



**Первая
Российская конференция
по медицинской химии
(MedChem Russia-2013)
с международным участием
8-12 сентября 2013**

Тезисы докладов

**РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК (ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ)
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. М.В.ЛОМОНОСОВА
РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
РОССИЙСКОЕ И МОСКОВСКОЕ ХИМИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО им. Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА
ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ ПАРТНЕРСТВО «ОРХИМЕД»
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАН**

**Первая Российская конференция
по медицинской химии
(MedChem Russia-2013)
с международным участием
*(8-12 сентября 2013)***

Сборник тезисов

Москва, 2013

Организаторы конференции

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК (Отделение химии и наук о материалах)
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ им. М.В.ЛОМОНОСОВА
РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
РОССИЙСКОЕ И МОСКОВСКОЕ ХИМИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО им. Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА
ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА «МЕДИЦИНА БУДУЩЕГО»
НЕКОММЕРЧЕСКОЕ ПАРТНЕРСТВО «ОРХИМЕД»
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАН

Председатели Конференции:

Вице-президент РАН,
академик С.М. Алдошин,

Вице-президент РАН,
академик А.И. Григорьев,

академик Н.С. Зефилов

Председатель Программного Комитета Конференции:

Председатель Секции Медицинской химии РХО академик Н.С. Зефилов

Председатель рабочего Оргкомитета Конференции:

Член-корреспондент РАН С.О. Бачурин

Программный комитет

академик **Зефиров Н.С.** (председатель)
проф. **Милаева Е.Р.** (ученый секретарь)
академик **Алдошин С.М.**
академик **Бубнов Ю.Н.**
академик **Бучаченко А.Л.**
академик **Белецкая И.П.**
академик **Воронков М.Г.**
академик **Григорьев А.И.**
академик **Егоров М.П.**
академик **Лунин В.В.**
академик **Минкин В.И.**
академик **Новаков И.А.**
академик **Оводов Ю.С.**
академик **Пармон В.Н.**
академик **Серединин С.Б.**
академик **Синяшин О.Г.**
академик **Стоник В.А.**
академик **Тартаковский В.А.**
академик **Толстик Г.А.**
академик **Трофимов Б.А.**
академик **Хохлов А.Р.**
академик **Цивадзе А.Ю.**
академик **Чарушин В.Н.**
академик **Чупахин О.Н.**
академик **Юнусов М.С.**
академик РАМН **Дыгай А.М.**
академик РАМН **Фисенко В.П.**
член-корреспондент РАН **Бачурин С.О.**
член-корреспондент РАН
Варфоломеев С.Д.
член-корреспондент РАН **Габибов А.Г.**
член-корреспондент РАН **Джемилев У.М.**
член-корреспондент РАН **Кучин А.В.**
член-корреспондент РАН **Нифантьев Н.Э.**
проф. **Жданов В.В.**
проф. **Калмыков С.Н.**
проф. **Салахутдинов Н.Ф.**
д.х.н. **Матвеева Е.Д.**

Рабочий Организационный комитет

Бачурин С.О. член-корреспондент РАН
(председатель)
Балакин К.В., д.х.н. (зам. председателя)
Милаева Е.Р., д.х.н. (зам. председателя)
Бовина Е.В., к.х.н. (секретарь)
Жданов В.В., д.м.н.
Кудрявцев К.В., к.х.н.
Зефирова О.Н., д.х.н.
Махаева Г.Ф., к.х.н.
Матвеева Е.Д., д.х.н.
Назаров А.А., к.х.н.
Палюлин В.А., к.х.н.
Проскурнина М.В., д.х.н.
Прошин А.Н., к.х.н.
Серков И.В., д.х.н.
Клочков С.Г., к.б.н.
Соснов А.В., к.х.н.
Богачев Н.Н., к.т.н.
Шевцова Е.Ф., к.б.н.
Вацадзе С.З., д.х.н.
Устюгов А.А., к.б.н.
Великохатько Т.Н., к.х.н.
Курылева Н.В.
Терентьева И.Л.

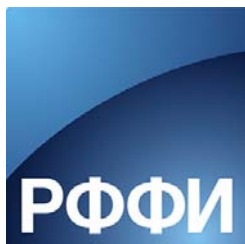
ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ

В программу I Российской конференции по медицинской химии (MedChem Russia-2013) включены пленарные доклады ведущих российских и зарубежных ученых, секционные доклады и стендовые сообщения. В рамках конференции состоится школа-конференция молодых ученых, на которой молодые исследователи представят свои новые идеи и разработки.

Секции:

- ◆ Мишень-ориентированные лекарственные препараты
- ◆ Антиинфекционные препараты
- ◆ Поиск препаратов для лечения заболеваний нервной системы
- ◆ Противораковые препараты
- ◆ Системы прогнозирования, виртуальный скрининг, био- и хемоинформатика.
Проблемы ADME/Тох и систем доставки лекарств
- ◆ Актуальные вопросы медицинской химии и фармакологии
- ◆ Природные соединения как основа создания лекарственных препаратов
(Секция посвящена памяти академика Г.А. Толстикова)
- ◆ Новые синтетические и нанотехнологические подходы в медицинской химии
- ◆ Медицинская бионеорганическая химия и радиофармпрепараты

СПОНСОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ



РОССИЙСКИЙ ФОНД ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ — ЗОЛОТОЙ СПОНСОР

Российский фонд фундаментальных исследований занимает весьма значимое место в системе организации отечественной науки. В настоящее время РФФИ – это не только сложившаяся структура, но и новая система отношений, охватывающая все стороны жизни научного сообщества. Фонд поддерживает наиболее активный научно-технический потенциал страны, обеспечивает ученых России финансовой поддержкой, реализует конкурсные механизмы финансирования научных исследований на основе экспертных оценок наиболее уважаемых членов научного сообщества.



TAKEDA RUSSIA — СЕРЕБРЯНЫЙ СПОНСОР

Takeda Russia (in the past Nycomed Russia) is a part of Takeda Pharmaceutical Company Limited (Takeda) since September 2011. As the largest pharmaceutical company in Japan and a leader in the global industry, Takeda's mission is to strive toward better health for patients worldwide through leading innovation in medicine.

It has a commercial presence in around 70 countries, with particular strength in Asia, North America, Europe and fast-growing emerging markets including Latin America, Russia-CIS and China. Areas of focus include cardiovascular and metabolic diseases, immunology and respiratory diseases, oncology and central nervous system diseases, among others.

Takeda is ranked 12th by global Rx sales, 14th in the BRIC countries and 18th in Europe. Takeda is one of the top ten pharmaceutical companies in Russia by sales. Additional information about global Takeda is available through its corporate website www.takeda.com and about Takeda in Russia through www.takeda.com.ru.

О Такеда Россия

«Такеда Россия» (ранее «Никомед Россия») входит в состав Takeda Pharmaceutical Company Limited («Такеда») с сентября 2011 года. Как крупнейшая фармацевтическая компания в Японии и один из мировых лидеров индустрии, «Такеда» придерживается стремления к улучшению здоровья пациентов по всему миру путем внедрения ведущих инноваций в области медицины.

«Такеда» имеет представительства в более чем 70 странах мира, с традиционно сильными позициями в Азии, Северной Америке, Европе, а также на быстрорастущих развивающихся рынках, включая Латинскую Америку, Россию-СНГ и Китай. Компания сосредотачивает свою деятельность на таких терапевтических областях, как: сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, иммунные нарушения и респираторные заболевания, онкология и заболевания центральной нервной системы.

«Такеда» занимает 12 место в мировом рейтинге в сегменте рецептурных препаратов, 14 строчку рейтинга компаний в странах БРИК и 18 строку – в европейском рейтинге. В России компания входит в топ-10 ведущих фармацевтических компаний по объему продаж.

Более подробную информацию о «Такеда» вы можете найти на сайте компании www.takeda.com или о «Такеда» в России на www.takeda.com.ru



MSD — СПОНСОР

Сегодня MSD является общемировым лидером в области здравоохранения, усилия которого направлены на улучшение жизни людей. Мы предлагаем клиентам лекарства, вакцины, биологические терапии, медицинские препараты общего пользования и ветеринарные средства и ведем бизнес в более, чем 140 странах, предоставляя инновационные решения для поддержания и восстановления здоровья. Мы также демонстрируем нашу приверженность повышению доступности здравоохранения через глобальные программы, в рамках которых мы безвозмездно передаем и доставляем наши продукты тем, кто в них нуждается. Более полная информация на сайте www.msd.com.

MSD в мире

Фирменное наименование: В США и Канаде компания работает под фирменным наименованием Merck. Во всех остальных странах мира мы известны как MSD.

Официальное название компании: Компания выступает как акционерная компания открытого типа под названием (Merck & Co., Inc.) Это название также является официальным наименованием нашей холдинговой компании, управляющей целым рядом производственных компаний, среди которых - Merck, Schering, и др. **Штаб-квартира:** Уайтхауз Стейшен, Нью Джерси, США

Оборот компании (IMS Health, 2012): \$ 47.3 млрд. По данным IMS Health (2012), корпорация Merck & Co., Inc. занимает третье место в мире среди глобальных корпораций.

Затраты на исследования и разработку (2012): \$ 7.9 млрд. На поздних стадиях разработки находится 20 препаратов (кардиология, диабет, пульмонология, иммунология, неврология, инфекционные заболевания и вакцины).

О компании MSD в России: В России MSD исторически привержена улучшению здоровья российских граждан и поддержке российской науки и медицины. Препараты MSD распространяются в России уже много лет. В России MSD представлена ООО «МСД Фармасьютикалс». На Российском рынке Компания входит в десятку крупнейших зарубежных фармпроизводителей (IMS Health, 2012).

О компании MSD на развивающихся рынках: На развивающихся рынках MSD на данный момент занимает пятое место по доли рынка среди мультинациональных корпораций (IMS Health, 2009). MSD включает в понятие «развивающиеся рынки» следующие регионы и страны: азиатско-тихоокеанский регион, Китай, Латинскую Америку, Бразилию, Восточную Европу и Россию, Ближний Восток и Африку. Как существующий портфель препаратов MSD, так и главные направления исследований ориентированы на лечение и предотвращение заболеваний, представляющих основную угрозу здоровью населения, таких как инфекционные заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы, диабет, женское здоровье и респираторные заболевания. МСД является одним из мировых лидеров в области вакцинации.



MAP MEDICAL TECHNOLOGIES — СПОНСОР

MAP Medical Technologies Oy, founded in 1991, is an independent Finnish company. The mission of our company is to develop and manufacture radiopharmaceuticals which improve the quality and length of human life. The objective of our products is also to serve the needs of nuclear medicine professionals. Our highly devoted team and modern production facilities offer a unique setting for production of best quality pharmaceuticals.

We can provide to our customers and partners several radio-pharmaceutical and radiochemical products and services in the field of nuclear medicine

**Государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**



Институт физиологически активных веществ в составе Ногинского научного центра РАН в г. Черноголовка был создан в соответствии с решением директивных органов и организован приказом Президиума академии наук за № 933 от 14 сентября 1978 года. Научно-методическое руководство Институтом было возложено на Отделение биохимии, биофизики и химии физиологически активных соединений АН СССР.

Решением Президиума АН СССР были определены следующие основные направления научной деятельности Института:

- поиск, химический синтез, изучение строения и связи между химической структурой и физиологической активностью синтетических и природных физиологически активных веществ (ФАВ);
- исследование физиологической активности полученных веществ на биологических моделях и животных, изучение механизмов проявления физиологической активности;
- разработка систем поиска и оценки эффективности применения ФАВ с использованием биохимических и физико-химических методов, а также разработка рекомендаций по их практическому использованию в медицине, сельском хозяйстве и в других отраслях экономики.

Директором Института был назначен доктор химических наук профессор член-корреспондент РАН Иван Васильевич Мартынов, крупный организатор фундаментальных и прикладных исследований и новых химических производств в системе Министерства химической промышленности СССР, Лауреат Ленинской премии, Герой социалистического труда, кавалер 27 орденов и медалей. В связи с истечением срока полномочий И.В. Мартынова 13 июня 1989 года директором ИФАВ РАН избран академик Н.С. Зефиров.

С переходом в июне 1994 года ИФАВ РАН в Отделение общей и технической химии (ныне Отделение химии и наук о материалах) были закрыты спецтематики, произошли изменения в структуре и основных научных направлениях Института. Но и по сей день Институт физиологически активных веществ полностью соответствует своему названию и основной цели научной деятельности: формировать современные научные основы поиска и направленного отбора новых эффективных физиологически активных веществ для нужд медицины, сельского хозяйства и промышленности.

В 2006 году директором Института избран член-корреспондент РАН С.О. Бачурин.

В настоящее время Институт ориентирован в своих исследованиях главным образом на работы в области медицинской химии. Уникальность ИФАВ в системе РАН заключается в его сложившихся основных направлениях научных исследований: (1) компьютерное моделирование и структурная генерация активности (QSAR, neural network, molecular modelling), (2) синтез целевых сложных органических веществ или выделение целевых соединений из природных объектов, (3) тестирование и скрининг веществ на различных уровнях (ферменты, клетки, животные) и (4) изучение механизма и биохимии действия препаратов, а также в структуре подразделений, поддерживающих эти исследования. Такая структура обеспечивает проведение всего комплекса исследований и позволяет осуществлять разработку лекарственных препаратов в полном объеме.

14 сентября 2013 года ИФАВ РАН будет отмечать 35-летие со дня основания.

Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013) с международным участием (сборник тезисов). Москва, 2013 — 306 стр.

Сборник содержит материалы Первой Российской конференции по медицинской химии (MedChem Russia-2013) с международным участием. Предназначен для широкого круга химиков, биохимиков, биофизиков, специалистов в области медицинской химии.

Тексты тезисов даны в авторской редакции.

Составители:

академик Н.С. Зефилов
член-корр. С.О. Бачурин
д.х.н., проф. Е.Р. Милаева

Верстка:

к.х.н. Е.В. Бовина

Дизайн обложки:

к.х.н. Е.В. Бовина

Отпечатано в типографии
«РБР Принт», Москва
Тираж 400 экз.

SESQUITERPENE LACTONES — A SOURCE OF NEW MEDICINAL COMPOUNDS

S.M. Adekenov

*International Research and Production Holding “Phytochemistry”,
100009, M. Gazaliev str., 4, Karaganda, Republic of Kazakhstan,
e-mail: arglabin@phyto.kz*

Plant terpenoids account for a large share amongst paramount classes of natural compounds. Sesquiterpene lactones are of greatest interest in terpenoid series.

Sesquiterpene lactones constitute a numerous group of natural terpenoids containing mainly in plants and showing antitumor, antiviral, immune-stimulating, antifungal, antimicrobial, anti-inflammatory, antimitogen, growth-stimulating and antifeedant activities. Therefore, the search for new compounds with wide spectrum of pharmacological activity in this series opens possibilities for developing effective and novel drugs.

On the other hand, molecules of natural sesquiterpene lactones represent renewable material for chemical modification. Researches in the field of chemo- and stereoselective modifications of sesquiterpene lactone molecules are of current importance as they allow deeper understanding of chemical properties in terpenoid compounds and studying the “structure-activity” correlation. Modified derivatives of sesquiterpene lactones possessing high biological activity can be used in medicine and agriculture

International Research and Production Holding “Phytochemistry” is actively developing the direction on isolating sesquiterpene lactones from vegetative sources and chemical modification of their molecules. Over 450 species of plants were studied for the presence of sesquiterpene lactones. Over 100 lactones were isolated, among them there were 26 new previously unknown lactones. On their basis more than 600 new derivatives were synthesized and their bioscreening was conducted. Thereat, we found compounds which are of interest as potential sources of new medical drugs.

РЕКОМБИНАНТНАЯ СТАФИЛОКИНАЗА: МЕХАНИЗМ ФИБРИНОЛИЗА И ЕГО ИНГИБИРОВАНИЯ АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКИМИ АГЕНТАМИ

Р.Б. Айсина ^{*}, Л.И. Мухаметова ^{*}, К.Б. Гершкович ^{**}, Д.А. Гулин ^{**}, С.Д. Варфоломеев ^{*}

^{*} МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет,

^{**} ИБХФ им. Эммануэля РАН, Москва, Россия,

e-mail: aisina2004@mail.ru

Стафилокиназа (STA) не прямой активатор плазминогена (Pg). Фибринолиз под действием STA включает следующие стадии: 1) быстрое ее связывание с Pg; 2) медленное превращение неактивного комплекса Pg-STA в активный плазмин(Pm)-STA; 3) активация избытка плазминогена комплексом Pm-STA и 4) деградация фибрина образующимся Pm. Для предотвращения чрезмерной активации Pg при терапии тромбозов применяют антифибринолитические агенты.

Цель этой работы выяснить механизм действия апротинина, 6-аминогексановой кислоты (6-АНА) и транексамовой кислоты (t-АМСНА) на фибринолиз, индуцированный STA.

Методы: Влияние апротинина и ω -аминокислот на отдельные стадии фибринолиза, индуцированного STA, было изучено кинетическими методами. Нативный Glu-плазминоген был использован для изучения активаторных активностей плазмина и комплекса Pm-STA.

Результаты: Скорость превращения эквимольной смеси плазминогена и STA в активный комплекс Pm-STA (стадия 2) возрастала с увеличением концентрации 6-АНА до 10 mM, а затем резко снижалась. И 6-АНА, и t-АМСНА стимулировали активацию плазминогена, вызванную STA (в 4-4.5 раз) или комплексом Pm-STA (в 3-3.5 раз), при концентрациях 2.0 и 0.2 mM, соответственно, и ингибировали активацию плазминогена (стадия 3) при концентрациях > 90-140 mM. Ингибирующий эффект ω -аминокислот на скорость фибринолиза возрастал в ряду: плазмин (стадия 4) < Pm-STA комплекс (стадии 3-4) < нативный STA (стадии 1-4). Апротинин ингибировал и образование активного комплекса Pm-STA из эквимольной смеси Pg и STA, и скорость активации Pg комплексом Pm-STA. Константы ингибирования апротинином активностей плазмина и комплекса Pm-STA найдены равными 3.3.10⁵ и 8.10⁴ M⁻¹.с⁻¹, соответственно.

Выводы: Стимулирующий эффект низких концентраций ω -аминокислот на образование комплекса Pm-STA и активацию Pg можно объяснить их связыванием к кринглу 5 плазминогена, приводящим к $\alpha \rightarrow \beta$ изменению конформации Glu-Pg. При высоких концентрациях они ингибируют эти реакции, блокируя активные центры Pm и комплекса Pm-STA, а в случае фибринолиза они еще ухудшают связывание плазмина и плазминогена с остатками лизина на поверхности фибрина. Апротинин не имеет сродства к кринглам Pg и фибрину. Механизм ингибирования апротинином фибринолитической активности STA заключается в блокировании активного центра активаторного комплекса Pm-STA и плазмина, образующегося при активации плазминогена этим комплексом.

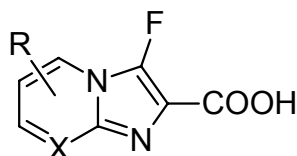
СИНТЕЗ НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ НА ОСНОВЕ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ИМИДАЗО[1,2-*a*]-ПИРИ(МИ)ДИНОВ

А.Ю. Аксиненко, Т.А. Епишина, Т.В. Горева, В.Б. Соколов

*Институт физиологически активных веществ РАН,
Северный пр-д. 1, Черноголовка, Российская Федерация, 142432
e-mail: alaks@ipac.ac.ru*

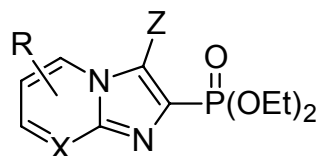
Имидазо[1,2-*a*]пиридинкарбоновые и -фосфоновые кислоты предложены в качестве соединений улучшающие когнитивные функции мозга и лечения нейродегенеративных болезней [1].

Нами разработаны методы синтеза и получены производные фторсодержащих имидазо[1,2-*a*]пири(ми)динкарбоновых и фосфоновых кислот **1** и **2** – потенциальных нейропротекторов дефторциклизацией пирид-2-илиминов полифторалкилкетонов с использованием в качестве дефторирующего агента триэтилфосфита [2-6].



1

X = C, N



2

Z = F, CF₃, C₇F₁₅

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 11-03-00496-а и 12-03-00828-а) и программы Президиума РАН "Развитие методологии органического синтеза и создание соединений с ценными прикладными свойствами".

[1] Hansen D.W., Peterson K.B., Monahan J.B. US Patent: US 5,464,843.

[2] Sokolov V. B., Aksinenko A. Yu. Rus. Chem. Bull. 2006, 470.

[3] Sokolov V. B., Aksinenko A. Yu. 2009, 1476.

[4] Aksinenko A. Yu., Goreva T. V., Epishina T. A., Sokolov V. B., J. Fluorine Chem., 2012, v. 137, 105.

[5] Аксиненко А.Ю., Горева Т.В., Епишина Т.А., Соколов В.Б. ХГС, 2013, 450.

[6] Aksinenko A. Yu., Goreva T. V., Epishina T. A., Sokolov V. B., Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem., 2013, accepted author version.

ВОЗДЕЙСТВИЕ НАНОБИОКОМПОЗИТА КОБАЛЬТ-АРАБИНОГАЛАКТАНА НА ИММУННУЮ РЕАКЦИЮ ОРГАНИЗМА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Г.П. Александрова, В.И. Дубровина, С.А. Витязева, Т.П. Старовойтова,
Б.Г. Сухов, Б.А. Трофимов

^а*Иркутский Институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
664033, Иркутск, ул. Фаворского,
e-mail: alexa@irioch.irk.ru*

^б*ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт
Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора,
664047, Иркутск, Трилиссера, 78*

В последние годы развивается новый подход к получению терапевтических и диагностических препаратов, основанный на иммобилизации фармакофорных веществ на полимерных носителях. Одним из таких методов является синтез наноструктурированных фармакологически значимых соединений, содержащих биогенные металлы, с использованием природного полисахарида арабиногалактана, как биологически активной матрицы. Благодаря своим мембранотропным свойствам, арабиногалактан может выполнять роль носителя для направленного транспорта различных фармакофорных групп. Получение оксидов переходных металлов, в частности кобальта в условиях стабилизации полисахаридом в водных растворах открывает пути к получению металлоксидных фаз в новом морфологическом состоянии, с новыми перспективными свойствами. Разработанная нами методология синтеза позволила получить серию кобальтсодержащих производных арабиногалактана, содержание металла в которых, в зависимости от условий реакции и состава исходных реагентов, может изменяться от 0,8 до 5,8 %. Комплексом современных физико-химических методов анализа было установлено, что кобальтарабиногалактан имеет кристаллическое ядро, состоящее из наночастиц оксида кобальта, размеры которых варьируют в весьма узком интервале 8-15 нм, покрытых слоем макромолекул арабиногалактана.

Исследована возможность применения нанокомпозитов в качестве иммуномодуляторов, способных поднимать эффективность иммунотерапии и иммунопрофилактики, повышающей неспецифическую резистентность организмов в эпидемически опасной ситуации. С использованием нанокомпозита кобальтарабиногалактана проведена оценка формирования иммунного ответа у белых мышей при пероральном и парентеральном введении препарата. Установлено, что иммунологическая перестройка в иммунокомпетентных органах экспериментальных животных при введении кобальтсодержащего нанобиокомпозита на основе арабиногалактана *per os* регистрируется на ранних сроках наблюдения (3–7-е сутки) в отличие от парентерального применения, где отмечена более выраженная ответная реакция организма на 7–14-е сутки, с последующим снижением показателей к 21-м суткам. Изменения микроанатомической организации и появление пиронинофильных и бластных форм клеток в селезенке и регионарных лимфатических узлах экспериментальных животных свидетельствуют о влиянии нанокомпозита на иммунную перестройку организма. Это обстоятельство открывает перспективы для изучения механизмов иммунокорректирующего действия препаратов растительного происхождения и синтезированных на их основе металлосодержащих нанокомпозитов, и возможности их широкого использования в медицинской практике.

Работа выполнена при поддержке междисциплинарных интеграционных проектов СО РАН № 85, 134.

АНТИИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ НАНОБИОКОМПОЗИТОВ СЕРЕБРА

Г.П. Александрова, М.В. Лесничая, Т.В. Фадеева, Л.А. Грищенко, Б.Г. Сухов, Б.А. Трофимов

^a*Иркутский Институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
664033, Иркутск, ул. Фаворского,
e-mail: alexa@irioch.irk.ru*

^b*Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН,
664003, Иркутск, ул. Борцов революции, 1,
e-mail: fadeevatv@pochta.ru*

Современный период характеризуется ростом числа микробных инфекций, в том числе хирургических и послеоперационных во всех странах мира, независимо от их экономического развития. Появились микроорганизмы, устойчивые к большинству антибиотиков и антисептиков, трансформируются пути, способы передачи и длительность их существования в организме. В основе этого лежат общебиологические причины, основу которых составляет изменившаяся иммунологическая резистентность организма человека, а также причины, связанные с техническим прогрессом, и, отчасти, достижениями медицины. В связи с развитием явления антибиотико-резистентности микробов, вновь наблюдается усиление интереса к препаратам серебра.

Нами созданы и охарактеризованы водорастворимые наноконпозиты, содержащие наноразмерные частицы серебра, стабилизированные биополимерными матрицами арабиногалактана, галактоманнана и каррагинана. Галактозосодержащие матрицы полимеров увеличивают биосовместимость наночастиц и служат средством транспортной доставки фармакофорных группировок к органам человека и животных.

Введение нанодисперсных частиц серебра в биологически совместимые матрицы полисахаридов обуславливает их высокую потенциальную антимикробную биологическую активность. Водорастворимые нанобиоконпозиты с обширным интервалом варьирования содержания серебра имеют расширенный спектр применения. Практически значимыми для использования в фармацевтической практике могут быть конпозиты, содержащие 4-12 % наноразмерного металла.

Определение антимикробной активности серебросодержащих наноконпозитов на основе арабиногалактана и каррагинана проводили методом серийных разведений на тест-культурах. Показано, что нанобиоконпозиты обладают высокой антимикробной активностью в интервале 1-100 мкг/мл в отношении микроорганизмов различных таксономических групп, в том числе *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Salmonella typhimurium*, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*. Наноконпозиты по величине своей антимикробной активности аналогичны с таковой для используемых в практике фармацевтических препаратов, выгодно отличаясь от некоторых высокой растворимостью в воде. Созданные наноконпозиты с биополимерной матрицей могут послужить основой для разработки лекарственных субстанций антиинфекционных препаратов нового поколения.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 12-03-90433-Укр_а), междисциплинарных интеграционных проектов СО РАН № 85, 134.

IMPLICATION OF MITOCHONDRIA SPECIFIC ANTIOXIDANTS AND THEIR DERIVATIVES IN THE CONTEXT OF THE DRUG DEVELOPMENT FOR NEURODEGENERATION AND CANCER

^{1,2} Gjumarakch Aliev, MD&PhD

¹GALLY" International Biomedical Research Consulting LLC, San Antonio, TX, 78229, USA;

²University of Atlanta, Atlanta, GA, 30097, USA .

