали, что клетки мозга продолжают восстанавливаться даже в пожилом возрасте, нормального процесса регенерации обычно недостаточно для восстановления дефектов ткани мозга после различных патологических повреждений. Молекулярные шапероны, в частности белок теплового шока Hsp70, являются одним из элементов защиты клетки от стрессовых и патогенных факторов. Повышение уровня экспрессии Hsp70 в больных нейронах ведет к задержке развития болезни, а, значит, индукторы экспрессии шаперона могут стать потенциальными лекарственными препаратами для борьбы с этими тяжелыми заболеваниями.

Было установлено, что соединения пирролил- и индолилазинов PQ-29, IA-47, IP-3, IQ-378 проявляют Hsp70-индуцирующие свойства. Полученные соединения были апробированы в *in vitro* модели болезни Альцгеймера и модели вторичных повреждений после черепно-мозговой травмы. В обоих случаях пирролил- и индолилазины продемонстрировали значимый терапевтический эффект, повышая выживаемость нейрональных клеток. На культуре нейронов человека была оценена полулетальная концентрация отобранных соединений, полученные результаты позволяют говорить о крайне низком уровне их цитотоксичности.



В настоящее время выбраны соединения-лидеры, изучается механизм их действия, проводятся исследования токсичности на животных.

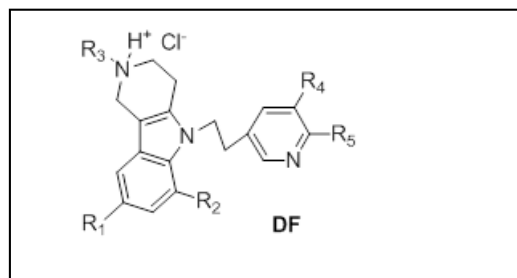
Руководители работы – академик О.Н. Чупахин, академик В.Н. Чарушин, исполнители – к.х.н. М.А. Тресцова, д.х.н. И.А. Утепова.

Публикации:

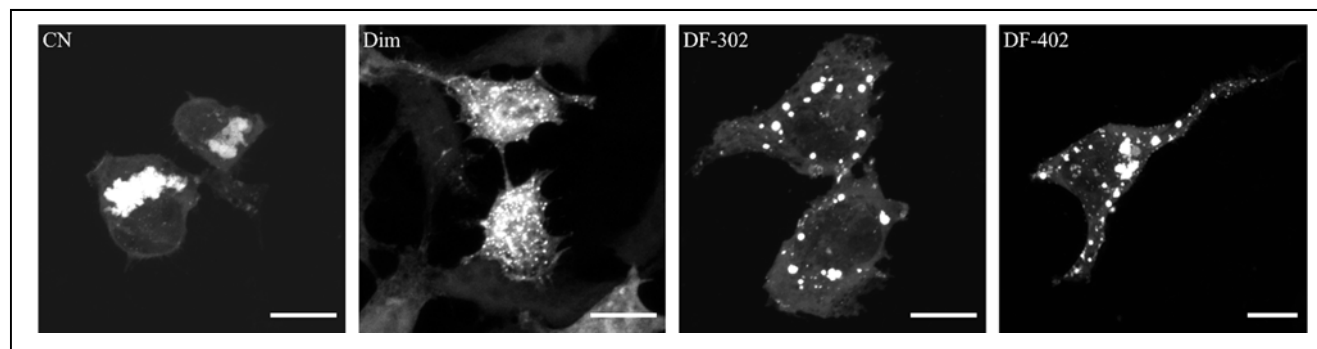
Dutysheva E.A., Utepova I.A., Trestsova M.A., Anisimov A.S., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Margulis B.A., Guzhova I.V., Lazarev V.F. Synthesis and approbation of new neuroprotective chemicals of pyrrolyl- and indolylazine classes in a cell model of Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.* 2021, 222, 113577.

Фторированные гамма-карболины как перспективный класс блокаторов патологической агрегации в ЦНС

ФГБУН Институт физиологически активных веществ РАН (ИФАВ РАН)
(г. Черноголовка)

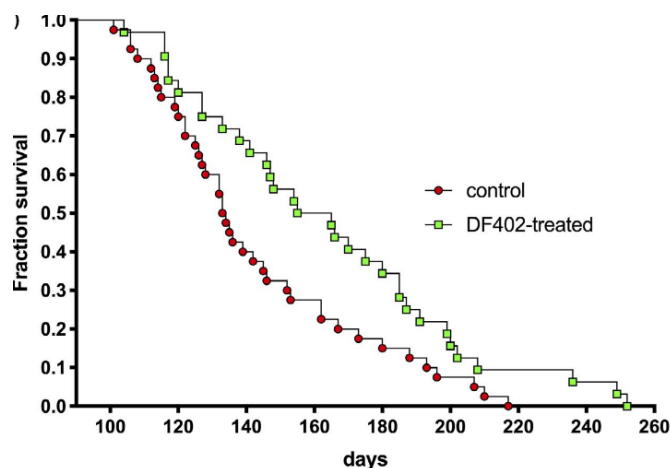


Проведено исследование ряда вновь синтезированных фторированных производных гамма-карболина (серия DF) в качестве потенциальных средств, блокирующих развитие агрегации белка FUS – как клеточной модели протеинопатии при боковом амиотрофическом склерозе (БАС). Методами флуоресцентной микроскопии выявлен ряд соединений, проявляющих высокие антиагрегационные свойства в отношении белка FUS.



Снижение плотности агрегатов белка FUS на микрофотографиях клеточной культуры нейробластомы человека SH-SY5Y трансфицированной вектором pEGFP-ΔFUS(1-359). После обработки димебоном (Dim) и препаратами DF302 и DF402 (CN – контроль).

Среди наиболее активных структур определены соединения-лидеры (DF302 и DF402), которые снижают агрегацию в 2 раза и более и имеют невысокую цитотоксичность.



Увеличение продолжительности жизни ГМ животных с FUS-протеинопатией (модель БАС) по сравнению с контролем

Исследования на генетических моделях БАС на животных, показали способность препарата DF402 заметно (на 11%) отдалить наступление и продлевать (на 24%) развитие симптоматической фазы заболевания БАС.

Полученные в настоящей работе данные являются первым прямым доказательством влияния фторированных производных гамма-карболинов на процессы патологической агрегации белков в нервных клетках и могут являться основанием для разработки на основе этих структур нового поколения «модифицирующих болезнь» терапевтических средств для лечения БАС.

Руководитель работы – член-корр. РАН Бачурин С.О., prof. V.Buchman (Cardiff Univ),
Отв.исполнители – д.м.н. Нинкина Н.Н., д.б.н. Устюгов А.А. к.х.н. Аксиненко А.Ю.

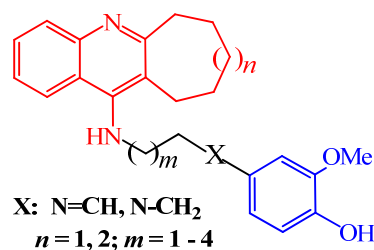
Публикации:

1. A bioisostere of Dimebon/Latrepidine delays the onset and slows the progression of pathology in FUS transgenic mice. Chaprov K. et al., CNS Neurosci Ther. (Q1) 2021 Jul;27(7):765-775
2. Фторированные γ -карболины как перспективный класс нейропротекторных препаратов. А. А. Устюгов и др., Изв. Академии наук. Сер. химическая, 2021, № 5, 982-987

Новые мультифункциональные соединения на основе циклических гомологов такрина и ванилина как потенциальные препараты для лечения болезни Альцгеймера

*ФГБУН Институт физиологически активных веществ РАН (ИФАВ РАН),
г. Черноголовка*

Синтезированы новые гибридные соединения – конъюгаты 4-амино-2,3-полиметиленхинолинов (циклических гомологов такрина) с ванилином общей формулы



Показана их высокая антихолинэстеразная активность с преимущественным ингибированием бутирилхолинэстеразы ($IC_{50}AXЭ = 0.3-3\text{мкМ}$, $IC_{50}BXЭ = 0.07-0.5\text{мкМ}$) и высокая антиоксидантная активность в тестах ABTS ($TEAC=0.5-1.35$) и FRAP ($TE=0.4-0.9$). Все соединения вытесняют пропилий из периферического анионного сайта АХЭ выше уровня донепезила, т.е. способны блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию бета-амилоида, и не должны вызывать нежелательных лекарственных взаимодействий ввиду очень слабого ингибирования карбоксилэстеразы. Полученные результаты показывают перспективность дальнейшей разработки данных конъюгатов в качестве мультифункциональных препаратов терапии болезни Альцгеймера.

Руководители работы: к.х.н. Г.Ф. Махаева и д.х.н. чл-корр. РАН С.О. Бачурин; ответственные исполнители: к.х.н. Н.В. Ковалева, к.б.н. Н.П. Болтнева, к.х.н. Е.В. Рудакова, к.х.н. С.В. Луцкекина, к.х.н. А.Н. Прошин, д.х.н. И.В. Серков

Публикации:

G.F. Makhaeva, I.V. Serkov, N.V. Kovaleva, E.V. Rudakova, N.P. Boltneva, E.A. Kochetkova, A.N. Proshin and S.O. Bachurin Novel conjugates of 4-amino-2,3-polymethylenequinolines and vanillin as potential multitarget agents for AD treatment *Mendeleev Commun.*, 2021, 31, 606–608. DOI: 10.1016/j.mencom.2021.09.005

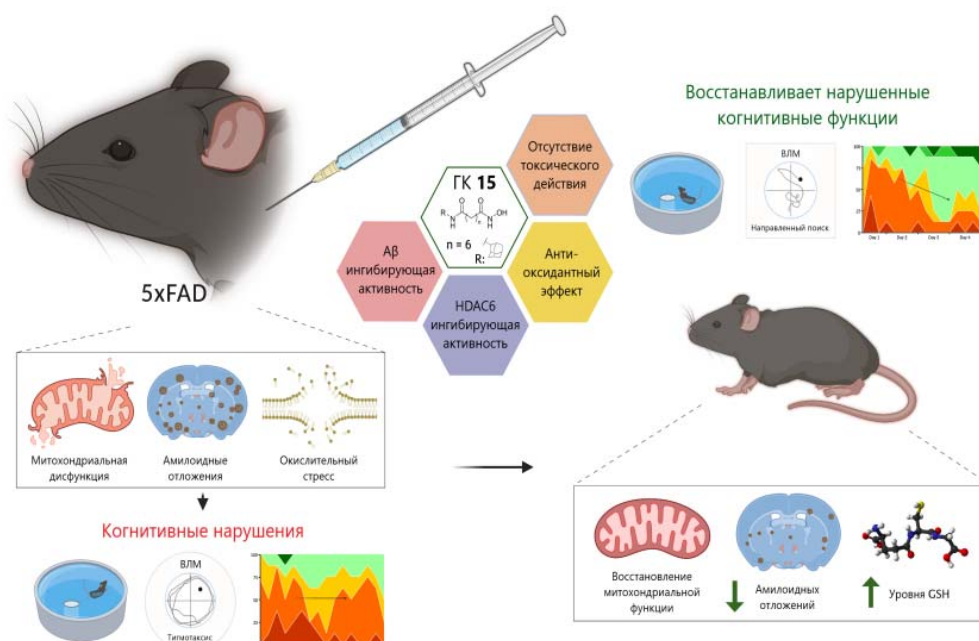
Нейропротекторный потенциал гидроксамовых кислот, содержащих в качестве САР-группы природные фрагменты

*ФГБУН Институт физиологически активных веществ РАН (ИФАВ РАН),
г. Черноголовка*

С использованием уникального синтетического подхода был разработан ряд новых многоцелевых гидроксамовых кислот, содержащих в качестве САР группы природные адамантановые и терпеновые фрагменты в сочетании с линкерами различной природы и проведено комплексное *in silico*, *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* исследование их нейропротекторного потенциала.

В результате *in vitro* испытаний в качестве наиболее перспективных веществ была выбрана гидроксамовая кислота 15, которая эффективно ингибирует HDAC6 и проявляет антиагрегационные свойства в отношении патологического β -амилоидного пептида, а также обладает антиоксидантной активностью и не оказывает выраженного токсического действия на клеточные культуры.

В ходе *in vivo* исследования нейропротекторного потенциала для гидроксамовой кислоты 15 была обнаружена способность восстанавливать нарушения в обучении и формировании долговременной эпизодической и пространственной памяти трансгенных мышей 5xFAD, патологический фенотип которых включает нарушения, наблюдаемые при болезни Альцгеймера. Кроме того, *ex vivo* количественная оценка накоплений А β в срезах головного мозга животных экспериментальных групп выявила значительно более низкое



содержание амилоидных включений у трансгенных мышей, получавших лечение гидроксамовой кислотой 15.

Полученные результаты позволяют *рекомендовать* гидроксамовую кислоту 15, содержащую САР-группу на основе адамантанового фрагмента, в качестве кандидата для дальнейших доклинических испытаний как потенциального мультитаргетного агента для лечения болезни Альцгеймера.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-73-10195) в рамках Государственного задания 0090-2019-0006.

Руководители работ: к.б.н. Клочков С.Г., к.х.н. Неганова М.Е.,

Публикации:

Neganova M.E., Aleksandrova Yu.R., Suslov E.V., Mozhaitsev E.S., Munkuev A.A., Tsypyshev D.T., Chicheva M.M., Rogachev A.R., Sukocheva O.A., Volcho K.P., Klochkov S.G. Novel Multitarget Hydroxamic Acids with a Natural Origin CAP Group against Alzheimer's Disease: Synthesis, Docking and Biological Evaluation. *Pharmaceutics* (Q1, IF=6.321). 2021; 13(11):1893. doi: 10.3390/pharmaceutics13111893.

Новый замещенный глицил-*L*-пролин с нейropsychотропной активностью

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Цикло-пролилглицин (ЦПГ) был ранее сконструирован в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова как дипептидный топологический аналог ноотропа пирацетама и позднее идентифицирован в мозге крыс как эндогенное соединение [Gudasheva T.A. et al., *FEBS Lett.*, 1996]. Для ЦПГ в экспериментах *in vivo* были выявлены ноотропный, анксиолитический, антигипоксический, нейропротекторный, антидепрессивный и анальгетический эффекты. В экспериментах *in vitro* показано, что ЦПГ оказывает положительное модулирующее действие на глутаматные AMPA-рецепторы и увеличивает содержание мозгового нейротрофического фактора, и в экспериментах на животных моделях подтверждено, что его эффекты связаны с активацией AMPA /TrkB- системы [Гудашева Т.А. и др., Докл. РАН. Науки о жизни, 2020; Колясникова К.Н. и др., Вопросы биол. мед. фарм. химии, 2020].

С целью разработки пролекарства, способного превращаться в ЦПГ *in vivo*, нами сконструирован и синтезирован замещенный дипептид ГЗК-111, этиловый эфир N-фенилацетилглицил-*L*-пролина (N-Phac-Gly-*L*-Pro-OEt, рис. 1). Наличие имидной связи при пролине в дипептидной последовательности Gly-Pro способствует внутримолекулярной циклизации дипептида до дикетопиперазина благодаря повышенной доли цисоидной пептидной связи. В свою очередь, отщепление фенилацетильного радикала происходит энзиматически и облегчается его химическим подобием боковой цепи фенилаланина. Превращение ГЗК-111 в ЦПГ показано *in vitro* и *in vivo* [Литвин А.А. и др., Бюл. exper. биол. мед., 2021].

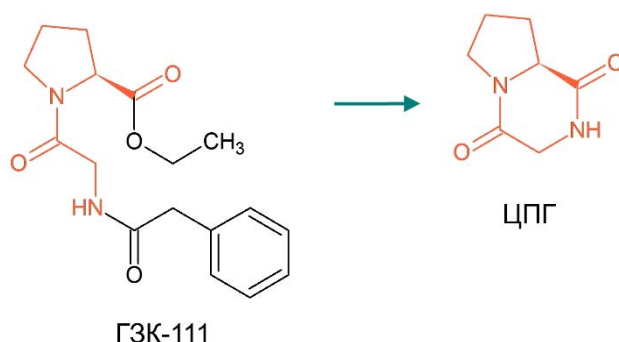


Рис. 1. Структурные формулы ГЗК-111 и ЦПГ.

В батарее валидированных тестов было установлено, что при внутрибрюшинном введении в диапазоне доз 0,1 – 10 мг/кг ГЗК-111 проявляет комплекс фармакологических эффектов, характерных для ЦПГ [Koliashnikova K.N., et al., *Glyproline Pro-Ampakine with Neuroprotective Activity*, in: *Neuroprotection - New Approaches and Prospects*. IntechOpen, London, 2020], при этом его активность сохраняется при пероральном введении (10-40 мг/кг) [Колясникова и др., Хим. фарм. журн., 2021].

Фармакокинетические исследования показали, что период полуэлиминации неизменённого вещества для ГЗК-111 составляет 0,7 ч, поэтому его можно отнести к группе «долгоживущих» лекарственных веществ, а образующийся ЦПГ определяется в течение 3 ч [Литвин А.А. и др., Бюл. exper. биол. мед., 2021]. В токсикологических экспериментах

Исполнители - Д. С. Шейкин, Е. А. Ручко, Л. Л. Брунилина, А. А. Вернигора, Н. А. Салыкин, О. В. Вострикова, В. В. Чапуркин, М. Б. Навроцкий, Д. В. Куркин, Д. А. Бакулин, М. Ю. Воронцов, Л. А. Саблина, Н. С. Ковалев.

Работы была выполнена при финансовой поддержке проекта РФФ №19-13-00123.

I.4. Лекарственные средства в других терапевтических областях

Новый кардиопротектор АЛМ-802 с мультитаргетным механизмом действия

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Перспективный мультитаргетный кардиопротектор АЛМ-802 был сконструирован в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова на основании фармакофорной модели, соответствующей широкому спектру биароматических соединений с кардиопротекторной активностью различного механизма действия [Мокров Г.В. и др., Хим.-фарм. журн., 2019].

В экспериментах *in vivo* для соединения АЛМ-802 были выявлены антиаритмические и антиишемические свойства в интервале доз 0,5-5,0 мг/кг (в/в, крысы, модели аконитиновой, хлоридкальциевой, реперфузионной аритмии, модель оценки порога электрической фибрилляции, модель изопротереноловой ишемии). В экспериментах, воспроизводящих постинфарктную хроническую сердечную недостаточность, которая формируется у крыс с передним трансмуральным инфарктом миокарда через 90 сут после его воспроизведения, показано, что соединение АЛМ-802 проявляет кардиопротективную активность: значительно уменьшает размеры левого желудочка сердца и увеличивает его инотропную функцию. Действие соединения реализуется в случае систематического применения в течение 28 сут (начиная с 91-х суток от момента воспроизведения инфаркта миокарда) [Барчуков В.В. и др., Бюлл. эксп. биол. мед., 2020].

Соединение АЛМ-802 имеет умеренную токсичность ($LD_{50} = 119$ мг/кг, мыши, в/б).

В экспериментах *in vitro* установлен мультитаргетный механизм биологического действия АЛМ-802. Этот препарат блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы ($IC_{50} = 94 \pm 4$ μ М) и калиевые каналы ($IC_{50} = 67 \pm 3$ μ М). АЛМ-802 полностью блокирует положительный инотропный ответ кофеина, агониста рианодиновых рецепторов (RyR). Методом ПЦР в реальном времени показано, что у опытных крыс соединение АЛМ-802 (ежедневно в/б в дозе 2 мг/кг в течение 28 сут, с 91-х суток от момента воспроизведения инфаркта миокарда) восстанавливает в миокарде экспрессию генов $\beta 1$ - и $\beta 2$ -адренорецепторов, а также RyR2, сниженную у контрольных животных

В серии экспериментов *in vivo* были выявлены анксиолитические и анальгетические свойства соединения АЛМ-802 [Колик Л.Г. и др., Бюлл. эксп. биол. мед., 2020].