E-mail: aliev03@gmail.com, GAliev@uofa.edu

Oxidative stress induced mitochondrial DNA overproliferation and/or deletion of the organ and/or tissues, especially the mitochondrial energy demands, have been implicated in the pathogenesis of several diseases, including Alzheimer disease (AD), tumor growth, and metastasis [1-2]. The overexpression of the enzymes such as NOS induce the production of unwanted large amounts of free radicals that cause the oxidative stress, cellular change, and particularly the concomitant mitochondrial lesions and decline in normal organ function. The present study has determined if an intimate, i.e. causal, relationship between oxidative stress and mitochondrial damage and/or vascular lesions occurs before the development of human AD, in animal models that mimic human neurodegeneration and human colorectal carcinoid cancer or malignant brain cancer. In situ hybridization and ultrastructural analysis of the mitochondria (mitochondria with electron dense matrix, mitochondrial-derived lysosomes) showed that mitochondria with the abnormal structures and lipofuscin appear to be features of hippocampal damaged neurons in human AD, aged Tg (+) mice, 2 and 3 vessel occlusion model of the brain hypoperfusion, and malignant primary and metastatic cancer. The abnormal mitochondria appeared to be a permanent feature in all cellular compartments; in situ hybridization analysis with mouse and human mtDNA probes found a large amount of deleted mtDNA in human AD and in all models that mimic human AD (mice, rats etc.) hippocampus and cancer tissues compared to aged controls. The majority of these mtDNA deletions were found in mitochondrial-derived lysosomes in regions closely associated with lipofuscin and/or tumor growth regions, and suggests that proliferation, deletion, and duplication of mtDNA occurs in mitochondria, many of which have been fused with lysosomes in human AD, Tg(+) mice, and malignant tumors [1-2]. In situ hybridization with a chimeric cDNA probe for the 5kb common deletion indicated that the 5kb mtDNA is increased at least 3 and 4 fold respectively in AD and malignant tumor cases as compared to controls. In quantitative analysis of the mtDNA deletion and 8OHG in the same cases, we found a strong significant positive correlation ($r=0.934$). Only hippocampal and cortical vulnerable neurons as well as malignant cancer tissues showed immunopositive staining for RNA oxidation markers visualized by using 8-OHG-staining, NOSs, and all oxidative stress markers. The mitochondrial DNA overproliferation and deletion detected by using cytological techniques suggests that successful dysregulation of the cell cycle is also the hallmark of neoplasm; early mitochondrial dependent cell-cycle pathophysiology in AD may recruit oncogenic signal transduction mechanisms and hence, can be viewed as an abortive neoplastic transformation [1-2]. The common features on the mitochondrial abnormality were seen on the brain during tumorigenesis and AD indicating that mitochondrial DNA overproliferation and/or deletion are the key initiating factors for development, maturation, and progression of neurodegeneration as well as tumor growth and/or metastases that can be used also for the development of new and more specific treatment strategies that will be more powerful and effective in bringing a cure for these devastating diseases.

[1]. Aliev, G., et al., *Link between Cancer and Alzheimer Disease via Oxidative Stress Induced by Nitric Oxide-Dependent Mitochondrial DNA Overproliferation and Deletion. Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. vol. 2013, Article ID 962984, 19 pages, 2013. [doi:10.1155/2013/962984](https://doi.org/10.1155/2013/962984).

[2]. Aliev, G. et al., *Mitochondria Specific Antioxidants and their Derivatives in the Context of the Drug Development for Neurodegeneration and Cancer. Drug Designing*, 2013, 2:1. [doi: <https://doi.org/10.4172/2169-0138.1000103>](https://doi.org/10.4172/2169-0138.1000103).

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА КАК ОСНОВА СОЗДАНИЯ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

В.А. Анисимова¹, И.Е. Толпыгин¹, В.И. Минкин¹, А.А. Спасов², В.И. Петров²,
В.А. Косолапов², П.М. Васильев², А.Ф. Кучерявенко², О.Ю. Гречко²

¹Научно-исследовательский институт физической и органической химии
Южного федерального университета,
344090, пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, Россия,
e-mail: anis@ipoc.sfedu.ru

²Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, пл. Павших борцов, 1, Волгоград, Россия,
e-mail: vad-ak@mail.ru

Синтезированы производные следующих конденсированных азотсодержащих гетероциклов: *1H*-бензимидазол — 292 соединения, *4H*-пирроло[1,2-*a*]бензимидазол — 28 соединений, *4H*-пиразоло[1,5-*a*]бензимидазол — 41 соединение, *9H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол — 483 соединения, *1H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол — 122 соединения, *10H*-пиримидо[1,2-*a*]бензимидазол — 81 соединение, 2,3-дигидро-*9H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол — 79 соединений, 2,3-дигидро-*1H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол — 20 соединений, *4H*-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]бензимидазол — 16 соединений.

При исследовании фармакологических свойств среди них выявлены вещества с серотонинергической, пуринергической, опиоидергической, антиоксидантной, антиагрегантной, гемореологической, антидиабетической, антиаритмической, противогипоксической, противоишемической видами активности. Завершены клинические испытания противодиабетического средства диабенол и противоаритмического средства ритмидазол. До стадии клинических испытаний доведены противоишемическое средство эноксифол и обезболивающее средство с каппа-опиоидергической активностью РУ-1205.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ ЭФИРОВ НИТРОАРГИНИНА

А.Г. Анохин, А.А. Баранец, Н.А. Мельников, Г.А. Пригорелов

*Военная академия войск радиационной, химической
и биологической защиты и инженерных войск
156001 г. Кострома, ул. Горького, д. 16, Россия,
e-mail: alexbaranetz@yandex.ru*

Известно, что многие яды нейротропного действия способны вызывать судорожный синдром, что обуславливает необходимость наличия эффективных средств профилактики и терапии отравлений, вызываемых этими веществами. Это определяет актуальность поиска новых фармакологических средств, эффективных при интоксикациях химическими веществами с различными механизмами судорожного действия. Одними из таких перспективных средств, по мнению ряда авторов [1,2] могут являться производные L-нитроаргинина, биологическое действие которых во многом связано со способностью снижать внутриклеточную гиперпродукцию оксида азота за счет блокады ферментативной активности NO-синтазы. В связи с этим целью настоящей работы явилась оценка эффективности производных L-нитроаргинина при их применении в схемах комплексной терапии судорожного синдрома химической этиологии.

Для достижения поставленной цели был проведён химический синтез и анализ свойств различных сложных эфиров L-нитроаргинина (метиловый, этиловый, пропиловый, изобутиловый, β -хлорэтиловый, бензиловый, гексиловый, изоамиловый, амиловый, изопропиловый), обладающих противосудорожной активностью. В экспериментах на лабораторных животных (белых нелинейных мышах и крысах) изучена физиологическая активность полученных соединений и проведена оценка их защитного действия на фоне острой интоксикации летальными дозами веществ из класса ГАМК-антагонистов. Установлено, что фармакологическое применение сложных эфиров L-нитроаргинина как в комплексе с традиционными антиконвульсантами (фенобарбиталом и диазепамом), так и в варианте монотерапии позволяет предотвратить развитие картины тяжелого судорожного синдрома и существенно увеличить продолжительность жизни подопытных животных. Показано также, что синтезированные эфиры оказывают антигипоксическое действие, в наибольшей степени характерное для действия этилового эфира L-нитроаргинина.

Литература

- [1]. Вицкова Г.И. *Эксп. клин. фармакол.* – 2003. – Т. 66, № 4. – С. 3-5.
- [2]. Buxton I.L., Cheek D.J., Eckman D. et al. *Circ. Res* – 1993. – Vol. 72, N 2. – P. 387-395.
- [3]. Патент РФ № 2191017 (Россия) от 20.10.2002, по заявке № 2001121725/14 от 26.07.2001.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ СУБСТАНЦИИ ДЛЯ РЕНИЯ-188 ЦЕЛЮ ПОЛУЧЕНИЯ РФП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ

Л.Д. Артамонова¹, В.Г. Скворцов², А.С. Шилина¹, Н.Б. Эпштейн¹

¹*Обнинский институт атомной энергетики
Национального исследовательского ядерного университета МИФИ,
Студгородок, 1, 249040, Обнинск, Россия,
e-mail: NBEpshtejn@mephi.ru*

²*Медицинский радиологический научный центр ФГБУ Минздрава России,
Королева, 4, 249036, Обнинск, Россия*

Гидроксипропилендифосфоновая кислота $C_2H_8O_7P_2$ (ОЭДФ) и различные ее производные обладают высокой комплексообразующей способностью в отношении большого числа катионов и широко применяются в медицине, поскольку соли этой кислоты являются аналогами пиродифосфатов и дифосфатов, которые имеют сродство к костной ткани, не подвергаются гидролизу (из-за наличия Р-С-Р связи) и хорошо накапливаются в костной ткани. В МРНЦ разработан отечественный препарат для радионуклидной терапии костной патологии, в состав которого входит ОЭДФ, выполняющая транспортные функции по доставке радионуклида в костную систему.

В связи с этим разработка методик определения ОЭДФ в субстанции и лиофилизате для приготовления РФП и их стандартизация являются актуальными.

Разработаны методики определения подлинности и количественного содержания ОЭДФ в субстанции и в лиофилизате.

Для доказательства подлинности субстанции использованы следующие методы: ПМР, ЯМР ^{31}P ; ИК-спектроскопии, элементный анализ, определение констант диссоциации.

Разработана и валидирована унифицированная методика определения ОЭДФ в субстанции и лиофилизате, основанная на «мокром» озолении субстанции смесью концентрированных серной и хлорной кислот до фосфат-ионов с последующим спектрофотометрическим определением в виде «желтых» фосфорнованадиевомолибденовых гетерополисоединений. Подтверждение правильности разработанной методики проводили методом потенциометрического титрования с использованием РСО.

Разработана ГЖХ методика определения остаточных органических растворителей в субстанции ОЭДФ.

Разработанные методики вошли в нормативную документацию – проект ФСН, позволяющие надежно контролировать качество субстанции ОЭДФ и лиофилизата для приготовления РФП с рением-188.

КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И ХИТОЗАНА С АНТИОКСИДАНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ

И.А. Баранов, А.Е. Мочалова, Л.А. Смирнова

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

Особое внимание в настоящее время уделяется проблеме создания эффективных антиоксидантных и антигипоксических средств, способных противодействовать увеличению интенсивности свободнорадикальных процессов в организме. В качестве одного из компонентов таких средств может быть использован эффективный природный антиоксидант дигидрокверцетин [1]. Тем не менее, его применимость ограничивается плохой всасываемостью из желудочно-кишечного тракта в кровь и, как следствие, быстрым выведением из организма. Хитозан, получаемый из возобновляемых источников, является биосовместимым и биоразлагаемым полимером, обладающим транспортными свойствами [2]. Использование хитозана в составе композиции с дигидрокверцетином может привести к повышению ее активности за счет синергического эффекта, а также увеличения проникающей способности флаваноида.

Нами проведены исследования, направленные на создание гидрогеля на основе хитозана с дигидрокверцетином. Были определены оптимальные условия получения гидрогеля из раствора хитозана, содержащего дигидрокверцетин, путем ковалентной сшивки. Изучены антиоксидантные и антигипоксические свойства данных композиций на лабораторных животных в условиях моделирования тяжелой гипобарической гипоксии. Установлено статистически значимое увеличение активности композиции на основе гидрогеля по сравнению с водным раствором дигидрокверцетина.

Полученные результаты определяют перспективность создания комплексных антиоксидантных и антигипоксических средств на основе биофлаваноидов и хитозана.

Литература

- [1]. Теселкин Ю.О., Жамбалова Б.А., Бабенкова И.В., Тюкавкина Н.А. *Биофизика*, 1996, 41, 620-624
[2] Dash M., Chiellini F., Ottenbrite R.M., Chiellini E., *Progress in Polymer Science*, 2011, 36, 981–1014

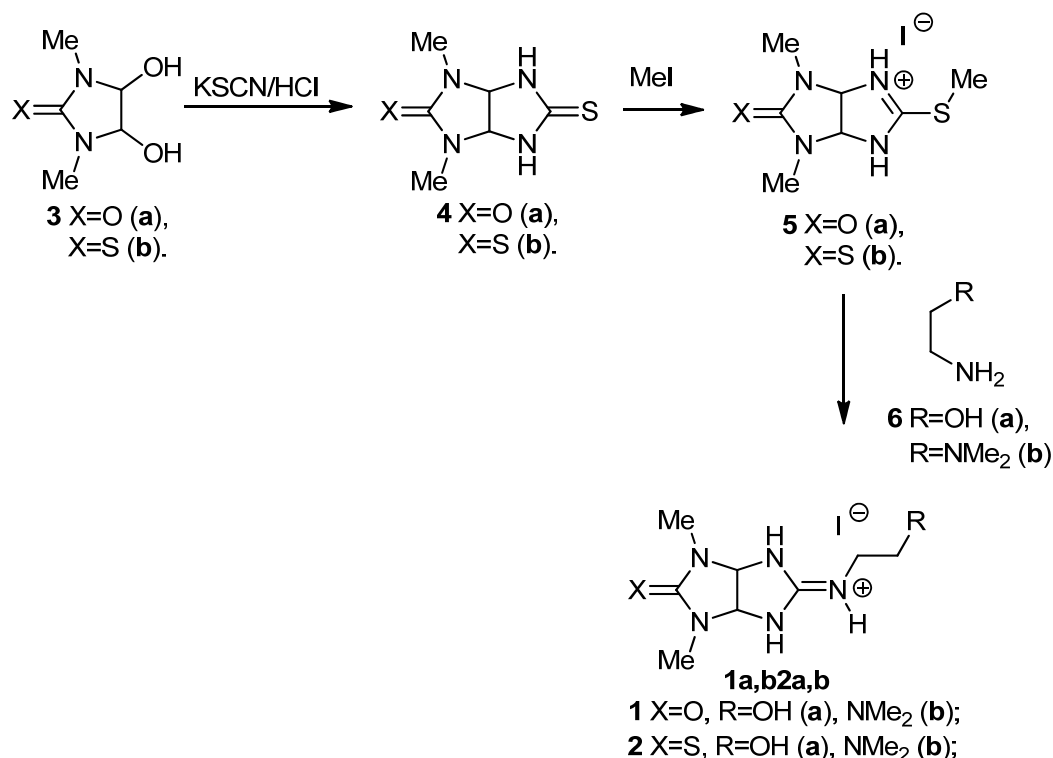
СИНТЕЗ НОВЫХ ИМИНИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИКОЛЬУРИЛОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В.В. Баранов, А.Н. Кравченко

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия,
e-mail: Ase1313@mail.ru

Соединения с имидазолидин-2-иминовым фрагментом обладают широким спектром биологического действия, например, являются антагонистами α_1 - и α_2 -адренорецепторов, обладают анестезирующим, противомикробным и противовоспалительным действием. С другой стороны, гликольурилы обладают транквилизирующим действием (препарат Мебикар). Поэтому синтез имиНИЕВЫХ производных гликольурилов представляется актуальным.

Синтез соединений **1a,b,2a,b** осуществлен впервые. На 1 стадии 4,5-дигидрокси-1,3-диметилимидазолидин-2-он **3a** и -тион **3b** конденсировали с роданистоводородной кислотой, получаемой *in situ* из KSCN и соляной кислоты, и синтезировали 1,3-диметил-5-тиоксогексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2(1H)-он **4a** и 1,3-диметилтетрагидроимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дитион **4b**, которые S-метилировали с помощью MeI, получив 4,6-диметил-2-(метилтио)-5-оксо-3,3a,4,5,6,6a-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-1-иум иодид **5a** и 4,6-диметил-2-(метилтио)-5-тиоксо-3,3a,4,5,6,6a-гексагидроимидазо[4,5-d]имидазол-1-иум иодид **5b**. Целевые продукты **1a,b,2a,b** получали из **5a,b** действием соответствующих аминов **6a,b**.



МЕТА- ^{131}I ЙОДБЕНЗИЛГУАНИДИН. ПОЛУЧЕНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА, ПРИМЕНЯЕМОГО ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

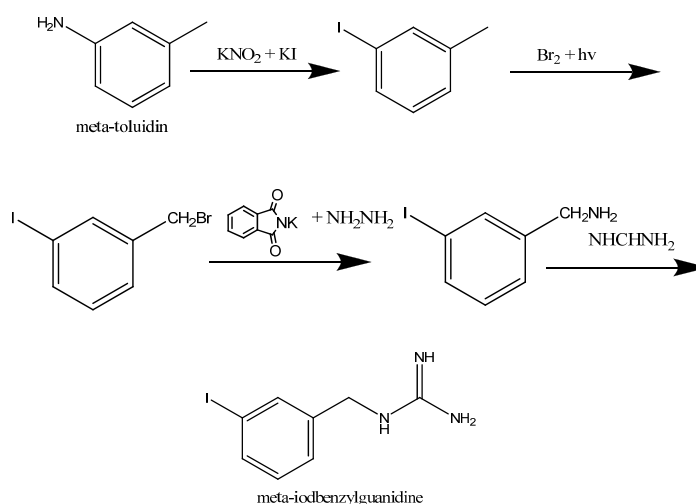
Н.М. Баранова, Н.В. Захаров, В.В. Поздеев, Е.М. Хаков

филиал ФГУП «НИФХИ им. Л.Я. Карпова»,
249033, Обнинск, Киевское шоссе 109 км, Российская федерация,
e-mail: fci@karpoviprc.ru

Мета-йодбензилгуанидин (МИБГ) начали применять за рубежом в 80-х годах 20 века для лечения нейробластомы и феохромоцитомы, используя различные изотопы иода, [1].

Целью нашей работы является разработка способа получения мета-йодбензилгуанидина и введение в него ^{131}I методом изотопного обмена [2-5]. После проведения клинических испытаний планируется организовать производство данного радиофармпрепарата.

Исходным веществом в синтезе является м-толуидин:



Изотопный обмен между МИБГ и раствором Na^{131}I проводится в присутствии сульфата аммония или ионов одновалентной меди, радиохимическая чистота полученного препарата в обоих случаях превышает 98%.

Литература

- [1]. Wieland D.M., Wu J., Brown L.E., Mangner T.J., Swanson D.P., Beierwaltes W.H. (1980) Radio-labelled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with ^{131}I iodobenzylguanidine. *J. Nucl. Med.* 21, 349.
- [2]. Mock B.H., Weiner R.E. (1988) Simplified solid-state labeling of ^{123}I m-iodobenzylguanidine. *Appl. Radiat. Isot.* 39, 939.
- [3]. Rossouw D.D.T. (1992) Routine production and quality control of ^{123}I -labelled mIBG at NAC. *Appl. Radiat. Isot.* 43, 1301.
- [4]. Tesic M., Ratkovic M., Dondur V., Jankov R. (1992) Kinetics of isotope exchange between 3-(iodophenyl)-guanidine (mIBG) and ^{131}I -iodide. *J. Radioanal. Nucl. Chem. Art.* 158, 183.
- [5]. Mangner T.J., Wu J., Wieland D.M. (1982) Solid-phase exchange radioiodination of aryl iodides. Facilitation by ammonium sulphate. *J. Org. Chem.* 47, 1484.

ЭКСТРАКЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ Мо-99 ИЗ ОБЛУЧЕННЫХ УРАНОВЫХ МАТЕРИАЛОВ

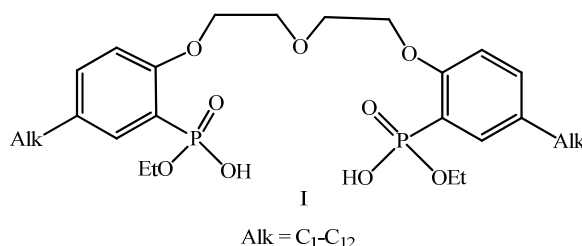
В.Е. Баулин^{1,3}, О.В. Коваленко¹, Д.В. Баулин¹, А.Н. Усолкин², Ю.А. Ворошилов²,
Н.Г. Яковлев², А.Ю. Цивадзе¹

¹Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН,
119991, Ленинский проспект 31/4, г. Москва, Россия,
e-mail: mager1988@gmail.com

²ФГУП «ПО Маяк» 456780, г. Озерск Челябинская область, Россия

³Институт физиологически активных веществ РАН,
142432 Северный проезд 1, г. Черноголовка, Россия.

Мо-99 является прекурсором Тс-99, который является основным радиоизотопом, используемым в медицинских целях. В настоящее время основным источником Мо-99 является облученное урановое топливо. Высокая радиоактивность растворов, получаемых при его переработке, выдвигает ряд специфических требований к методам выделения содержащихся в них компонентов, которым в наибольшей степени соответствует метод экстракционной хроматографии с применением сорбционных материалов (сорбентов) различных типов. Известные сорбенты далеко не всегда обладают необходимыми характеристиками, поэтому разработка новых и высокоэффективных сорбционных материалов представляет несомненный интерес. В настоящей работе изучены особенности выделения Мо-99 с применением новых комплексобразующих сорбентов импрегнированного типа, в котором в качестве активного компонента использовались производные 1,5-бис[2-(оксиэтоксифосфорил)-4-(этил)фенокси-3-оксапентана (I), как из модельных, так и из реальных технологических растворов ФГУП «ПО Маяк». В качестве матрицы использовали сополимеры стирола с дивинилбензолом (размер частиц 40-250 мкм, площадь поверхности 800-1000 м²/г).



Рассчитаны динамические коэффициенты распределения (D_w) для Мо и Тс, определены условия их десорбции. Разработаны и оптимизированы составы наиболее эффективных сорбентов. Установлено, что по ряду показателей полученные сорбционные материалы превосходят сорбенты марки «Термоксид» и могут найти практическое применение для выделения Мо-99 из технологических растворов и в хроматографических генераторах медицинского Тс-99.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы ОХНМ №7 и РФФИ (гранты № 11-03-509_a, 11-03-589_a, № 12-08-978_a и 12-03-31846мол_a).

ЭКСТРАКЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ВЫДЕЛЕНИЕ ^{88}Y ИЗ ПРОМЫШЛЕННЫХ ЦИКЛОТРОННЫХ МИШЕНЕЙ

В.Е. Баулин^{1,3}, И.П. Калашникова³, А.Е. Гуляев², А.Н. Мамонов²,
А.А. Разбаш², А.Ю. Цивадзе¹

¹Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН,
119991, Ленинский проспект 31/4, г. Москва, Россия,

e-mail: mager1988@gmail.com

²ЗАО «Циклотрон» 249033, пл. Бондаренко 1, г. Обнинск Калужская область, Россия,

e-mail: cyclotron40@gmail.com

³Институт физиологически активных веществ РАН,
142432 Северный проезд 1, г. Черноголовка

Изотоп ^{88}Y используется в медико-биологических исследованиях, в качестве радиоактивного индикатора, для изготовления стандартов и источников для калибровки радиометрической аппаратуры, применяется для оценки доз при терапии с использованием ^{90}Y . Целью работы являлась оценка возможностей использования экстракционно-хроматографических подходов для совершенствования технологии выделения ^{88}Y из растворов промышленных циклотронных мишеней с применением комплексообразующих сорбентов импрегнированного типа марки «BAU-1» производства ООО «Прайм-Инвест» (Россия) и «DGA Resin» производства «Triskem International SAS». В обоих сорбентах в качестве активного компонента используется N,N,N',N'-тетраоктилдигликоламид (DGA) (рис.1) с содержанием 33% и 25-50% соответственно.

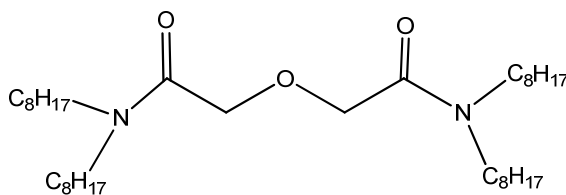


Рис.1-структура DGA

«BAU-1» в качестве матрицы применялся сополимер стирола с дивинилбензолом марки LPS-500 (размер частиц 150-250 мкм), а в «DGA Resin» - акриловый полимер (размер частиц 100-150 мкм). Условия проведения испытаний для обоих сорбентов были одинаковыми. Изучение процессов сорбции и десорбции иттрия проводили методом радиоактивных индикаторов. Концентрацию примесей определяли на атомно-абсорбционном спектрометре SOLAAR-969 с пламенной атомизацией. Установлено, что коэффициенты очистки ^{88}Y по контролируемым примесям и технологические выходы продукта достаточно высокие. Полученные данные позволяют рекомендовать оба сорбента для выделения радионуклида ^{88}Y из облучённых циклотронных мишеней.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В СОЗДАНИИ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.О. Бачурин

*Институт физиологически активных веществ РАН,
Северный пр. 1., Черноголовка, 142432,
e-mail: bachurin@ipac.ac.ru*

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) центральной нервной системы, такие как болезни Альцгеймера (БА) или Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), а также старческие деменции являются серьезной социальной и финансовой проблемой в развитых странах. В России число больных НДЗ ежегодно увеличивается и составляет более полутора миллионов человек [1]. Анализ современных подходов к поиску и созданию новых эффективных средств для лечения НДЗ, проведенный на примере препаратов для лечения БА, позволяет выявить следующие основные тенденции:

1. Разработка препаратов, действующих на основные стадии патогенеза заболевания (т.н. «болезнь-модифицирующие лекарства»). Такие препараты способны замедлять развитие структурных и функциональных нарушений в ЦНС и давать устойчивое улучшение, которое сохраняется даже после отмены препарата. В случае БА основные направления поиска таких препаратов нацелены на снижение образования и стимулирование удаления основных патоморфологических структурных образований - амилоидных пептидов и нейрофибриллярных клубков.
2. В связи с мультифакторной природой многих НДЗ, в том числе БА резко возрос интерес к поиску препаратов, действующих одновременно на несколько молекулярных мишеней, участвующих в патогенезе заболевания (т.н. «мультилигандные препараты»). В качестве таких подходов можно отметить совмещение в одной структуре ингибиторных свойств холинэстеразы и моноаминоксидазы, антиоксидантных и металлохелатирующих свойств, способности выступать лигандами одновременно нескольких рецепторов и т.п.
3. Поиск и валидация новых молекулярных мишеней путей, участвующих в патогенезе заболевания. Так, в последние годы было предложено несколько перспективных подходов к фармакологической коррекции БА, в частности, стабилизация функций митохондрий (митопротекторы), блокада патологической агрегации белков при НДЗ (препараты, препятствующие развитию протеинопатии), активация эндогенных механизмов защиты клеток путем стимулирования аутофагии и нейрогенеза.
4. Поиск и создание новых лекарственных препаратов является длительным (10-15 лет) дорогостоящим (сотни миллионов долларов) и рискованным процессом. В этой связи очень привлекательным с точки зрения упрощения прохождения клинических испытаний является исследование возможности использования уже известных препаратов по новому применению [2]. Этот подход, получивший название «репозиционирование лекарств» представляется крайне привлекательным и с инвестиционной точки зрения.