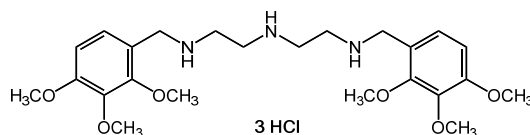


Рис. 1. Структурная формула АЛМ-802

Фармакокинетические исследования показали, что период полуэлиминации неизменённого вещества для АЛМ-802 составляет 2,6 ч при в/ж введении (100 мг/кг) и 3,2 ч

при в/в введении (10 мг/кг) крысам. При обоих путях введения препарат наблюдался в плазме крови как минимум 12 часов после инъекции.

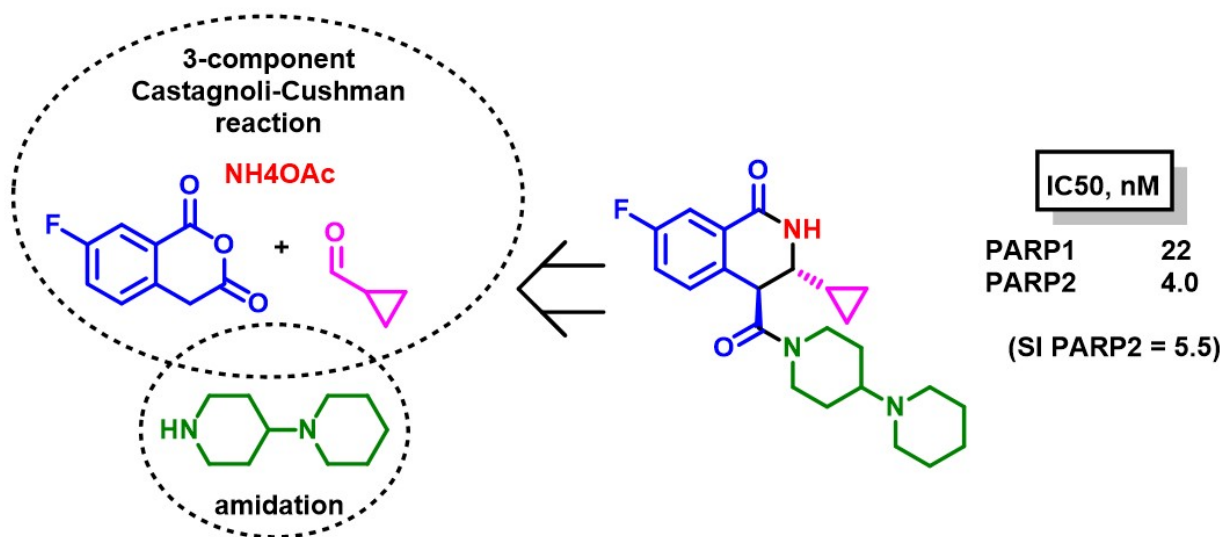
Таким образом, полученный бис- N^1, N^3 -(2,3,4-триметоксибензил)диэтилентриамин АЛМ-802 может рассматриваться как потенциальный препарат для лечения широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний.

Руководители работы: член-корр. РАН Т.А. Гудашева, д.м.н. С.А. Крыжановский; исполнители: в.н.с., к.х.н. Г.В. Мокров, н.с. В.В. Барчуков.

Новые ингибиторы поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP), получаемые по трехкомпонентной реакции Кастаньоли-Кушмана

Институт химии, Санкт-Петербургский государственный университет

Поли(АДФ-рибоза)полимераза (PARP) – один из фундаментальных систем репарации ДНК. Ингибирование этого фермента само по себе не влечет гибели клетки (вступают в действие компенсаторные механизмы). Однако при наличии определенных мутаций ингибирование PARP становится летальным для клеток, содержащих такую мутацию. На основании анализа структуры известных (в том числе одобренных к медицинскому применению) ингибиторов PARP мы предложили неисследованный ранее тип ингибиторов на основе скаффолда тетрагидроизохинолоновой кислоты. Такие соединения могут быть получены при помощи разработанного нами трехкомпонентного варианта реакции Кастаньоли-Кушмана между гомофталевыми ангидридами, альдегидами и ацетатом аммония.



После оптимизации молекулярной периферии (в том числе с использованием молекулярного моделирования *in silico*) было получено ведущее соединение, которое показало высокий уровень ингибирования PARP.

Руководитель – Проф. РАН, д.х.н. М.Ю. Красавин, исполнители – д.х.н., проф. Д.В. Дарьин, к.х.н. А.В. Сафрыгин, к.х.н. П.А. Жмуров. Работа выполнена совместно с биотехнологической

компанией BIOCAD (Санкт-Петербург) и Первым Московским государственным медицинским университетом имени И. М. Сеченова.

Публикации:

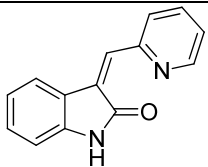
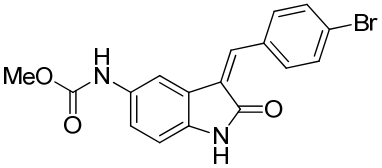
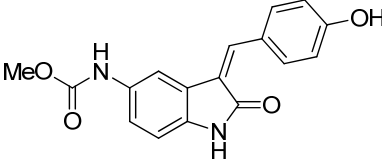
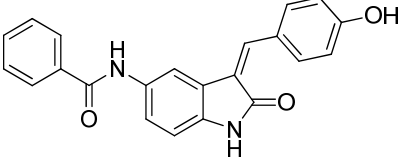
Safrygin, A.; Zhmurov, P.; Dar'in, D.; Silonov, S.; Kasatkina, M.; Zonis, Y.; Gureev, M.; Krasavin, M. Three-component Castagnoli-Cushman reaction with ammonium acetate delivers 2-unsubstituted isoquinol-1-ones as potent inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP). *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2021, 36, 1916-1921.

Safrygin, A.; Zhmurov, P.; Dar'in, D.; Silonov, S.; Kasatkina, M.; Zonis, Y.; Gureev, M.; Krasavin, M. 1-Oxo-3,4-dihydroisoquinoline-4-carboxamides as novel druglike inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) with favorable ADME characteristics. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2021, 36, 1968-1983.

3-Арилиден-2-оксиндолы как ингибиторы GSK3B и α -глюкозидазы с антидиабетическим потенциалом

Московский государственный университета имени М.В. Ломоносова, Волгоградский государственный медицинский университет

Сахарный диабет 2 типа – хроническое социально значимое заболевание, терапия которого обычно включает в себя использование нескольких антидиабетических препаратов разного механизма действия. Синтезирована библиотека 3-арилиден-2-оксиндольных производных. Варьирование заместителей в 3-ем и 5-ом положениях позволило выявить новые ингибиторы киназы гликогенсинтазы типа 3 β (GSK3B) и α -глюкозидазы – важных антидиабетических мишеней. Также обнаружены соединения, обладающие двойной активностью.

Соед.	Структурная формула	IC ₅₀ (95% Д.И.), мкМ	
		α -Глюкозидаза	GSK3B
1		>100	0,004 (0,001–0,007)
2		6,78 (3,24–10,32)	0,348 (0,0726–1,668)
3		136,42 (106,5–166,3)	4,34 (1,08–7,48)
4		76,72 (14,96–112,45)	0,155 (0,126–0,214)

При исследовании на крысах HFD+STZ соединение 1 в дозе 30 мг/кг улучшало толерантность к глюкозе на $29,30 \pm 3,88\%$, что соответствует активности вилдаглиптина в дозе 10 мг/кг. Соединение 2 обладает выраженной антигипергликемической активностью в дозе 5 мг/кг при нагрузке дисахаридами (мальтоза 42,1%; сахароза 28,8%), сопоставимой с препаратом сравнения акарбозой в дозе 5 мг/кг.

Руководители работы – проф., д.х.н. Е.Р. Милаева, академик РАН, проф., д.м.н. А.А. Спасов; исполнители – к.х.н. Н.А. Лозинская, к.х.н. Д.А. Бабков, к.х.н. С.Е. Сосонюк, к.х.н. Е.В. Зарянова, аспирант В.Г. Клочков, аспирант Е.Н. Безсонова.

Публикации:

1. Synthesis and biological evaluation of 3-substituted 2-oxindole derivatives as new glycogen synthase kinase 3β inhibitors / N.A. Lozinskaya [и др.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2019. – Т. 27. – № 9. – С. 1804-1817.
2. Towards multi-target antidiabetic agents: In vitro and in vivo evaluation of 3,5-disubstituted indolin-2-one derivatives as novel α -glucosidase inhibitors / V.G. Klochkov [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2022. – Vol. 55. – Towards multi-target antidiabetic agents. – P. 128449.

Бис-пиридоксиновые активаторы глюкокиназы с антидиабетической активностью

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Волгоградский государственный медицинский университет

Глюкокиназа регулирует метаболизм глюкозы в панкреатических β -клетках, гепатоцитах и некоторых клетках эндокринной и нервной систем. Активаторы глюкокиназы продемонстрировали эффективность на моделях сахарного диабета 2 типа у животных и в клинических исследованиях. Обнаружены активаторы глюкокиназы не описанного ранее типа – бис-пиридоксины, связанные серосодержащим линкерным фрагментом.

Соед.	X	Влияние на глюкокиназу	
		$E_{\max}$, % ($m \pm SEM$)	EC_{50} , мкМ
1	S	$150,55 \pm 1,77$	18,56
2	S-S	$130,45 \pm 0,99$	33,40
3	S=O	$84,54 \pm 1,31$	43,77
4	SO ₂	$90,66 \pm 1,16$	47,71
PF-04937319		$154,36 \pm 5,32$	6,80

При введении intactным крысам в дозе 300 мг/кг интраперитонеально соединение-лидер 1 улучшает толерантность к глюкозе, при этом не снижая уровень глюкозы в условиях нормогликемии. На животной модели сахарного диабета 2-ого типа (мыши DIO-C57BL/6J)

при 3-х недельном внутрибрюшинном введении соединение 1 обладает плейотропной антидиабетической активностью. В дозе 50 мг/кг стимулирует пролиферацию β -клеток поджелудочной железы у мышей с сахарным диабетом 1-ого типа. Активатор глюкокиназы 1 может рассматриваться как прототип принципиально нового антидиабетического средства.

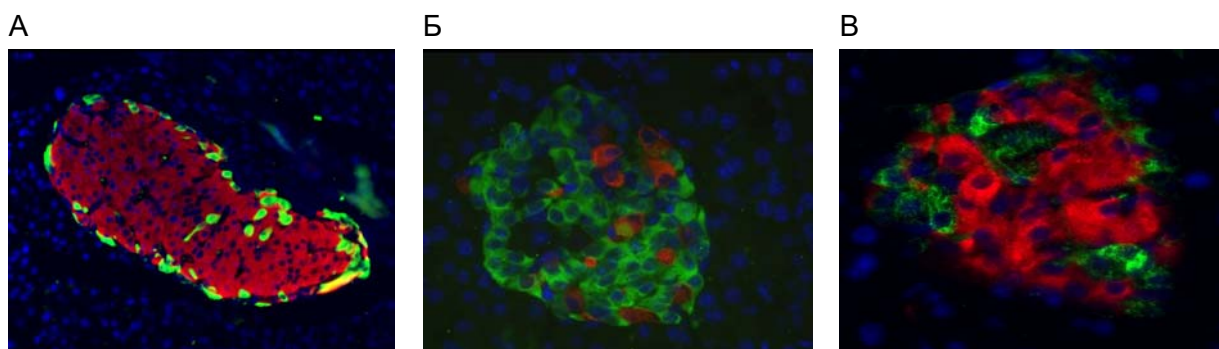


Рисунок 1. Панкреатические островки, иммунное окрашивание к инсулину (красный) и глюкагону (зеленый), докраска ядер DAPI (синий). А. Интактный контроль. Б. STZ-диабет. В. STZ+1.

Руководители работы – проф., д.х.н. Ю.Г. Штырлин, академик РАН, проф., д.м.н. А.А. Спасов; исполнители – к.х.н. М.С. Дзюркевич, к.х.н. Д.А. Бабков, к.м.н. О.Ю. Захарьяшева, д.м.н. Г.Л. Снигур, аспирант С.С. Сурин.

Публикация:

Pyridoxine dipharmacophore derivatives as potent glucokinase activators for the treatment of type 2 diabetes mellitus / M.S. Dzyurkevich [и др.] // Scientific Reports. – 2017. – Т. 7. – № 1. – С. 16072.

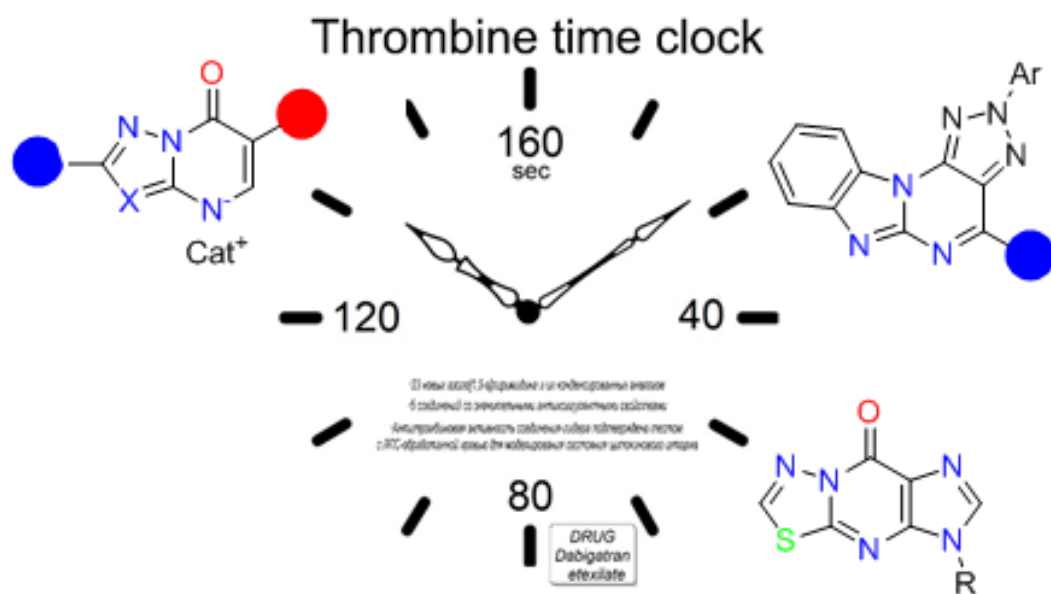
Производные 1,2,4-азоло[1,5-а]пиримидинов и конденсированные системы на их основе, обладающие антикоагулянтной активностью

*Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина
(г. Екатеринбург),
Волгоградский государственный медицинский университет*

Тяжелая форма цитокинового шторма представляет собой реакцию иммунной системы, выраженную быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров, связанную с высвобождением защитными клетками различных воспалительных цитокинов и химических медиаторов. Такое состояние является частым осложнением протекания новой коронавирусной инфекции COVID-19, при этом значительную часть летальных случаев формирует диссеминированное внутрисосудистое свёртывание или ДВС-синдром, который развивается на фоне цитокинового шторма. Одним из схожих с цитокиновым штормом патологических состояний является сепсис, который рассматривается как один из синдромов цитокинового шторма и также сопровождается значительной воспалительной реакцией организма. Следовательно, биологические мишени, которые используются для фармакотерапии септических состояний, можно рассматривать и как варианты для борьбы с цитокиновым штормом и ДВС-синдромом.

В связи со значительным пересмотром подходов к определению и медицинскому ведению септических больных крупнейшими ассоциациями интенсивной терапии в последнее время наблюдается заинтересованность в поиске новых механизмов и соединений для борьбы с сепсисом. Ранее нами было показано, что ряд азолоазинов оказывают выраженное защитное действие при экспериментальном сепсисе *in vivo*. В этой связи исследование производных азоло-азинового ряда – потенциальных корректоров сепсиса, – в качестве соединений с потенциальным антикоагулянтным эффектом для терапии цитокинового шторма и, в частности, ДВС-синдрома, представляется логичным и весьма актуальным в современной эпидемической обстановке.

Для реализации этой идеи нами были исследованы подходы к синтезу новых производных 6-нитроазоло[1,5-*a*]пиримидинов и их структурных аналогов 6-этоксикарбонилазоло[1,5-*a*]пиримидинов, а также их конденсированных производных три- и тетрациклического ряда. Показана возможность функционализации данных гетеро-циклов - разработаны методы *one-pot* восстановления нитрофрагмента и аннелирования имидазольного цикла для получения тиадиазоло[3,2-*a*]пурин-8-онов и СН-функционализации бензимидазо[1,2-*a*]-1,2,3-триазоло[4,5-*e*]пиримидинов с помощью различных С-нуклеофилов с последующим окислением образующихся σ H-аддуктов *one-pot*.



Изучено влияние синтезированных гетеро-циклов на параметры коагулограммы *in vitro* и выявлено 5 наиболее активных соединений на предмет удлинения тромбинового времени, достоверно превосходящих препарат сравнения дабигатрана этексилат. методом тромбоэласто-графии и указывают на наличие выраженного антикоагулянтного эффекта у соединений-лидеров. При исследовании в условиях гиперцитокинемии (обработка крови липополисахаридом) было показано, что все соединения проявили антитромбиновую активность антитромбиновую активность.

Исследуемые соединения оказывали оказывали значительное влияние только на показатель тромбинового времени, достоверно превосходя контрольные значения крови, обработанной липополисахаридом в 6,5–15,2 раза. В опытах *in vivo* при однократном

внутрижелудочном введении крысам в дозах, эквимольных дабигатрана этексилату, соединения-лидер через 4 часа после введения удлиняло тромбиновое время в 1,4 раза. Все полученные данные подтверждаются методом тромбоэластографии и указывают на наличие выраженного антикоагулянтного эффекта у соединений-лидеров.

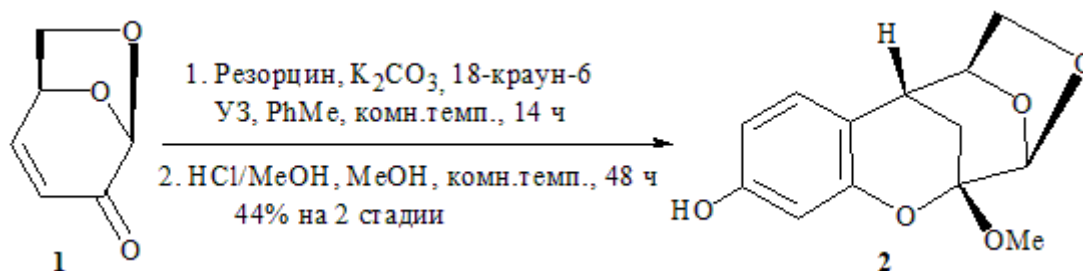
Руководители работы – член-корр. РАН В.Л. Русинов, акад. РАН А.А. Спасов, исполнители – д.м.н. А.Ф. Кучерявенко, к.х.н. К.В. Саватеев

Синтез аддукта левоглюкозенона и резорцина и его *in vitro* антикоагуляционная и антиагрегантная активность

Уфимский институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

Резорцин ограниченно распространён в природе, но его фрагмент, особенно карбоксипроизводное, входит в состав целого ряда различных биологически активных соединений. На его основе созданы антибактериальные, антисептические и дезинфицирующие препараты.

Учитывая практическую значимость производных резорцина мы получили его аддукт с левоглюкозеноном 1 в условиях ультразвукового облучения смеси K_2CO_3 и 18-краун-6-эфира в толуоле.