Литература

- [1]. Гаврилова С.И. Тезисы конф. «Актуальные проблемы гериатрической психиатрии», Москва, 2012г.
- [2]. Corbet A., et al., *Nature Rev. Drug Disc.*, 2012, 11: 833.

ФОТОПОВРЕЖДЕНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ МЕМБРАНЫ, СЕНСИБИЛИЗИРУЕМОЕ ПРОИЗВОДНЫМИ ХЛОРОФИЛЛА А: НЕКОТОРЫЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ»

Д.В. Белых ^{a@}, О.Г. Шевченко ^b, И.С. Тарабукина ^a

^aИнститут химии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар.

Россия, 167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48;

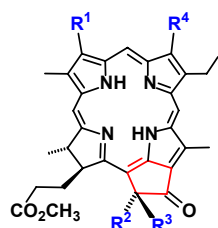
e-mail: belykh-dv@mail.ru

^bИнститут биологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар.

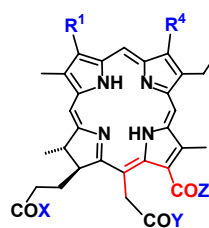
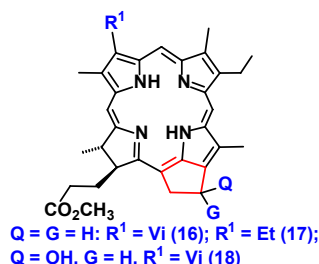
Россия, 167982 г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28;

e-mail: shevchenko@ib.komisc.ru

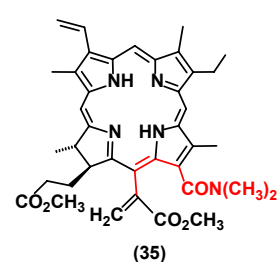
Известно, что в настоящее время ряд порфириновых соединений, получаемых из хлорофилла а, используется в клинической практике в качестве фотосенсибилизаторов (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) различных онкологических заболеваний. В связи с этим поиск новых ФС среди производных хлорофилла а является перспективным. Поскольку одной из мишеней фотодинамического действия являются клеточные мембраны, безъядерные эритроциты крови млекопитающих являются удобной моделью *in vitro* для выявления влияния структуры потенциальных ФС на их способность вызывать фотоповреждение биомембран, что представляет интерес с точки зрения прогнозирования фотодинамической активности соединений. В настоящей работе исследована способность ряда производных хлорофилла а (**1-35**), отличающихся заместителями в макроцикле, индуцировать фотогемолиз эритроцитов.



$R^1 = \text{Vi}, R^4 = \text{CH}_3$;
 $R^2 = R^3 = \text{H}$ (1); $R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_3, R^3 = \text{H}$ (2);
 $R^2 = \text{CONBu}_2, R^3 = \text{H}$ (3);
 $R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_3, R^3 = \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (4);
 $R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_3, R^3 = \text{OH}$ (5);
 $R^2, R^3 = \text{CO}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{OH}$ (6);
 $R^1 = \text{Et}, R^4 = \text{CH}_3; R^2 = R^3 = \text{H}$ (7); $R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_3, R^3 = \text{H}$ (8);
 $R^1 = \text{Vi}, R^4 = \text{CH=O}; R^2 = R^3 = \text{H}$ (9); $R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_3, R^3 = \text{H}$ (10);
 $R^1 = \text{CH=O}, R^4 = \text{CH}_3; R^2 = R^3 = \text{H}$ (11); $R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_3, R^3 = \text{H}$ (12);
 $R^1 = \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}, R^4 = \text{CH}_3$;
 $R^2 = R^3 = \text{H}$ (13); $R^2 = \text{CO}_2\text{CH}_3, R^3 = \text{H}$ (14);
 $R^1 = \text{C}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2, R^4 = \text{CH}_3; R^2 = R^3 = \text{H}$ (15);



$R^1 = \text{Vi}, R^4 = \text{CH}_3, X = Y = \text{OCH}_3$;
 $Z = \text{NHCH}_3$ (19); $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (20);
 $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ($n = 1$ (21), 5 (22), 7 (23)); $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (24); N (25);
 $R^1 = \text{C}(\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2)=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2, R^4 = \text{CH}_3, X = Y = \text{OCH}_3$;
 $Z = \text{NHCH}_3$ (26); NHCH_2CH_3 (27); $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (28); N (29);
 $R^1 = \text{Et}, R^4 = \text{CH}_3, X = Y = \text{OCH}_3$;
 $Z = \text{NHCH}_3$ (30); $Z = \text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (31)
 $R^1 = \text{Vi}, R^4 = \text{CH}_3, X = Z = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}, Y = \text{OCH}_3$ (32);
 $R^1 = \text{Vi}, R^4 = \text{CH}_3, X = Y = Z = \text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (33);
 $R^1 = \text{Vi}, R^4 = \text{CH=O}, X = Y = \text{OCH}_3, Z = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ (34)



Показано, что хлорины (**20-35**), в молекуле которых нет экзоцикла, вне зависимости от природы заместителей вызывают активный фотосенсибилизированный лизис эритроцитов. Наличие в молекуле экзоцикла (соединения **1-19**) в большинстве случаев приводит к снижению степени фотогемолиза. Активность форбиновых производных становится сопоставимой с активностью соединений без экзоцикла при наличии в молекуле заместителей, способствующих образованию водородной связи (соединения **4, 6, 13-15**)).

КАРБАМОИЛИРОВАННЫЕ 1-ГИДРОПЕРФТОРИЗОПРОПАНОЛЫ — НОВЫЕ СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗЫ. МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ

Н.П. Болтнева^а, С.В. Луцкекина^б, Г.Р. Мухамадиева^а, Г.Ф. Махаева^а

^аИнститут физиологически активных веществ РАН,
142432, Северный проезд, д. 1, г. Черноголовка, Россия,
e-mail: boltneva@ipac.ac.ru

^бИнститут биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
119334, ул. Косыгина, д. 4, г. Москва, Россия,
e-mail: sofya.lushchekina@gmail.com

Карбоксилэстераза (КФ 3.1.1.1, КЭ) играет важную роль в фармакокинетике многих терапевтических средств, содержащих сложноэфирную или амидную группировку. Нами был синтезирован ряд О-карбамоилированных 1-гидроперфторизопропанолов общей формулы $RNHC(O)OCH(CF_3)_2$, где R = CH_3 (I), *n*- C_3H_7 (II), *трет*- C_4H_9 (III), *цикло*- C_6H_{11} (IV), C_6H_5 (V), $C_6H_5-CH_2$ (VI), 4-Cl- C_6H_4 (VII), 3-Cl- C_6H_4 (VIII), 3,4-Cl₂- C_6H_3 (IX) и нафталин-2-ил(X). Изучена ингибиторная активность соединений в отношении трех сериновых эстераз: ацетилхолинэстеразы (КФ 3.1.1.7, АХЭ), бутирилхолинэстеразы (КФ 3.1.1.8, БХЭ) и КЭ. Показано, что данные карбаматы не ингибируют АХЭ, слабо ингибируют БХЭ и эффективно ингибируют КЭ. Был найден селективный ингибитор КЭ — карбамат (IV) с R=*цикло*- C_6H_{11} [1].

В данной работе методом молекулярного докинга с использованием программы AutoDock 4.2 изучены структурные аспекты ингибирования КЭ карбаматами $RNHC(O)OCH(CF_3)_2$. Докинг проводился для соединения (IV), проявляющего высокую ингибиторную активность по отношению к КЭ ($IC_{50} = 0.39$ мкМ, $k_i = 1.42 \cdot 10^5$ М⁻¹мин⁻¹), (VI) - слабого ингибитора КЭ ($IC_{50} = 230$ мкМ) и (V), не ингибирующего данный фермент. Заряды на атомах рассчитывали полуэмпирическим методом PM7 (программа МОРАС2012). В результате докинга были получены следующие энергии связывания для трех фермент-ингибиторных комплексов: -6.38 (IV), -3.27 (V) и -4.74 (VI) ккал/моль и благоприятные расстояния для нуклеофильной атаки между карбонильным атомом углерода ингибитора и атомом кислорода Ser-221 КЭ. Самое активное соединение (IV) имеет оптимальную ориентацию для карбамоилирования активного Ser221. Неактивное соединение (V) имеет очень низкую энергию связывания с КЭ, что объясняет отсутствие у него ингибиторной активности. Слабая ингибиторная активность соединения (VI) обусловлена, по-видимому, стерическими затруднениями в процессе карбамоилирования Ser-221. Таким образом, результаты молекулярного докинга подтверждают экспериментальные данные.

Поддержано программой РАН «Медицинская химия», грантами РФФИ 11-03-00581-а, 12-03-31039-мол_а, грантом Фонда Династия (Софья Луцкекина) и грантом NATO SfP 984082.

Литература

[1] Мухамадиева Г.Р., Болтнева Н.П. и др. *Хим.-фарм журнал*. 2012, 46(4), 74.

РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ПОЛИМЕРОВ ДЛЯ ЛОКАЛЬНОЙ РАДИОТЕРАПИИ

Н.М. Больбит, А.В. Гайворонский, Е.А. Дубова, В.Р. Дуфлот

*Филиал ФГУП «Ордена Трудового Красного Знамени Научно-исследовательский
физико-химический институт имени Л.Я. Карпова»,*

Россия, 249033, г. Обнинск Калужской области, Киевское шоссе 109 км.

e-mail: duflot@mail.ru

Центральная задача ядерной медицины состоит в том, чтобы добиться максимального разрушения опухоли при минимальном повреждении окружающих ее нормальных тканей. В настоящем сообщении представлены поисковые работы по созданию группы радиофармпрепаратов (РФП) для локальной терапии солидных опухолей. Принцип действия этих препаратов заключается в том, что при введении в окрестность опухоли водный раствор такого препарата по достижении температуры человеческого тела самопроизвольно превращается в компактный гель, предотвращая тем самым распространение радиоактивности по организму, становится источником локального терапевтического облучения. В настоящее время в России нет зарегистрированного РФП для брахитерапии на основе термочувствительных полимеров.

Иодсодержащие РФП получены на основе самоколлапсирующих полимерно-белковых сополимеров (СПБС). СПБС представляют собой привитые сополимеры, составленные из белковых молекул бычьего сывороточного альбумин (БСА), способных химически связываться с атомами радионуклида ^{131}I , и макромолекул термочувствительного поли-N-изопропилакриламида (ПНИПА), обладающих фазовым переходом вблизи физиологических температур. Синтезированы образцы СПБС с молекулярными массами из интервала $10^4 - 10^6$ Да и содержанием БСА 1–10%, необходимыми и достаточными для создания прекурсоров с высокой степенью самоколлапсирования и эффективным выводом из организма. В результате меченая сополимеров ^{131}I получены РФП с терапевтической активностью $10 - 10^3$ МБк/мл, радиохимической чистотой более 95 %. В экспериментах на лабораторных животных было выявлено, что через 10 суток после инъекции препарата опухолю в различных отделах организма накапливалось не более 5 % от введенной удельной радиоактивности.

Прекурсоры для создания РФП, несущие радиоактивные катионы, такие как ^{153}Sm , ^{188}Re и др., синтезированы на основе сополимеров N-изопропилакриламида с функционализированными виниловыми мономерами. По функциональным группам этих мономеров путем полимераналогичных превращений присоединены хелатирующие агенты, которые обеспечивают удерживание атомов радионуклидов. Приведены некоторые схемы синтеза и доказательства полученных структур.

Компоненты самоколлапсирующих РФП дешевы, биосовместимы, нетоксичны, стерилизуемы.

КОНСТРУИРОВАНИЕ ЦИКЛИЧЕСКИХ И АЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ФОСФОНОНУКЛЕОТИДОВ

В.К. Брель

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

Модификация углеродного скелета является ключевой стадией при конструировании эффективных противовирусных препаратов, и оказывает решающее влияние на их активность по отношению к различным типам вирусов. Фосфоновые аналоги нуклеотидов, являющиеся аналогами природных нуклеотидов, в которых карбогидратная часть заменена циклическим или ациклическим фрагмент, играют важную роль в современной медицине и как перспективные противораковые препараты. Соединения данного типа хорошо зарекомендовали себя в качестве эффективных противовирусных препаратов. С целью лучшего понимания роли углеродного скелета в фосфононуклеотидах, и его влияния на формирование противовирусной активности, нами была разработана эффективная методология конструирования фосфоновых аналогов нуклеотидов, а также других типов физиологически активных соединений с Р-С связью, основанная на использовании в качестве исходных синтетических блоков фосфонокумуленов. Показано, что данная методология является удобной и плодотворной при создании новых классов нуклеотидов, в которых фуранозильный цикл заменён на алкеновый, алкиновый, 1,3-алкадиеновый, 1,2-алкадиеновый и алифатические фрагменты, а также на пяти- и шестичленные гетероциклы.

Исходные фосфоноаллены были синтезированы исходя из доступных пропаргиловых спиртов с помощью [2,3]-сигматропной перегруппировки ацетиленовых фосфитов, генерированных *in situ* реакцией с диэтилхлорфосфитом. В докладе будут рассмотрены основные результаты, полученные за последние годы в области синтеза полифункциональных фосфонокумуленов, обсуждены возможные направления их использования при конструировании новых типов фосфонатов с широким спектром физиологической активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 12-03-00162).

[1] Alabugin, I.V., Brel, V.K. *Usp. Khim.* **1997**, 66, 225

[2] Brel, V. K. *Synthesis* **2012**, 2359

[3] Brel V. K. . *Heteroatom Chemistry*, 2006, 17, 547

РАЗРАБОТКА НОВЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ С ГАЛЛИЕМ-68 — СОВРЕМЕННЫМ РАДИОНУКЛИДОМ ВЫБОРА ДЛЯ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ

А.Б. Брускин, А.А. Ларенков, Е.И. Лесик, А.Я. Марук, Т.А. Хаустова, О.Е. Клементьева,
В.Н. Корсунский, Г.Е. Кодина

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России,
123182 Москва, ул. Живописная, д. 46, Москва, Россия.
e-mail: raphar@mail.ru*

В ряду методов ядерной медицины позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) отличается высокой точностью и чувствительностью, что позволяет получать изображение процессов жизнедеятельности организма на действительно молекулярном уровне. Одной из причин, сдерживающих широкое распространение ПЭТ в клиническую практику в странах, не так богатых, как США, является тот факт, что «классические» ПЭТ-радионуклиды (C-11, N-13, O-15 и F-18) необходимо производить с использованием циклотрона непосредственно в самом клиническом учреждении. Период полураспада, позволяющий осуществить транспортировку препарата от места приготовления до клинического отделения, достаточно велик только у фтора-18 ($T_{1/2} = 108$ мин). Также необходимо учитывать, что синтез и контроль качества радиофармпрепаратов (РФП) с этими нуклидами должен проводиться в тяжелых защитных шкафах и с использованием автоматизированных модулей. Альтернативой использованию «классических» нуклидов являются генераторные радионуклиды, в первую очередь галлий-68, и использование готовых лиофилизатов для приготовления РФП, как это обычно делается в случае препаратов технеция-99м, наиболее используемого в настоящее время радионуклида медицинского назначения.

В ФМБЦ им.А.И.Бурназяна работы с галлием-68 начались еще 20 лет назад с участия в разработке генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, который выпускается в настоящее время ЗАО «Циклотрон» (Обнинск) и поставляется как в Россию, так и в страны Европы. В последние годы нами проводятся работы по двум основным направлениям: проведение необходимых процедур для получения разрешения на медицинское применение генератора Ga-68 и разработка новых РФП с этим изотопом. В рамках 2-го направления нами разработаны несколько потенциальных препаратов на основе Октреотида для диагностики нейроэндокринных опухолей. Препараты галлия-68-Октреотида – практически единственный вариант визуализировать опухоли такого типа. Потенциальные РФП в настоящее время прошли доклинические исследования и ожидают разрешения Минздрава РФ на проведение клинического исследования. Другим направлением работ является поиск препаратов для диагностики метастатических поражений костной ткани с использованием бисфосфонатов в качестве молекулы-носителя, а также РФП для визуализации очагов воспаления различной этиологии.

ПОИСК НОВЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ФРАГМЕНТОВ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА

А.Б. Брускин, А.Я. Марук, А.А. Ларенков, Е.И. Лесик, Т.А. Хаустова,
О.Е. Клементьева, Э.З. Рабинович, М.В. Овчинников, В.Н. Корсунский, Г.Е. Кодина

ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России,
123182 Москва, ул. Живописная, д. 46, Москва, Россия.
e-mail: raphar@mail.ru

Методы ядерной медицины находят своё применение при диагностике широкого круга заболеваний различной нозологии. Однако основное использование радиофармпрепаратов – это обнаружение (визуализация) злокачественных новообразований. Один из основных моментов разработки туморотропных препаратов – выбор мишени, на которую будет направлена молекула-носитель радионуклида. В роли мишеней обычно выступают рецепторы, ферменты, ионные каналы, транспортные системы и гены. Рецепторы альфа-фетопротеина, которые у взрослого человека практически отсутствуют, экспрессируются на поверхности ряда опухолевых клеток и являются хорошей мишенью для их обнаружения. Использование самого альфа-фетопротеина (АФП) как носителя радионуклида имеет ряд серьезных ограничений, поэтому в данной работе были использованы синтетические фрагменты его структуры.

В качестве молекулы-носителя был использован короткий пептид – синтетический аналог фрагмента 3-го домены АФП. Поскольку сам пептид не способен прочно связывать медицинские радионуклиды, в первую очередь генераторные Tc-99m и Ga-68, то его структура была модифицирована. Для связывания с технецием-99m (и получением потенциально-го препарата для ОФЭКТ) была добавлена аминокислотная последовательность CysGlyCysGly, а для связывания позитронного эмиттера галлий-68 использовали макроциклический хелатор ДОТА.

Нами были найдены условия, в которых связывание радиометаллов с пептидом проходит с выходом не менее 97%, что вполне достаточно для получения радиофармпрепаратов (РФП) в условиях клинического учреждения. Исследования полученных соединений *in vitro* показали их способность связываться с клетками опухолей человека. Параметры биокинетики препаратов *in vivo*, полученные на мелких лабораторных животных, показали достаточно высокий уровень накопления в опухолевой ткани, а также быстрое выведение из кровяного русла и организма в целом. На основании данных, полученных в биологических экспериментах, нами был выбран пептид, послуживший молекулой-носителем в новом диагностическом препарате "Эстроскан, ^{99m}Tc", проходящем в настоящее время клинические испытания.

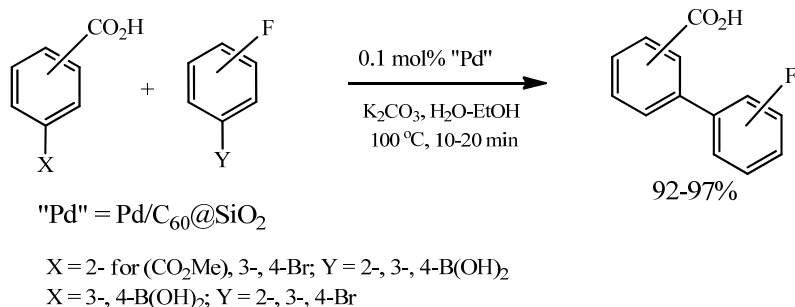
НАНОКЛАСТЕРЫ Pd НА C₆₀@SiO₂ КОМПОЗИТЕ В КАТАЛИТИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ БИФЕНИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ В ВОДНЫХ СРЕДАХ

Н.А. Бумагин¹, Л.Ф. Шаранда², В.М. Огенко², С.В. Волков², М.В. Ливанцов¹,
Н.Е. Голанцов¹, И.С. Веселов¹, Д.С. Белов¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские Горы;
e-mail: bna51@mail.ru

²Институт общей и неорганической химии им. В.И. Вернадского НАН Украины,
03680, Киев, Украина

Катализируемая палладием реакция Сузуки широко используются в синтезе различных практически важных продуктов, в том числе, фторсодержащих биарильных соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности. На основе золь-гель технологии нами разработаны многоразовые палладиевые катализаторы, представляющие собой нанокластеры палладия, нанесенные на мезопористый силикагель с инкапсулированными наночастицами фуллерена C₆₀ – Pd/C₆₀@SiO₂. Синтезированные катализаторы исследованы методами РФЭС, РДС, СЭМ и ПЭМ. ПЭМ микрофотографии показывают, что палладий находится в высокодисперсном состоянии с размером частиц 0.5-1.5 нм. Новые катализаторы проявляют высочайшую каталитическую активность в реакциях Сузуки с участием фторсодержащих арилгалогенидов и арилборных кислот в водных средах. В присутствии 0.1 мол% Pd реакции завершаются в водном этаноле при 100 °С в течение 10-20 мин и приводят к получению соответствующих бифенилкарбонновых кислот с высокими выходами и чистотой. При многократном использовании (до 8-10 раз) активность Pd/C₆₀@SiO₂ практически не меняется.



Разработанным методом с количественным выходом была получена 2',4'-дифтор-4-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота – **дифлунизал** – нестероидное противовоспалительное лекарственное средство с анальгетическим и жаропонижающим действием значительно более эффективное, чем аспирин.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 13-08-90409-Укр_ф_а) и ГФФИ Украины (грант Ф53.3/031).

СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ ТИАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ

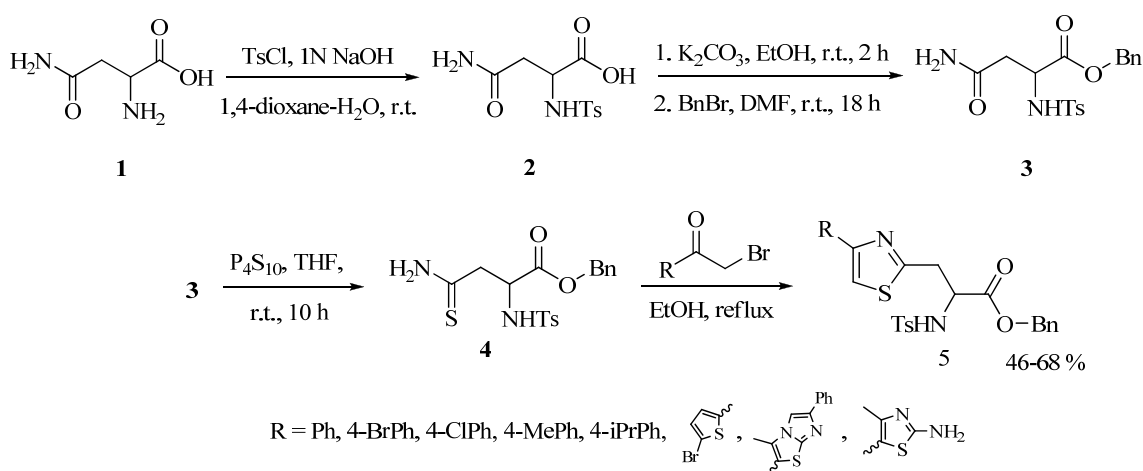
¹А.С. Бунев, ¹Я.И. Рудакова, ²Е.В. Сухонослова, ¹В.Е. Стацюк

¹Тольяттинский государственный университет,
445667 ул. Белорусская, 14, г. Тольятти, Россия,
e-mail: a.s.bunev@gmail.com

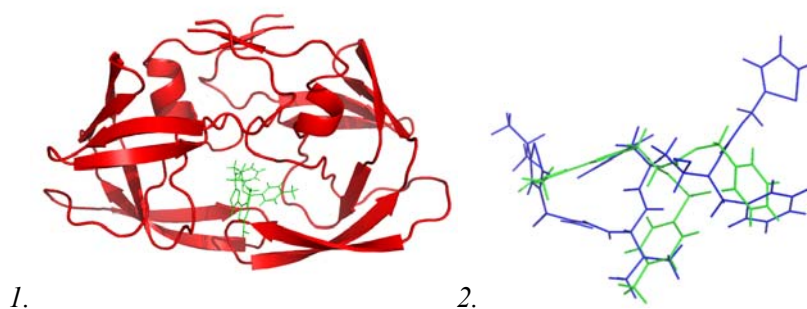
²Самарский государственный университет,
443011 ул. Академика Павлова, 1, г. Самара, Россия

Разработка новых подходов к синтезу функциональных производных тиазола для изыскания новых субстанций с полезной биологической активностью является актуальной задачей.

В представленной работе продемонстрирован синтез ряда ранее неизвестных тиазолсодержащих аминокислот на основе аспарагина **1**.



Как показал литературный поиск, некоторые тиазолсодержащие соединения могут быть перспективными ингибиторами протеазы ВИЧ-1. Нами был осуществлен молекулярный докинг синтезированных тиазолсодержащих аминокислот в активном сайте связывания протеазы ВИЧ-1. Для серия изученных аминокислот **5** энергии связывания находились в диапазоне 33÷44 кДж/моль (для сравнения Ритонавир 57 кДж/моль).



Визуализация результатов молекулярного докинга: 1. пространственное расположение лиганда с максимальной энергией связывания (44,12 кДж/моль, **5** R=4-BrPh) в сайте связывания протеазы ВИЧ-1; 2. расположение лиганда с максимальной энергией связывания (зеленый) относительно Ритонавира (синий) в сайте связывания протеазы ВИЧ-1

Таким образом, синтезированные аминокислоты могут быть перспективными кандидатами для дальнейших исследований *in vitro*.

МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В.В. Важев, М.А. Губенко, Н.В. Важева

Костанайский государственный педагогический институт,
111100, Костанай, Казахстан,
e-mail: vladimir.vazhev@gmail.com

Представлены результаты выполненного нами прогнозирования минимальной ингибирующей концентрации (MIC) химических соединений по отношению к штамму *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv, а также виртуального скрининга новых, еще не синтезированных, соединений. Значения MIC в ультрамоль/л и коды спецификации SMILES соединений заимствованы из приложения к [1]. Всего было отобрано 320 веществ в диапазоне молекулярных масс от 681 до 1086. Значения MIC для выполнения расчетов были прологарифмированы и находились в диапазоне от -3,95 до 1,07 лог.ед. Для кодировки структуры молекул использованы 2D дескрипторы, генерируемые миланской программой Dragon 5.5. Все расчеты выполнены с помощью разработанной нами программы ProgRoc [2]. Был построен ряд моделей, лучшая из которых имела характеристики: размер тренировочной выборки 250, контрольной - 70 соединений; коэффициент корреляции между экспериментальными и расчетными значениями $R = 0,945$ для тренировочной выборки и $R = 0,941$ для контрольной; стандартное отклонение соответственно $s = 0,33$ и $s = 0,32$. При проведении прогнозирования в режиме варианта «скользящего контроля», когда каждое из соединений поочередно исключается из тренировочной выборки и служит контролем, получены высокие значения $R = 0,853$ и $s = 0,50$, что дает основание для проведения виртуального скрининга в данной системе. В качестве соединения-лидера взят (9Z,19Z,21Z)-13-Acetoxy-15,17-dihydroxy-11-methoxy-3,7,12,14,16,18,22-heptamethyl-6,23,27,29-tetraoxo-26-(4-oxo-1-piperidinyl)-8,30-dioxo-24-azatetracyclo [23.3.1.1^{4,7}.0^{5,28}] triaconta-1(28),2,4,9,19,21,25-heptaen-2-olate, имеющий $\lg(\text{MIC}) = -2,6$. В таблице приведены $\lg(\text{MIC})$ для соединения-лидера (первая строка), расчетные значения для новых соединений. Для краткости использованы международные химические идентификаторы InChIKey.

№	Соединение, Std. InChIKey	$\lg(\text{MIC})$
1	QSEPFYIOCWRNBR-VBJOGFAASA-M	-2,60
2	KVFPYTJUVQNEDD-YWWBOIQNSA-M	-3,69
3	JMZFOHQZVPAOOQ-ACROEJTMSA-M	-3,49
4	PCCOZBOJEACWKJ-KYCVJCDFA-M	-3,47
5	TZBULWIDABIFQQ-PGBDKQDASA-M	-3,41

Литература

- [1]. Prathipati P., Ma N.L., Keller T.H. // *J. Chem. Inf. Model.* – 2008. V.48. - pp 2362–2370.
[2]. Важев В.В. // *Журн. структур. химии.* - 2005. - Т. 46. - С. 251 - 256.

6-БЕНЗИЛОКСИМЕТИЛ-УРАЦИЛЫ, КАК НЕНУКЛЕОЗИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ВИЧ

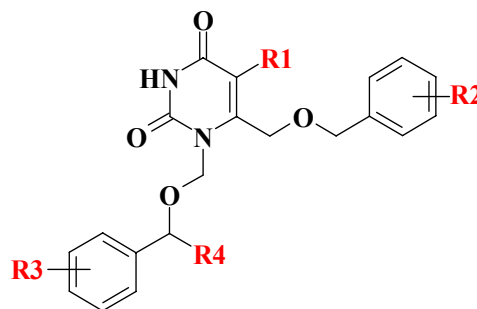
¹ В.Т. Валуев-Эллистон, ² А.Н. Гейсман, ² М.С. Новиков, ¹ С.Н. Кочетков

¹Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта,
г. Москва, Россия,
e-mail: info@eimb.ru

²Волгоградский государственный медицинский университет,
г. Волгоград, Россия,
e-mail: post@volgmed.ru

Сегодня широкий выбор препаратов для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов позволяет подобрать наиболее эффективную высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), одним из ключевых компонентов которой являются ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ ВИЧ). FDA одобрено 5 соединений, являющимися ННИОТ, которые условно делят на 2 поколения по скорости выработки к ним резистентности ВИЧ. В связи с высокой изменчивостью вирус способен вырабатывать устойчивость даже к ННИОТ ВИЧ второго поколения [1]. В связи с этим поиск новых ННИОТ ВИЧ по-прежнему актуален. Одним из наиболее перспективных классов соединений являются диарилпиримидины (DAPY) [2]. К этому классу соединений относятся оба ННИОТ ВИЧ второго поколения - этравирин и рилпивирин. В нашей работе этот класс ННИОТ ВИЧ получил дальнейшее развитие.

Синтез соединений проводился нами на базе ВолгГМУ. Ингибирующая активность соединений проверялась на рекомбинантной ОТ ВИЧ дикого типа, выделенной в виде гетеродимера, состоящего из двух субъединиц с массами 51 и 66 кДа. Активность соединений определялась с помощью включения радиоактивно меченых нуклеотидов в активированную ДНК с последующим вычислением константы ингибирования (K_i) методом Диксона.



№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	K _i (μM)
1	H	H	H	H	1.4
2	Cl	H	H	H	8
3	Br	H	H	H	15
4	I	H	H	H	8.43
5	H	H	H	Me	>100
6	H	H	3,5-Me	H	1.67
7	H	H	3,5-Cl	H	0.62
8	H	H	4-CN	H	50
9	H	4-Me	H	H	2.13
10	Br	4-Me	H	H	12.9
11	H	4-Cl	H	H	1.66
12	Br	4-Cl	H	H	16.9
13	H	4-Cl	H	Me	>100

Литература

- [1]. Xu HT et al. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2013, in press.
[2]. Chen X et al. *Curr Med Chem.*, 2011, 18(3), 359-76.

ПОЛУЧЕНИЕ БИОАКТИВНЫХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ФОРМ ХИТОЗАНА В ЭЛЕКТРОННО-ПУЧКОВОЙ ПЛАЗМЕ

Т.М. Васильева¹, К.В. Балакин^{1,2}, Аунг Тун Вин¹

¹Московский физико-технический институт (государственный университет),
Долгопрудный, Московская область, Россия.

e-mail: balakin.kv@mipt.ru

²Учреждение Российской академии наук
Институт физиологически активных веществ РАН,
Черноголовка, Московская область, Россия

Низкомолекулярные водорастворимые формы хитозана (НВФХ) с молекулярным весом менее 10 кДа являются перспективными соединениями для фармакологии и медицины, вследствие их высокой биосовместимости с тканями организма, способности к биodeградации, низкой токсичности и др. В промышленных масштабах НВФХ получают методами химического гидролиза, который сопровождается образованием значительных количеств токсичных побочных продуктов. Кроме того, получающиеся при этом низкомолекулярные продукты обладают высокой степенью полидисперсности. Таким образом, разработка альтернативных экологически чистых методов управляемой деструкции хитозана, основанных на нетрадиционных воздействиях на вещество, остается крайне актуальной задачей.

Целью настоящей работы было прямое экспериментальное доказательство возможности получения НВФХ плазмохимическими методами. Обработка хитозана, полученного из панциря крабов, проводилась в электронно-пучковом плазмохимическом реакторе, в качестве плазмообразующего газа использовали кислород или пары воды при давлении 5 Торр.

Молекулярные массы продуктов деструкции хитозана лежали в пределах от 18 кДа до мономерных фрагментов. Большая часть продуктов имела молекулярную массу ~ 1 кДа, в то время как молекулярный вес исходного хитозана был ~ 200 кДа. Продукты плазмохимической деструкции хитозана обладали антимикробным эффектом (как в случае покоящихся, так и в случае размножающихся микроорганизмов) в отношении штаммов *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans*.

Полученные результаты представляют интерес в плане возможности применения продуктов плазменной деструкции в качестве бактерицидного компонента в составе различных гелей, мазей, присыпок, создания биоактивных пленок, обладающих сочетанным биологическим действием. Перспективным является плазмохимический синтез функционализированных производных хитозана, которые могут в дальнейшем служить основой для эффективных лекарственных препаратов. В рамках развития исследования планируется использовать полученные НВФХ в качестве носителей в системах доставки противоопухолевых лекарственных препаратов, а также в виде биоразлагаемых материалов, содержащих иммобилизованные лекарственные соединения.

Работа поддержана грантами РФФИ 12-04-01189-а и 12-08-31246 мол_а и темой Г312.

АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ (–)-ЦИТИЗИНА В ОТНОШЕНИИ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА HIF1 α

Ю.В. Вахитова¹, М.Х. Салимгареева¹, Л.Ф. Зайнуллина¹, А.В. Ковальская²,
И.П. Цыпышева², М.С. Юнусов²

¹ФГБУН Институт биохимии и генетики
Уфимского научного центра Российской академии наук,
пр. Октября, 71, 450054, Уфа, Россия,
e-mail: juvv73@gmail.com;

²ФГБУН Институт органической химии
Уфимского научного центра Российской академии наук,
пр. Октября, 71, 450054, Уфа, Россия

Производные хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина характеризуются широким спектром проявляемых фармакологических свойств. Ноотропная активность соединений этого ряда, как полагают, обусловлена их взаимодействием с $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 2$ и $\alpha 7$ никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами [1].

В данной работе проведен *in vitro* скрининг сфокусированной библиотеки производных (–)-цитизина в отношении мишени – транскрипционного фактора HIF1 α с использованием люциферазных репортерных конструкций. Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF1 α), опосредует адаптивный ответ клеток на гипоксию посредством контроля экспрессии генов, вовлеченных в процессы ангиогенеза, пролиферации, эритропоэза, метаболизма глюкозы, поддержания рН и миграции. В настоящее время HIF1 α рассматривается в качестве важной мишени для разработки нейропротекторов и противоопухолевых агентов [2]. Сфокусированная библиотека представлена производными (–)-цитизина, замещенными по 3-, 5- и 12-положению молекулы - вторичными и третичными аминами, амидами, тио- и карбоксамидами указанной топологии, а также некоторыми бимолекулярными производными. Показано, что наиболее активными в отношении HIF1 α оказались «цитизинзамещенные» мочевины и тиомочевины.

При оценке эффекта исследуемых соединений на ДНК-связывающую активность HIF1 α в условиях моделирования гипоксии *in vitro* установлены схожие закономерности. Показано также, что отдельные соединения обладают способностью ингибировать пролин-гидроксилазу – фермент, участвующий в протеосомной деградации HIF1 α . Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что одним из возможных механизмов нейропротекторного действия производных (–)-цитизина является их способность оказывать влияние на компоненты HIF1 α -зависимого сигналинга.

Литература

- [1]. Tasso B. et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 4345.
[2]. Ke Q., Costa M. *Mol. Pharmacol.*, 2006, 70(5), 1469-1480.

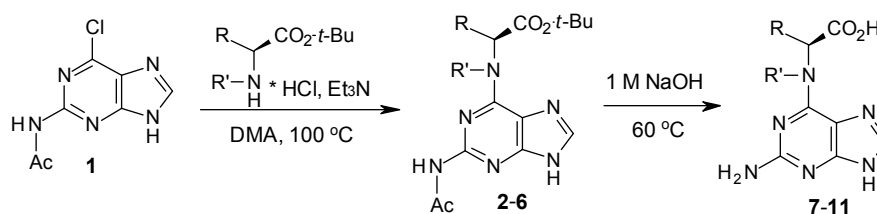
SYNTHESIS AND PROPERTIES OF N-(2-AMINOPURIN-6-YL)-AMINO ACIDS

A.Yu. Vigorov, A.A. Menshikova, D.A. Gruzdev, G.L. Levit,
V.N. Charushin, V.P. Krasnov

*Postovsky Institute of Organic Synthesis of RAS (Ural Branch),
22/20, S. Kovalevskoy/Akademicheskaya St., Ekaterinburg, 620990 Russia;
e-mail: ca@ios.uran.ru*

At present a large attention is given to the synthesis and study of nucleoside analogues, among which the compounds exhibiting antiviral and antitumor activity were found. Thus, nelarabin (2-amino-9-D- β -arabinofuranosyl-6-methoxy-9H-purine) is applied for treatment of acute lymphoblastic leukemia, the most common leukemia in children and adolescence.

The purpose of this study was the synthesis of key intermediates for preparation of the nelarabin analogs, i.e. C(6)-derivatives of 2-amino-9H-purine comprising amino acid fragments attached to the C(6) atom of purine residue *via* the nitrogen atom.



It has been found that the interaction of 2-acetamido-6-chloro-9H-purine (**1**) with *tert*-butyl esters of (*S*)-amino acids while heating in *N,N*-dimethylacetamide at 100 °C for 12 h affords the corresponding *tert*-butyl esters of *N*-(2-acetamido-9H-purin-6-yl)amino acids **2-6**. Subsequent alkaline hydrolysis with 1 M NaOH at 80 °C led to the simultaneous removal of *C*- and *N*-protecting groups, as a result we obtained *N*-(2-amino-9H-purin-6-yl)amino acids **7-11** being of interest as the precursors in the synthesis of biologically active nucleosides, the analogs of antitumor agent nelarabine.

This work was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research (grants 12-03-31614, 12-03-33029), the Ural Branch of RAS (project 12-P-3-1030) and the State Program for Supporting of Leading Scientific Schools of the Russian Federation (grant NSh-5505.2012.3).

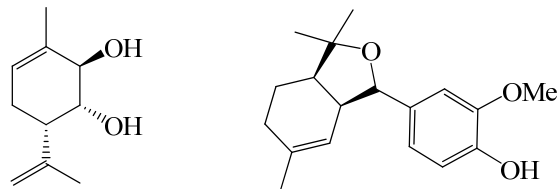
СОЗДАНИЕ НОВЫХ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИХ АГЕНТОВ НА ОСНОВЕ МОНОТЕРПЕНОИДОВ

К.П. Волчо, О.В. Ардашов, И.В. Ильина, А.В. Павлова, Т.Г. Толстикова, Н.Ф. Салахутдинов

Новосибирский институт органической химии СО РАН,
пр. Лаврентьева 9, г. Новосибирск, Российская федерация,
e-mail: volcho@nioch.nsc.ru

Болезнь Паркинсона (БП) – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, которое встречается у 1% лиц старше 60 лет. В основе БП лежит дегенерация дофаминовых нейронов. Это приводит к дисбалансу тормозных (дофаминовых) и возбуждающих (ацетилхолиновых) нейромедиаторов, что клинически проявляется моторными и психическими расстройствами. Основным препаратом для лечения БП является леводопа, устраняющая большинство симптомов болезни и позволяющая поддерживать приемлемое качество жизни в течение длительного времени. Недостатками препаратов леводопы являются наличие большого количества побочных эффектов, таких как тошнота и потеря аппетита, непроизвольные движения, дискенизия, галлюцинации, колебания реакции на препарат, привыкание и т.д. В этой связи актуален поиск новых эффективных и не обладающих значительными побочными эффектами препаратов для длительного лечения БП.

В результате проведенных систематических исследований нами обнаружен ряд кислородсодержащих производных монотерпенов, обладающих высокой противопаркинсонической активностью на ряде животных моделей, в сочетании с низкой острой токсичностью. Наиболее активное из найденных соединений не уступает по эффективности леводопе, но не обладает её побочными эффектами и является высокоперспективным для дальнейшей разработки. Показано решающее влияние абсолютной конфигурации агента на его физиологическую активность, изучена роль функциональных групп и некоторых химических модификаций [1, 2].



Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 11-03-00010-а).

Литература

- [1]. Ardashov O. V., Pavlova A. V., Il'ina I. V., Morozova E. A., Korchagina D. V., Karpova E. V., Volcho K. P., Tolstikova T. G., Salakhutdinov N. F. *J. Med. Chem.*, 2011, 54, 3866–3874.
- [2]. Ardashov O.V., Pavlova A.V., Korchagina D.V., Volcho K.P., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2013, 21, 1082–1087.

АРИЛЦИКЛОПРОПАНЫ В СИНТЕЗЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Р.А. Газзаева¹, А.Н. Федотов², С.С. Мочалов²

¹*Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л.Хетагурова,
362040, Владикавказ;*

e-mail: gazzaevar@mail.ru

²*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские Горы;*

e-mail ssmoch@org.chem.msu.ru

Арилциклопропаны и их функциональные производные играют важную роль в органическом синтезе. Несложными синтезами на базе этих соединений получены гетероциклы, проявляющие биологическую активность. Нами найдено, что в условиях кислотного катализа и нитрозирования нитритом натрия в среде трифторуксусной кислоты с хорошими выходами образуются изоксазолы, изоксазолины, бензоксазины, фуроксаны и ряд других соединений интересных с точки зрения их практического применения [1, 2]. Например, известно, что производные указанных соединений широко применяются в качестве лекарственных препаратов различного назначения: например в качестве антибиотиков, антидепрессантов, для лечения ревматизма, сердечно-сосудистых заболеваний и т.д.

Анализ научной литературы свидетельствует о том, что к настоящему времени имеются синтетические подходы ко всем типам приведенных выше гетероциклов. Однако, несмотря на многообразие путей синтеза последних, практически все они имеют значительные ограничения в плане получения замещенных целевых соединений. Поэтому актуальной остается задача разработки новых стратегических схем и эффективных общих методов получения различным образом замещенных изоксазолов, изоксазолинов, бензоксазинов и фуроксанов. Относительная доступность арилциклопропанов открывает широкие перспективы их практического применения.

Литература

[1]. Мочалов С.С., Газзаева Р.А. ХГС, 2003. №8. С. 1123-1138

[2]. Газзаева Р.А., Трофимова Е.В., Каджаева А.З., Федотов А.Н., Мочалов С.С. ХГС, 2012. №8. С. 1309-1317.

FACING LEAD OPTIMIZATION CHALLENGES: NEW COMPUTER ASSISTANCE FOR AFFINITY, DOABILITY, AND NOVELTY

Dr. Marcus Gastreich

BioSolveIT GmbH

An der Ziegelei 79

53757 St. Augustin, Germany

e-mail: marcus.gastreich@biosolveit.de

Today's machinery to find hits is often fast and effective. But what follows typically is a time-intensive and often frustration-rich phase during which a hit evolves into a good and optimized lead compound. This stage represents a multi-parameter optimization under complex boundary conditions – often even unpredictable conditions.

The key challenge for structure-based computer assistance is to compute a good estimate of binding affinities for proposals to answer questions such as “Out of these 5 compound sketches, which one should I synthesize first?”, or: “Should I substitute at ortho-, meta-, or para?” One guiding principle typically is the energetic difference between an unbound molecule and the bound state – the binding affinity. We nowadays know that desolvation effects are at least equally important for binding as are H-bonds, salt bridges and the like. However, a consistent, balanced description of these effects was still lacking. With a new software module, called Hyde,[1a,b] an atomic log*P*-based theory is available as software which has demonstrated its power in early studies. These will be presented and critically assessed.

Next to energetic considerations, the “doability” is certainly another important aspect. From the past we have learnt that computer algorithms must be made in such a way that un-synthesizable result compounds are avoided. Studies have shown that there is hardly any correlation between chemists from differing organizations when it comes to estimating synthetic tractability; therefore we think that algorithms must be developed which work so fast and visual that the chemist driving the computer tool can rapidly assess or weed those compounds out which do not seem accessible to him/her. One such method, ReCore, was initially developed by a consortium of Hoffmann-LaRoche in Switzerland, and Hamburg University.[2] The extension of ReCore into a full fragment-based ligand design (FBLD) engine for lead optimization [3] was conducted by ourselves and shall be covered in this contribution.

References:

- [1] a) Nadine Schneider, Sally A. Hindle, Gudrun Lange, Robert Klein, Jürgen Albrecht, Hans Briem, Kristin Beyer, Holger Claußen, Marcus Gastreich, Christian Lemmen, Matthias Rarey: Substantial improvements in large-scale redocking and screening using the novel HYDE scoring function. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* 26(6): 701-723 (2012); b) www.biosolveit.de/hyde
- [2] Patrick Maaß, Tanja Schulz-Gasch, Martin Stahl, Matthias Rarey: Recore: A fast and Versatile Method for Scaffold Hopping Based on Small Molecule Crystal Structure Conformations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 47(2):390-399 (2007).
- [3] www.biosolveit.de/recore; BioSolveIT, St. Augustin, Germany 2013

СИНТЕЗ И АНТИАГРЕГАНТНЫЕ СВОЙСТВА N,N'-ЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРАЗИНОВ. ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРА–АКТИВНОСТЬ

А.В. Галенко¹, Л.Р. Тарковская², Л.В. Васина³, М.Е. Боровитов¹, О.С. Веселкина¹

¹ЗАО «ВЕРТЕКС»,

199106, В.О., 24 линия, д. 27 лит. А, Санкт-Петербург, Россия,

e-mail: agalenko@vertex.spb.ru;

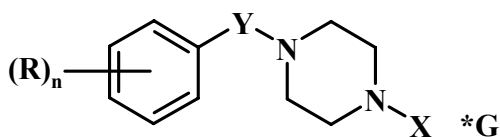
²ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России,

191024, 2-я Советская ул., д. 16, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова» МЗ РФ,
197341, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия

Заболевания системы гемостаза играют важную роль в развитии патологий сердечнососудистой системы. Разработка новых антиагрегантов, сочетающий биологическую активность и высокую безопасность и сегодня остается важной задачей.

Целью исследования был синтез N,N'-замещенных пиперазинов, различающихся химической структурой, изучение их антиагрегантных свойств и безопасности, установление взаимосвязи структура-активность, выбор соединения для создания нового лекарственного средства.



R = CH₃O, C₂H₅O; n = 0 – 4;

Y = CH₂, CO, SO₂;

X = C(=NH)NH₂,

[C(=NH)NH]₂H,

CH₂CH(OH)CH₂SO₃;

G = CH₃CO₂H, C₄O₄H₄, HCl,

Na

Методами классического органического синтеза получены соединения общей формулы (I), структура и чистота которых подтверждены данными спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии, ВЭЖХ.

Антиагрегантная активность соединений, препаратов сравнения аспирина и озагрела изучена in vitro на тромбоцитарной плазме донорской крови человека в присутствии индукторов агрегации тромбоцитов: АДФ, коллагена, ристоцетина и арахидоновой кислоты. Безопасность веществ оценена по их влиянию на функциональную активность форменных элементов крови.

Экспериментально показано, что антиагрегантные свойства N,N'-замещенных пиперазинов определяются природой и количеством заместителей в бензольном кольце и возрастают по мере увеличения гидрофобности бензольного фрагмента, структурой группы (Y) и увеличиваются с увеличением ее гидрофильности и полярности, и менее значимо зависят от химической природы заместителя (X). Безопасность соединений снижается по мере увеличения гидрофобности молекулы и основности заместителя (X). В качестве кандидата на создание нового ЛС определено соединение, сочетающее высокую антиагрегантную активность с безопасностью и по совокупности свойств, превышающее активность и безопасность препаратов сравнения.

СОЗДАНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ. ОТ КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ ДО КЛЕТОЧНОГО СКРИНИНГА

А.В. Гарабаджиу, Т.Э. Маметнабиев, Дж. Мелино

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет,)*

*190013, Московский проспект, дом 26, Санкт-Петербург, Россия,
e-mail: gar-54@mail.ru*

Белки семейства p53 (p53/p63/p73) являются основными онко-супрессорами, предотвращающими неконтролируемое накопление генетических повреждений, и как следствие - рост опухолевых клеток. Несмотря на то, что изучение p53 и его гомологов продолжается уже более 25 лет, до сих пор на фармацевтическом рынке отсутствуют препараты, способные эффективно регулировать биологическую активность белков семейства p53. В настоящее время наиболее изученным способом регулирования экспрессии p53 является модулирование активности E3 убиквитин лигазы MDM2. Избыточная экспрессия семейства лигаз MDM наблюдается в различных типах опухолевых клеток. Ингибирование этих белков приводит к интенсивному развитию процесса запрограммированной клеточной гибели, что может быть использовано в терапии определенных видов рака.

В докладе описывается процедура разработки низкомолекулярных ингибиторов белок-белкового взаимодействия, являющегося компонентой убиквитин-зависимого пути деградации p53.

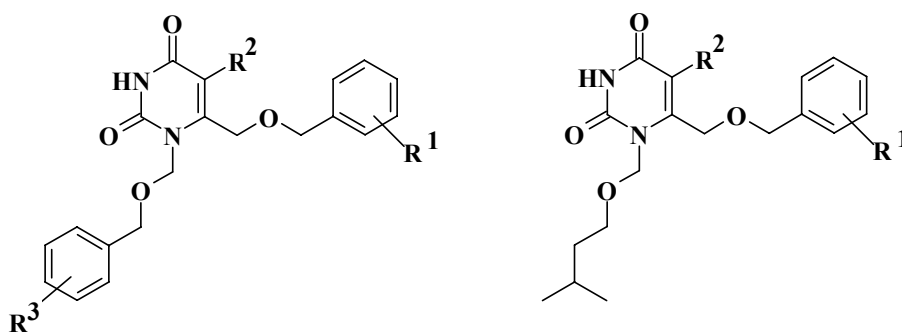
Работа выполнена при поддержке Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований № 11.G34.31.0069.

СИНТЕЗ 6-[(БЕНЗИЛОКСИ)МЕТИЛ]ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА — НОВОГО КЛАССА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИРЕТРОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

А.Н. Гейсман

Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии
400131, площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия,
e-mail: geisman-1@mail.ru

Путём направленного синтеза был получен ряд 6-[(бензилокси)метил]производных урацила, содержащих у атома азота в положении 1 алкокси- и бензилоксиметильные заместители.



где $R^1 = \text{H, Cl, CH}_3$; $R^2 = \text{H, Cl, Br, I}$; $R^3 = \text{H, 4-CN, 3,5-diCl, 3,5-diCH}_3$

Схема получения целевых продуктов включала получение 6-[(бензилокси)метил]-2-тиоурацилов путём конденсации соответствующих 4-замещённых ацетоуксусных эфиров с тиомочевинной, их десульфуривание водным раствором монохлоруксусной кислоты [1], галогенирование в положение 5 [2] и конденсацию полученных 6-[(бензилокси)-метил]урацилов и их 5-галогензамещённых производных с хлорметилowymi эфирами в условиях силильной модификации реакции Гилберта-Джонсона [3]. Охарактеризованы физико-химические и спектральные свойства новых соединений. Вещества данного ряда рассматриваются как кандидаты в высокоактивные анти-ВИЧ агенты.

Литература

- [1]. El-Brollosy N. R., Pedersen E. B., Nielsen C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, 2003, Vol. 336, P. 236 - 241.
- [2]. Ruda G. F., Nguyen C., Ziemkowski P., et al. *ChemMedChem.*, 2011, Vol. 6, P. 309 - 320.
- [3]. Wang X., Zhang J., Huang Y., et al. *J. Med. Chem.*, 2012, Vol. 55, P. 2242 - 2250.

РАЗРАБОТКА ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИОННОГО КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ ^{99}Mo ИЗ РАСТВОРОВ ОБЛУЧЕННЫХ УРАНОВЫХ БЛОКОВ

Н.Д. Голецкий¹, Б.Я. Зильберман¹, А.С. Кудинов¹, И.В. Блажева¹, А.А. Мурзин¹,
М.С. Агафонова-Мороз¹, М.В. Логунов², Ю.А. Ворошилов², Н.Г. Яковлев²,
К.В. Бугров², О.Н. Макаров²

¹ ФГУП «НПО «Радиовый институт им. В. Г. Хлопина»,
194021 Санкт-Петербург, 2-ой Мушинский пр., 28.
e-mail: goletsky@khlopin.ru

² ФГУППО «Маяк»,
456780 г. Озерск Челябинской обл., Пр. Ленина, 31.

Получены данные по экстракции урана, молибдена, а также Sr, Y, Eu и I из растворов HNO_3 , в том числе в присутствии $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$, в органический раствор Д2ЭГФК в парафиновом разбавителе, содержащий ТБФ. Определены условия для совместного извлечения U, Mo в органическую фазу, а также селективной реэкстракции Mo в сильноокислый раствор H_2O_2 . Для совместной реэкстракции U, Zr и Fe, а также одновременной регенерации экстрагента показана эффективность смеси ДТПА с $(\text{NH}_2\text{CH}_3)_2\text{CO}_3$ (МАК).