Учитывая предполагаемую биогенетическую связь резорцина с кумаринами мы изучили антикоагуляционную и антиагрегационную активности аддукта 2 в условиях *in vitro* на кафедре фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.



Получение аддукта левоглюкозенона и резорцина и его *in vitro* антикоагулянтная и антиагрегантная активность

Левина Н. Фёдоровна¹, Иван А. Хасанов¹, Фролов А. Валентин¹,
Васильев И. Павлович¹, Александр В. Саватеев¹

¹ Уфимский институт химии Российской академии наук (УФИЦ РАН), Уфа, Республика Башкортостан, 450000

Получены аддукты левоглюкозенона и резорцина в условиях ультразвукового облучения смеси K_2CO_3 и 18-краун-6-эфира в толуоле. Изучены *in vitro* антикоагулянтная и антиагрегантная активности аддукта 2.

Ключевые слова: левоглюкозенон, резорцин, окислительная активность, антиагрегантная активность, антикоагулянтная активность.

ВВЕДЕНИЕ Левоглюкозенон является одним из наиболее важных производных левоглюкозенона. Он входит в состав целого ряда различных биологически активных соединений. На его основе созданы антибактериальные, антисептические и дезинфицирующие препараты. Учитывая практическую значимость производных резорцина мы получили его аддукт с левоглюкозеноном 1 в условиях ультразвукового облучения смеси K_2CO_3 и 18-краун-6-эфира в толуоле. Изучены *in vitro* антикоагулянтная и антиагрегантная активности аддукта 2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ Левоглюкозенон (1) и резорцин (2) были получены по известным методам. Аддукт 2 был получен в результате реакции 1 и 2 в условиях ультразвукового облучения смеси K_2CO_3 и 18-краун-6-эфира в толуоле. Структура аддукта 2 была подтверждена методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ Аддукт 2 проявляет антикоагулянтную и антиагрегантную активность *in vitro*. Его действие на коагуляционный процесс изучали с помощью метода тромбинового времени (ТВ) и метода тромбоэластографии (ТЕГ). Аддукт 2 значительно увеличивает ТВ и снижает показатели ТEG, что свидетельствует о его антикоагулянтной и антиагрегантной активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ Аддукт 2 является новым производным левоглюкозенона и резорцина, обладающим антикоагулянтной и антиагрегантной активностью *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА 1. Василенко В.А., Саватеев К.В. Уфимский институт химии РАН. 2. Василенко В.А., Саватеев К.В. Уфимский институт химии РАН. 3. Василенко В.А., Саватеев К.В. Уфимский институт химии РАН.

© 2017. Издательство «Уфимский научный журнал»

По результатам проведенных исследований установлено, что по показателю максимальной амплитуды кеталь 2 проявил антиагрегационную активность, превышающую показатели препарата сравнения - ацетилсалициловую кислоту. При этом данные соединения 2 эффективнее ацетилсалициловой кислоты удлинняли lag-период, который характеризует интенсивность «*platelets release reaction*». Хроман 2 вызывал гипокоагуляцию, повышая АПТВ на 1,7–4,4% по сравнению с контролем, и не влиял на концентрацию фибриногена и протромбиновое время. Выраженность эффекта значительно уступала эффекту гепарина, повышавшего АПТВ на 20,3%.

Руководитель работ: д.х.н., проф. Ф.А. Валеев. Ответственный исполнитель: к.х.н., доц. Л.Х. Файзуллина. Исполнитель - к.х.н. Ю.А. Халилова.

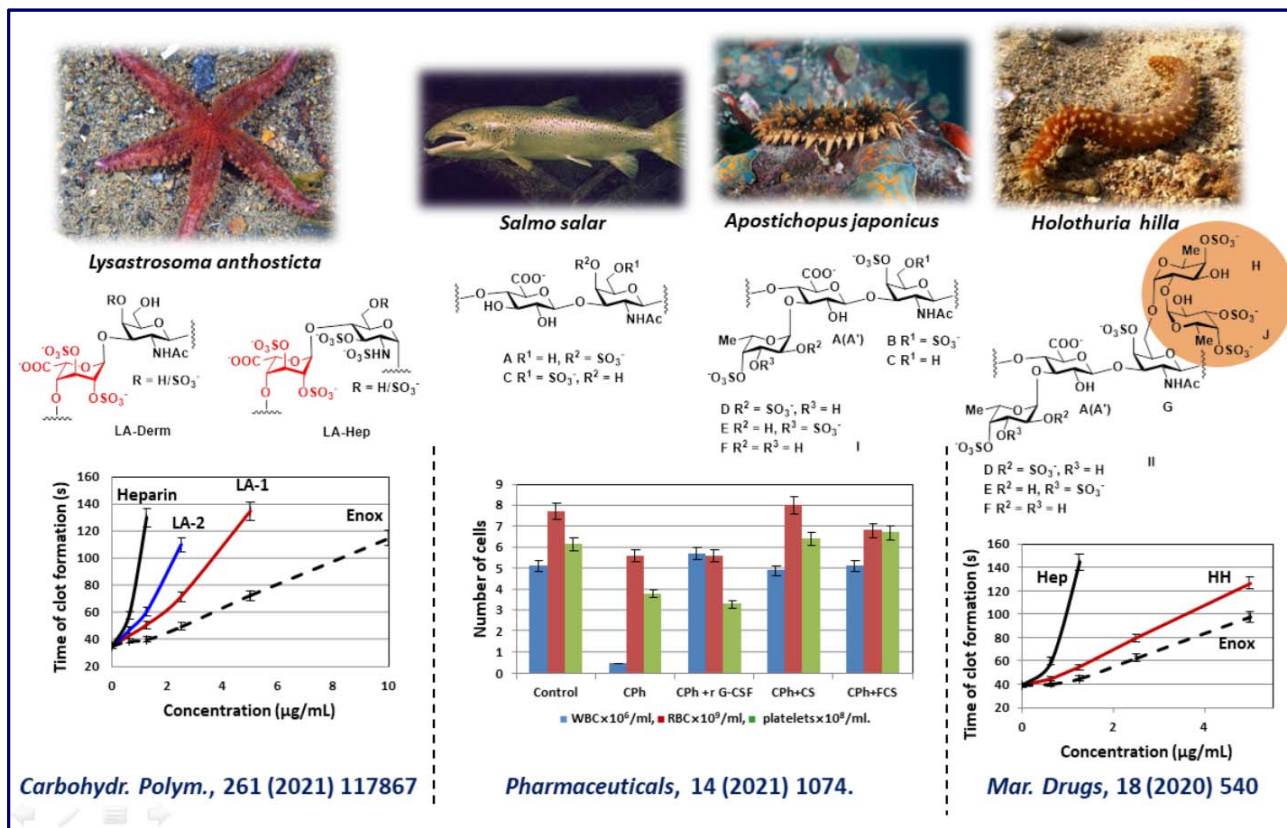
Соисполнители: д.х.н., проф. В.Н. Павлов, д.х.н. А.В. Самородов (БГМУ, г. Уфа).

Публикация:

1. Файзуллина Л.Х., Халилова Ю.А., Валеев Ф.А., Павлов В.Н., Самородов А.В. Получение аддукта левоглюкозенона и резорцина и его *in vitro* антикоагулянтная и антиагрегантная активность // Химия гетероциклических соединений. - 2021. - Т.57. - С. 966-969.

Изучены структура и биологическая активность сульфатированных полисахаридов из морских иглокожих и рыб

Институт органической химии РАН, Москва



В 2021 году было проведено структурное и биохимическое исследование сульфатированных полисахаридов из морских животных. Так, из морской звезды *Lysastrosoma anthosticta* были выделены полисахариды дерматансульфат и гепариноид, содержащие необычный моносахаридный фрагмент 2,3-ди-О-сульфатированную α -L-идуроновую кислоту. Оба полисахарида проявляли высокую антикоагулянтную активность. Аналогично, из морского огурца *Holothuria hilla* был выделен необычный высокоразветвленный фукозилированный хондроитинсульфат, содержащий фукозные заместители не только при О-3 остатка глюкуроновой кислоты, но и при О-6 остатка N-ацетил-галактозамина. Этот полисахарид является активным антикоагулянтом. Также найдено, что хондроитинсульфат из хряща рыбы *Salmo salar* и фукозилированный хондроитинсульфат из морского огурца *Apostichopus japonicus* являются не только антикоагулянтами, но и стимуляторами гемопоэза. Показано, что оба полисахарида эффективно восстанавливают популяции основных типов клеток крови у мышей после иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном. Примечательно, что в аналогичных условиях рекомбинантный колониестимулирующий фактор (r G-CSF) восстанавливал только популяцию лейкоцитов. Полученные данные создают основу для разработки востребованных терапевтических стимуляторов гемопоэза нового типа.

Исследования проведены из средств договора №_28/20 с ИОС УрО РАН в рамках научного проекта «Медицинская химия в создании лекарств нового поколения для лечения социально-значимых заболеваний» (шифр заявки 2020-1902-01-014, номер гранта Минобрнауки РФ в форме субсидии 13.1902.21.0004 от 12 мая 2020 г.; руководитель работ в ИОХ РАН – чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьев), гранта РНФ 19-73-20240 (руководитель – к.х.н. Н.Е. Устюжанина), а также гранта по Программе развития научных школ Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН.

Руководитель – чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьев). В сотрудничестве с НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина, ТИБОХ ДВО РАН.

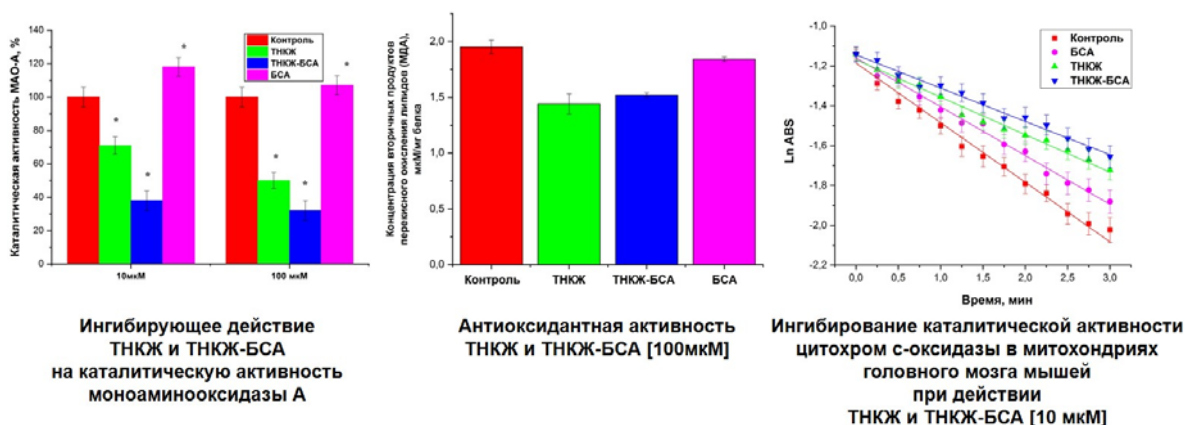
Публикации:

1. N. E. Ustyuzhanina, M. I. Bilan, A. S. Dmitrenok, A. S. Silchenko, B. B. Grebnev, V. A. Stonik, N. E. Nifantiev and A. I. Usov, "Fucosylated chondroitin sulfates from the sea cucumbers *Paracaudina chilensis* and *Holothuria hilla*: structures and anticoagulant activity, *Mar. Drugs*, 18 (2020) 540; doi: 10.3390/md18110540 Q1
2. N.E. Ustyuzhanina, M.I. Bilan, A.S. Dmitrenok, E.A. Tsvetkova, N.E. Nifantiev, A.I. Usov, «Oversulfated dermatan sulfate and heparinoid in the starfish *Lysastrosoma anthosticta*: structures and anticoagulant activity», *Carbohydr. Polym.*, 261 (2021) 117867. doi:10.1016/j.carbpol.2021.117867 Q1 IF 9.381
3. N.E. Ustyuzhanina, N.Y. Anisimova, M.I. Bilan, F.V. Donenko, G.E. Morozovich, D.V. Yashunskiy, A.I. Usov, N.G. Siminyan, K.I. Kirgisov, S.R. Varfolomeeva, M.V. Kiselevskiy, N.E. Nifantiev, "Chondroitin sulfate and fucosylated chondroitin sulfate as stimulators of hematopoiesis", *Pharmaceuticals*, 14 (2021) 1074. doi: 10.3390/ph14111074 Q1 IF 5.863

Стабилизированный бычьим сывороточным альбумином нитрозильный комплекс железа с тиосульфатными лигандами - антиоксидант и эффективный ингибитор митохондриальных ферментов *in vitro*

Институт проблем химической физики РАН (г. Черноголовка)

Монооксид азота (NO) является медиатором множества биохимических и физиологических процессов в живых организмах. Низкомолекулярные доноры NO семейства нитрозильных комплексов железа “g=2,03” не обладают высокой стабильностью в растворах и имеют короткий период полураспада в тканях человека, что ограничивает их терапевтическое применение. В работе впервые показано, что бычий сывороточный альбумин (БСА) в физиологических условиях эффективно стабилизирует анионный тетранитрозильный комплекс железа с тиосульфатными лигандами $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (ТНКЖ) - перспективный кардиопротектор, с образованием комплекса ТНКЖ-БСА и способствует его пролонгированному действию. Показано, что связанный с БСА комплекс (ТНКЖ-БСА) проявляет антиоксидантную активность и эффективно ингибирует каталитическую активность митохондриальных мембраносвязанных ферментов цитохром с оксидазы и моноаминоксидазы А, регулирующих внутриклеточную концентрацию NO при гипоксических состояниях и является перспективным для практического применения в терапии социально-значимых заболеваний.



Руководители работы – академик С.М. Алдошин; исполнители – к.б.н. И. Файнгольд; Д.А. Полетаева, Ю.В. Солдатова, А. Смолина, к.х.н. О.В. Покидова, д.х.н. А.В. Куликов, д.х.н. Н.А. Санина, к.ф.-м.н.Р.А. Котельникова.

Публикации:

I.I. Faingold, D.A. Poletaeva, Yu.V. Soldatova, A.V. Smolina, O.V. Pokidova, A.V. Kulikov, N.A. Sanina, R.A. Kotelnikova, Effects of albumin-bound nitrosyl iron complex with thiosulfate ligands on lipid peroxidation and activities of mitochondrial enzymes *in vitro* // Nitric Oxide. -2021. – Vol.117. – P.46-52.

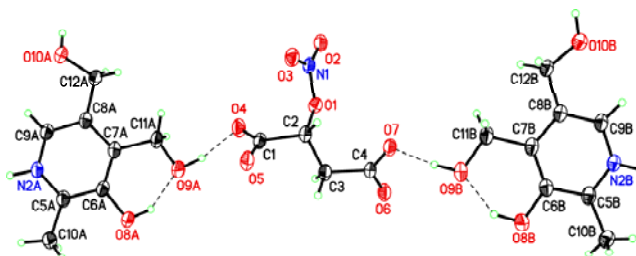
Синтез, антиоксидантные и NO-донорные свойства нового производного пиридоксина B6NO

Институт проблем химической физики РАН (г. Черноголовка)

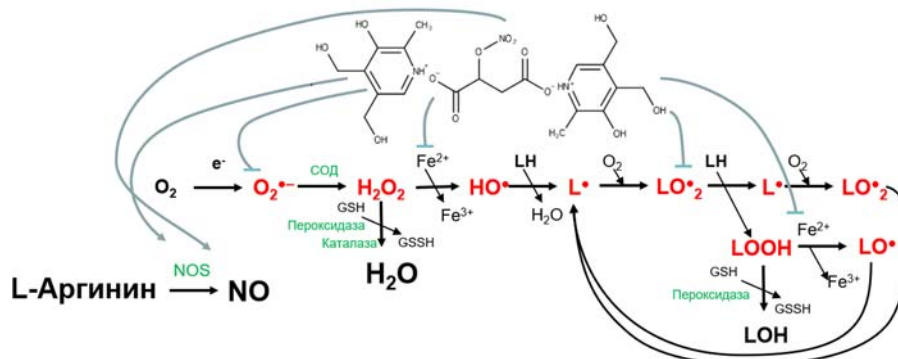
При различных патологиях может наблюдаться дисбаланс между генерацией активных форм кислорода (АФК) и антиоксидантной системой защиты организма АОС, что приводит к чрезмерному накоплению АФК, усилению процессов пероксидного окисления липидов (ПОЛ) и окислительному стрессу. Для профилактики заболеваний, связанных с окислительным стрессом, могут использоваться препараты, обладающие антиоксидантной активностью. В ИПХФ РАН разработано и синтезировано новое гибридное соединение B6NO (ди(3-гидрокси-4,5-бис(гидроксиметил)-2-метилпиридиниевая) соль 2-(нитроокси)бутандиовой кислоты), исследованы его цитотоксические, антиоксидантные и NO-донорные свойства.

Нами показано, что B6NO обладает высокой антиоксидантной активностью при индукции окислительного стресса ионами железа и органическими пероксидами, а также низкой цитотоксичностью. Модификация пиридоксина нитроацетичной кислотой (НЯК) усиливает антиоксидантные свойства гибридной молекулы B6NO и придает ей Fe(II)-хелатирующую активность и способность ингибировать реакцию Фентона.

Выявлено, что B6NO значительно увеличивает накопление внутриклеточного монооксида азота, это происходит как за счет прямой биотрансформации нитрогрупп НЯК, так и за счет увеличения доступности L-аргинина под действием пиридоксина для синтеза NO через эндотелиальную NO-синтазу, что в сочетании с антиоксидантными свойствами гибридной молекулы показывает высокий потенциал B6NO для профилактики и терапии социально значимых заболеваний.



Структура соединения B6NO по данным монокристаллического РСА



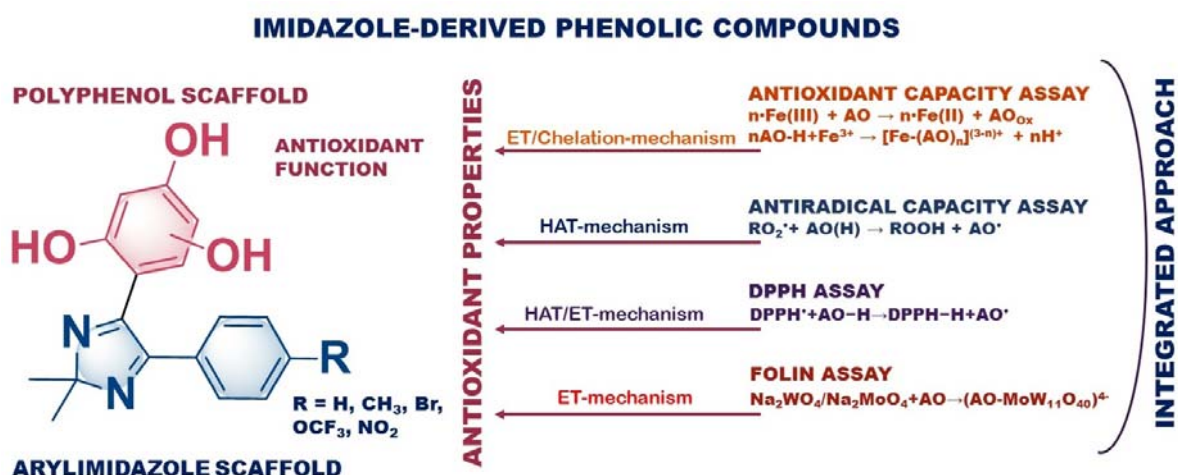
Предполагаемый механизм действия B6NO

Руководитель работы – к.б.н. Д.В. Мищенко, исполнители – к.б.н. А.А. Балакина, к.х.н. С.Я. Гадомский, аспирант Т.Р. Приходченко.