Разработана и испытана на стенде из 20 центробежных экстракторов аппаратно-технологическая схема экстракционного концентрирования ^{99}Mo как генератора ^{99}Tc из модельного раствора облученного уран-алюминиевого блока, растворяемого в присутствии ионов ртути, включающая в себя обработку исходного раствора для восстановления Fe^{3+} до неэкстрагируемого Fe^{2+} , экстракцию Mo и U с сильноокислотной промывкой экстракта, селективную реэкстракцию Mo с отмывкой от U, реэкстракцию U и регенерацию экстрагента.

Разработан и испытан вариант процесса с рефлаксом реэкстракта Mo через ступень ввода исходного раствора в каскад с одновременным введением аскорбиновой кислоты (АК) при длительности переработки партии раствора 10 ч. Достигнуто концентрирование Mo более, чем в 100 раз с выходом $\sim 95\%$ при очистке от U и $\text{Al} > 10^7$, от Fe, I и $\text{Hg} > 10^4$.

Для оптимизации рефракса Mo на спектрофотометрической установке исследована кинетика взаимодействия пероксидного комплекса Mo с АК как восстановителя Fe в среде 3-5 моль/л HNO_3 . При температуре 20°C реакция разложения H_2O_2 не идет до конца, тогда как при 40°C она завершается за 5 мин. при избытке АК $> 10\%$, причем в присутствии 50 мг/л Fe время реакции сокращается до 5-10 сек.

Разработанный способ позволяет получать концентрат ^{99}Mo из раствора облученного уранового блока в противоточном режиме с высокой производительностью (более 1000 Ки/сут при использовании экстракторов ЭЦР-33) с высокими показателями качества продукта.

Производственные испытания экстракционного процесса на растворе реальной облученной из уран-алюминиевой мишени без рефракса Mo в каскаде центробежных экстракторов подтвердили эффективность предложенного способа. Длительность процесса составила 15 ч. Достигнут выход Mo в реэкстракт $> 90\%$ при концентрировании в 10 раз и очистке от примесей $> 10^4$.

МОНОМЕРИЗАЦИЯ КРАУН-СОДЕРЖАЩИХ ФТАЛОЦИАНИНОВ В МИКРОГЕТЕРОГЕННЫХ СРЕДАХ

Н.Ф. Гольдшлегер¹, А.В. Черняк¹, В.Е. Баулин^{2,3},
И.П. Калашникова^{2,3}, А.Ю. Цивадзе²

¹ *Институт проблем химической физики РАН,
142432, Черноголовка, проспект академика Семенова, 1*

² *Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН,
119991, Москва, Ленинский проспект, 31*

³ *Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Черноголовка, Северный проезд, 1,
e-mail:mager1988@gmail.com*

Использование фталоцианинов (Pcs) в качестве сенсibilизаторов для фотодинамической терапии онкологических заболеваний ограничивает их агрегация в водных растворах. С целью выявления условий существования Pcs в мономерном состоянии исследовано состояние окта- и тетра(бензо-15-краун-5)-содержащих Pcs, Mcr_8Pc ($\text{M} = 2\text{H}^+, \text{Co}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$), и CoSc_4Pc , в водных растворах поверхностно-активных веществ (ПАВ): катионного (цетилтриметиламмоний бромид), анионных {натрия додецилсульфат, додецилбензолсульфонат или дезоксихолат, SDS, SDBS и SDC соответственно} и неионогенного Тритона X-100, а также полиэлектролитов. Показано, что заряд и диаметр катиона, наличие гидрофобной группы у ПАВ влияют на состояние (агрегат, димер, мономер) краун-содержащих Pcs в водной среде. Установлено, что наличие восьми краун-групп на периферии макроцикла облегчает растворение Pcs в водной среде, при этом мономеризация краун-содержащих Pcs достигается только в мицеллярных растворах анионных ПАВ. В микрогетерогенной среде при концентрации $\text{SDS} \geq \text{ККМ}$ (критическая концентрация мицелло-образования) Mgcr_8Pc находится в мономерной форме, а при концентрации $\text{SDS} < \text{ККМ}$ - в виде димера или агрегатов. Аналогичный результат получен для системы Mgcr_8Pc -SDBS. Для формирования мономера в системе Mgcr_8Pc -SDC необходимо присутствие NaCl , что свидетельствует о влиянии размера и формы мицеллы на солюбилизацию Pс и его состояние в растворе. Солюбилизация краун-содержащих фталоцианинов протекает при синергизме образования комплекса *гость-хозяин* (катиона Na^+ с краун-эфирным фрагментом), посредством электростатических и гидрофобных взаимодействий полярной головки с комплексно-связанным ионом Na^+ и алкильного “хвоста” ПАВ с макроциклом фталоцианина соответственно.

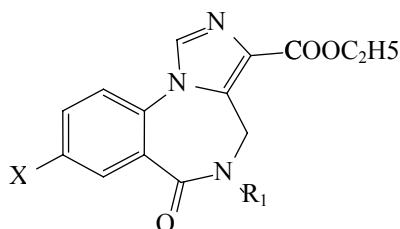
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 12-03-00931_а) и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН Фундаментальные науки - медицине.

[¹⁸F]ФЛЮМАЗЕНИЛ, РАДИОЛИГАНД ДЛЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: ПОЛУЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПЭТ ИССЛЕДОВАНИЙ

Н.А. Гомзина, М. Насирзадех

ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН (ИМЧ РАН),
г. С.-Петербург, ул. акад. Павлова, 9,
e-mail: gomzina@ihb.spb.ru

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – метод визуализации, позволяющий исследовать биохимические и фармакологические изменения в живом организме на молекулярном уровне. Использование в ПЭТ флюмазенила, меченного изотопом углерод-11 ($T_{1/2}=20,4$ мин) или фтор-18 ($T_{1/2}=109,8$ мин) позволяет получить ценную информацию о концентрации центральных бензодиазепиновых рецепторов (БЗР). Эти рецепторы играют ключевую роль во многих заболеваниях, таких как, эпилепсия, тревожные состояния, деменции, алкоголизм и др. [¹¹C]Флюмазенил является «золотым» стандартом для оценки статуса БЗР, но малый период полураспада С-11 не позволяет доставлять препарат в другие ПЭТ центры.



X=F, R₁=CH₃ – флюмазенил
X=F, R₁=[¹¹C]CH₃ – [¹¹C]флюмазенил
X=NO₂, R₁=CH₃ – Ro 15-2344
X=[¹⁸F]F, R₁=CH₃ – [¹⁸F]флюмазенил

В ИМЧ РАН был предложен синтез [¹⁸F]флюмазенила ([¹⁸F]ФМЗ) путем нуклеофильного замещения [¹⁸F]фторидом нитрогруппы в молекуле соединения Ro 15-2344 в условиях межфазового катализа [1]. Совместные исследования ИМЧ РАН и Каролинского института (Стокгольм, Швеция) впервые продемонстрировали селективное связывание [¹⁸F]ФМЗ с БЗР в мозге обезьяны и человека [1,2]. Однако широкое использование препарата в клинической практике тормозится невысоким радиохимическим выходом продукта и трудоемким, плохо поддающимся автоматизации, процессом очистки от предшественника (Ro-15-2344) и следов органических растворителей. Предложенный трехступенчатый метод очистки [¹⁸F]ФМЗ является комбинацией твердофазной экстракции и полупрепаративной высокоэффективной жидкостной радио-хроматографии. Величина радиоактивности полученного препарата обеспечивает несколько клинических доз, его высокая удельная активность (≈ 5000 Ки/ммоль), высокая радиохимическая (99,9%) и химическая чистота соответствуют фармакопейным требованиям для использования в рецепторных исследованиях методом ПЭТ.

References

- [1]. Ryzhikov N.N. et al. Nucl. Med. and Biol., 2005, Vol. 32, pp. 109-116.
[2]. Odano I. et al. NeuroImage, 2009, Vol. 45, pp. 891-902

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ОЛОВООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С S-ЛИГАНДАМИ

Ю.А. Грачева¹, Е.М. Мухатова², Д.Б. Шпаковский¹,
Е.Ф. Шевцова³, Е.Р. Милаева^{1,3}

¹МГУ имени М.В. Ломоносова,

119991, Москва, Ленинские горы, 1-3, Россия,

e-mail: jullina74@mail.ru

²Астраханский государственный технический университет,

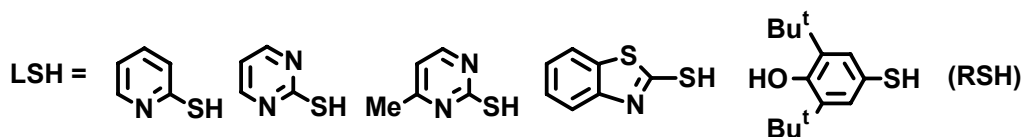
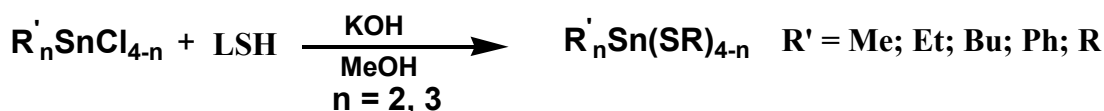
414056, ул. Татищева, д. 16, Астрахань, Россия

³Институт физиологически активных веществ РАН,

142432, Северный пр. 1, Черноголовка, Россия

Оловоорганические соединения (ООС) обладают широким спектром биологического действия. Активность таких соединений обусловлена рядом факторов: связыванием атома Sn с SH-группами белков, повреждением биомембран, индуцированием окислительного стресса организма и др. В последнее время активно изучается противоопухолевая активность ООС [1].

В работе синтезированы и охарактеризованы новые оловоорганические соединения, содержащие различные S- донорные лиганды и антиоксидантные фрагменты 2,6-ди-*tert*-бутилфенола.



Исследована токсичность соединений с фрагментами 2,6-ди-*tert*-бутилфенола на культуре гранулярных нейронов мозжечка крыс с помощью МТТ- теста. Наименее токсичным оказалось соединение содержащее 4 фенольные группы. Антимитотическая активность соединений изучена на примере связывания полученных соединений с SH-группами тубулина. Показано, что наиболее эффективное связывание с SH-группами белка наблюдается в присутствии соединения $\text{R}_2\text{Sn}(\text{SR})_2$ с четырьмя фенольными группами ($\text{EC}_{50} = 2.9 \pm 0.2 \mu\text{M}$), что может быть обусловлено структурной комплементарностью данного соединения и одного из активных сайтов тубулина. Активность комплексов олова сопоставима с известным ингибитором полимеризации тубулина - колхицином. Установлена также высокая противоопухолевая активность соединений на линиях раковых клеток MCF-7 и HeLa.

Таким образом, ООС с антиоксидантными фрагментами открывают возможность для поиска новых цитотоксических агентов в химиотерапии рака.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№ 11-03-01165, 12-03-00776, 13-03-00513, 12-03-31624).

Литература

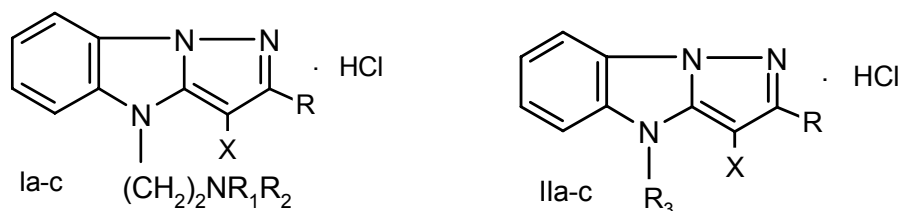
[1] Shpakovsky D.B., et. al., Dalton Trans., 2012, v. 41, p. 14568-14582.

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[1,5-А]БЕНЗИМИДАЗОЛА

И.Б. Грецкая, А.В. Чернов, В.В. Кузьменко, Т.А. Кузьменко, А.А. Спасов

ГБОУ ВПО ВолгГМУ,
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, Россия, 400131;
НИИ ФОХ ЮФУ,
пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, Россия, 344090,
e-mail: anis@ipoc.rsu.ru

Изучено антиаритмическое действие неописанных ранее производных пиразоло-[1,5-а]бензимидазола общей формулы I и II по их влиянию на возбудимость изолированных спонтанно сокращающихся предсердий крыс по методу Я.И.Зайдлера (1967).



I, II R= Me, Et; NR₁R₂-пиперидино (a), NEt₂ (b) морфолино(c)
Ia-c X=COMe, COEt, H, COOMe. IIa-c X=CH₂NR₁R₂, CO(CH₂)_nNR₁R₂ (n=1,2), COO(CH₂)₂NR₁R₂;
R₃=Me, Et

Антиаритмический эффект соединений оценивали по минимальной эффективной концентрации (МЭК), препятствующей усвоению навязанного ритма изолированными предсердиями крыс. Острую токсичность (ЛД₅₀) определяли на белых мышах при внутривенном введении и на белых крысах - при внутривенном. Для оценки противоаритмического действия веществ вычисляли антиаритмический индекс по соотношению ЛД₅₀/МЭК. В качестве препаратов сравнения были выбраны хинидин и этмозин.

Установлено, что соединения Ia-c с незамещённым положением 3 (X=H) и α-аминокетоны IIa-c (X = COCH₂NR¹R²) активностью не обладают. β-Аминокетоны IIa,b (X = COCH₂CH₂NR¹R²) по терапевтической широте в два раза превосходят хинидин и на 3-4% уступают этмозину. Основание Манниха IIa (X=CH₂NR¹R²) на 42% активнее этмозина и в 3,85 раза – хинидина. Терапевтический индекс кетонов Ia,b (X=COMe, COEt) в 2,06-2,16 раза выше, чем у этмозина, а у эфиров Ia,b (X=COOMe) в 2,42-2,98 раза.

Наиболее эффективны из изученных соединений этого ряда – β-диалкиламиноэтиловые эфиры II. Один из них, значительно превосходящий по активности не только этмозин и хинидин, но и такие препараты сравнения как пропafenон и кордарон, рекомендован для дальнейшего углублённого изучения с целью создания нового противоаритмического средства.

СТРАТЕГИЯ СОЗДАНИЯ ДИПЕПТИДНЫХ ЛЕКАРСТВ

Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин

НИИ фармакологии им.В.В.Закусова РАМН,

125315, Москва, Россия,

e-mail: tata-sosnovka@mail.ru

Современный этап развития фармакологии характеризуется возрастающим интересом к физиологически активным пептидам. Эволюционный отбор подобной системы, очевидно, связан с важнейшими химическими свойствами этих соединений. Пептиды сочетают единообразие синтеза и многообразие электронных поверхностей за счет химического разнообразия боковых радикалов, в отличие от нуклеиновых кислот с 4-мя боковыми радикалами или углеводов с химически однообразной гидрофильной поверхностью. Таким образом, у пептидов достигается высокая информационная плотность, которая обеспечивает возможность их взаимодействия с множеством рецепторных систем и, тем самым, регуляции самых разнообразных функций. Пептидные препараты по сравнению с непептидными обладают такими преимуществами, как более высокая активность в силу близости к эндогенным лигандам, отсутствие токсичности благодаря метаболизму до эндогенных аминокислот, отсутствие грубых побочных эффектов благодаря регуляторному характеру действия, меньшая вероятность развития толерантности и зависимости. Дипептидные препараты, кроме того, выгодно отличаются от олигопептидных возможностью перорального применения за счет большей стабильности и способности проникать через биологические барьеры. Дипептидам свойственна меньшая полифункциональность. Дипептиды синтетически наиболее доступны. Дипептидное направление в создании лекарственных препаратов опирается на гипотезу, что активным участком пептидного лиганда при взаимодействии с рецептором, как правило, является бета-изгиб пептидной цепи. Размер активного участка определяется компромиссом между точностью узнавания и скоростью диссоциации лиганд-рецепторного комплекса, а его положение - геометрией образования этого комплекса. Важнейшую роль в узнавании играет центральный дипептидный фрагмент бета-изгиба. Для создания дипептидных лекарств были разработаны подходы, включающие в себя как движение от структуры известного непептидного лекарства к его пептидному топологическому аналогу, так и движение от активного участка регуляторного пептида или белка к его дипептидному миметику. На этой основе были созданы нетоксичные, перорально доступные, высокоактивные дипептидные препараты: ноотроп Ноопепт, потенциальный антипсихотик Дилепт, потенциальный селективный анксиолитик Алкопепт.

ПРОИЗВОДСТВО РАДИОНУКЛИДОВ ДЛЯ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ЗАО «ЦИКЛОТРОН»

А.Е. Гуляев, А.И. Леонов, А.Н. Мамонов, А.А. Разбаш, Ю.Г. Севастьянов

*Закрытое акционерное общество «Циклотрон» (ЗАО «Циклотрон»),
249033 Бондаренко пл., д. 1, г. Обнинск, Калужская обл. Россия,
e-mail: cyclotron40@gmail.com*

В настоящее время интенсивно развиваются радионуклидная диагностика различных заболеваний и радионуклидная терапия злокачественных новообразований (ЗНО) не только за рубежом, но и в России. Для нужд ядерной медицины в ЗАО «Циклотрон» производится широкий спектр радионуклидной продукции. Выпускаются как готовые изделия (источники излучения, генераторы радионуклидов), так и растворы радионуклидов для производства радиофармпрепаратов. Производство радионуклидов на циклотронах позволяет получать высокие значения удельной активности и радионуклидной чистоты.

Таблица 1. Производство радионуклидов в ЗАО «Циклотрон»

Радионуклид	Применение в ядерной медицине	Реально в России	Возможности ЗАО «Циклотрон»
^{57}Co	Изготовление источников для калибровки и контроля качества оборудования, диагностика	< 1 Ки в год	> 100 Ки в год
^{68}Ge	Изготовление генераторов ^{68}Ga и калибровочных источников для ПЭТ	< 1 Ки в год	> 15 Ки в год
^{67}Ga	Диагностика методом ОФЭКТ	< 2 Ки в год	> 5 Ки в неделю
^{111}In	Диагностика методом ОФЭКТ и терапия	< 5 Ки в год	> 5 Ки в неделю
^{44}Ti	Изготовление перспективного генератора ^{44}Sc для ПЭТ	0	> 10 мКи
^{103}Pd	Лечение ЗНО методом брахитерапии	0	> 20 Ки в неделю

К сожалению, потребности ядерной медицины в России много ниже возможностей ЗАО «Циклотрон».

Вся радионуклидная продукция ЗАО «Циклотрон» сертифицирована в системе ОИТ. В ЗАО «Циклотрон» внедрена система менеджмента качества на базе требований международного стандарта ISO 9001. Производство и поставка радиоизотопной продукции осуществляется на основании лицензий Роспотребнадзора и Ростехнадзора.

СОЗДАНИЕ РОССИЙСКИХ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Н.К. Давыдова¹, Р.Г. Глушков²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова

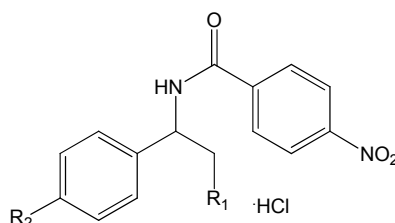
Российской академии наук,
Россия, Москва, 119991, ул. Вавилова, 28,
e-mail: davydova@ineos.ac.ru

²ООО "МИР-ФАРМ",
Россия, Москва, 117588, а/я 60

Аритмии сердца занимают лидирующее место среди сердечно-сосудистых заболеваний. Применение всех известных к настоящему времени антиаритмических препаратов (ААП) ограничено из-за наличия у них серьезных побочных эффектов и возможного возникновения проаритмии. В связи с этим исследования по поиску и созданию новых ААП III класса, отличающихся высокой эффективностью, избирательностью действия и отсутствием серьезных побочных эффектов, являются весьма актуальными.

Ранее российскими учеными был создан высокоэффективный ААП III класса нибентан - гидрохлорид N-[5-(диэтиламино)-1-фенилпентил]-4-нитробензамида (**1**) [1,2]. Однако нибентан также имеет ряд недостатков, в том числе при его применении возможно возникновение проаритмии.

Нами была использована модификация структуры нибентана (**1**) для создания нового ААП. В результате частичного включения метиленовых звеньев, присутствующих в структуре **1**, в пиперидиновое кольцо в конформации «кресло» (R₁), и введения атома фтора в положение 4 фенильного кольца (R₂), нами был получен гидрохлорид N-1-[(4-фторфенил)-2-(1-этил-4-пиперидил)этил]-4-нитробензамида (**2**) [3], который показал более высокую антиаритмическую активность и меньшую токсичность, чем нибентан (**1**). При доклиническом исследовании, первой и второй фазы клинических исследований у соединения **2** не выявлено эффекта проаритмии, ДНК-повреждающего действия и других серьезных побочных эффектов.



- 1: R₁ = -(CH₂)₃-N(C₂H₅)₂, R₂ = H;
2: R₁ = -(1-ethyl-4-piperidyl), R₂ = F.

Литература

[1]. Патент No.2059612 (Россия). Глушков Р.Г., Львов А.И., Давыдова Н.К., Сизова О.С., и др. Бюллетень "Изобретения" 1996, №13, с.177.

[2]. Davydova, N.K., Sizova, O.S., Vinogradova, S.M., L'vov, A.I., Glushkov, R.G., et al. European Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 35(2), p.205-215.

[3]. Патент No.2415128 (Россия). Глушков Р.Г., Южаков С.Д., Давыдова Н.К., Жихарева Г.П. и др. Бюллетень "Изобретения" 27.03.2011, №9, с.1-9.

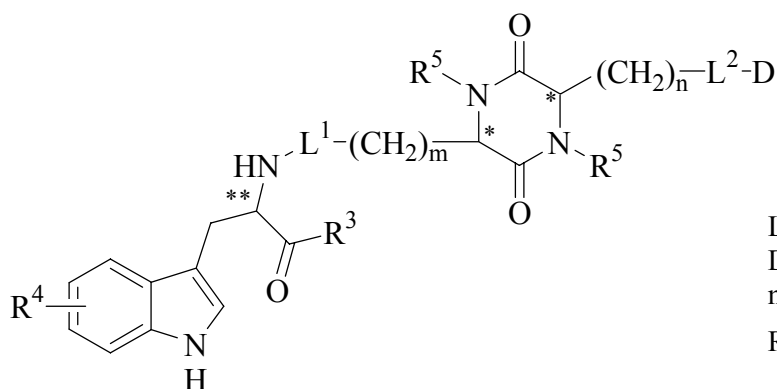
ЦИКЛОТЕХНОЛОГИЯ — УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ ПЕРОРАЛЬНО АКТИВНЫХ ПЕПТИДОМИМЕТИКОВ

В.И. Дейгин, В.Т. Иванов

Учреждение РАН Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997, Ул. Миклухо-Маклая 16/10, Москва, Россия
e-mail: vdeigin@gmail.com

Одним из основных ограничений к широкому внедрению пептидных лекарственных препаратов в медицинскую практику является их низкая устойчивость к ферментативному расщеплению при введении в организм. Исследователями используются различные методы и приемы, увеличивающие стабильность молекул при введении в организм, в том числе получение различных циклических производных.

Для низкомолекулярных пептидных препаратов (до 800 – 1000 D) нами предложен подход, позволяющий создавать стабильные при пероральном приеме соединения, путем «включения» биологически активного фрагмента в структуру дикетопиперазинового производного:



L – линкеры,
D- функциональные производные,
m, n – количество CH_2 – групп,
R – различные заместители

Получены дикетопиперазиновые производные нейро-, иммуно- и гемотропных пептидов, обладающих активностью при пероральном приеме, а также «химерные» производные, содержащие в своем составе различные фармакофоры. В докладе обсуждаются подходы к синтезу и исследованию влияния тонкой химической структуры на биологические свойства полученных веществ.

NEW RPF INHIBITORS SUPPRESS REACTIVATION OF THE *M. TUBERCULOSIS* DORMANT FORMS

G.R. Demina, M.O. Shleeve, V.D. Nikitushkin, O.B. Ryabova, A.S. Kaprelyants

*A.N. Bach Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences,
119071 Moscow, RF, Leninsky pr. 33 (2);
e-mail: galyademina@yandex.ru*

The human pathogen *Mycobacterium tuberculosis* is able to survive adverse milieu conditions in the dormant state, retaining its ability to resuscitate into the metabolically active state in case of favorable conditions. Rpf proteins (resuscitation promoting factors) participate in reactivation of the dormant mycobacteria (Fig. 1, bar RpfSm) [1]. Newly found class of nitrophenylthiocyanates (NPT) is considered to be Rpf's enzymatic and resuscitation activities inhibitor [2]. The main criterion for selection of the most potent inhibitor was based on their ability to suppress reactivation of the mycobacterial dormant cells.

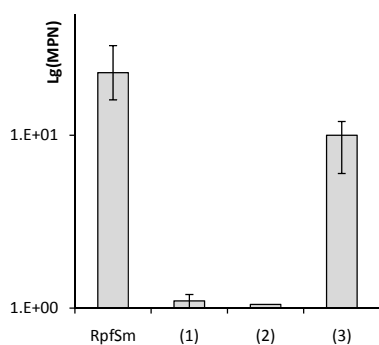


Fig.1. Suppression of Rpf-induced reactivation of *M. tuberculosis* by NPTs (5 µg/ml)

Among the tested compounds 1-nitro-2-isothiocyanatobenzene was capable of complete *M. tuberculosis* dormant cells reactivation suppression (Fig.1, bar 2), although this compound was less active on the fast-growing Rpf-producing bacteria (Table 1). Therefore, Rpf protein may be considered as a proven target for anti-TB drugs screening and development.

Table 1. Effect of NPTs on *M. luteus* and *M. smegmatis* growth

Compound	MIC*, mg/L		Lysis zone, mm (NPT concentration 5 µg/ml)	
	<i>M. luteus</i>	<i>M. smegmatis</i>	<i>M. luteus</i>	<i>M. smegmatis</i>
(1) 1,5-Dinitro-2,4-dithiocyanatobenzene	0.5-1	5-10	4-5	5
(2) 1-Nitro-2-isothiocyanatobenzene	5-10	10	0	3
(3) 3,4-Dinitro-2,6-dithiocyanatopyridine	> 20	> 20	0	0

*MIC is defined as the lowest bacterial growth suppression concentration. MICs for *M. luteus* were determined for 24 hours; *M. smegmatis* - for 29 hours. All experiments were repeated 3 times.

This work has been supported by the Contracts: 14.740.11.1056 and RFBR grants: 11-04-00713-a and 11-04-01440-a

References:

- [1]. Mukamolova G, Kaprelyants A, Young D, Young M, Kell D. A bacterial cytokine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1998), 95, 8916-8921;
- [2]. Demina G, Makarov V, Nikitushkin V, Ryabova O, Vostroknutova G, Salina E, Shleeve M, Goncharenko A, Kaprelyants A. Finding of the low molecular weight inhibitors of resuscitation promoting factor enzymatic and resuscitation activity. *PLoS One*, (2009), 4 (12), e8174.

ВЛИЯНИЕ ЧЕТНОСТИ ЯДЕР ИЗОТОПОВ В МЕТОДАХ ИЗОТОПНЫХ ИНДИКАТОРОВ

Ю.Н. Демихов, О.Б. Лысенко, Н.А. Скульский, Э.В. Собонович

ГУ «Институт геохимии окружающей среды НАН Украины»,
03680 г. Киев, Украина,
e-mail: lysenko.ob@gmail.com

Из существующего положения – радиоактивные изотопы химических элементов ведут себя аналогично их стабильным изотопам – следует, что все изотопы каждого химического элемента подчиняются правилу плеяд (триад), суть которого заключается в закономерном изменении поведения изотопов химического элемента пропорционально изменению их масс.

Фракционирование изотопов может быть вызвано различием фундаментальных свойств их четных и нечетных ядер (четные – масса ядра, нечетные – масса и спин). Вследствие этого, вероятность химических реакций оказывается зависимой от наличия ядерного спина и величины его взаимодействия с электронным спином – так называемого сверхтонкого взаимодействия, что может сказаться на скорости реакции для изотопных молекул, на энергетическом состоянии и на ядерном магнетизме системы. Второй возможной причиной может быть различие в концентрациях упомянутых изотопов, т.е. воздействие сверхнизких концентраций химических агентов на биосистемы.

Установленные авторами различия в поведении стабильных и радиоактивных изотопов углерода и водорода обуславливают необходимость более строгого подхода к моделированию процессов фракционирования изотопов разной четности одного и того же химического элемента – данные, полученные для изотопов одной четности, могут оказаться нерепрезентативными для изотопов другой четности.

Наши исследования, прежде всего, касаются вариаций естественных концентраций внутримолекулярных изотопов в биологических жидкостях, тканях и продуктах, которые могут служить потенциально мощным ресурсом изотопной информации о состоянии метаболических процессов в организме человека в норме и при патологиях. В практике медицинских и биологических исследований широко применяются методы изотопных индикаторов (меченых атомов), путем наблюдения за поведением меченого атома в продуктах метаболизма, биологических жидкостях и тканях. Однако введение меченых атомов того или иного химического элемента, несовпадающего по четности с аналогичными атомами стабильных изотопов в организме без четкого понимания особенностей их поведения в тех или иных биосистемах, может привести к неправильной интерпретации получаемых результатов и соответственно к ошибочной диагностике [1].

[1]. Коркушко О.В., Лысенко О.Б., Скульский Н.А., Собонович Э.В., Шатило В.Б. Естественное внутримолекулярное фракционирование стабильных изотопов биогенных элементов в организме человека // Журн. АМН України", 2009. – т. 15. – № 4. – С. 1–22.

ИЗОТОПНЫЕ СООТНОШЕНИЯ БИОГЕННЫХ МОЛЕКУЛ В ЖИВОМ ОРГАНИЗМЕ КАК НОВЫЙ ПОТЕНЦИАЛЬНО-НАДЕЖНЫЙ ИНДИКАТОР ЕГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Ю.Н. Демихов, О.Б. Лысенко, Н.А. Скульский, Э.В. Собо́тович

ГУ «Институт геохимии окружающей среды НАН Украины»,

03680 г. Киев, Украина,

e-mail: lysenko.ob@gmail.com

Общепринято, что здоровье человека определяется в значительной степени экзогенными факторами, а именно условиями окружающей среды в течение всех периодов его онтогенетического развития. Влияние экзогенных факторов осуществляется с помощью формирования соответствующей информации в форме изменений состава соединений, которые принимают участие в метаболизме.

В организме существуют два четких домена химической информации – макромолекулы (белки и т.д.) и микромолекулы (аминокислоты, липиды и т.д.), которые хорошо изучены и формируют основу современных исследований в биохимии, молекулярной биологии, химической биологии и в последнее время в геномике, протеомике и биоинформатике. Большая часть биохимических проблем соотносится с макро- и микродоменами и общий метаболизм оказывает существенное влияние на качественные и количественные характеристики химической информации этих доменов.

В последние десятилетия появились основания предполагать существование третьего, очень существенного по своему значению, домена химической информации в организме – естественных внутренних изотопных соотношений многих биогенных элементов. Этот домен, относящийся как к микро- так и к макромолекулярным доменам, владеет многими общими характеристиками. Влияние метаболизма на этот домен в настоящее время остается, в сущности, неизученным, хотя его большое значение в жизнедеятельности живых существ отмечал еще В.И. Вернадский.

В настоящее время все большее количество ученых разных стран склоняются к мысли о том, что изотопные соотношения в долгоживущих молекулах долгоживущих клеток являются новым источником химической информации об организме, которому отведена не менее значительная роль чем макро- и микромолекулам. Изотопные соотношения биогенных молекул являются составляющими многих биохимических процессов в организме и поэтому их можно считать потенциально надежными индикаторами его физиологического состояния [1].

Так как изотопы участвуют во всех известных формах жизни, починаясь единому механизму редупликации генетического материала и имеющий схожий механизм воспроизводства в большей или меньшей мере, то они должны однозначно реагировать на изменение изотопного состава среды.

[1]. Sobotovich E.V., Florinsky I.V., Lysenko O.B., Grodzinsky D.M. *Role of isotopes in the biosphere* // Florinsky I.V. (Ed.), *Man and the Geosphere*. New York: Nova Science Publishers, 2010. – P. 33–68.

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ТЕТРАЕНОВОГО МАКРОЛИДНОГО АНТИБИОТИКА ПИМАРИЦИНА ДИЭТИЛХЛОРАЦЕТИЛЕНФОСФОНАТОМ

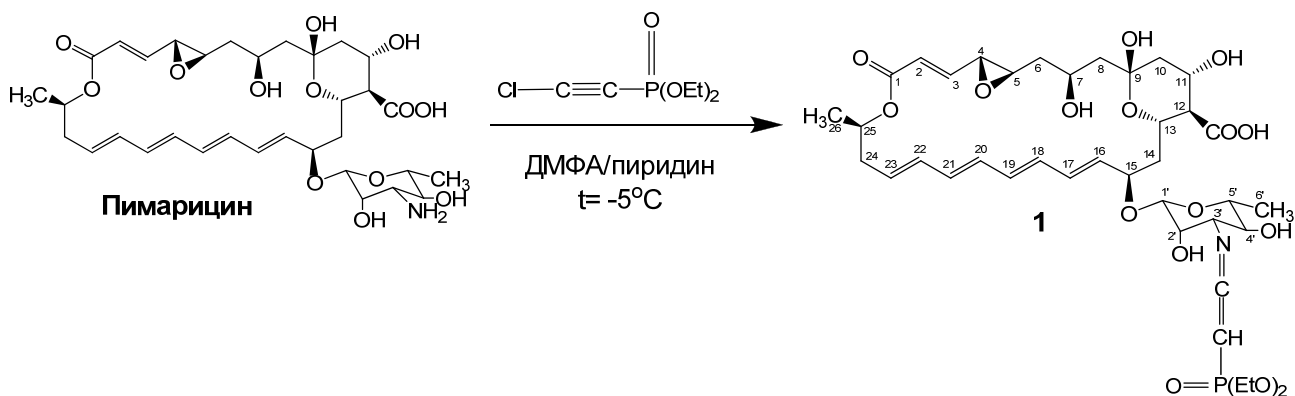
А.В. Догадина¹, В.В. Белахов², Н.И. Свиницкая¹, Д.М. Егоров¹, Б.И. Ионин¹

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(Технический университет), Санкт-Петербург, Россия;

²Технион – Израильский институт технологии (химический факультет),
Хайфа, Израиль

Полиеновые макролидные антибиотики (ПМА) амфотерицин В, нистатин, пимарицин, кандицидин и другие широко применяются в современной микологической практике для лечения как поверхностных, так и глубоких микозов. Однако ПМА, используемые для лекарственной терапии микозов характеризуются ограниченной эффективностью, обусловленной высокой токсичностью, нерастворимостью в воде, а также снижением чувствительности к этим противогрибковым препаратам патогенных грибковых микроорганизмов. Ввиду этого поиск новых производных ПМА с улучшенными медико-биологическими свойствами продолжается.

Продолжая исследования по химической модификации ПМА, нами изучена реакция фосфорилирования тетраенового макролидного антибиотика пимарицина с помощью хлор-ацетилендиэтилфосфоната, в результате которой образуется с высокой селективностью фосфорилированное альдокетениминовое производное пимарицина **1**, т.е. имеет место взаимодействие реагента с первичной аминогруппой микозамина (3-амино-3,6-дидезокси-D-маннозой).



Биологические испытания соединения **1** были проведены отношении 6 тест-культур и ряда клинических штаммов дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Так, биологическими исследованиями обнаружено, что соединение **1** обладало высокой антифунгальной активностью в отношении всех изученных тест-культур и клинических штаммов рода *Candida*, причем МфсК составляла от 3.12 до 12.5 мкг/мл.

Таким образом, дальнейший поиск фосфорилированных альдокетениминовых производных пимарицина является перспективным направлением его химической модификации с целью получения антимикотиков с выраженным антифунгальным действием против возбудителей кандидоза.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОВОГО АНТИОКСИДАНТА ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА 6-ГИДРОКСИ-2-АМИНОБЕНЗОТИАЗОЛ N-АЦЕТИЛ-L-ЦИСТЕИНАТА – ОКСИБИОЛА

А.Е. Донцов, А.Д. Коромыслова, Н.Л. Сакина, М.А. Островский

*Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля, РАН,
119334 ул. Косыгина, 4, Москва, РФ,
e-mail: ostrovsky@sky.chph.ras.ru*

Цель исследования - разработка новых антиоксидантных препаратов, перспективных в отношении их использования в фармакологической практике, в первую очередь в офтальмологии. Ранее нами была исследована антирадикальная активность свыше 35 различных β-гидроксипроизводных азотистых гетероциклов (3-гидроксипиридина, 5-гидроксibenзимидазола и 6-гидроксibenзотиазола) [1]. Анализ физико-химических характеристик этих веществ показал, что 6-гидроксibenзотиазола N-ацетил-L-цистеинат (оксибиол) является самым лучшим из них по многим показателям. В настоящей работе проведено исследование антирадикальной, фотопротекторной, геропротекторной и антигликирующей активностей оксибиола. В качестве сравнения использовали мексидол и амингуанидин. Мексидол — мощный антиоксидант, обладающий уникальным мультифакторным механизмом действия и проявляющий широкий спектр фармакологических эффектов. Амингуанидин — хорошо известный препарат, имеющий выраженную антигликирующую активность. В результате показано, что оксибиол проявляет на порядок более сильную антиоксидантную активность, по сравнению с мексидолом. В отличие от мексидола, оксибиол уже в низких концентрациях нейтрализует фототоксическое действие на клетки старческого пигмента липофусцина. Кроме того, оксибиол устойчив к деструктивному действию ультрафиолетового облучения, что делает перспективным его использование в качестве фотопротектора [2]. Оксибиол показал также высокую антигликирующую активность. В экспериментах исследовали действие оксибиола на накопление флуоресцирующих соединений (оснований Шиффа) в белках крови (сывороточный альбумин и гемоглобин), а также в фоторецепторных клетках. В качестве гликирующих агентов были использованы редуцирующие сахара (глюкоза, фруктоза), а также карбонильные соединения - метилглиоксаль и малоновый диальдегид. Эксперименты показали большую эффективность оксибиола, по сравнению с амингуанидином, в отношении подавления процесса модифицирования белков и липидов, инициируемого редуцирующими сахарами и продуктами перекисидации липидов. В целом полученные результаты свидетельствуют о мультифакторном механизме защитного действия оксибиола и перспективности его возможного использования в терапии заболеваний различной этиологии.

Литература

- [1]. Смирнов Л.Д. и др. *Биофизика*, 2011, Т. 56, С. 316.
[2]. Донцов А.Е. и др. *Патент РФ*, 2012, № 2458714.

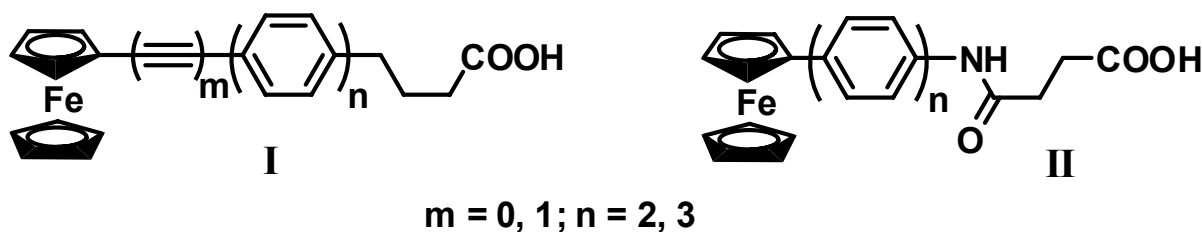
СИНТЕЗ РЕД-ОКС МАРКЕРОВ ДЛЯ ИММУНОАНАЛИЗА С КОНЦЕВОЙ КАРБОКСИЛЬНОЙ ГРУППОЙ

В.П. Дядченко, Д.А. Попов, В.Н. Окулов, М.А. Дядченко,
Н.В. Киреев, Д.А. Леменовский

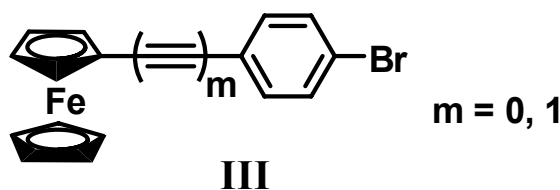
Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
Химический факультет,
119992, Москва, ГСП-2, Ленинские горы, 1-3, Российская Федерация,
e-mail: victor.dyadchenko@rambler.ru

В последнее время все более возрастает интерес к созданию ферроценсодержащих маркеров для неизотопного иммуноанализа. Важной задачей при этом является конструирование маркеров, в которых ферроценильные группы и “якоря”, связывающий маркер с гаптеном, пространственно удалены. Удаление этих структурных фрагментов друг от друга дает возможность минимизировать влияние окислительно-восстановительных превращений ферроценильной группы, происходящих при электрохимическом детектировании, на взаимодействие трейсера с аналитом.

Нами разработана стратегия синтеза маркеров нового поколения, структура которых включает жесткие стержнеобразные спейсеры, состоящие из фениленовых групп и ацетиленовых фрагментов (I и II), и карбоксильной группы в качестве “якоря”.



На основе найденных синтетических подходов созданы надежные методики синтеза целевых соединений. Ключевыми соединениями в синтезе являются бромиды **III**, которые получены арилированием ферроцена солями арилдiazония (**III**, m = 0) и реакцией окислительного сочетания ферроцена с терминальными алкинами [1] (**III**, m = 1).



Из бромидов **III** получены ангидриды соответствующих арилбороновых кислот – бороксины. Кросс-сочетанием последних с 4-(иодарил)масляными кислотами синтезированы маркеры типа **I**, а кросс-сочетанием с 3-(иодарилкарбамоил)пропионовыми кислотами – маркеры типа **II**.

Литература

[1]. V. P. Dyadchenko, M. A. Dyadchenko, V. N. Okulov, D. A. Lemenovskii, *J. Organometal. Chem.*, 2011, v. 696, p. 468-472.

ГЕНЕРАТОРЫ КОРОТКОЖИВУЩИХ АЛЬФА-ИЗЛУЧАЮЩИХ РАДИОНУКЛИДОВ: $^{225}\text{Ac} \rightarrow ^{221}\text{Fr} \rightarrow ^{213}\text{Bi}$ и $^{223}\text{Ra} \rightarrow ^{219}\text{Rn} \rightarrow ^{211}\text{Pb}$

С.В. Ермолаев

*Институт ядерных исследований РАН,
пр-т 60-летия Октября, 7а, г. Москва 117312, Россия,
e-mail: ermolaev@inr.ru*

Генераторы медицинских радионуклидов удобны в эксплуатации и находят применение как в диагностике, так и терапии различных заболеваний. В данной работе изучены генераторы альфа-излучающих радионуклидов: ^{225}Ac (10 дн.) $\rightarrow$ ^{221}Fr (4,9 мин.) $\rightarrow$ ^{213}Bi (45,6 мин.) и ^{223}Ra (11,4 дн.) $\rightarrow$ ^{219}Rn (4,0 с) $\rightarrow$ ^{211}Pb (36,1 мин.). Принцип их работы заключается в отделении от материнских радионуклидов промежуточных короткоживущих ^{221}Fr и ^{219}Rn , которые затем распадаются в целевые ^{213}Bi и ^{211}Pb .

^{225}Ac адсорбировали на экстракционно-хроматографической смоле Ac Resin (Eichrom), содержащей в качестве экстрагента бис(2-этилгексил)метилдифосфоновую кислоту. ^{221}Fr смывали с колонки растворами соляной кислоты с концентрацией 0,25-1 моль/л. Элюат поступал в трубку, причем скорость движения жидкости и длина трубки были рассчитаны так, чтобы обеспечить требуемую степень распада ^{221}Fr в ^{213}Bi , который адсорбировали на второй колонке, заполненной анионообменной смолой AG1x8. Раствор, выходящий из второй колонки, с помощью перистальтического насоса снова направляли на Ac Resin, образуя замкнутый цикл. В результате ^{213}Bi , оставаясь в вековом равновесии с ^{225}Ac , накапливался на колонке с AG1x8. Эффективность отделения ^{213}Bi составляла ~90%. Циркуляция жидкости в замкнутом цикле позволяет сделать генератор компактным, а также снизить радиационные нагрузки на сорбент. Кроме того, предложенный генератор обеспечивает высокую радионуклидную чистоту ^{213}Bi в случае использования исходного ^{225}Ac с примесью долгоживущего ^{227}Ac (21,8 лет) [1]. ^{227}Ac распадается в ^{223}Ra , который частично вымывается из Ac Resin вместе с ^{221}Fr . Однако ^{223}Ra , в отличие от ^{213}Bi , не адсорбируется на AG1x8.

Выделение ^{219}Rn проводили газо-химическим методом. Подложку с радиевой фракцией нагревали и сдували радон током аргона в силиконовую трубку, достаточно длинную для распада ^{219}Rn в ^{211}Pb , который оседает на стенках трубки. Используя кварцевую подложку, достигали количественной сдувки радона при температуре ~800°C. При дальнейшем повышении температуры выход радона снижался, что связано с образованием компактной матрицы силикатов радия, из которой диффузия атомов радона затруднена. Закончив нагревание, накопленный ^{211}Pb смывали со стенок трубки небольшим (4-5 мл) объемом разбавленной азотной кислоты. Полученный газо-химически ^{211}Pb обладает высокой (>99,9%) радионуклидной чистотой.

Литература

[1]. Ermolaev S.V., Zhuikov B.L., Kokhanyuk V.M., Matushko V.L., Kalmykov S.N., Aliev R.A., Tananaev I.G., Myasoedov B.F. *Radiochim. Acta*, 2012, V.100, P. 223-229.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭЛЮИРОВАНИЯ ^{82}Rb ИЗ $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ ГЕНЕРАТОРА

С.В. Ермолаев¹, Б.Л. Жуйков¹, В.М. Чудаков¹, М.И. Мостова²,
С.В. Шатик², В.В. Зайцев², Л.А. Тютин²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт ядерных исследований Российской академии наук,
117312, проспект 60-летия Октября, 7а, Москва, РФ,
e-mail: bz@inr.ru

² Федеральное государственное учреждение
Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздравсоцразвития,
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70

В ИЯИ РАН разработан радиоизотопный генератор рубидия-82, использующийся в позитронной эмиссионной томографии миокарда при различных стадиях ишемической болезни сердца. В генераторной колонке на сорбенте (гидратированный оксид олова) находятся в равновесии радионуклиды ^{82}Sr ($T_{1/2}=25,5$ дн.) и ^{82}Rb ($T_{1/2} = 76$ с). Радиофармпрепарат (РФП) рубидий-82 в растворе образуется в процессе элюирования из генератора физиологическим раствором. Из-за малого периода полураспада ^{82}Rb РФП вводится внутривенно при постоянной скорости потока. В соответствии с медицинскими требованиями для точного введения диагностической дозы ежедневно проводят калибровку. При этом активность предполагаемого для введения в пациента РФП рассчитывают с учётом распада ^{82}Rb в жидкостных коммуникациях, но без учета эффективности его смыва с сорбента, что требует проведение калибровки при каждом значении расхода раствора.

В данной работе предложена методика расчёта эффективности смыва ^{82}Rb в которой учитывается как ^{82}Rb , находящийся в генераторе к началу элюирования, так и ^{82}Rb , образующийся за время элюирования. Экспериментально установлено, что при элюировании с расходом раствора $20 \text{ мл} \cdot \text{мин}^{-1}$ эффективность смыва ^{82}Rb с сорбента составляет 57%. Рассчитано, что для генератора с активностью ^{82}Sr 5920 МБк максимальная общая активность элюата из генератора (РФП) составляет 4000, 3900, 3550, 3150, 2400 и 1050 МБк при скорости элюирования соответственно 90, 50, 20, 10, 5 и 2 $\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1}$ (объём жидкостных коммуникаций 5 мл, время элюирования 30 с, эффективность смыва при разных расходах раствора принимали одинаковой).

PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF NON PROTEIN AMINO ACIDS AS POSSIBLE PLATFORMS FOR NEW ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

A.G. Zhamharyan, M.G. Balasanyan, S.H. Grigoryan, N.S. Sevinyan

*Yerevan State Medical University,
0025 Koryun 2, Yerevan, Armenia*

Non protein amino acids, especially arylpropionic acid derivatives, due to their COX- inhibitory ability [1,2] are of great interest as a source of new drugs with anti-inflammatory activity. Therefore, the aim of our investigation was focused on evaluating and comparing the anti-inflammatory activity of L- β -(N-benzylamino)alanine (NPAA-34), L- α -methyl phenylalanine (NPAA-36), L-4-F-phenylalanine (NPAA-38), L-S-5-propyl-4-allyl-1,2,4-triazol-3-yl-cysteine (NPAA-70) in acute inflammation experimental model of rats ears edema induced by application of 0,03 ml xylene after 30 min of mention compounds intraperitoneal injection at 10mg/kg dose.

The obtained results testify that NPAA-36 i/p injection prevent of edema development by 38,74% compared with control value ($p < 0,005$). The injection of NPAA-34 at the same condition decrease the difference between ears masses by 51,93% ($p < 0,001$). Insertion of fluorine atom at para-position of aromatic ring (compound NPAA-38) leads to enhancing of anti-inflammatory activity compared with no substituent compound, preventing edema development by 48,3% compared with control ($p < 0,001$). Replacement of aromatic ring by triazol ring brings to complete loss of anti-inflammatory activity, as testified compound NPAA-70 doesn't show statistically significant changes at the same test ($p > 0,05$).

Thus, testified 2-amino-3-aryl propionic acid derivatives- compounds NPAA-34 and NPAA-38, show significant anti-inflammatory activity and could be new source for development of drugs with anti-inflammatory activity.

Literature

- [1]. Rainsford K.D. *Anti-inflammatory drugs in the 21st century*, Springer, 2007.
- [2]. Cruz J.P., Reyes J.J. *at al.*, *Anesthesia and Analgesia*, 2010, Vol.111, N6, p.1341-1346.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА И НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КЛОЗО-ДЕКАБОРАТ(2-) АНИОНА

К.Ю. Жижин, Н.Т. Кузнецов

*Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской академии наук,
119991 Ленинский проспект, 31, Москва, Россия
e-mail: zhizhin@igic.ras.ru*

В докладе сделана попытка систематизировать и обобщить результаты многолетних комплексных экспериментальных и теоретических исследований, направленных на создание производных кластерных соединений бора с фармакологической активностью.

Рассмотрены предложенные нами подходы к химическому конструированию бионеорганических систем на основе кластерных соединений бора. В частности, разработаны методы целенаправленной модификации клозо-декаборатного аниона, основанные на реакциях присоединения нуклеофилов к кратным связям нитрильных производных клозо-декаборатного аниона $[2-B_{10}H_9(N\equiv C-R)]^-$, а также процессов раскрытия циклических экзополиэдрических заместителей оксониевого типа. Предложены методики синтеза замещенных производных клозо-боратных анионов, позволяющие вводить как «малые» циклы с одним гетероатомом, так и «большие» циклические молекулы, например, краун-эфиры. В свою очередь, при последующей модификации таких заместителей возможно создание соединений с разной длиной пендантной цепочки, варьируя при этом число и тип донорных атомов в заместителе, степень удаленности функциональной группы от кластера бора.

Второй раздел доклада посвящен анализу экспериментальных данных специфической биологической активности борсодержащих биологически активных соединений, в том числе производных карбонил-клозо-декаборатов; модифицированных клозо-декаборатами амфифильных производных высших жирных спиртов и глицеролипидов алкильного типа и сахаридов, клозо-декаборат-клатрохелатов и фталоцианинов, порфиринов и других типов производных с гетероциклическими экзо-полиэдрическими группами. Обсуждаются токсикологические характеристики и перспективы практического применения новых типов веществ, способных к направленной доставке изотопа бора-10 в злокачественные новообразования, с целью последующего осуществления ^{10}B -нейтронозахватной терапии рака.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проекты № 13-03-00525 и 12-03-33181) и Гранта Президента НШ-434.2012.3.

BIOLOGICAL MICROCRYSTALS AND LAMELLAR PHASE STRUCTURIZATION

¹V.V. Zaytsev, ²N.B. Zaytseva

¹*SPA"RADON", Rostovskiy per., 2/14, Moscow, 119121, Russia,
e-mail: mosconfere@rambler.ru*

²*To close a shareholder Company it N. A. Semashko,
street 2-th Frunze, h.9, Moscow*

The aim of the present study was to determine the role of the surface tension $\gamma_{s,\alpha}$ in lyomesomorphisms, the formation of different liquid crystal classes appearing during the mixing of amphiphilic molecules with H₂O and in the growth of molecular crystalline textures. Here we show that one can grow molecular and lyotropic liquid crystals sandwiched between a glass substrate and a polymerizable monomer film. In this case the sandwiched material is molecular system - 5 % of lecithin in water and a Blood Plasma. A glow discharge is used to polymerize the monomer, the gas composition being a mixture of the monomer with argon. The markers for this diagnosis are the textures of the molecular and lamellar liquid crystalline phase formed. The pseudo-isotropic textures with oil lines, typical for lyotropic liquid crystals, were found in human blood plasma in the sandwich type cells created in⁵ with plasma-chemical coverings as the soapy kernel lamellar phase. The preparation of molecular system - 5 % of lecithin in water patterns for study by polarizing microscopy were carried out as previously described.

The experimental conditions of the polymerizing monomer films, having widths of 10^2 - 10^3 nm, were as earlier reported. The slides, with a final film thickness of 4-6 μ m, were prepared in a glow discharge reactor. The degree of formation of transverse bonds during the plasma polymerization process determines the adhesive, chemical, and orientations properties of the films formed from the starting plasma and thus their appearance under polarizing microscopy. The polar (γ_s^p) and dispersing (γ_s^d) deposits, which determine the texture surface tension (γ_s) and interaction energy $W_{s\alpha}$ of the texture and biocolloid system. The observation of lyomesomorphisms was carried out using an MIN-8 polarizing microscope. In the conducted researches the markers of γ - radiation and α - radiation interaction with modelling molecular biological systems are established. The markers of free radical oxidation of lipids are installed. It is shown that the big section of α - particles interaction with lecithin molecules reduces the size of threshold values of α - radiation.