Дизайн и антиоксидантные свойства фенольных производных 2*H*-имидазола - нового семейства эффективных ингибиторов деструктивных процессов, ассоциированных с окислительным стрессом

Уральский федеральный университет, Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург)

Разработаны новые ингибиторы деструктивных процессов, связанных с окислительным стрессом, на основе фенольных производных 2*H*-имидазола. Получен ряд бифункциональных органических молекул семейства 5-арил-2*H*-имидазола различной архитектуры, содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители в арильном фрагменте наряду с различным расположением гидроксильных групп в полифенольном фрагменте (производные флороглюцина, пирогаллола, гидроксихинола). Для оценки антиоксидантной активности был применен комплексный подход, основанный на индивидуальных и смешанных механизмах антиоксидантного действия (AOC, ARC, Folin и DPPH). Выявлены корреляции «структура-антиоксидантные свойства» для каждого из механизмов антиоксидантного действия. Установлено, что полифенольные производные имидазола, содержащие электроноакцепторные фрагменты, а именно нитрогруппу, обладают более высокими значениями как антиоксидантной, так и антирадикальной активности. Показано, что в случае производных флороглюцина эффект сопряжения приводит к значительному увеличению антирадикальной емкости (ARC) для всего семейства рассматриваемых фенольных соединений, производных 2*H*-имидазола, по сравнению с соответствующими незамещенными фенолами. В частности, было показано, что конъюгация полифенольного фрагмента с 2,2-диметил-5-(4-нитрофенил)-2*H*-имидазол-4-ильным увеличивает ARC с 2,26 до 5,16 (104 моль-экв / л). Это означает, что рассматриваемое семейство соединений способно проявлять антиоксидантную активность за счет переноса атома водорода, превышающую активность известных природных полифенольных соединений.



Комплексное исследование новых биоантиоксидантов

ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (ИБХФ РАН)

В 2021 году в лаборатории фото- и хемилюминесцентных процессов ИБХФ РАН выполнено комплексное исследование свойств 40 новых природных и синтетических биоантиоксидантов – потенциальных регуляторов метаболических процессов, ингредиентов лекарственных средств и стабилизаторов биоматериалов [1]. Новые биоантиоксиданты были предоставлены Институтом органической химии с Центром фитохимии Болгарской академии наук, ИОХ ЦФ БАН (София, Болгария) в рамках совместного проекта ИБХФ РАН, ИОХ ЦФ БАН и Университетской специализированной больницы активного лечения онкологии (София, Болгария) *“Механизмы про- и антиоксидантной активности модуляторов кислородного метаболизма и окислительного стресса и новые подходы к их исследованию”*, поддержанного РФФИ и Национальным научным фондом Болгарии. Структуры синтетических биоантиоксидантов были сконструированы, прежде всего, на основе структур куркумина, его фрагментов и родственных соединений. Комплексное исследование этих биоантиоксидантов включало в себя изучение их из воздействия на хемилюминесцентные процессы окисления модельных углеводородных субстратов и на объемное автоокисление липидов, моделирование строения самих биоантиоксидантов, их свободных радикалов и промежуточных продуктов в окислительных взаимодействиях с использованием метода функционала плотности (DFT), а также QSAR-моделирование взаимосвязи строение-активность.

Показано, что наличие катехиновой структуры и α,β -ненасыщенных карбонильных заместителей играет ключевую роль в определении антирадикальной активности исследованных соединений. Наибольшую активность проявили соединения с катехиновым фрагментом и α,β -ненасыщенными заместителями в пара-положении. Показано, что димеры, образованные из фрагментов куркуминоидов, обладают существенно более высокой активностью, чем соответствующие мономеры [1]. Обнаружено, что куркумин и его производные, обладающие β -дикетонной (кето-енольной) группой проявляют неожиданные спектральные свойства в суперосновной среде (щелочной ДМСО), которые можно использовать в аналитических целях [2], прежде всего, при работе с процессами, в которых участвуют активные формы кислорода [3].

Кроме того, в рамках настоящей работы на животных моделях (мышь и их эмбрионы) выполнено сравнительное исследование способности новых биоантиоксидантов, а также куркумина, известных куркуминоидов, ряда каротиноидов и сред, содержащих биоантиоксиданты (растительные масла), модулировать цитологические и цитогенетические изменения в нижних дыхательных путях, костном мозге и периферической крови, происходящие под воздействием табачного дыма. Изучалась и возможность модуляции вредоносного воздействия уретана на живой организм. Уретан (этилкарбамат) представляет собой компонент табачного дыма, а также широко присутствует в ферментированных пищевых продуктах и алкогольных напитках. Дизайн проведенного исследования схематически показан на рис.1 [4]. В результате была детально изучена кластогенность табачного дыма и уретана, и впервые продемонстрировано, что типичными

антиоксидантными компонентами повседневного рациона человека можно эффективно модулировать и даже нивелировать влияние дыма на хромосомы в различных типах живых клеток.

Руководитель работы – зав. лаб., д.х.н. А.В. Трофимов; исполнители – д.х.н. Ю.В. Цаплев, к.б.н. О.И. Яблонская, к.б.н. В.А. Меньшов.

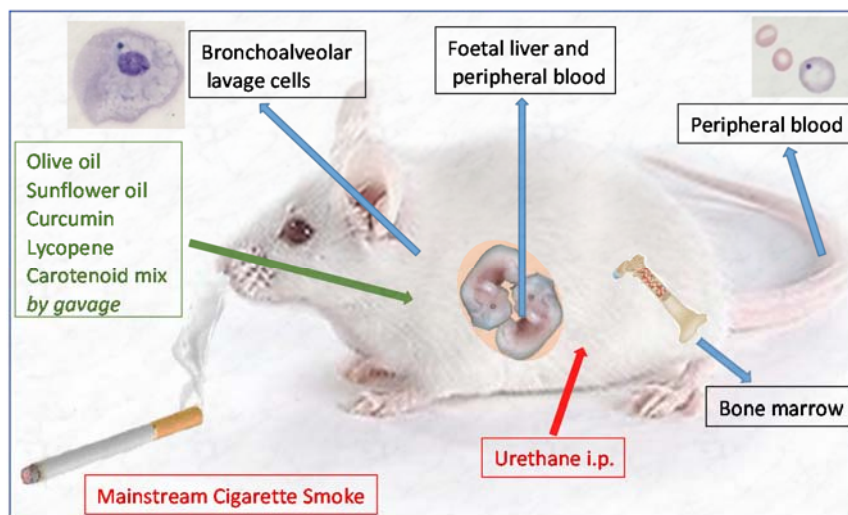


Рисунок 1. Graphical abstract к статье [4], опубликованной по материалам настоящей работы.

Публикации:

1. V.D. Kancheva, M.A. Dettori, D. Fabbri, P. Alov, S.E. Angelova, A.K. Slavova-Kazakova, P. Carta, V.A. Menshov, O.I. Yablonskaya, A.V. Trofimov, I. Tsakovska, L. Saso, Natural chain-breaking antioxidants and their synthetic analogs as modulators of oxidative stress, *Antioxidants* 2021, 10, 624.
2. Yu.B. Tsaplev, V.A. Lapina, A.V. Trofimov, Fluorescence of curcumin in alkaline dimethyl sulfoxide and the effects of alkali metal cations on it, *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* 2021, 405, 112967.
3. Yu.B. Tsaplev, A.V. Trofimov, Potassium superoxide as an intricate source of superoxide anion. Elucidating the composition of its samples in dimethyl sulfoxide by reactions with (5,10,15,20-tetraphenylporphinato)manganese(III) chloride and curcumin, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2021, 251, 119425.
4. R. Balansky, S. La Maestra, V.D. Kancheva, A.V. Trofimov, L. Djongov, S. De Flora, Clastogenic effects of cigarette smoke and urethane and their modulation by olive oil, curcumin and carotenoids in adult mice and fetuses, *Food and Chemical Toxicology* 2021, 155, 112383.

Восстановление резервов и функционального состояния организма с применением фитоскипидарных ванн

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)

Фармакологические исследования эмульсионного экстракта пихты и его отдельных фракций показали, что экстрактивные вещества пихты обладают адаптогенным действием на живые организмы, повышают их устойчивость в стрессовых условиях – при повышенных физических нагрузках и токсических воздействиях. Установлено, что фитоскипидарные ванны на основе

живичного скипидара и эмульсионного экстракта древесной зелени пихты обеспечивают повышение кислородного пульса и максимального потребления кислорода, снижают мышечную боль, улучшают сон, увеличивают жизненную емкость легких, вызывают снижение артериального давления.



Динамика изменения максимального потребления кислорода у лыжников-гонщиков в ходе двух исследований



Распространенность, дешевизна и доступность, независимая от сезона года, предопределяют перспективу хвойного растительного сырья для потребностей фармакологии и медицины. Богатство химического состава делает древесную зелень хвойных пород привлекательной в качестве сырья для получения биологически активных веществ. Наличие в древесной зелени микроэлементов, каротиноидов, полипренолов и других биологически активных веществ обуславливает их протективные свойства при различных неблагоприятных воздействиях, направленных на целостный организм и эффективность их применения в качестве бактерицидных и адаптогенных средств. Работа выполнена совместно с ООО «Научно-технологическое предприятие Института химии КНЦ УрО РАН».

Руководители работы – член-корр. РАН, д.х.н. Кучин А.В., д.мед.н, профессор Бойко Е.Р. Исполнители: к.х.н. Хуршкайнен Т.В., Чукичев В.М. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), к.б.н. Гарнов И.О., к.б.н. Варламова Н.Г., к.б.н. Логинова Т.П. (Институт физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН).

Публикации:

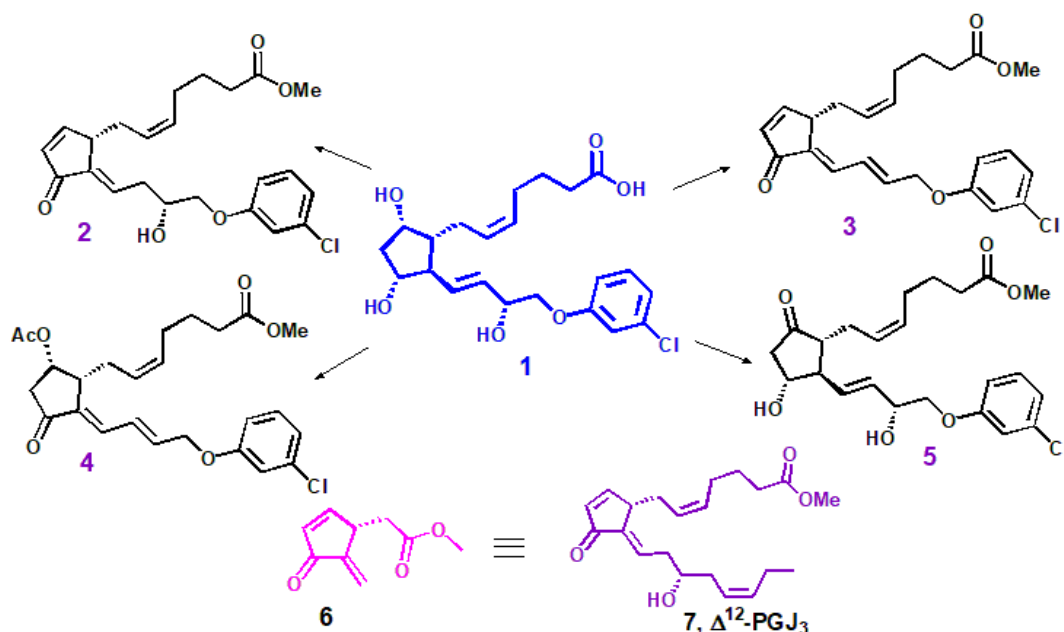
декларация о соответствии ЕАЭС № RU Д-RU.PA01.B.34469/11 от 23.06.2021 г. (Федеральная служба по аккредитации (Росаккредитация)); Патент № 2630980 от 15.09. 2017. Бюл. № 26.

II. Новые подходы к синтезу физиологически активных соединений

Изменение профиля биоактивности простагландиновой молекулы

Уфимский институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

Разработан химический $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGJ}_2$, $-\text{D}_2$, $-\text{E}_2$ – переходы в ряду простагландинов (PG): F-типа PG клопростенол 1 (утеротоническая активность) трансформирован в его J-типа - 15-дезоксидеокси- $\Delta^{12,14}$ -аналоги 2 и 3, показавшие высокую антираковую активность [Russ. J. Org. Chem., 2018, 54, 1585]. Также получены D и E-типа аналоги 4 и 5 соответственно. Ранее синтезированный блок 6 предложен нами как биоизомер кросс-сопряженных цикlopентеноновых PG, в частности $-\Delta^{12}\text{-PGJ}_3$ [Russ. Chem. Bull., 2020, 69, 547]. На 5 линиях раковых клеток изучены цитотоксические свойства рацемических 2-5, рацемического и оптически активного (+)-6 в сравнении с природным $\Delta^{12}\text{-PGJ}_3$.



Руководитель работ - г.н.с., зав. лаб., д.х.н., проф. Мифтахов М.С., *исполнители*: к.х.н., с.н.с. Востриков Н.С., асп. Загитов В.В., асп. Макаев З.Р.

Публикации:

1. Zagitov Vadim V., Lobov Alexander N., Ishmetova Diana V., Vakhitova Yulia V., Miftakhov Mansur S. and Vostrikov Nikolay S. Chemical F/J-interconversion in the Prostaglandin Family: From cloprostenol to its $\Delta^{12}\text{-J}_2$ and 15-deoxy- $\Delta^{12,14}\text{-J}_2$ derivatives // Chemistry Select, 2021, V.6, No.40, p. 11022-11028 – doi: 10.1002/slct.202102556.
2. Востриков Н.С., Макаев З.Р., Загитов В.В., Лавич Ф.А., Пашковский Ф.С., Мифтахов М.С. «Метил [(S)(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)]ацетат как легкодоступная фармакологически важная субъединица кросс-сопряженных цикlopентеноновых простагландинов» // Изв. РАН, сер. хим. 2019, №3, с. 547-551.

Нидо-карборансодержащие аминокислоты для медицинской химии

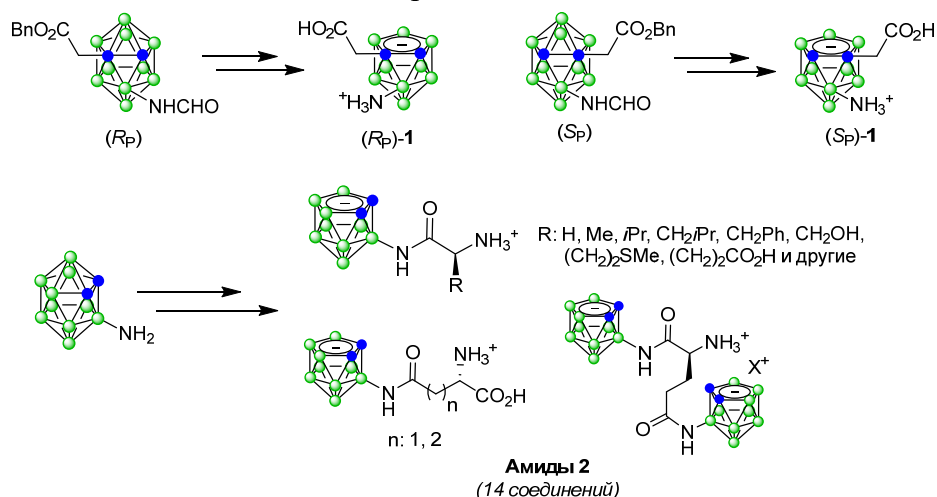
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения
Российской академии наук (г. Екатеринбург)

Разработка синтетических подходов к производным аминокислот и родственных соединений, содержащих остатки полиэдрических дикарба-клозо-додекаборанов и дикарба-нидо-ундекаборанов (клозо- и нидо-карборанов), является актуальной задачей, поскольку открывает перспективы создания инновационных лекарств, материалов с ценными свойствами, а также строительных блоков для хиральных катализаторов [1].

Синтезирована группа новых производных аминокислот на основе нидо-карборана, способных выступать в качестве агентов для бор-нейтронозахватной терапии опухолей, а также предшественников веществ, обладающих иной биологической активностью.

Планарно-хиральная аминокислота 1, в основе структуры которой лежит фрагмент нидо-карборана, впервые получена нами в энантиомерно чистом виде [2]. Деборирование (*R_P*)- и (*S_P*)-энантиомеров бензилового эфира *N*-формил-аминокислоты на основе клозо-карборана, полученных нами ранее [3], с последующим кислотным гидролизом гладко приводило к соединениям (*R_P*)-1 и (*S_P*)-1 с *ee* > 98%.

Амиды 2, содержащие объемный отрицательно заряженный фрагмент нидо-карборана на месте карбоксильной группы, синтезированы из 3-амино-клозо-карборана и природных (*S*)-аминокислот. Разработаны методы региоизбирательной модификации полифункциональных аминокислот (например, аспарагиновой и глутаминовой кислот), а также получения производных аминокислот, содержащих до 18 атомов бора в молекуле. Некоторые из полученных соединений отличаются высокой водорастворимостью, что делает их привлекательными кандидатами для тестирования в качестве агентов доставки бора.



Руководители работы – академик РАН В.Н. Чарушин, д.х.н., проф. В.П. Краснов; исполнители – д.х.н. Д.А. Груздев, д.х.н. Г.Л. Левит, к.х.н. Е.Н. Чулаков, асп. А.А. Телегина.

Публикации:

- [1] Gruzdev, D.A.; Levit, G.L.; Krasnov, V.P.; Charushin, V.N. *Coord. Chem. Rev.* 2021, 433, 213753.
- [2] Телегина, А.А.; Груздев, Д.А.; Левит, Г.Л.; Краснов, В.П. *Изв. АН. Сер. хим.* 2021, 539.
- [3] Gruzdev, D.A.; Ustinova, V.O.; Chulakov, E.N. et al. *J. Organomet. Chem.* 2018, 876, 50.

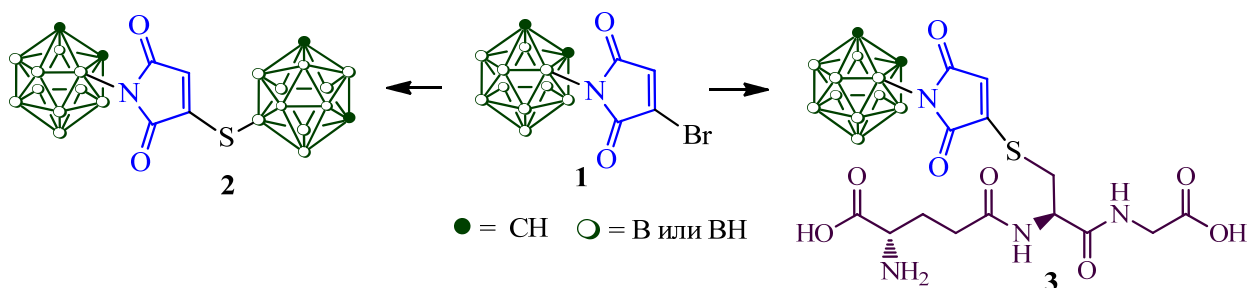
Синтез малеимидзамещенных карборанов для бор-нейтронозахватной терапии

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва)

С целью разработки новых эффективных соединений для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) рака была получена серия малеимидзамещенных карборанов. Малеимиды обладают широким спектром биологической активности и способностью селективно связываться с тиольными остатками в биологических субстратах, а также активно используются в медицинской химии и биотехнологии. БНЗТ – перспективный метод терапевтического лечения злокачественных опухолей путем накопления в них стабильного изотопа ^{10}B , который при облучении тепловыми нейтронами образует высокоэнергетические частицы, которые разрушают клетки с борсодержащим веществом.