ФОСФОРАМИДАТЫ АЦИКЛОВИРА — ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНТИ-ВИЧ ПРЕПАРАТЫ

Н.Ф. Закирова¹, И.Л.Карпенко¹, М.М. Прокофьева¹, С. Vanpouille², В.С. Прасолов¹,
А.В. Шипицын¹, С.Н. Кочетков¹

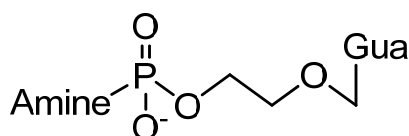
¹ИМБ РАН, 119991, Вавилова, 32, Москва, Россия

e-mail: alex_chip@email.ru

²NIH/NICHD, Section on Intercellular Interactions, Bethesda, USA

Известно, что АСВ ингибирует HIV в культурах тканей ко-инфицированных герпесвирусом. Для проявления анти-HIV-активности АСВ необходимо фосфорилирование до его монофосфата, которое в условиях ко-инфицирования и обеспечивает тимидинкиназа вируса герпеса (HIV не кодирует фермент, признающий АСВ субстратом в реакции фосфорилирования) [1].

АСВ-МР не может быть использован как эффективный анти-HIV препарат вследствие его плохой диффузии через клеточные мембраны, поэтому был синтезирован ряд фосфорамидатов АСВ и изучена их анти-HIV активность в лентивирусной системе (система безопасного скрининга анти-HIV соединений, в которой ко-инфекция HSV гарантированно отсутствует) [2].



	Amine		Amine
(1)	Pyrrolidine	(4)	Dipropylamine
(2)	Morpholine	(5)	Hexylamine
(3)	2-Morpholinethylamine		

Исследованные соединения проявляют умеренную противовирусную активность. Так, соединения при концентрации 20 μ M подавляли рост вируса на 20-30% и только фосфоморфолидат (2) при данной концентрации продемонстрировал 50% ингибирование роста вируса. Так же необходимо отметить, что это ингибирование носило выраженный дозозависимый характер.

Были проведены испытания фосфорамидатов (2) и (4) в тканевой системе, позволяющей *ex vivo* определить эффективность препарата и его влияние на репликацию вируса HIV в течение двух недель [3]. Показано, что фосфорамидат (2) подавляет развитие вируса на 50% (ED50) при концентрации близкой к 10 μ M, а для фосфорамидата (4) значение ED50 приближается к 30 μ M. Эти данные коррелируют с результатами, полученными на лентивирусной системе.

Таким образом, полученные фосфорамидаты АСВ могут представлять собой новые перспективные противовирусные препараты с широким спектром действия.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 13-04-00829-а и 12-04-91450-НИЗ_а)

[1] Lisco A., Vanpouille C., Tchesnokov E.P. et.al. *Cell.Host.Microbe*, 2008, 4, 260.

[2] Prokofjeva M.M., Spirin P.V., Yanvarev D.V. et.al. *Acta Naturae* 2011, 3, 55.

[3] Biancotto A., Brichacek B., Chen S.S. et.al. *J.Virolog.Methods*, 2009, 157, 98.

ПОИСК ВЕЩЕСТВ С НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ СРЕДИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ (-)-ЦИТИЗИНА

Ф.С. Зарудий, Н.С. Макара, Т.А. Сапожникова, И.П. Цыпышева, А.В. Ковальская, М.С. Юнусов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии,
Уфимский научный центр Российской академии наук
450054, г. Уфа, просп. Октября, 71, (347)235-55-60,
e-mail: newpharm@anrb.ru

В тестах *in vivo* изучены мнестическая, антигипоксическая, анальгезирующая активности новых производных хинолизидинового алкалоида (-)-цитизина (рис. 1).

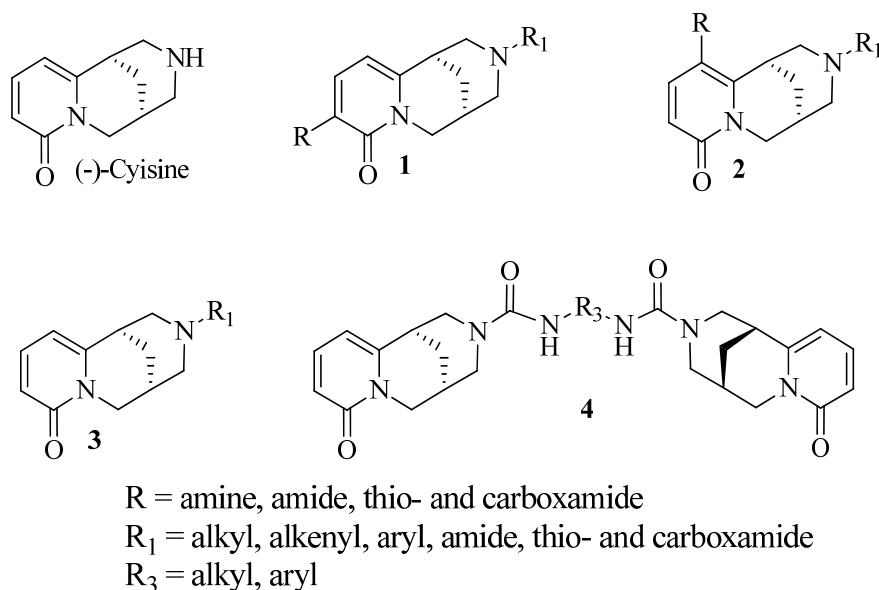


Рис. 1. Структуры изученных производных (-)-цитизина

Выявлены соединения-лидеры, для наиболее перспективных образцов установлены терапевтические индексы, превосходящие по своему значению таковой для образца сравнения парацетама.

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект «Дизайн и синтез потенциальных клинических кандидатов для лечения нейродегенеративных заболеваний, инсультов и нейротравм в ряду производных (-)-цитизина») на 2013 г.

Литература

[1]. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, Москва, 2005, 827 с.

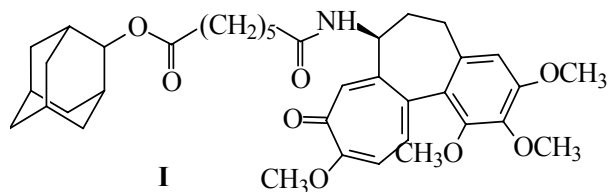
ЦИТОТОКСИЧНЫЕ ВЕЩЕСТВА С НЕОБЫЧНЫМ ЭФФЕКТОМ НА МИКРОТУБУЛЯРНУЮ СЕТЬ

Н.А. Зефирова, Е.В. Нуриева, А.В. Мамаева, С.А. Кузнецов*,
О.Н. Зефирова

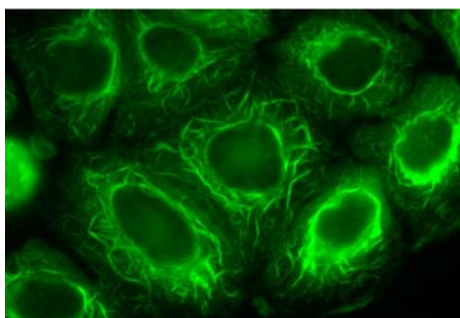
Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова,
119991, Ленинские горы 1/3, Москва, Россия,
e-mail: olgaz@org.chem.msu.ru

* Institute of Biological Sciences, University of Rostock,
D-18059 Rostock, Germany,
e-mail: sergei.kuznetsov@uni-rostock.de

Клеточный белок тубулин и построенные из него микротрубочки являются классической молекулярной мишенью действия многих веществ с противоопухолевой активностью (таксола, колхицина, винбластина и др.). В 2010–2011 гг. нами был синтезирован конъюгат колхицина с адамантаном (**I**), проявивший очень высокую цитотоксичность *in vitro* и необычный эффект на сеть микротрубочек раковых клеток A549 и HeLa [1].



Сначала вещество **I** вызывает разборку микротрубочек до свободного тубулина, а затем стимулирует образование из него необычных кластеров (см. рисунок). Такой же способностью обладают и некоторые аналоги соединения **I**, причем сила кластеризующего эффекта коррелирует с цитотоксичностью этих веществ. Необычная активность конъюгата **I** и его



производных, как показывает молекулярное моделирование, может быть связана с дополнительными (по сравнению с колхицином) взаимодействиями каркасной группировки с α -субъединицей α,β -тубулинового димера.

Для проверки правильности такого предположения в данной работе была синтезирована серия аналогов соединения-лидера с разнообразными заместителями в адамантановом фрагменте и другими модификациями. Результаты изучения соотношений структура – кластеризующий эффект – цитотоксичность на клетках карциномы легких человека A549 для полученных веществ показали допустимость введения в каркас очень объемных заместителей без потери активности. Этот факт свидетельствует о расположении адамантана в объемной полости белка (которой может быть область на границе α и β субъединиц тубулина) и является косвенным подтверждением предложенного механизма.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (12-03-00720_а и 13-03-12460_офи-м).

Литература

[1]. O.N. Zefirova, E.V. Nurieva, D.V. Shishov, I.I. Baskin, F. Fuchs, H. Lemcke, F. Schröder, D.G. Weiss, N.S. Zefirov, S.A. Kuznetsov. *Bioorg. Med. Chem.* 2011, 19, 5529–5538.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОСТИКОВЫХ (И КАРКАСНЫХ) ФРАГМЕНТОВ В МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННОМ ДИЗАЙНЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

О.Н. Зефирова

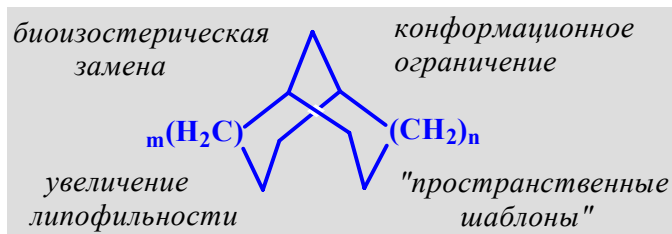
Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова,
119991, Ленинские горы 1/3, Москва, Россия,

e-mail: olgaz@org.chem.msu.ru

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

Мостиковые (*bridged*) фрагменты (би- или полициклы, кольца которых содержат больше двух общих атомов), используются для создания физиологически активных веществ не слишком часто. Обычно в таких исследованиях мостиковую группировку содержат уже соединения-лидеры, найденные случайно или с помощью скрининга библиотек структур. Иногда введение подобных группировок обусловлено синтетическими преимуществами. В ходе дальнейших модификаций структуры лидера мостиковый фрагмент часто не варьируется, а его роль в связывании с мишенью изучается редко [1].

В данной работе мы представляем примеры более направленных подходов к использованию мостиковых (и каркасных, *caged*) фрагментов в дизайне физиологически активных веществ. Эта направленность подразумевает применение методов молекулярного моделирования, учет эмпирических закономерностей *структура–активность* и применение специальных приемов для оптимизации лидера: ограничения конформационной подвижности молекулы, направленного увеличения липофильности соединения с целью улучшения его фармакокинетических характеристик, а также необычного варианта биоизостерической замены с использованием мостиков в качестве пространственных шаблонов, удерживающих связывающие группировки. Указанные приемы были применены для создания мостиковых лигандов таких молекулярных мишеней как мелатониновые [2] и серотониновые [3] рецепторы, клеточный белок тубулин [4, 5], а также ферменты инозитмонофосфатаза [6] и синтаза оксида азота [7].



Работы выполнены при поддержке грантов РФФИ и ОХНМ РАН.

Литература

- [1]. О.Н. Зефирова, Н.С. Зефилов. *Известия РАН. Серия хим.*, 2013, 329–341.
- [2]. O.N. Zefirova et al. *Bioorg. Chem.* 2011, 39, 67–72.
- [3]. O.N. Zefirova et al. *Mendeleev Commun.* 2012, 22, 75–77.
- [4]. O.N. Zefirova et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2011, 19, 5529–5538.
- [5]. O.N. Zefirova et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 5091–5094.
- [6]. O.N. Zefirova et al. *Mendeleev Commun.* 2011, 21, 242–244.
- [7]. O.N. Zefirova et al. *Mendeleev Commun.* 2013, 23, 76–77.

ТАНТАЛОВЫЕ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫЕ НАНОСУСПЕНЗИИ

М.Г. Зуев, И.М. Стрекалов¹, С.Ю. Соковнин², В.Г. Ильвес²

*Институт химии твердого тела УрО РАН,
ул. Первомайская, 91, Екатеринбург, Россия,
e-mail: zuev@ihim.uran.ru*

¹*Центральная городская клиническая больница № 1,
ул. Декабристов, 15-а, Екатеринбург, Россия,
e-mail: istrekalov@mail.ru*

²*Институт электрофизики УрО РАН,
ул. Амундсена, 106, Екатеринбург, Россия,
e-mail: sokovnin@ier.uran.ru*

При использовании рентгеноконтрастных средств (РКС) возникает задача разработать универсальные безопасные субстанции, пригодные для применения рентгеновского излучения с энергией квантов в интервале 20 – 100 кэВ. Этим условиям удовлетворяют танталаты $M_{1-x}M'_xTaO_4$ ($M, M' = La, Y, Ln$) [1].

Субстанции $La_{1-x}Gd_xTaO_4$ ($x = 0 - 0.2$) синтезировали из оксидов обычным керамическим методом при температуре 1450 – 1500 °С. Наночастицы (средний размер ~5 нм) получали путем испарения электронным пучком керамических мишеней, изготовленных из микропорошков танталатов [2]. Гелевые микро- и наносuspензии готовили с концентрациями 5 - 10%. Рентгенографию проводили на аппарате РУМ-20М. In vitro оценивали контрастные свойства субстанций.

Зависимость от состава плотности почернения изображений на пленке флаконов, содержащих $La_{1-x}Gd_xTaO_4$, показывает, что наименьшая величина почернения для $x = 0.18$. Следовательно, наибольшая контрастность будет для данного состава. Изменяя x , можно плавно изменять контрастность, что важно для дизайнирования новых РКС.

Проведено сравнение контрастности РКС, полученных на основе нано- и микропорошков с концентрацией 5%. Установлено, что контрастность изображений для наносuspензий выше, чем для микроsuspензий.

На примере синтеза и исследования рентгеноконтрастных субстанций сформулированы основные аспекты нового направления медицинской химии – «Медицинская химия твердого тела» [3, 4].

Литература

[1]. Зуев М.Г., Ларионов Л.П. Танталовые рентгеноконтрастные средства. Доклинические исследования. LAP LAMBERT Academic Publishing. 2012.

[2]. Ларионов Л.П., Зуев М.Г., Стрекалов И.М., Соковнин С.Ю. Вестник уральской медицинской академической науки, 2011, № 3/1, С. 37.

[3]. Зуев М.Г., Ларионов Л.П., Стрекалов И.М. Материалы III съезда фармакологов России. Фармакология – практическому здравоохранению. СПб. 23-27 сен. 2007 г. Ч. 1. 2007. С. 1-1706.

[4]. Зуев М.Г. XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Москва, 23-28 сен. 2007 г. Тезисы докладов. Т. 2. Химия материалов, наноструктуры и нанотехнологии. М. 2007. С.262.

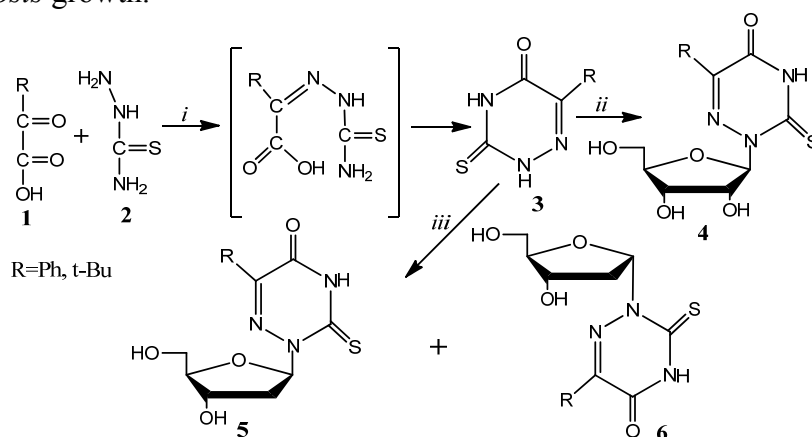
C5-MODIFIED DERIVATIVES OF 2-THIO-6-AZAUACIL: SYNTHESIS AND EVALUATION AS IN VITRO INHIBITORS OF *M. TUBERCULOSIS* GROWTH

M.A. Ivanov^a, E.R. Shmalenyuk^a, L.N. Chernousova^b, T.G. Smirnova^b,
S.N. Andreevskaya^b, L.A. Alexandrova^{a,*}

^aEngelhardt Institute of Molecular Biology RAS,
32 Vavilov str., Moscow 119991, Russia,
e-mail: ala2004_07@mail.ru

^bCentral Tuberculosis Research Institute RAMS,
2 Yauzskaya Alley, Moscow 107564, Russia

Nowadays about 1.5 million people, of whom 30% are also co-infected with HIV, die from tuberculosis (TB) annually. New *M. tuberculosis* drug resistant strains are barely affected by standard chemotherapy schemes. It highlights the urgent need for new anti-TB drugs. Herein, we describe the synthesis of C5 modified derivatives of 2-thio-6-azauracil and their *in vitro* inhibitory activities toward *M. tuberculosis* growth.



i: KOH, H₂O, 100 °C. *ii*: 1) 1,2,3,5-tetra-*O*-acetyl-β-*D*-ribofuranose, TMSOTf, CH₃CN, 82 °C; 2) NH₃ (24%, aqueous), EtOH, rt. *iii*: 1) 1-*O*-methyl-3,5-di-*O*-toluoyl-2-deoxy-β-*D*-ribofuranose, TMSOTf, CH₃CN, 82 °C; 2) NH₃ (24%, aqueous), EtOH, rt.

C5-Modified derivatives of 2-thio-6-azauracil **3** were obtained by condensation of thiosemicarbazide **2** with 3-alkyl/aryl 2-keto acids **1** followed by ring closure [1]. (2'-Deoxy)nucleoside analogues were synthesized by the coupling of compounds **3** with a proper sugar derivative in the presence of trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate as catalyst followed by treatment with aqueous NH₃ using the Vorbruggen method [2]. In contrast to syntheses of the only β-anomer of riboderivatives, 2'-deoxynucleoside analogues were obtained as anomeric mixture and separated chromatographically. Antimycobacterial activities of the synthesized compounds were evaluated against *M. tuberculosis* H37Rv strain using the BACTEC mycobacterial detection system as in [3]. Compounds **3** were modest inhibitors (MIC₅₀ 15-30 μg/mL). The anti-TB-activity of derivatives **4-6** will be reported.

Acknowledgment. The study was supported by RFBR grant 11-04-00603

References

- [1]. Gut J et al. Coll., 1961, 26, 986
- [2]. Niedballa U., H. Vorbruggen, A. Chem. Int. Ed. 1970, 9, 461
- [3]. Alexandrova et al, Acta Naturae 2010, 3, 89

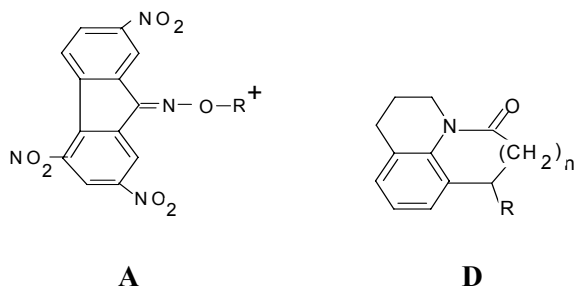
НЕКОТОРЫЕ ПУТИ ПОДХОДА К ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫМ ФОРМАМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

И.Г. Ильина, Ю.Э. Кислякова, Л.Н. Чекунова

НИИФармации Первого МГМУ им. И.М.Сеченова,
117418, Нахимовский проспект, 45, Москва, Россия
Химфак МГУ им. М.В.Ломоносова,
119991, Ленинские горы, 1, стр.3, Москва, Россия
e-mail :iilyina@mail.ru

Создание лекарственных средств нового поколения связано с необходимостью выделения и исследования их энантимерно чистых форм. Известные для этих целей методы не всегда результативны – не исключена рацемизация при синтетическом подходе или в структуре расщепляемой молекулы отсутствуют функциональные группы, необходимые для взаимодействия с расщепляющим агентом. В ряде случаев успеха удастся добиться, применяя метод хроматографического деления диастереомерных КПЗ, где в качестве хиральных акцепторов используются органические соединения донорно-акцепторного типа, так называемые автокомплексы. Молекулы последних, несмотря на реализацию в них переноса заряда, все же сохраняют достаточной силы "остаточную" акцепторную функцию и способны к межмолекулярному комплексообразованию с расщепляемым донорным субстратом. Ранее была синтезирована и изучена серия оптически активных акцепторов такого типа, изучены факторы, влияющие на процесс хроматографического разделения 4-фенилпирролидона, открывающего путь к энантимерно чистому лекарственному препарату фенибут; предложено прогнозирование процесса расщепления по электрохимическим данным [1].

В настоящей работе в качестве донорных субстратов изучены полициклические структуры вида **D**, являющиеся по данным работы [2] селективными ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). Для расщепления последних в соответствии с ранее установленными критериями предварительного подбора подходящих для успешного разделения донорно-акцепторных пар разработаны методы синтеза хиральных электроноакцепторов нитрофлуоренонового ряда вида **A**. Синтезы осуществлены исходя из оксима 2,4,7-тринитрофлуоренона-9.



Литература

- [1]. Ильина И.Г., Иванова Е.В., Соколова Е.Л. и др. *ЖОрХ*, 1994, 30, №2, 254
[2]. Кривченкова Р.С., Горкин В.З., Ильина И.Г. и др. *Авт.свид. №1089979* (1984)

ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ АНЕСТЕТИКОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИОННЫХ КАНАЛОВ БИОМЕМБРАН

Е.В. Казак, А.А. Баранец

*Военная академия войск радиационной, химической и биологической защиты
и инженерных войск*

156001 г. Кострома, ул. Горького, д. 16, Россия,

e-mail: alexbaranetz@yandex.ru

Физиологическая активность всех химических токсикантов и фармакологических препаратов в той или иной мере связана с их воздействием на клеточные оболочки и другие типы биологических мембран, причем для целого ряда веществ селективное взаимодействие с биомембранами является ключевым механизмом в спектре их токсических или терапевтических эффектов. Ввиду этого изучение характера влияния различных веществ на функциональное состояние биомембран представляет собой актуальную проблему современной биологии и медицины. Целью работы явилось экспериментальное исследование ионных потоков Na^+ , K^+ через модель функциональной мембраны в присутствии местных анестезирующих веществ β -(N,N-диэтиламино)этилового эфира парааминобензойной кислоты (прокаина) и 2-диэтиламино-2,6-ацетоксилидида (лидокаина).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследуемые препараты оказывают выраженное влияние на проницаемость мембраны для ионов Na^+ и K^+ посредством модификации работы соответствующих ионных каналов. Установлено, что интенсивность входящих потоков возрастает на 30%-80%, а выходящих снижается на 10%-50%. Сравнение ионных потоков из растворов с разными анестетиками показало, что выраженность действия исследованных анестетиков на ионные потоки тесно коррелирует с их фармакологической активностью. Так, лидокаин, обладающий более выраженным и продолжительным анестезирующим эффектом по сравнению с прокаином, вызывает более существенные изменения ионных потоков.

Выявленные в результате исследования закономерности влияния местных анестезирующих веществ на проницаемость функциональной мембраны позволяют применить использованную методику для тестирования вновь синтезированных соединений и выявления среди них потенциальных нейротропных веществ, обладающих способностью блокировать передачу нервного импульса.

Литература

- [1]. Казак Е.В., Исаев П.П., Исаева Г.А. // Вестник КГУ им. Н.А. Некрасова. Кострома. 2000. № 4. С. 9 – 15.
- [3]. Исаева Г.А., Дмитриев А.В., Исаев П.П. // Биофизика. 2002. Т. 47. № 3. С. 506–511.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ БИОМЕТАЛЛОВ С ВИТАМИНАМИ И АМИНОКИСЛОТАМИ

Н.М. Кебец, А.П. Кебец

*Военная академия войск радиационной, химической и биологической защиты
и инженерных войск им. Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко,
156015, г. Кострома, ул. Горького, 1, Россия,
e-mail: kebec01@mail.ru*

Одной из основных задач бионеорганической химии является создание новых эффективных биологически активных веществ, оказывающих положительное влияние на обменные и защитные функции организма человека и животных. Перспективным решением этой проблемы является синтез новых комплексных соединений, содержащих в своем составе микроэлементы, витамины и аминокислоты, либо два биосовместимых витамина.

При образовании соединений витаминов и аминокислот с неорганическими веществами изменяются их химические и биологические свойства. Во многих случаях витамины, находясь в составе соединений с неорганическими веществами, обнаруживают биологическую активность, несвойственную витаминам в свободном состоянии. С другой стороны, ионы металлов в сочетании с витаминами проявляют новые химические и биологические свойства. Они становятся менее токсичными и приобретают способность катализировать различные биохимические процессы. Поэтому на основе соединений витаминов и аминокислот с металлами и их солями возможно создание новых коферментных препаратов и биокатализаторов, новых лекарственных средств и биодобавок, улучшающих качество пищевых продуктов, так как эти соединения входят в состав многих ферментов и на их основе возможно познание жизненно важных биохимических процессов.

С этой целью нами были разработаны методы и получены комплексы металлов с витаминами и аминокислотами состава $MeAL \cdot n H_2O$, где Me – биометалл (железо, цинк, медь, кобальт, марганец, кальций); A – аминокислота, L – витамин или другая аминокислота; n = 1, 2 [1].

Достоинством таких соединений является их низкая токсичность, кроме того они обладают широким спектром биологического действия, проявляя противогипоксические, противогипер- и гипотермические, нейротропные свойства. Так, комплексное соединение кобальта с гомопантотеновой кислотой и витамином С оказывает выраженное защитное действие при осмотическом отеке головного мозга.

Литература

[1]. Кебец А.П., Кебец Н.М. ФАВ на основе комплексных соединений металлов с витаминами, ГАМК и их производными, Кострома изд.во, ВАРЗБЗ, 2012.

RECENT ADVANCES WITH RUTHENIUM COMPOUNDS IN CANCER TREATMENT

Bernhard K. Keppler

*Institute of Inorganic Chemistry and Research Platform
“Translational Cancer Therapy Research”,
University of Vienna,
Währinger Straße 42, 1090 Vienna, Austria*

The recent history of anticancer drug development has been governed by the intention to increase clinical efficacy and tolerability at the same time by improved targeting of the specificities of cancer cells. For various reasons, which will be discussed, certain compounds of the noble metal ruthenium show considerable potential in accordance with this intention.