Идея работы заключалась в разработке эффективного метода синтеза обогащенных бором соединений для БНЗТ, содержащих биологически активный малеимидный фрагмент.

Для реализации выдвинутой идеи был осуществлен синтез карборанилброммалеимида **1** при реакции 3-амино-*o*-карборана с броммалеиновым ангидридом с последующей термической циклизацией полученного амида *N*-карборанилмалеиновой кислоты. Замещение атома брома в карборанилброммалеимиде **1** изомерными меркаптокарборанами, содержащими меркаптогруппу у атома бора или углерода полиэдра, приводило к образованию дикарборановых соединений (например, **2**) с высоким содержанием бора (52%). Также была исследована реакционная способность **1** с другими *S*-нуклеофилами на примере *N*-ацетил-*L*-цистеина, тиогликолевой кислоты и восстановленного *L*-глутатиона. Было показано, что реакция *L*-глутатиона с соединением **1** происходит с количественным выходом и приводит к водорастворимому конъюгату **3**, содержащему карборанилмалеимидный фрагмент.



Руководитель работы – к.х.н. В.А. Ольшевская, исполнители – В.М. Алпатова, к.х.н. Е.Г. Рыс, к.х.н. А.В. Макаренков. (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН).

Публикации:

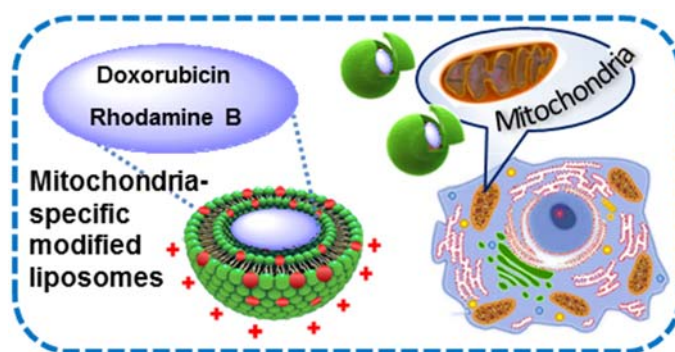
New J. Chem. 45 (2021) 12159.

III. Новые системы доставки, нанокомпозиты, материалы для терапии и диагностики

Новые митохондриально-нацеленные наноконтейнеры на основе липидных и силикатных композиций

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ КазНЦ РАН (г. Казань)*

Получены новые митохондриально-нацеленные наноконтейнеры двух типов: липосомальные формулировки и нанокомпозитные системы на основе мезопористых наночастиц диоксида кремния, нековалентно модифицированные катионными ПАВ. Впервые показано, что не только трифенилфосфониевый катион, но и имидазолиевые ПАВ способны придавать наноконтейнерам таргетность к митохондриям клеток. Согласно данным конфокальной микроскопии модификация липосомальных систем позволяет увеличивать их накопление в митохондриях до 30%.



Работа выполнена в рамках проекта РНФ, грант № 19-73-30012

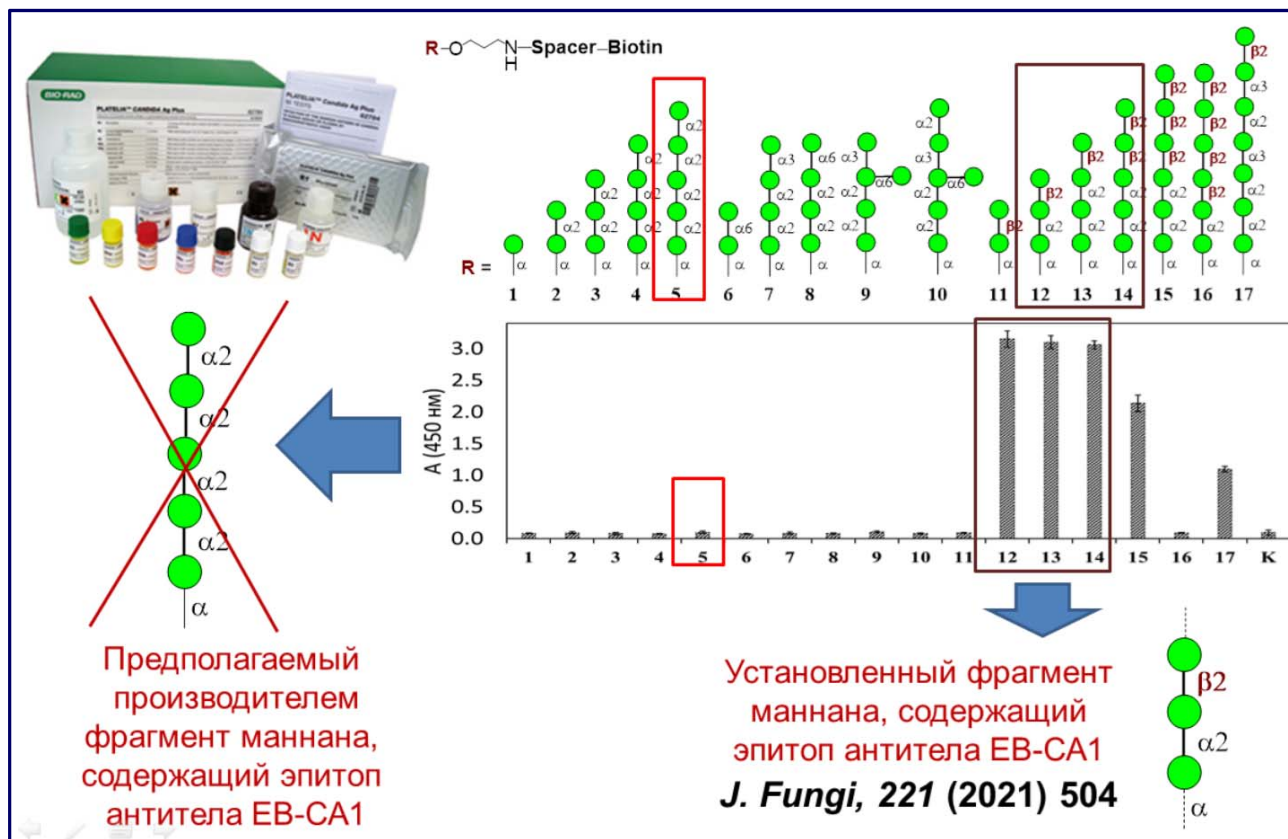
Руководитель работ – академик РАН О.Г. Синяшин, ответственные исполнители: д.х.н., проф. Л.Я. Захарова, к.х.н. Г.А. Гайнанова, к.х.н. Д.А. Кузнецова, к.х.н. А.Р. Ибрагимова, к.х.н. Л.А. Васильева, к.х.н. Д.М. Кузнецов, С.К. Амерханова, к.б.н. А.Д. Волошина, к.б.н. К.А. Петров.

Публикации:

J. Mol. Liq. (Q1). 2021, 330: 115703. Inter. J. Pharm. (Q1). 2021, 604: № 120776. Colloids Surf. A: Physicochem. Engineer. Asp. (Q2). 2021, 610: 125673. Europ. J. Clinic. Investig. (Q1). 2021, 51 (Suppl. 1): 35-36.

Исследование эпитопной специфичности антитела EB-CA1 из коммерческого диагностикума *Candida albicans*

Институт органической химии РАН, Москва



Используя панель иммобилизованных на поверхности иммунологического планшета манноолигосахаридов (Glycoarray), структурно родственных фрагментам полисахарида маннана грибкового патогена *Candida albicans*, установлена эпитопная специфичность моноклонального антитела EB-CA1, которое используется в иммуноферментном диагностикуме Platelia Candida Antigen Plus (Bio-Rad, Франция). Указанный диагностикум предназначен для обнаружения в образцах сыворотки крови пациентов маннана *Candida* spp. – маркера инвазивного кандидоза, являющегося особо опасным грибковым заболеванием с высоким уровнем летальности. Особо опасно поражение *Candida* для госпитализированных пациентов с инфекцией COVID-19, в случае которых наличие коморбидного инвазивного кандидоза кратно увеличивает вероятность смертельного исхода. Именно поэтому необходимость контроля маннанового маркера внесена в рекомендации по лечению и диагностике инфекции COVID-19.

Проведённое в лаборатории химии гликоконъюгатов ИОХ РАН показало, что производителем набора Platelia Candida Antigen Plus (транснациональная корпорация Bio-Rad) неправильно установлена специфичность используемого антитела EB-CA1, которое распознаёт трисахаридный эпитоп β -Man-(1→2)- α -Man-(1→2)- α -Man, а не гомо- α -(1→2)-связанный пентасахарид, как сообщалось ранее. Это может быть причиной низкой чувствительности и специфичности иммуноферментного диагностикума на основе антитела

ЕВСА-1. Полученные данные выявили пути для создания более эффективного антитела для создания диагностикума, лишённого указанных недостатков.

Руководитель работы – чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьев; отв. исп. - к.х.н. В.Б. Крылов; исп. – асп. А.С. Соловьёв, асп. И.А. Пучкин, д.х.н. Д.В. Яшунский (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН) в сотрудничестве с НМИЦ Онкологии (Ростов-на-Дону). Исследования проведены при поддержке РФФ (грант 19-73-30017), рук. – чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьев) и гранта по Программе развития научных школ Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (руководитель – чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьев).

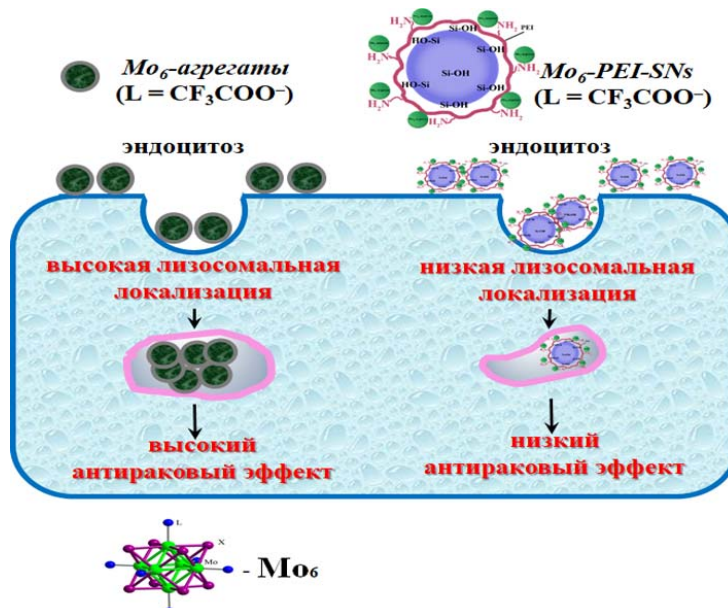
Публикации:

V. B. Krylov, A. S. Solovev, I. A. Puchkin, D. V. Yashunsky, A. V. Antonets, O. Y. Kutsevalova, N. E. Nifantiev, “Reinvestigation of Carbohydrate Specificity of EBCA-1 Monoclonal Antibody Used for the Detection of *Candida Mannan*”, *J. Fungi*, 7 (2021) 504, doi:10.3390/jof7070504. Q1, IF 5.816:

Создание наночастиц с функциями маркеров и терапевтических агентов с антираковой специфичностью

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ КазНЦ РАН (г. Казань)

Агрегацией низкотоксичных гексамолибденовых анионных кластерных солей получены наночастицы, для которых впервые выявлена высокая антираковая специфичность, обусловленная комбинацией двух факторов: (1) высокой степенью локализации наночастиц в лизосомальных компартментах и (2) их агрегацией в слабокислом лизосомальном окружении. Ключевую роль в агрегации разработанных наночастиц играет гидрофобность составляющих их строительных блоков – гексамолибденовых кластеров и противоионов. В то же время, эти же кластеры, инкапсулированные в гидрофильный полиэтилениминовый слой на силикатных наночастицах проявляют низкую и неспецифическую цитотоксичность связанную с низкой степенью локализации в лизосомах.



Схематическое изображение различного внутриклеточного поведения наночастиц различной морфологии как причина их различной цитотоксичности и антираковой специфичности.

Авторы из ФИЦ КазНЦ РАН: **Руководитель работ** – д.х.н., доц. А.Р. Мустафина, ответственные исполнители: к.х.н. Ю.Г. Елистратова, к.б.н. К.А. Петров, Д.В. Самигуллин, Г.В. Сибгатуллина, к.х.н. И.Р. Низамеев, к.х.н. К.В. Холин, д.х.н. А.Т. Губайдуллин, к.б.н. А.Д. Волошина. *Авторы* из ИНХ СО РАН, Новосибирск: д.х.н., проф. М.Н. Соколов, д.х.н. К.А. Брылев, к.х.н. М.А. Михайлов

Публикации:

Molecular Liquids (Q1). 2021, 343: 117601. J. Colloid Interface Sci. (Q1). 2021, 594: 759-769Ж; 2019, 538: 387–396.

Наноконъюгаты на основе магнитных наночастиц Fe_3O_4 и pHLP – перспективные материалы для МРТ диагностики рака

¹ *Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (г. Екатеринбург)*

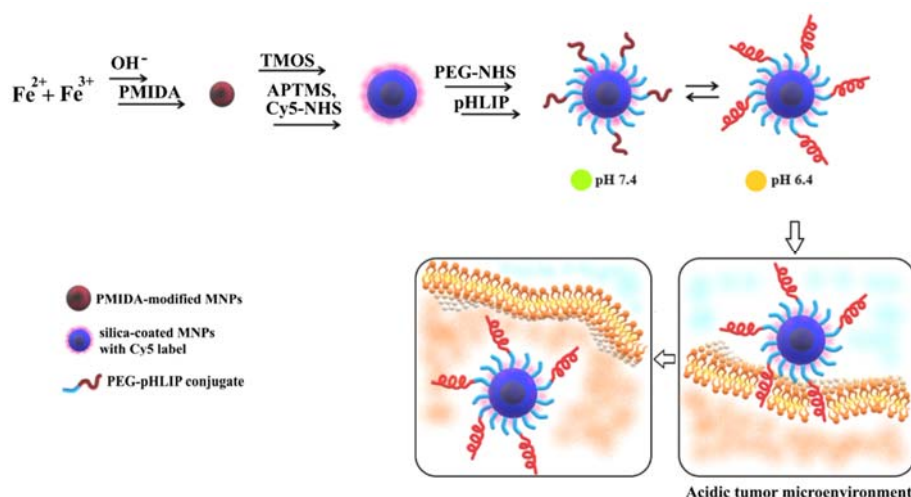
² *Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск)*

С целью создания нового материала, способного специфично накапливаться в опухолевых тканях и усиливающего контраст при проведении МРТ диагностики рака, проведён синтез наноконъюгата на основе магнитных наночастиц (МНЧ) Fe_3O_4 и pH-зависимого встраивающегося пептида (pHLP).

Суть работы заключается в использовании pHLP в качестве молекулярного вектора, который может обеспечить целенаправленную доставку МНЧ в ткани с пониженным pH, в частности, в опухолевые, благодаря возможности встраиваться в мембрану клетки при снижении pH среды ниже 7.0.

Нами осуществлен синтез оригинального наноконъюгата на основе МНЧ Fe_3O_4 , ковалентно модифицированных pHLP (Схема 1). Так, PMIDA-стабилизированные МНЧ были на первом этапе покрыты слоем SiO_2 и функционализированы 3-аминопропилсиланом. Затем проведена конъюгация с флуоресцентным красителем Cy5 (для возможности проведения визуализации накопления в клетках в опытах *in vitro* методами проточной цитометрии и конфокальной микроскопии), молекулами ПЭГ (3000) и pHLP.

Схема 1



Коллоидные растворы полученных МНЧ сохраняли гидродинамические характеристики как при 4 °С (условия хранения), так и при температуре 37 °С (физиологические условия), и обладали высокой релаксивностью (r_2 272 ммоль⁻¹ с⁻¹). Низкая цитотоксичность и высокая эффективность накопления pHNLIP-модифицированных МНЧ при pH 6.4 против 7.4 (до 23 раз) была продемонстрирована *in vitro*. В опытах *in vivo* показано отсутствие патологических изменений в органах и биохимических показателях крови после внутривенного введения наноконъюгатов. Высокая степень накопления в опухолевой ткани pHNLIP-модифицированных МНЧ в сравнении с ПЭГ-модифицированными МНЧ была продемонстрирована в МРТ исследованиях. Полученные результаты свидетельствует о большом потенциале разработанного нами наноматериала как МРТ-контрастного агента со специфической способностью накопления в опухолевых тканях, обусловленной микроокружением, в частности, их низким pH.

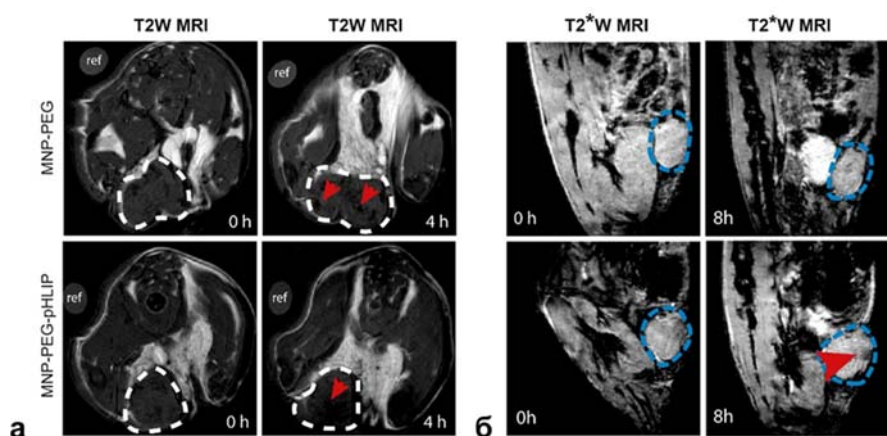


Рисунок 1. Изображения МРТ. Накопление ПЭГ- и pHNLIP-модифицированных МНЧ в опухолях (а) 4Т1 (T_2 -взвешенное изображение (T2W)), (б) в MDA-MB231 (T_2^* -взвешенное изображение (T2*W)) до и после внутривенного введения наноконъюгатов. Контур опухоли обведен пунктирной линией; стрелками указаны области накопления МНЧ.

Руководители работы – д.х.н., проф. В.П. Краснов¹, член-корр. РАМН Л.М. Огородова², к.х.н. А.М. Дёмин¹, к.б.н. А.Г. Першина².

Публикации:

A.M. Demin, A.V. Maksimovskikh, A.V. Mekhaev, D.K. Kuznetsov, A.S. Minin, A.G. Pershina, M.A. Uimin, V.Ya. Shur, V.P. Krasnov, Silica coating of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles with PMIDA assistance to increase the surface area and enhance peptide immobilization efficiency // *Ceram. Int.*, 2021, 47(16), 23078–23087.

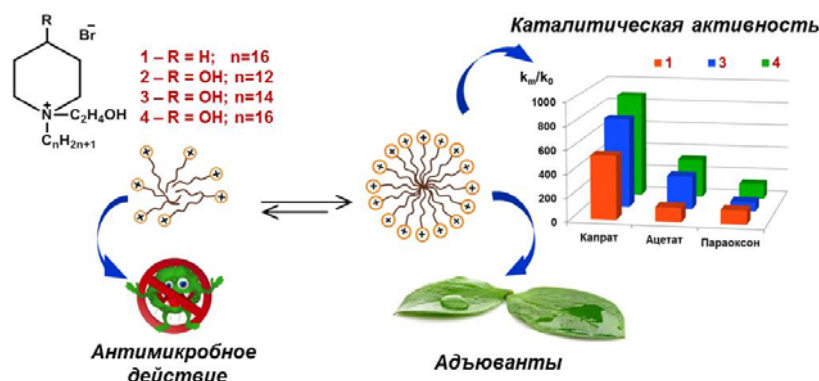
A.G. Pershina, O.Ya. Brikunova, A.M. Demin, M.A. Abakumov, A.N. Vaneev, V.A. Naumenko, A.S. Erofeev, P.V. Gorelkin, T.R. Nizamov, A.R. Muslimov, A.S. Timin, D. Malkeyeva, E. Kiseleva, S.V. Vtorushin, I.V. Larionova, E.A. Gereng, A.S. Minin, A.M. Murzakaev, V.P. Krasnov, A.G. Majouga, L.M. Ogorodova, Variation in tumor pH affects pH-triggered delivery of peptide-modified magnetic nanoparticles // *Nanomedicine: NBM* 2021, 32, Article 102317.

A.M. Demin, A.G. Pershina, A.S. Minin, O.Ya. Brikunova, A.M. Murzakaev, N.A. Perekucha, A.V. Romashchenko, O.B. Shevelev, M.A. Uimin, I.V. Byzov, D. Malkeyeva, E. Kiseleva, L.V. Efimova, S.V. Vtorushin, L.M. Ogorodova, V.P. Krasnov, Smart Design of pH-Responsive System Based on pHLIP-modified Magnetite Nanoparticles for Tumor MRI // *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2021, 13, 36800–36815.

Новые мицеллярные композиции на основе гидроксипиперидиниевых ПАВ, обладающие мультифункциональной активностью

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ КазНЦ РАН (г. Казань)

Получены новые мицеллярные композиции на основе гидроксипиперидиниевых ПАВ, обладающие мультифункциональной активностью и способные выступать в качестве (1) биомиметических нанореакторов селективного действия для концентрирования и разложения токсичных фосфорорганических соединений, эфиров карбоновых кислот и полиароматических поллютантов; (2) антимикробных агентов, активных как в отношении патогенных штаммов животных, так и растений; (3) адъювантов, повышающих эффективность смачивания обрабатываемых поверхностей и увеличивающих транспорт агрохимикатов в растение. Широкий спектр практических свойств обусловлен высокой солюбилизующей способностью гидроксипиперидиниевых ПАВ и мембранотропными свойствами.



Руководитель работ – д.х.н., проф. Л.Я. Захарова, ответственные исполнители: к.х.н. А.Б. Миргородская, Р.А. Кушназарова, к.х.н. Д.М. Кузнецов, к.х.н. Ф.Г. Валеева, к.б.н. А.Д. Волошина.

Публикации:

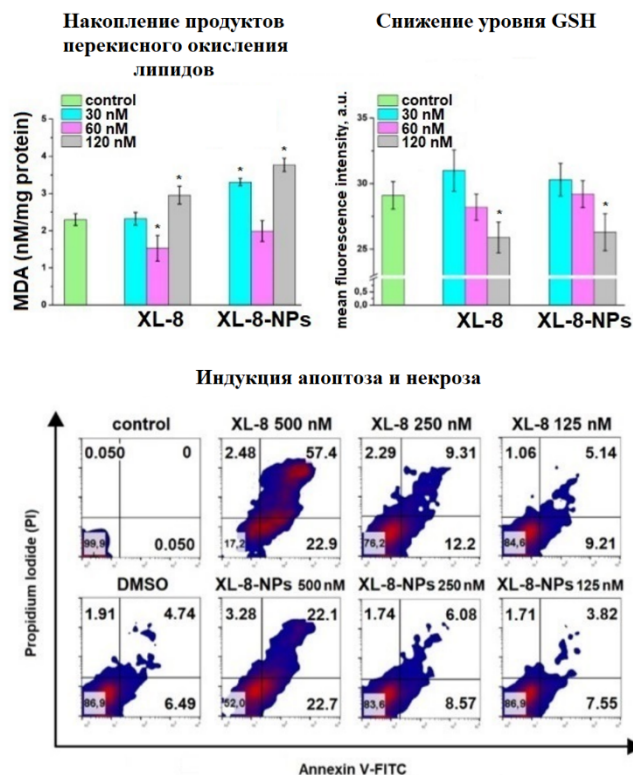
J. Mol. Liq. (Q1). 2021, 336: 116318. Mendeleev Commun.(Q3). 2021, 31: 323–325. Kinet. Catal. (Q4). 2020, 61: 906–912.

Получение полимерной формы нового фотосенсибилизатора на основе эфира феофорбида а-17 триэтиленгликоля и исследование его противоопухолевой активности

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (г. Москва)

Целью разработки полимерной формы нового фотосенсибилизатора – производного хлорина е6, является повышение его биосовместимости и безопасности для возможности его испытаний *in vitro* и *in vivo* и дальнейшего потенциального использования в качестве оригинального противоопухолевого препарата для фотодинамической терапии.

Эфир феофорбида а-17 триэтиленгликоля (XL-8) является перспективными высокоактивным фотосенсибилизатором, производным хлорина е-6, применяемого в фотодинамической терапии опухолей. Однако, высокая липофильность и низкая растворимость значительно снижают потенциал его применения в клинической практике. В нашей лаборатории был разработан метод инкапсуляции XL-8 в биосовместимую полимерную матрицу на основе сополимера молочной и гликолевой кислот. Полученная форма (XL-8-NPs) характеризовалась малыми размерами (182 ± 19 нм), высоким содержанием (4.63%) и эффективностью инкапсуляции XL-8 (87.7%), отрицательным поверхностным зарядом (-22.2 ± 3.8 мВ) и постепенным высвобождением субстанции из матрицы. Включение в полимерную матрицу не нарушало противоопухолевой активности XL-8: XL-8-NPs индуцировала окислительный стресс, вызывало нарушение митохондриального мембранного потенциала и накоплению продуктов перекисного окисления липидов, что приводило к апоптозу и гибели опухолевых клеток (HeLa) *in vitro*.



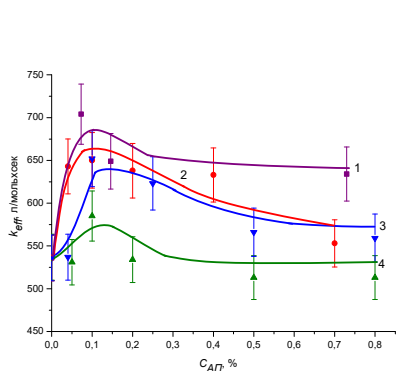
Руководитель работы – с.н.с., к.х.н. Е.Д. Никольская; исполнители – с.н.с., к.б.н. Н.Г. Яббаров, м.н.с. М.Р. Моллаева, м.н.с. М.Б. Сокол, м.н.с. М.В. Чиркина (Фомичева).

Повышение фотосенсибилизирующей активности и интенсивности флуоресценции бенгальского розового в комплексах с амфифильными полимерами

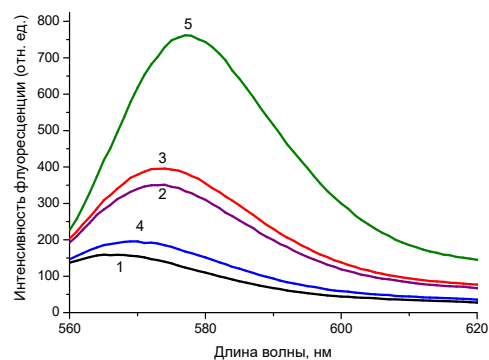
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова
Российской академии наук (г. Москва)

В последнее время для диагностики и лечения раковых опухолей методом фотодинамической терапии (ФДТ) - (тераностики), в организм вводят туморотропный фотосенсибилизатор (ФС), который избирательно накапливается в опухоли, активируя при фотовозбуждении молекулярный кислород до синглетного 1O_2 состояния и визуализируя пораженные участки (флуоресцентная диагностика). 1O_2 при этом разрушает патологические клетки и ткани. Однако большинство ФС имеют недостаточно интенсивную люминесценцию для применения их как тераностических агентов. В последнее время в ФДТ начинают использовать природные и синтетические красители, доступные и эффективные ФС, одним из которых является ксантеновый краситель - бенгальский розовый (БР). Однако склонность к агрегации в водных растворах снижает активность БР в ФДТ и флуоресцентной диагностике. Это приводит к необходимости использовать повышенные концентрации красителя и обуславливает токсичность БР.

Суть выдвигаемой нами идеи заключается в использовании для снижения агрегации и повышения фотосенсибилизирующей активности БР комплексы БР с амфифильными полимерами (АП), в том числе, плюронином 108 и поливинилпирролидоном (ПВП). В работе показано, что все АП повышают эффективную фотосенсибилизирующую активность БР (в тестовой реакции фотоокисления триптофана, используемой для анализа активности ФС в генерации 1O_2). При этом наибольший эффект наблюдался в присутствии плюроника F-108, а наибольший рост интенсивности флуоресценции БР - в присутствии ПВП.



а



б

а - Зависимость эффективной константы скорости фотоокисления триптофана ($C=1 \times 10^{-4} \text{ М}$) в присутствии БР ($C=5 \times 10^{-6} \text{ М}$) от концентрации плюроника F108 (1), плюроника F127 (2), ПЭГ (3) и ПВП (4); б - спектры флуоресценции БР (1) и БР в присутствии АП: плюроника F108 (2), F127 (3), ПЭГ (4) и ПВП (5). $[BR] = 5 \times 10^{-6} \text{ М}$, концентрации полимеров - 0,1 масс.%. *- БР-ПВП разбавлен в 2 раза, ввиду резкого подъема интенсивности флуоресценции БР в присутствии ПВП

Руководитель работы – д.х.н., профессор А.Б. Соловьева, исполнители – аспирант А.С. Курьянова, м.н.с. М.А. Савко.

**Разработка нового гемостатического, ранозаживляющего
и антимикробного лекарственного средства на основе полиакрилата кобальта**

ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (ИБХФ РАН)

Разработанное оригинальное лекарственное средство ГЕСТАТИН представляет собой прочный гексадентатный координационный комплекс полиакриловой кислоты с молекулярной массой ~200 кДа с кобальтом. Наличие такого комплекса не позволяет иону кобальта преждевременно высвободиться во внеклеточной или внутриклеточной среде организма и образовывать «случайные» солевые связи с карбоксильными группами большинства биополимеров. Однако, в присутствии специфических лигандов кобальта, образующих с ним более прочные связи, чем с молекулой полиакрилата, происходит отрыв иона металла и переход в состав природных биополимеров. Кобальт имеет координационную сферу, сходную с кальцием, благодаря чему даёт прочные комплексы с природными кальций-зависимыми сигнальными системами, в частности, с фактором свертывания крови XI, фактором гипоксии HIF-1, плексин-семафориновым доменом $\beta 3$ -интегрина на поверхности тромбоцитов. Существование таких комплексов придаёт ГЕСТАТИНУ сочетание целого ряда физиологически значимых активностей: гемостатической, тромболитической, хемотактической, ремоделирующей и иммуностимулирующей. Необходимо отметить также антиметаболическую активности ГЕСТАТИНА в отношении микробов. В то же время, ГЕСТАТИН абсолютно безопасен для клеток здоровых тканей человека, ведь кобальт является важным микроэлементом, входящим в состав витамина B12 и целого ряда ферментов фолатного обмена. Полиакриловая кислота также безопасна: она давно применяется в качестве строительного блока для систем адресной доставки лекарств и функционализации наночастиц в фармацевтике.

Полученные в 2021 г новые данные демонстрируют высокую эффективность ГЕСТАТИНА, В частности, существенно большую гемостатическую и ранозаживляющую активность комплекса, образованного полиакриловой кислотой с молекулярной массой 200 кДа по сравнению с комплексами более легких полимеров с массами 10, 50 и 100 кДа.

Таблица 1. Средние значения и стандартные отклонения массы истекшей крови при капиллярном кровотечении

	контроль	ПАК 10	Гест 10	ПАК 200	Гест 200
среднее	0.054325	0.029043	0.03415	0.0663	0.020325
ст. откл	0.026828	0.018073	0.01939	0.025588	0.010571

Таблица 2. Средние значения и стандартные отклонения массы истекшей крови при венозном кровотечении

	контроль	ПАК_10	Гест_10	ПАК_200	Гест_200
среднее	0.9439	0.325338	0.417338	0.80075	0.449413
ст. откл	0.604858	0.207878	0.217556	0.26975	0.204785

Руководители работы – в.н.с. Шевелев А.Б., исполнители – с.н.с. Шибаева А.В., н.с. Белякова А.В.

Биоактивный гранулированный материал для восстановления костной ткани

Институт химии твердого тела Уральского отделения РАН (г. Екатеринбург)

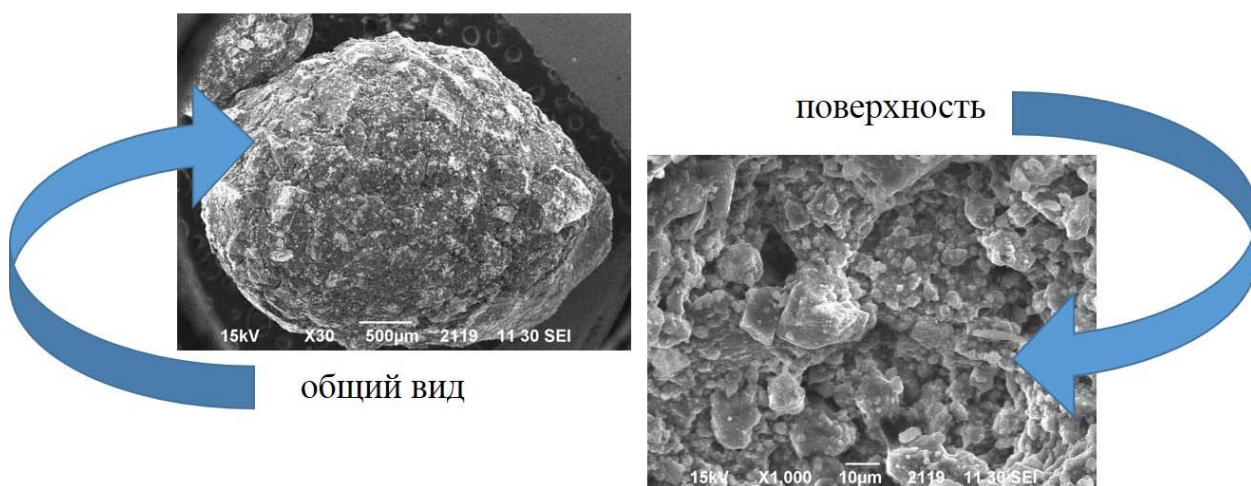
Проведен цикл работ по получению композиционных материалов медицинского назначения для восстановления костных тканей на основе наноразмерных гидроксиапатита (ГАП) и фторапатита (ФАП), синтезированных методом осаждения из растворов [Патент РФ № 406693 (2010); патент РФ № 2652193 (2018)], со связующим компонентом. В качестве связующего вещества использован пищевой желатин.

ГАП и ФАП, связанные желатином, в качестве естественных стимуляторов образования костной ткани являются биологически активными материалами, в которых в достаточном количестве присутствуют необходимые для роста и регенерации костей вещества.

Биоактивный гранулированный материал для восстановления костных тканей, содержащий апатит (ГАП/ФАП) и желатин получали гранулированием мелкокристаллического порошка апатита на грануляторе (частота колебаний 300 с^{-1}) при орошении 5-10% водным раствором желатина [Патент РФ № 2753529 (2021)]. Использование раствора желатина позволяет получить гранулы определенного размера за счет изменения его концентрации. Размер гранул можно увеличивать повторной обработкой (от 250 мкм до 10 мм и более; пористостью $0.5\text{--}1.5\text{ м}^2/\text{г}$; объемом пор $0.000347\text{--}0.000743\text{ см}^3/\text{г}$).

Подготовленные в форме гранул биологически активные медицинские материалы могут быть востребованы в травматологии и реконструктивно-восстановительной хирургии, стоматологии, а также в системе доставки лекарственных препаратов и хранения. Гранулирование позволяет предотвратить пыление наноразмерных порошков при транспортировке. Кроме того, при обработке гранул горячей водой можно получить водную суспензию апатит-желатин необходимого объема, пригодную для формирования биоактивных покрытий с повышенной адгезионной прочностью [Патент РФ № 2717676 (2020)].

Микрофототорграфии гранулы на основе гидроксиапатита



Руководитель работы – д.т.н. Н.А. Сабирзянов, исполнители – к.х.н. Е.А. Богданова, к.х.н. В.М. Скачков.

Синтез альфа-омега-дигалогенполиоксаперфторалканов и создание эмульсий медицинского назначения на их основе

Институт элементоорганических соединений ИХЭОС РАН (г. Москва)

Высокая растворяющая способность перфторированных органических соединений по отношению к кислороду, азоту и эндогенным газам делает возможным использовать их для создания газотранспортных композиций (водных эмульсий перфторуглеродов) предназначенных, прежде всего, для замены донорской крови и исключения таких проблем трансфузии как несовместимости и распространения инфекционных заболеваний (вирусного гепатита, цитомегаловирусов, СПИДа и др.). Разработанный совместными усилиями ИХЭОС РАН, ИТЭБ РАН, ВНИИТКПП Минмедпрома медицинский препарат “Перфторан” является единственным в мире разрешенным для клинического применения перфторуглеродным кровезаменителем, выпускаемым в качестве коммерческого продукта с 1998 года. Он включен в реестр средств медпомощи Минобороны РФ и МЧС. При огромном перечне позитивных свойств, обнаруженных в клинических условиях, препарат “Перфторан” имеет существенные недостатки, к которым относятся: стерилизация осуществляется только фильтрацией, так как препарат разрушается при тепловой стерилизации, а также необходимость хранения и транспортировки в замороженном состоянии, что ограничивает возможность его оперативного применения в медицине катастроф и военно-полевой хирургии. Таким образом, актуальной задачей является поиск новых водных эмульсий перфторуглеродов, выдерживающих термическую стерилизацию (121°C/30 мин) и длительное хранение при плюсовых температурах.

Нами разработан простой универсальный метод получения новых окса- и полиоксаперфторалкилгалогенидов следующего вида:

$C_2F_5O[CF_2CF(CF_3)O]_nCF_2CF_2Br$, $n=1-5$; $CF_3(CF_2)_nCF_2OCF_2CF_2Br$, $n=5-9$;
 $BrCF_2CF_2O[CF(CF_3)CF_2O]_mCF(CF_3)CF(CF_3)[OCF_2CF(CF_3)]_nOCF_2CF_2Br$, m , $n=2-3$;
 $XCF_2CF_2O[CF(CF_3)CF_2O]_nCF_2CF_2Y$, $X=CF_3$, $Y=Br$, $n=1-3$, $X=Y=Br$, $n=2$, $X=Br$, $Y=Cl$, $n=1$.

Показано, что ряд данных соединений образуют стабильные (выдерживают термическую стерилизацию в автоклаве при 121°C в течение 30 мин практически без изменения дисперсности) эмульсии в воде и водно-солевых растворах, изотоничных плазме крови, с 10-20%-ным объемным содержанием фторуглеродной фазы со средним диаметром частиц от 30 до 130 нм. Эмульсии данных соединений хорошо переносятся при плеторическом внутривенном введении мышам и крысам от 25 до 50 мл на 1 кг массы, не оказывают патогенного воздействия на их органы и могут использоваться в качестве фторорганической основы для создания газотранспортных композиций, которые могут применяться в таких областях медицины как хирургия (инъекционное применение в качестве ранозаживляющих средств), трансплантация органов и тканей (перфузионные средства), цитология (подложка для культивирования клеток животных и человека) и оксигенирующих препаратов наружного применения (лечение трофических язв, ожогов, очагов поражения анаэробной патогенной микрофлорой). Результаты клинического применения Перфторана и его возможных аналогов позволяют предложить его в качестве целевого средства, способного существенно уменьшить пагубное действие ключевых

факторов, ответственных за поражение организма человека и летальные исходы при коронавирусной инфекции.

Авторы работы – д.х.н. С.Р. Стерлин, к.х.н. А.А. Тютюнов, д.х.н. С.М. Игумнов (ИНЭОС РАН), д.м.н. Е.И. Маевский (ИТЭБ РАН).

IV. Компьютерные технологии в медицинской химии

Сайты связывания потенциальных ингибиторов поверхностных белков I типа

Уфимский институт химии УФИЦ РАН

Методами молекулярного моделирования проведено картирование потенциальных мест связывания ингибиторов поверхностных вирусных белков слияния I типа, таких как гемагглютинин вируса гриппа, гликопротеин вируса Эбола и S-протеин SARS-CoV-2 (рисунок 1). Механизм слияния вирусной и клеточной мембран в результате, которого в цитозоль клетки попадает вирусных геном, у данных белков схожий. Методами молекулярного моделирования показали, что вторичные структуры гептадных повторов этих белков имеют структурные сходства.

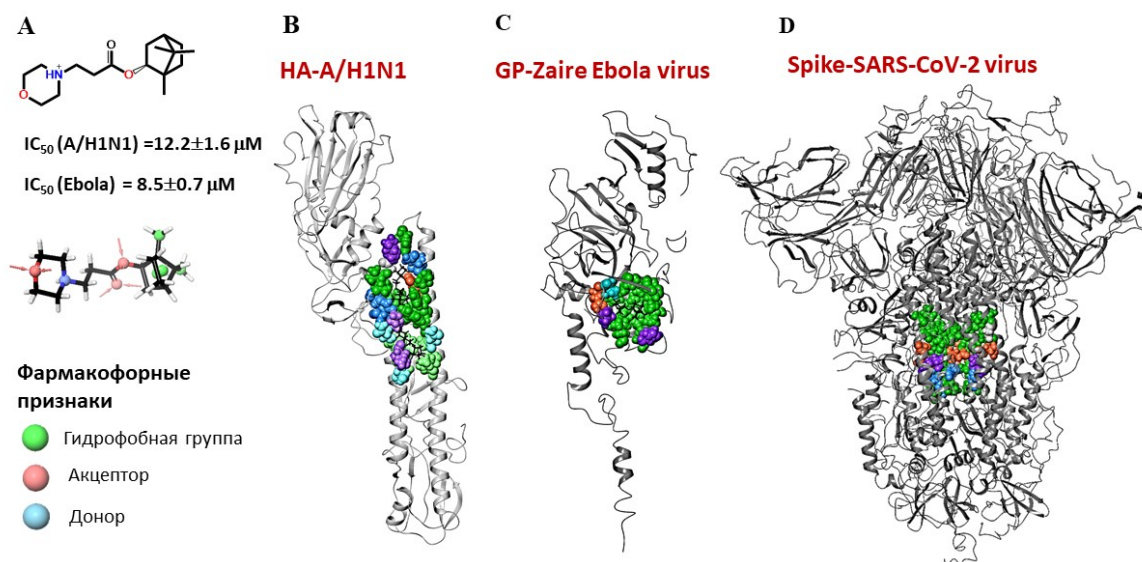


Рисунок 1. Картирование сайтов связывания потенциальных ингибиторов поверхностных вирусных белков I типа: А – структурная формула и фармакофорные признаки активного соединения (IC_{50} – полумаксимальная эффективная концентрация); В – гемагглютинин вируса гриппа; С – гликопротеин вируса Эбола; D – S-белок SARS-CoV-2. В сайтах связывания показаны гидрофобные, полярные, положительно и отрицательно заряженные функциональные аминокислоты.

В стеблевой части поверхностных белков присутствуют полости, насыщенные гидрофобными аминокислотами. Показано, что связывание в этих областях небольших органических молекул с гидрофобной частью (таких как производные камфецина и/или борнеола) может препятствовать переходу из post- в pre-fusion конформацию. Структурные сходства потенциальных сайтов связывания ингибиторов в гемагглютанине и в гликопротеине позволили объяснить противовирусную активность ряда производных камфецина против вируса гриппа и вируса Эбола. Учитывая фармакофорный профиль потенциального сайта связывания в S-протеине, можно предположить, что молекулы, содержащие гидрофобную часть в совокупности с донорно-акцепторными группами, будут проявлять противовирусную активность против SARS-CoV-2.

Руководитель работы: к.н.с. С. С. Борисевич.

Публикация:

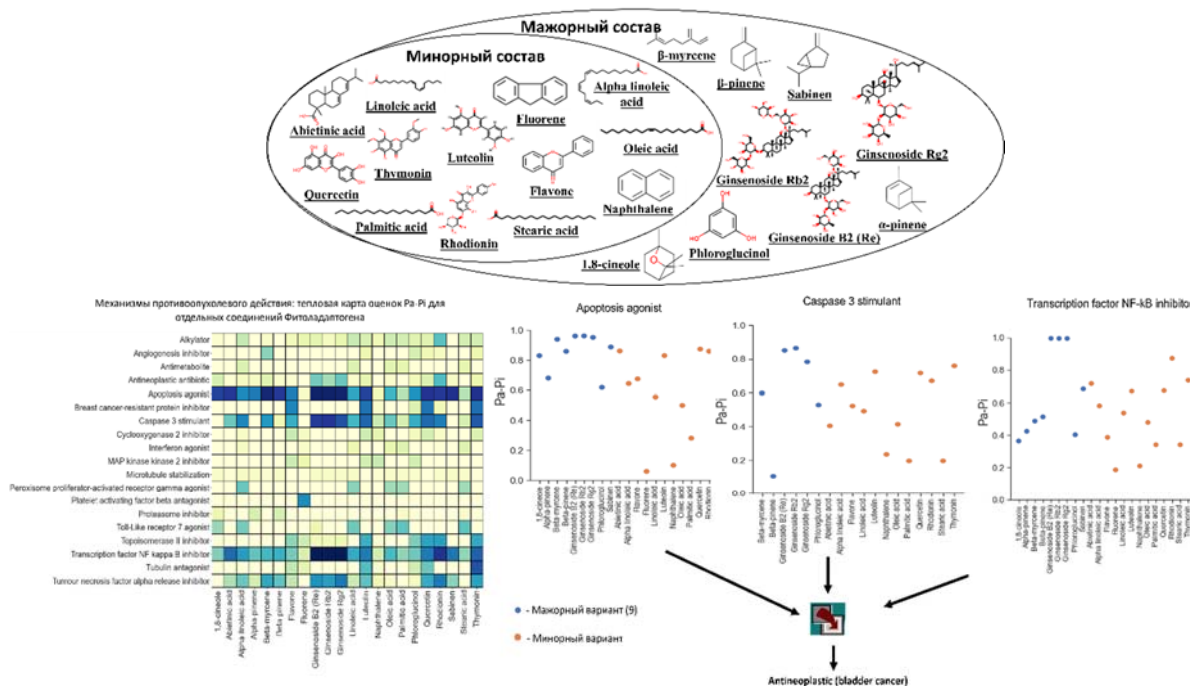
1. Sokolova A.S., Putilova V.P., Yarovaya O.I., Zybkina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Shcherbakov D.N., Orshanskaya I.R., Sinegubova E.O., Esaulkova I.L., Borisevich S.S., Bormotov N.I., Shishkina, L.N., Zarubaev, V.V., Pyankov, O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. Synthesis and antiviral activity of camphene derivatives against different types of viruses // *Molecules*, 2021, V.26(8), P. 2235 – doi: 10.3390/molecules26082235

Возможности оценки *in silico* противоопухолевого потенциала фармакомпозиции фитоладаптоген в отношении рака мочевого пузыря

Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича;
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина (г. Москва)

На основе прогноза спектров биологической активности для ряда вторичных метаболитов лекарственных растений с использованием компьютерной программы PASS и валидации результатов предсказаний *in vitro* определено приоритетное направление разработки фармацевтической композиции Фитоладаптоген (ФЛА). Рассмотрены два варианта ФЛА – мажорный (22 соединения) и минорный (13 соединений).

Прогноз *in silico* указывает на возможность проявления противоопухолевого действия в отношении рака мочевого пузыря, толстой кишки, желудка, яичников и шейки матки как минорным, так и мажорным составами ФЛА. Установлено, что наиболее вероятными механизмами противоопухолевого действия являются Apoptosis agonist, Caspase 3 stimulant и Transcription factor NF kappa B inhibitor.



Экспериментальная валидация проведена в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина *in vitro* на клеточной линии рака мочевого пузыря человека RT-112. С применением MTT теста

установлено, что цитотоксичность мажорного состава выше, чем у минорного. Результаты двойного окрашивания аннексином V и пропидием йодидом подтвердили данные МТТ-теста. Определение активной каспазы-3 подтвердило, что как мажорная, так и минорная фармкомпозиции активируют эффекторную каспазу-3, что подтверждает гибель клеток по механизму апоптоза.

Полученные экспериментальные данные соответствуют результатам прогноза и свидетельствуют о преимуществах мажорного состава ФЛА, который может служить основой для разработки препарата с противоопухолевой активностью в отношении рака мочевого пузыря и других опухолей [1, 2].

Влияние мажорного и минорного варианта Фитоадаптогена на гибель клеток рака мочевого пузыря RT-112

Вариант фармкомпозиции	Живые клетки (AnV ⁻ /PI ⁻), %	Ранний апоптоз (AnV ⁺ /PI ⁻), %	Поздний апоптоз (AnV ⁺ /PI ⁺), %	Некроз (AnV ⁻ /PI ⁺), %
Контроль (необработанные клетки)	87,0±3,1	4,0±0,4	8,0±1,7	1,0±0,0
Мажорный состав (разведение 1:8)	8,5±2,4	46,7±3,8	43,6±2,6	1,2±0,3
Минорный состав (разведение 1:8)	41,6±3,0	20,0±1,1	21,2±1,1	16,7±2,8
Мажорный состав (разведение 1:16)	44,9±4,7	32,7±4,4	15,7±2,4	6,6±1,0
Минорный состав (разведение 1:16)	85,1±6,8	8,7±1,2	4,3±1,0	1,9±0,1

С целью установления приоритетных направлений тестирования биологической активности более 400 тысяч вторичных метаболитов из различных лекарственных растений результаты компьютерного прогноза фармакологических эффектов и механизмов действия, полученные с использованием компьютерной программы PASS 2020, представлены в свободном доступе на специализированных веб-ресурсах COCONUT (<https://coconut.naturalproducts.net/>) и SistemатX (<http://sistematx.ufpb.br>) [3].

Руководители работы – член-корреспондент РАН В.В. Поройков, профессор, д.б.н., О.А. Бочарова, исполнители – аспирант Н.С. Ионов, к.фарм.н. М.А. Барышникова, к.м.н. Е.В. Бочаров, к.б.н. П.В. Погодин, профессор РАН, д.б.н. А.А. Лагунин, к.ф.-м.н. Д.А. Филимонов, к.б.н. Р.В. Карпова, к.б.н. В.С. Косоруков, академик РАН И.С. Стилиди, член-корреспондент РАН В.Б. Матвеев.

Публикации:

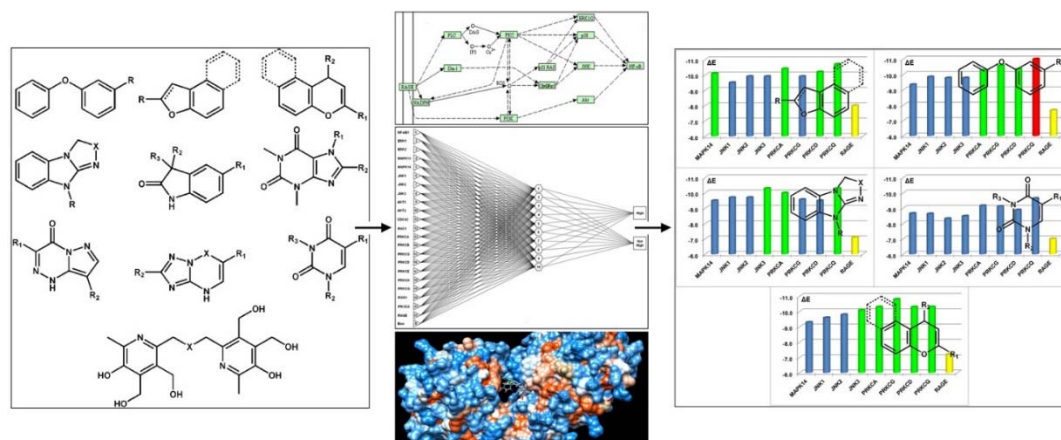
1. Ионов Н.С., Барышникова М.А., Бочаров Е.В. и др. Возможности оценок *in silico* для разработки фармкомпозиции фитоадаптоген, цитотоксичной для клеток рака мочевого

- пузыря. *Биомедицинская химия*, 2021, 67 (3), 278-288. / Ionov N.S., Baryshnikova M.A., Bocharov E.V. et al. Possibilities of *in silico* estimations for the development of the pharmaceutical composition phytoladapto gene cytotoxic for bladder cancer cells. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 2021, 15(4), 290–300.
- Бочарова О.А., Барышникова М.А., Зайчик Б.Ц., Карпова Р.В., Бочаров Е.В., Вашакмадзе Л.А., Казеев И.В., Кучеряну В.Г., Косоруков В.С., Матвеев В.Б., Стилиди И.С. Фармацевтическая композиция, проявляющая цитотоксичность в отношении клеток карциномы толстой кишки человека. Патент РФ № 2747147 (положительное решение от 06.04.2021 г.)
 - Costa R., Lucena L., Silva L., Zocolo G., Herrera-Acevedo C., Scotti L., Da Costa F., Ionov N., Poroikov V., Muratov E., Scotti M. Sistemax: Web portal of natural products. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2021, 61(6), 2516–2522.

Консенсусная ансамблевая нейросетевая модель RAGE-ингибирующей активности и поиск с ее использованием мультитаргетных RAGE-ингибиторов

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России (г. Волгоград)

На основе методологии искусственных нейронных сетей построена консенсусная ансамблевая нейросетевая мультитаргетная модель зависимости RAGE-ингибирующей активности от аффинности соединений к 34 биомолекулам сигнального пути RAGE–NF- κ B.



Сформирована валидированная база данных по структуре и активности 183 известных RAGE-ингибиторов. Проведен анализ сигнального пути RAGE–NF- κ B, выявлены 34 релевантных белка-мишени, сформирована база данных по 102 валидным 3D-моделям этих белков. Выполнен ансамблевый докинг известных RAGE-ингибиторов в сайты релевантных биомолекул, определены минимальные энергии докинга, сформирована обучающая выборка для нейросетевого моделирования.

С использованием семи вариантов сэмпинга по методике искусственных многослойных перцептронных нейронных сетей построены три ансамбля классификационных решающих правил для прогноза трех уровней RAGE-ингибирующей активности по расчетной аффинности соединений к значимым белкам-мишеням сигнального пути RAGE–NF- κ B. С

применением простого консенсуса второго уровня показана высокая прогностическая способность созданной модели.

С помощью полученной консенсусной ансамблевой нейросетевой мультитаргетной модели проведен виртуальный скрининг 472 новых соединений различных химических классов, 56 перспективных веществ синтезированы и направлены на экспериментальное изучение. Найденные мультитаргетные RAGE-ингибиторы станут основой создания принципиально новых лекарственных препаратов для лечения осложнений при сахарном диабете и болезни Альцгеймера.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ грант № 18-015-00499.

Руководители работы – д.б.н., с.н.с. ВАК П.М. Васильев, акад. РАН А.А. Спасов, исполнители – А.Н. Кочетков, М.А. Перфильев, А.Р. Королева, к.х.н. Д.А. Бабков, к.м.н. Р.А. Литвинов.

Публикации:

1. Vassiliev PM, Spasov AA, Kochetkov AN, Perfilev MA, Koroleva AR. Consensus ensemble neural network multitarget model of RAGE inhibitory activity of chemical compounds. *Biochem (Mosc) Suppl Ser B Biomed Chem.* 2021;15(4):281-289.
2. Vassiliev PM, Spasov AA, Babkov DA, Litvinov RA, Kochetkov AN. Neural network modeling search for multitarget RAGE inhibitors with different target activity spectra. *Russ. Chem. Bull.* 2021;70(3):562-566.

V. Интердисциплинарные исследования

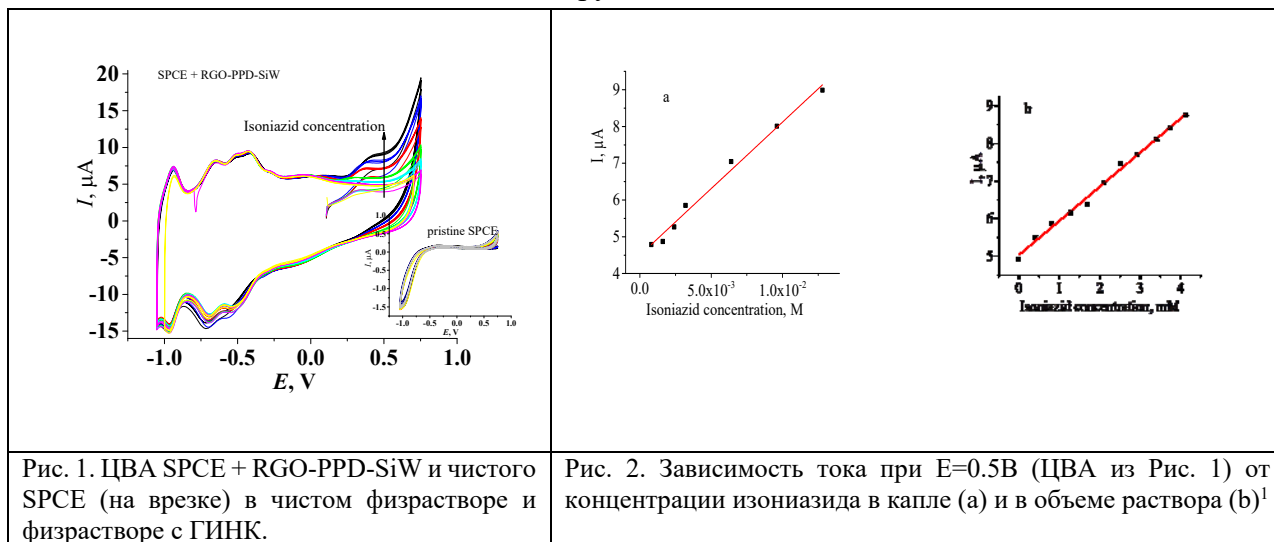
Изучение применения трехкомпонентного композита RGO-PPD-SiW для электрохимического определения содержания изониазида

¹Институт физической химии и электрохимии им. А.Н.Фrumкина
Российской академии наук, Москва, Россия

²Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия

Изониазид - сильный противотуберкулезный антибиотик. До сих пор актуальна задача по определению содержания препарата в биологических жидкостях. В литературе описаны различные методы решения этой задачи, в том числе и электрохимические методы анализа, например циклическая вольтамперометрия. Для повышения чувствительности вольтамперометрического определения ГИНК проводятся поиски подходящего электродного материала. Обычно первым этапом в подобных работах является изучение электрохимического поведения ГИНК в среде физраствора или в различных буферах.

Нами проводятся исследования возможности использования планарной трехэлектродной системы Screen Printed Carbon Electrode (SPCE), модифицированной трехкомпонентным композитом на основе восстановленного оксида графена RGO, поли-о-фенилендиамина (PPD) и кремневольфрамовой кислоты (SiW). Показано, что композит значительно повышает возможность обнаружения ГИНК.



Следует отметить, что электрод в течение проведения эксперимента сохраняет стабильность, т.е. ЦВА в физрастворе, после измерений концентрации изониазида, почти не претерпевает изменений.

В настоящее время ведется работа по повышению предела обнаружения ГИНК путем изменения условий модифицирования электрода.

Авторы: Е.Ю. Писаревская, А.Л. Ключев, О.Н. Ефимов.

¹ Зависимости (а) и (b) были получены в несколько разных условиях, но линейность все равно сохраняется.

Развитие метода мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии для анализа медицинских препаратов

*Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН,
Лаб. Электрокатализ, к.х.н. Колесниченко И.И.*

Для выяснения эффективной дозировки вновь разрабатываемых анализирующих офтальмологических препаратов требуется оценка динамики изменения их концентрации в слезной жидкости во времени. В данной работе методом мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии исследовано поведение в слезной жидкости препаратов опиоидного ряда – *фентанил* и *севоран* (действующее вещество севофлуран) – в детской офтальмологии у больных при проведении операции по коррекции косоглазия. Было показано воздействие на тест-систему анальгезирующего препарата – фентанил. Этот препарат представляет собой фармакологическую группу амидов. Разработанный метод, позволяет проводить электрохимический мультисенсорный экспресс-анализ алкалоидов в режиме инверсионной вольтамперометрии. Электрохимическая мультисенсорная тест-система, обеспечивает проведение экспресс-анализа алкалоидов в формате «Электронный язык» на единичном электроде.

Представлен новый подход к анализу алкалоидов, основанный на регистрации и количественном учете влияния комплексообразования органических лигандов на мультисенсорную тест-систему, представляющую собой раствор солей металлов.

Для более точной дозировки препаратов при лечении больных глаукомой необходимо определить время действия препаратов *трусопт*, *арутимол* и *пилокарпин* после их инстилляций. Оптимизирована электрохимическая тест-системы в методе мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии для определения указанных офтальмологических препаратов. Показано, что по сравнению с вольтамперограммой слезной жидкости здоровых людей влияние препаратов: арутимол, трусопт и наблюдается в основном на токи таких металлов как медь и кобальт. Действие всех этих препаратов происходит не менее 6-ти часов после инстилляций. Это позволяет сделать вывод о том, что препараты достаточно устойчивы во времени и через 6 часов после инстилляций продолжает оказывать действие на слезную жидкость.

Метод мультисенсорной инверсионной вольтамперометрии, позволяет анализировать в формате «Электронный язык» влияние различных офтальмологических препаратов на слезную жидкость во времени.

Исследование летучих метаболитов необходимо для оценки различных состояний организма. Предложен метод распознавания многомерных образов, полученных в результате анализа мультисенсорных вольтамперограмм электрохимической тест-системы в формате «Электронный нос». Форматы реализуются в процессе электрохимического исследования газообразной фазы. Оценивается близость полученного образа тестируемого объекта с известными образцами, накопленными в базе данных.

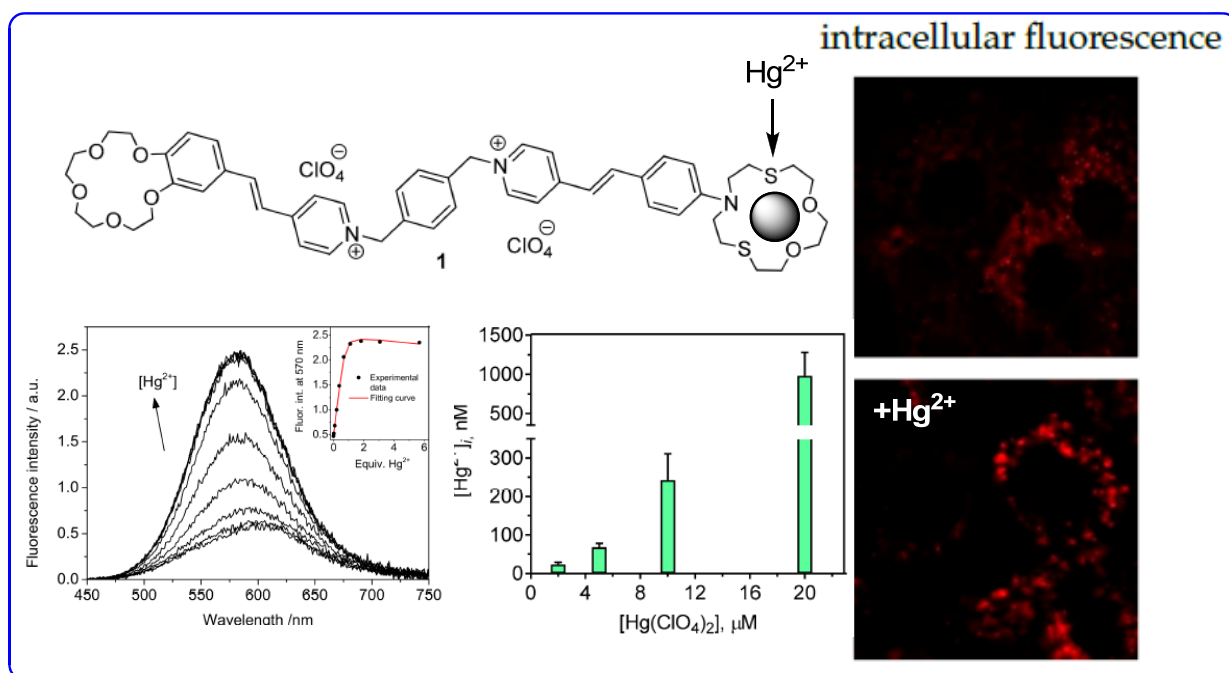
Работы проводятся совместно с: 1. Российским национальным исследовательским медицинским университетом им. Н.И. Пирогова; 2.Международным Научно-практическим

центром Проплиферации тканей России (НП МНЦПЦ ПТ России); 3.Национальным медицинским исследовательским центром психиатрии и наркологии им. В.П.Сербского.

Ратиометрическое определение солей ртути в живых клетках с использованием флуоресцентного реагента

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва)

Соли ртути, используемые в промышленности и сельском хозяйстве, считаются наиболее токсичными для организма соединениями, обладающими способностью к биоаккумуляции. В связи с этим, разработка реагентов для определения концентрации катионов ртути в клетках является актуальной задачей. В опубликованной статье в журнале *Sensors* 2021, 21, 470 (<https://doi.org/10.3390/s21020470>) нами предложен флуоресцентный хемосенсор на основе бисстирилового красителя, имеющего в своем составе азадитиа-15-краун-5-эфирный фрагмент. Наличие макроциклического фрагмента обеспечивает прочное связывание красителя с катионами ртути (константа диссоциации - 0.56 μM) как в воде, так и в клетках. Сенсорный отклик бисстирилового красителя основан на металл-зависимом разгорании флуоресценции. Разработанный флуоресцентный сенсор позволяет определять внутриклеточную концентрацию катионов ртути в диапазоне концентраций 37нМ- 1 μM .



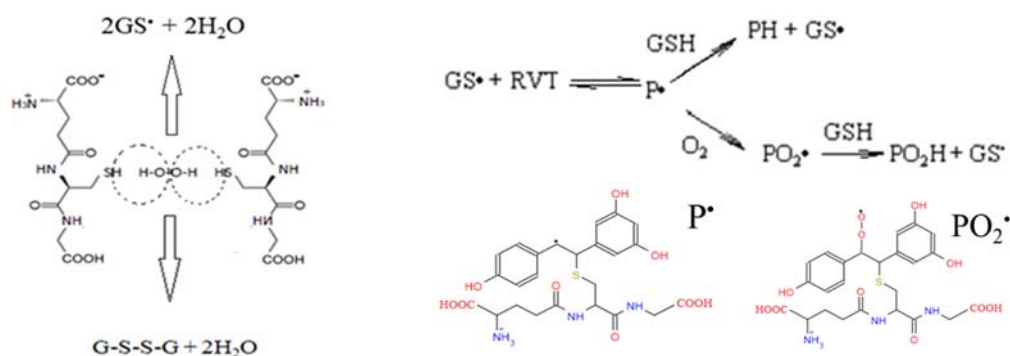
Руководители работы – д.х.н., проф. О.А. Федорова, к.х.н. П. А. Панченко (ИНЭОС РАН), исполнители – д.б.н. А. В. Феофанов, к.б.н. А. В. Ефременко (ИБХ РАН) и д.х.н. Ю. В. Федоров, М. А. Устимова (ИНЭОС РАН).

Стимулирование иммунной защиты путем генерирования радикалов при участии низкомолекулярных эндогенных регуляторов ред-окс процессов

ФГБУН Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова
Российской академии наук (г. Москва)

С целью поиска путей и способов оптимизации и усиления защитной и иммунной емкости организмов разрабатываются механизмы защитного действия важнейших эндогенных регуляторов ред-окс процессов в живых организмах и факторы, влияющие на интенсивность защитных функций. В предположении, что состав низкомолекулярных продуктов внутри-и межклеточной среды оказывает сильное влияние на развитие болезней и иммунный ответ организма, особое внимание было уделено процессам генерирования радикалов с участием главного нейромедиатора ацетилхолина (ACh) и других производных холина (Ch) и главного эндогенного тиола глутатиона (GSH), который в высокой концентрации 0,1-10 мМ содержится во всех тканях и в межклеточном пространстве.

Мы установили, что при $\text{pH} < 7$ и физиологической температуре в водном растворе взаимодействие глутатиона с H_2O_2 сопровождается выходом тиольных радикалов; выход тиольных радикалов небольшой $< 1\%$, но его достаточно для инициирования тиол-ен реакций GSH с ненасыщенными соединениями, детально изученных на примере реакции GSH с ненасыщенным тиолом ресвератролом (RVT).



Известный нейромедиатор ацетилхолин (ACh) в несколько раз увеличивает скорость образования радикалов (W_i) при взаимодействии GSH и H_2O_2 и скорость расходования GSH (W_{GSH}) в этом процессе. Ранее мы показали, что в органических средах ACh, подобно катионным ПАВ, образует микроагрегаты с гидропероксидами и ускоряет их распад на радикалы. Эта способность сохраняется при иммобилизации ACh на целлюлозе и глине. Можно ожидать, что подобно катионным ПАВ, ACh и производные холина, содержащие четвертичный аммониевый катион (R_4N^+), обладают бактерицидным действием, которое следует использовать в биомедицине.

При $\text{pH} > 7$, W_{GSH} при взаимодействии GSH с H_2O_2 увеличивается экспоненциально с ростом pH , а W_i резко уменьшается до 0. Поэтому организмы млекопитающих, в клетках и биологических жидкостях которых физиологическое значение pH выше 7,2-7,4, защищены от образования радикалов, и глутатион наилучшим образом проявляет антиоксидантные свойства. Однако генерирование радикалов с участием глутатиона в нейтральной и кислой

средах важны для развития и защиты растений или при использовании глутатиона в виноделии, косметике и пищевых добавках.

Руководитель работы – д.х.н., профессор Касаикина О.Т., исполнители - Зинатуллина К.М., Потапова Н.В., Орехова А.В.

Разработка методики малоинвазивной фемтосекундной лазерной энуклеации ооцитов для решения задач в области вспомогательных репродуктивных технологий

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семёнова
Российской академии наук (г. Москва)*

Наш коллектив проводит разработку новых подходов к манипулированию эмбрионами млекопитающих, в том числе и человека. В мире существует запрос на проведение различного рода манипуляций с эмбрионами, которые касаются как чисто научных и животноводческих задач, так и медицинских применений. В частности, существует задача по подготовке реципиентного цитопласта – яйцеклетке, у которой удалён генетический материал, традиционно осуществляемая при помощи микроманипулятора. Аспирация веретена деления, заключающего в себе генетический материал яйцеклетки, неизбежно приводит к потере репрограммирующих факторов, которые играют ключевое значение для нормального эмбрионального развития.

В нашей лаборатории разрабатывается оригинальная методика, суть которой заключается в разрушении генетического материала яйцеклетки (ооцита) при помощи остростфокусированного лазерного излучения. Этот подход исключает вероятность потери репрограммирующих факторов, и, к тому же, не требует механического прокалывания объекта. Реализация этой методики должна повысить безопасность метода цитоплазматической замены, который проводится на эмбрионах человека, и увеличить эффективность переноса ядра соматических клеток (клонирования) у животных.

Работа проводится на модельных объектах – ооцитах мыши. Энуклеация (разрушение ДНК) проводится под контролем микроскопа. В основе данного метода – фемтосекундное лазерное излучение ближнего инфракрасного (ИК) диапазона ($\lambda = 800$ нм), которое фокусируется на объект при помощи объективов с высокой числовой апертурой ($NA = 0.7$). Излучение ближнего ИК диапазона находится в так называемом «окне прозрачности» биологической ткани, то есть, в живой клетке отсутствуют вещества, способные линейно поглощать излучение с этой длиной волны. За счет сверхострой фокусировки достигается настолько высокая плотность мощности, что становится возможным поглощение по пути нелинейного механизма (происходит многофотонная ионизация). Благодаря многофотонной ионизации происходит разрушение биологического материала строго в зоне фокусировки. За пределами области фокуса, объем которой составляет порядка нескольких фемтолитров, поглощения излучения и, следовательно, разрушения не происходит. Флуоресцентный

краситель (Hoechst 33342), применяемый для визуализации ДНК, дополнительно понижает порог поглощения, позволяя тем самым еще больше локализовать воздействие.

Мы показали, что при помощи 800 нм излучения фемтосекундного лазера (длительность импульса 100 фс, частота 80 МГц, энергия в импульсе 0,5 нДж, длительность цуга импульсов 60 мс) в ооцитах мыши (находящихся на стадии метафазы II) можно с высокой точностью разрушать метафазную пластинку – область, в которой сконцентрирована ДНК, но не разрушая при этом целостность самой клетки (Рисунок 1). Двойная флуоресцентная окраска доказала разрушение ДНК. Ооциты, облученные таким же способом, только «мимо» метафазной пластинки, после партеногенетической активации развивались так же успешно, как и ооциты контрольной группы (Таблица 1). Воздействие фемтосекундным лазерным излучением не приводит к существенному увеличению количества активных форм кислорода в клетке (Рисунок 2). Все эти наблюдения указывают на то, что энуклеация ооцитов при помощи фемтосекундного лазерного излучения происходит эффективно, но при этом не оказывает существенного токсического влияния на клетку.

Таблица 1. Развитие ооцитов после фс лазерного воздействия

Экспериментальные группы	№ ооцитов	№ двухклеточных
Контроль «чистый»	105	97 (92%)
Контроль (окраска + время)	109	97 (89%)
Облучение цитоплазмы	113	102 (90%)
Энуклеация	106	1 (1%)
Спонтанная активация	104	5 (5%)

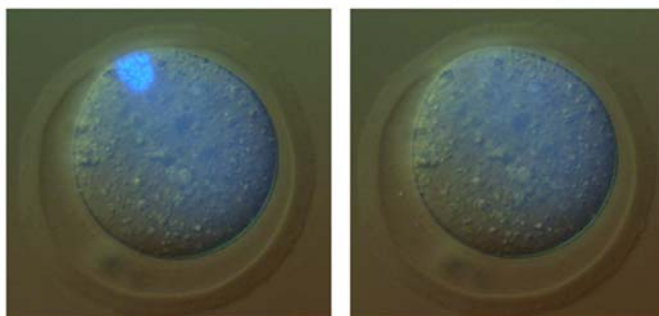


Рисунок 1. Энуклеация ооцитов мыши. А – до воздействия. Б – после воздействия.

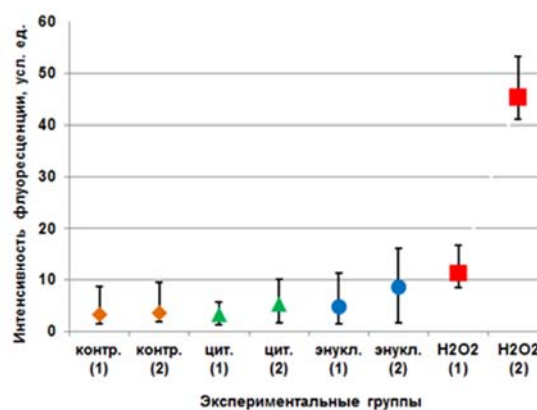


Рисунок 2. Интенсивность люминесценции красителя H2DFDA, индикатора активных форм кислорода, до (1) и после (2) лазерного воздействия.

Руководитель работы – д.х.н., проф. В.А. Надточенко, исполнители – к.ф.-м.н. А.Д. Залесский, к.б.н. А.А. Осыченко, У.А. Точило, Д.Ю. Мартирисян. Работа выполняется при поддержке гранта РНФ № 21-75-10155.

**5-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим - Россия 2021»
г. Волгоград, 16-20 мая 2022г.**

Организационный комитет конференции МедХим-Россия 2021 сердечно приглашает академических и университетских исследователей, зарубежных ученых, представителей фармацевтического бизнеса и медицины, аспирантов и студентов посетить 5-ю Всероссийскую конференцию по медицинской химии, которая состоится в Волгограде. Конференция будет проводиться под эгидой Европейской Федерации Медицинской Химии (EFMC), что придает ей престижный международный статус.

Научная программа конференции МедХим-Россия 2021 будет включать пленарные лекции, устные доклады и стендовые презентации. В рамках конференции будут проведены секции по компьютерной химии, новым подходам в медицинской химии, мишень-ориентированному конструированию лекарственных веществ, отечественным противоинфекционным препаратам, включая инфекцию COVID-19, а также по вопросам выпуска лекарственных субстанций, разработки лекарственных форм и производства лекарственных препаратов. В рамках конференции будет проведен сателлитный молодежный симпозиум, включающий в себя 6 лекций ведущих специалистов в начале секционных заседаний, устные доклады молодых ученых, две стендовые сессии, а также круглые столы по образовательным программам в медицинской и фармацевтической химии и путям ускорения внедрения инновационных разработок в практику.

Место проведения конференции - Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский государственный технический университет

Проведение конференции «МедХим-Россия 2021» запланировано на 3-ю неделю мая 2022 г. (16-20 мая). В связи эпидемиологической обстановкой по COVID-19 конференция будет проведена в гибридном (очно-дистанционном (он-лайн) формате.

Основные организаторы конференции

- 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
- Волгоградский государственный медицинский университет
- Волгоградский государственный технический университет

Президенты конференции:

Петров Владимир Иванович, академик РАН, Президент ВолГМУ
Чарушин Валерий Николаевич, академик РАН, вице-президент РАН

Председатели конференции:

Бачурин Сергей Олегович, чл.-корр. РАН, Председатель Научного совета по медицинской химии
Шкарин Владимир Вячеславович, ректор ВолГМУ
Навроцкий Александр Валентинович, ректор ВолГТУ

Сопредседатели организационного комитета:

академик РАН Спасов Александр Алексеевич
проф. Кузьмин Сергей Викторович

Председатели программно комитета:

академик РАН Спасов Александр Алексеевич
академик РАН Новаков Иван Александрович
академик РАН Чупахин Олег Николаевич
чл.-корр. РАН Бачурин Сергей Олегович

Контактная информация:

E-mail: medchemvolga21@gmail.com; web-сайт: medchem21.com