One of them, the complex NKP-1339 is currently being evaluated in the phase IIa part of a clinical study led by Daniel Von Hoff, Virginia G. Piper Cancer Center (Scottsdale, AZ, USA), and Howard Burris III, Sarah Cannon Research Institute (Nashville, TN, USA), in patients with advanced or metastasized solid tumors. From phase I, remarkable activity in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and disease stabilizations in various other malignancies have been reported (Thompson et al., J. Clin. Oncol. 2012, 30, Suppl., abstr. 3033). Furthermore, the very high tolerability and the observation of synergies with various anticancer drugs in preclinical models suggest that NKP-1339 is highly suitable for combination therapies (Baerga et al., Mol. Cancer Ther. 2011, 10(11, Suppl. 1), abstr. B223).

Recent preclinical studies have addressed the combination of the ruthenium complex KP1339 with the multikinase inhibitor sorafenib with particular emphasis on hepatocellular carcinoma (Heffeter et al., Eur. J. Cancer, accepted). The compounds synergize in vitro, accompanied by mutual enhancement of cellular accumulation and attenuation of KP1339-induced P38-mediated cellular stress response, as well as in vivo, reflected in a substantial prolongation of life span compared to single-drug treatment in a Hep3B xenograft model. These results suggest the drug combination for treatment of hepatocellular carcinoma, which shows a rapidly increasing incidence but is still difficult to treat.

Together with gallium and lanthanum compounds, which will be briefly reviewed as well, these advances emphasize the vital role that metallopharmaceuticals continue to have in anticancer drug development.

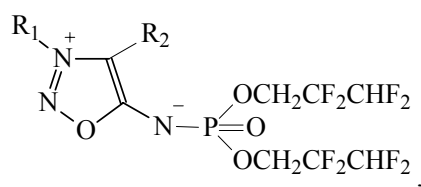
ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ФТОРПРОИЗВОДНЫХ СИДНОНИМИНОВ

О.А. Комарова, Н.Н. Богдасhev, Г.А. Пригорелов

*Военная академия войск радиационной, биологической и химической защиты
и инженерных войск им. Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко,
156015 г. Кострома, ул. Горького, 16, Россия,
e-mail: quarz44@yandex.ru*

Сиднонимины, относящиеся к классу мезоионных соединений [1, 2], проявляют различные виды биологической активности. В частности, такие их производные, как сиднофен (мезокарб) и сиднокарб являются лекарственными средствами – антидепрессантами, а молсидо-мин – антиангинальный и сосудорасширяющий препарат.

С целью выявления новых биологически активных веществ этого класса нами были синтезированы и изучены фторпроизводные сиднониминнов с общей формулой



где R₁ – алкил, R₂ – H или алкил.

В отличие от ранее исследованных соединений к экзоциклическому атому азота данной группы веществ была присоединена бис(2,2,3,3-тетрафторпропокси)фосфорильная группа, содержащая остатки фторированных спиртов-теломеров и фосфорной кислоты.

С целью изучения взаимосвязи строения синтезированных соединений с их свойствами был произведен расчет ряда характеристик их молекул. Квантово-химический расчет эффективных зарядов на атомах, длин связей и углов между ними, а также энергий высшей занятой и нижней вакантной молекулярных орбиталей проводился с помощью программы Chem3D Ultra. В связи с особенностями строения молекул мезоионных соединений, затрудняющими их компьютерный расчет, вычисление стандартной мольной энергии Гиббса образования веществ и других термодинамических величин было проведено эмпирическими аддитивными методами [3].

Рассмотрены также поверхностно-активные свойства полученных фторпроизводных сиднониминнов. Два фторуглеводородных радикала придают их молекулам способность к адсорбции на твердой поверхности, в том числе на тканях. Это свойство, как предполагается, позволит использовать некоторые из фторпроизводных для пропитки тканей с целью гидрофобизации и создания негорючих материалов.

Литература

- [1]. Общая органическая химия в 12 томах. Под ред. Н.К. Кочеткова. Т. 9, М.: Химия, 1985. С. 342 - 365.
- [2]. Яиунский В.Г., Холодов Л.Е. Успехи химии, 1980, Т. 49, №.1, С. 54 - 91.
- [3]. Комаров И.В. Успехи химии, 2001, Т. 70, № 12, с. 1123 - 1151.

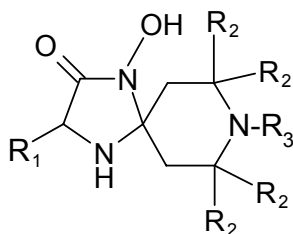
СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ГИДРОКСАМОВЫЕ КИСЛОТЫ КАК ХЕМОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Н.П. Коновалова, Е.Н. Климанова, Т.Е. Сашенкова, Д.В. Мищенко,
У.Ю. Аллаярова, И.В. Выстороп

*Институт проблем химической физики РАН,
142432, Московская обл., г. Черноголовка, пр. Акад. Семенова, 1;
e-mail: ninap@icp.ac.ru*

Комбинированная химиотерапия опухолей клиническими цитостатиками и малотоксичными соединениями, способными увеличивать чувствительность опухолей к действию цитостатиков, что позволяет применять последние в более низких и менее токсичных дозах, является перспективным методом повышения эффективности химиотерапии опухолей.

С целью разработки новых хемосенсибилизаторов опухолей в настоящей работе изучена взаимозависимость структура – противоопухолевая активность *in vivo* в ряду рацемических спироциклических гидроксамовых кислот **1-6**, полученных реакциями циклоконденсации алифатических α -аминогидроксамовых кислот с пиперидонами-4 [1].



- $R_1 = R_3 = H, R_2 = Me$ (**1**)
 $R_1 = R_2 = Me, R_3 = H$ (**2**)
 $R_1 = Pr^i, R_2 = Me, R_3 = H$ (**3**)
 $R_1 = R_2 = H, R_3 = Me$ (**4**)
 $R_1 = R_3 = Me, R_2 = H$ (**5**)
 $R_1 = Pr^i, R_2 = H, R_3 = Me$ (**6**)

Исследование, проведенное на экспериментальных моделях лейкоemий P388 и L1210, показало, что нетоксичные кислоты **1-6** повышают чувствительность опухолей к действию цитостатиков цисплатин и циклофосфан, примененных в дозах ниже терапевтических. На модели лейкоemии P388 противоопухолевое действие данных цитостатиков повышается с увеличением конформационного объема R_1 заместителя в ряду кислот **1-6**. Так, терапевтическая эффективность комбинированной химиотерапии лейкоemии P388 кислотами **3** или **6** ($R_1 = Pr^i$), полученными на основе DL-валина, позволяет достичь заметного уровня выживания экспериментальных животных (25-63%). На модели лейкоemии L1210 комбинированная терапия циклофосфаном и кислотой аланинового ряда **4** приводит к увеличению активности цитостатика на 270%.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 13-03-01142).

Литература

[1]. Выстороп И.В., Коновалова Н.П., Нелюбина Ю.В., Черняк А.В., Сашенкова Т.Е., Климанова Е.Н., Утеньшев А.Н., Федоров Б.С., Шилов Г.В., Костяновский Р.Г., *Известия АН, сер. хим.*, 2013, № 5.

АГСУЛАР® — НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ФЛЕБОЛОГИИ

Я.А. Костыро¹, В.В. Костыро¹, С.А. Лепехова², В.К. Станкевич¹, Б.А. Трофимов¹

¹Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН;
664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, д.1, Россия,
e-mail: yanakos@irioch.irk.ru

²Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН;
664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, д.100, Россия

В Иркутском институте химии СО РАН получена оригинальная фармакологически активная субстанция Агсулар®, обладающая гиполипидемической и антикоагулянтной активностью [1]. На ее основе разработана мягкая лекарственная форма (препарат «Агсулар®») для наружного применения топического действия в виде гидрофильного геля.

Исследования фармакологической активности препарата «Агсулар®» показали перспективность использования разработанной лекарственной формы для профилактики и лечения хронической венозной недостаточности. Так, на моделях сосудистой патологии было показано выраженное венопротекторное действие препарата «Агсулар®», в механизме которого ведущую роль играет противовоспалительная активность и антитранссудативное действие – уменьшение проницаемости сосудов и повышение тонуса их стенок.

Сравнение препарата «Агсулар®» с лекарственными средствами, широко применяемыми во флебологической практике, такими, как «Лиотон®» (Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ, Германия: гель 1000 МЕ/г), «Гепатромбин® Г» (Хемофарм А.Д., Сербия: мазь), «Троксевазин®» (Балканфарма – Троян А.Д., Болгария: гель 2%), «Венорутон®» (Новартис Консьюмет Хэлс С.А., Швейцария: гель 2%) показало высокую эффективность нового средства, сопоставимую, а в некоторых случаях и превосходящую эффективность вышеуказанных препаратов [2, 3].

В настоящее время проводится работа по стандартизации мягкой лекарственной формы препарата «Агсулар®» и изучение ее технологических свойств для разработки опытной технологии производства.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (проект № 40)

Литература

[1]. Патент 2319707 РФ Костыро Я.А. и соавт., 2008.

[2]. Костыро В.В. и соавт., Всеросс. научно-практ. конф. с междунар. участием "Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья", Уфа, 2011, С. 143-145.

[3]. Костыро В.В. и соавт., Науч. конф. "Фундаментальные науки - медицине", Новосибирск, 2012, С. 29.

ФОТОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ НА ОСНОВЕ ГИБРИДНЫХ НАНОСТРУКТУР ФУЛЛЕРЕН-КРАСИТЕЛЬ

А.И. Котельников, А.Ю. Рыбкин, Н.С. Горячев, А.Ю. Белик, А.Б. Корнев, П.А. Трошин

*Институт проблем химической физики РАН,
Черноголовка, Россия
e-mail: kotel@icp.ac.ru*

В медицинской практике для фотодинамической терапии (ФДТ) используются красители, которые, поглощая свет в диапазоне 650-720 нм и переходя в триплетное состояние, генерируют активные формы кислорода (АФК), благодаря чему подавляется развитие опухолей. Однако квантовый выход в триплетное состояние для таких красителей составляет 10^{-4} - 10^{-5} , что снижает эффективность ФДТ.

В последние годы большое внимание в качестве потенциальных фотодинамических агентов уделяется фуллеренам. Фуллерены при возбуждении квантом света с вероятностью ~ 1 переходят в триплетное состояние и эффективно генерируют АФК, за счет чего при введении в биологические системы вызывают повреждение ДНК, белков, мембран и подавляют развитие опухолей. Однако эффективность фотодинамического действия фуллеренов ограничивается их слабым поглощением в красной области спектра, наиболее удобной для ФДТ.

Значительно повысить фотодинамическое действие фуллеренов можно за счет создания гибридных наноструктур (ГНС) путем присоединения к фуллерену красителя, эффективно поглощающего в видимой области спектра. При этом усиление генерации активных радикалов наблюдается при использовании красителей, возбуждающихся как в триплетное, так и в синглетное состояние.

Создание комплексов поликатионного производного фуллерена с ксантоновыми красителями или с используемым в медицине фотосенсибилизатором «Фотосенс» приводит к увеличению фотодинамического эффекта в 20-100 раз при возбуждении ГНС в максимуме поглощения красителя. Методами спектрофотометрии и кинетической спектрофлуориметрии установлено, что этот эффект обусловлен переносом возбуждения с красителя на фуллерен и далее на O_2 , что приводит к образованию АФК.

Впервые показано, что возможно создание высокоэффективных фотодинамических агентов за счет объединения в одной ГНС красителей, эффективно поглощающих в красной области спектра, и фуллерена, осуществляющего перевод этого возбуждения с высоким КПД в триплетное состояние с последующим образованием АФК. Открывается возможность использовать для ФДТ красители, возбуждаемые как в триплетное, так и в синглетное состояние, что значительно расширяет возможности поиска оптимальных красителей для создания фотосенсибилизаторов нового поколения.

Исследования были поддержаны грантом РФФИ № 10-03-00687 и программой Президиума РАН №24 "Фундаментальные основы технологий наноструктур и наноматериалов"

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФУЛЛЕРЕНОВ — ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Р.А. Котельникова¹, А.В. Смолина¹, В.В. Григорьев², И.И. Файнгольд¹, Д.В. Мищенко¹,
Д.А. Полетаева¹, В.Л. Замойский², В.С. Романова³, П.А. Трошин¹, С.О. Бачурин²

¹*Институт проблем химической физики РАН, 142432 Московская область, Ногинский район, г. Черноголовка, пр-т Академика Семенова, д. 1, Россия,
e-mail: kotel@icp.ac.ru;*

²*Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, д. 1, Россия;*

³*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, д. 28, Россия*

Изучалось нейропротекторное действие водорастворимых аминокислотных производных фуллеренов, гибридных фуллереновых наноструктур, содержащих 2 адденда (один из которых – аминокислота, а второй – биологически активная группировка), а также полизамещенных производных фуллеренов, в которых к сфероиду фуллерена присоединены 5 аддендов, в том числе – физиологически активные группы.

Как известно, основными критериями при отборе из группы химических соединений потенциальных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний являются их антиоксидантная активность, ингибирующее действие на каталитическую активность митохондриального фермента - моноамитнооксидазы В (МАО-В), осуществляющего дезаминирование биогенных аминов в организме, и способность предотвращать агрегацию β -амилоидных белков.

Было показано, что все изучаемые производные не являются цитотоксичными. По изменению содержания малонового диальдегида (МДА) в гомогенатах головного мозга крыс установлено, что все соединения обладают выраженной антиоксидантной активностью, а также по изменению интенсивности хемилюминесценции люминола показано, что они проявляют антирадикальное действие. При этом, ряд соединений ингибируют каталитическую активность МАО-В и предотвращают образование и агрегацию β -амилоидных белков.

Показано, что соединения, которые являются ингибиторами МАО-В ингибируют глутамат индуцированный захват Ca^{2+} в синапсомы коры мозга крыс, проявляя таким образом протекторное действие на пресинаптические глутаматные рецепторы, а также они вызывают достоверное увеличение токов АМРА рецепторов, что свидетельствует о когнитивно-стимулирующем действии этих соединений.

По методике, предложенной авторами доклада, было синтезировано гибридное соединение, содержащее в качестве аддендов, присоединенных к сфероиду фуллерена, аминокислоту пролин и производное гамма-карболина (БД-2), обладающее когнитивно-стимулирующими свойствами. Полученная гибридная структура сохранила высокие когнитивно-стимулирующие свойства, присущие БД-2, но при этом лишилась психостимулирующего действия этого вещества, что позволило существенным образом улучшить фармакологические свойства производного гамма-карболина.

При введении мышам производных фуллеренов некоторые из них вызывали существенное улучшение памяти, снижение тревожности, улучшению адаптации к стрессорным воздействиям, что позволяет рассматривать эти соединения в качестве потенциальных лекарственных препаратов для терапии нейродегенеративных патологий, в том числе – болезни Альцгеймера.

ВОЗМОЖНОСТИ ПЭТ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАДИОТРЕЙСЕРОВ КЛАССА АМИНОКИСЛОТ, МЕЧЕННЫХ ФТОРОМ-18

Р.Н. Красикова

ФГБУ науки Институт мозга человека Российской академии наук (ИМЧ РАН),
ак. Павлова 9, 197376, Ст.-Петербург, Россия,
e-mail: raisa@ihb.spb.ru

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) - быстро развивающийся метод ядерной медицины, позволяющий получать *in-vivo* информацию о нарушениях физиологических и биохимических процессов на молекулярном уровне. В состав радиофармпрепаратов (РФП) для ПЭТ входят короткоживущие циклотронные радионуклиды с позитронным типом распада (^{15}O , ^{13}N , ^{11}C , ^{18}F). Наиболее востребованными являются радиотрейсеры на основе фтора-18, которые, благодаря высокому периоду полураспада изотопа (110 мин), могут поставляться в ПЭТ центры централизованно из циклотронно-радиохимического комплекса. Так, в более 80% ПЭТ исследований опухолей используется 2- ^{18}F -фтор-дезоксид-Д-глюкоза (ФДГ), уникальный радиотрейсер гликолиза. ФДГ имеет ряд ограничений, в частности, при визуализации опухолей мозга, где глюкоза является основным энергетическим субстратом, и в диагностике опухолей с низкой скоростью гликолиза (рак легких, рак предстательной железы (РПЖ)). Для решения этих диагностических задач перспективными являются ^{18}F -фторированные аналоги аминокислот (ФАА), однако их синтез представляется более сложным по сравнению с ФДГ.

Оптимальным методом получения РФП является нуклеофильное фторирование с использованием ^{18}F -фторида, производимого по реакции $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ в водной мишени циклотрона. Синтез включает реакцию нуклеофильного замещения «уходящей» группы фтором-18 в составе комплекса с криптофиксом, $[\text{K/K2.2.2}]^{+18}\text{F}^-$ непосредственно в молекулу субстрата с последующим «снятием» защиты (гидролизом) функциональных групп с подвижными атомами водорода. Для радиотрейсеров класса ФАА этот метод успешно применен к синтезу О-(2'- ^{18}F -фторэтил)-L-тирозина [1,2] (опухоли мозга и дифференциация очага воспаления); 4- ^{18}F -фторглютаминовой кислоты и ее аналогов [3] (рак груди и мелкоклеточный рак легкого); *транс*-1-амино-3- ^{18}F -фтор циклобутиловой кислоты (РПЖ) [4]. В то же время для получения наиболее широко востребованного РФП 6- ^{18}F -фторДОФА (болезнь Паркинсона, нейроэндокринные опухоли) с меткой фтор-18 в ароматическом кольце требуется сложный многостадийный асимметрический синтез, нуждающийся в оптимизации [5].

[1] Hamacher K, Coenen HH. *Appl. Rad. Isot.* 2002; 57: 853-856.

[2] Krasikova RN et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2008; 16: 4994-5003.

[3] Krasikova RN et al. *J. Med. Chem.* 2011; 54: 406-410.

[4] Asano Y et al. *Ann. Nucl. Med.* 2011; 25:414-418.

[5] Krasikova RN et al. *Nucl. Med. Biol.* 2004; 31, 597-603.

ОПТИЧЕСКОЕ КИНЕТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ В СИНТЕЗЕ ЭНАНТИОМЕРНО ЧИСТЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В.П. Краснов, Г.Л. Левит, Д.А. Груздев, Е.Н. Чулаков, В.Н. Чарушин

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

Хорошо известно, что стереоконфигурация соединений играет определяющую роль в проявляемой ими биологической активности. Метод оптического кинетического разделения (КР), основанный на разности скоростей превращения индивидуальных стереоизомеров рацемата в реакциях с асимметрическим реагентом и/или катализатором, успешно используется для получения оптически чистых биологически активных хиральных веществ и полупродуктов в синтезе лекарственных препаратов. В последнее время ацилирующие ферменты и синтетические катализаторы нашли применение в процессах получения энантио чистых спиртов и аминов. Альтернативой является КР под действием энантио чистых ацилирующих реагентов.

Нами разрабатывается оригинальный подход, заключающийся в использовании производных хиральных кислот (хлорангидридов 2-арилпропионовых кислот и N-защищенных аминокислот) в качестве ацилирующих агентов для КР рацемических аминов.

Проведено систематическое изучение процессов КР гетероциклических аминов – производных 1,2,3,4-тетрагидрохинолина, 2,3-дигидро-1,4-бензоксазина, индолина и др. Выявлены факторы, определяющие эффективность КР. Показано, что она зависит как от структуры разделяющих агентов и исходных аминов, так и от условий ацилирования. Варьируя структуру разделяющего агента можно избирательно получать смеси, обогащенные (R)- или (S)-изомером исходного амина. Отобраны наиболее эффективные разделяющие агенты.

На основе проведенных исследований разработаны подходы к получению практически важных соединений, полупродуктов в синтезе лекарственных препаратов.

Показано, что КР под действием производных хиральных кислот может служить удобным методом получения оптических изомеров гетероциклических аминов.

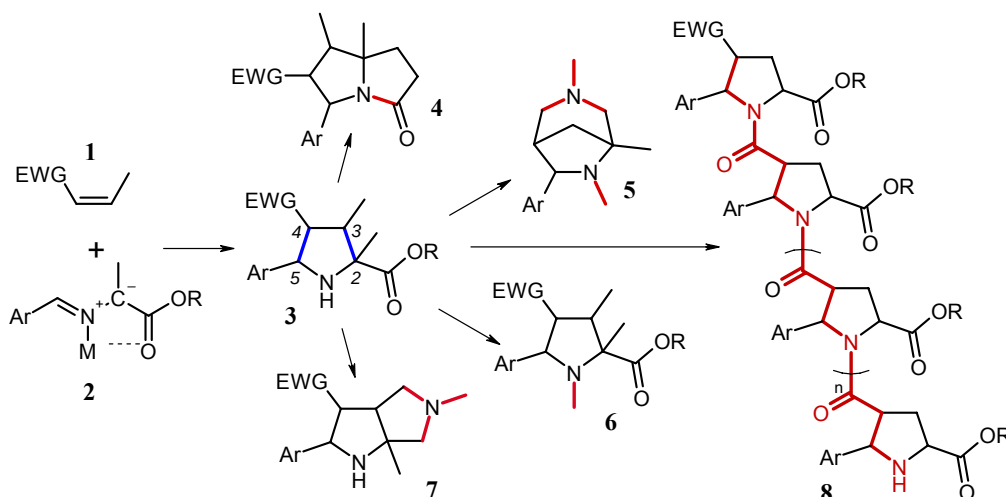
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 12-03-31615, 12-03-33029, 13-03-00674), Уральского отделения РАН (проект 12-П-3-1030) и Государственной программы поддержки ведущих научных школ (НШ-5505.2012.3).

ХИМИЧЕСКОЕ ПРОСТРАНСТВО, ЗАДАВАЕМОЕ МОЛЕКУЛЯРНЫМ КАРКАСОМ 5-АРИЛПИРРОЛИДИН-2- КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С РЕЛЕВАНТНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ МИШЕНЯМИ

К.В. Кудрявцев

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

С использованием синтетической методологии, основанной на 1,3-диполярном циклоприсоединении электронодефицитных алкенов (**1**) и азометиновых илидов (**2**), нами получены различные функционализированные производные 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты (**3**). Последующая модификация молекулярного каркаса **3** позволяет синтезировать пирролизидиноны (**4**), 3,6-диазабицикло[3.2.1]октаны (**5**), *N*-замещённые 5-арилпролины (**6**), октагидро[3,4-*b*]пирролы (**7**), β -пептидные олигомеры (**8**).



Для соединений **4-8** теоретически обоснованы и экспериментально подтверждены следующие виды биологической активности: ингибирование сортазы A *S. aureus* [1]; анти-тромбоцитарная активность [2]; ингибирование тромбина [3]; антипролиферативная активность по отношению к клеточным линиям рака простаты; противовязвенная активность [4].

Литература

- [1]. Kudryavtsev K.V., Bentley M.L., McCafferty D.G. *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, 17, 2886.
- [2]. Кудрявцев К.В., Подоплелова Н.А., Новикова А.А., Пантелеев М.А., Заболотнев Д.В., Зефиоров Н.С. *Изв. Академии наук. Сер. хим.*, 2011, 665.
- [3]. Кудрявцев К.В., Шульга Д.А., Чупахин В.И., Чураков А.В., Дацук Н.Г., Заболотнев Д.В., Зефиоров Н.С. *Изв. Академии наук. Сер. хим.*, 2011, 671.
- [4]. Kudryavtsev K.V., Kucherenko M.I., Falalyeyeva T.M., Beregova T.V., Ostapchenko L.I. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2012, 42(S1), 6.

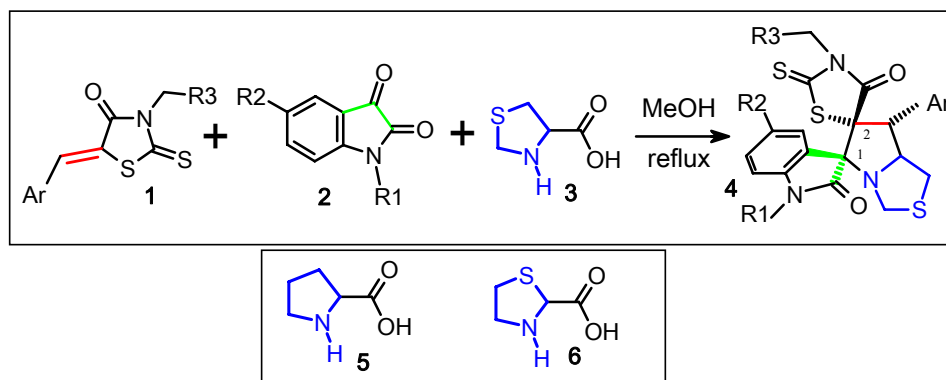
СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ БИС-СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ РОДАНИНА

С.В. Курбатов^а, В.И. Минкин^а, А.А. Швец^а, В.В. Зарубаев^б, О.И. Киселев^б, Л.А. Карпинская^б

^аЮжный федеральный университет,
344090, ул. Зорге 7, Ростов-на-Дону, Россия,
e-mail: kurbatov@sfedu.ru

^бНИИ Гrippa,
197376, ул. проф. Попова 15/17, Санкт-Петербург, Россия,
e-mail: zarubaev@influenza.spb.ru

Методом [3+2] диполярного присоединения синтезированы спирогетероциклы типа **4**, включающие роданиновый фрагмент (привилегированный скаффолд [1]). Нестабилизированные азометин-илиды генерировались *in situ* из изатинов **2** и тиaproлина **3**. Циклоприсоединение к арилиденовым производным роданина **1**, синтезированным из соответствующих ароматических альдегидов и N-бензил- или N-фурфурилроданина, протекает абсолютно регио- и диастереоселективно и приводит исключительно к тиapiрролизидинам с 1,2-положением спироузлов. Строение **4** доказано методами ЯМР, масс-спектрометрии и PCA [2].



При взаимодействии диполярофилов типа **1** с азометин-илидами, генерируемыми из изатинов **2** и пролина **5**, либо изотиapiпролина **6** образуются бис-спироциклы, подобные **4**, но с 1,3-положением спироузлов.

Изучение прямой противовирусной активности десяти бис-спироциклов в отношении модельных штаммов вируса гриппа A/PR/8/34 (H1N1) и A/California/07/09 (H1N1)pdm2009 в культуре клеток показало, что пять из них (50%) обладают индексами селективности, превышающими 10 (SI = 10.9 – 29.0). Противовирусная активность оказалась наиболее значительна для производных тиapiрролизидина и изотиapiрролизидина.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 12-03-31177а.

Литература

- [1]. Tomasić T., Masic L.P. Rhodanine as a privileged scaffold in drug discovery. *Curr. Med. Chem.*, 2009, 16, 1596.
[2]. Швец А.А., Нелюбина Ю.В., Лысенко К.А., Курбатов С.В. *Изв. АН Сер. хим.*, 2012, 1642.

АНТИАГРЕГАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО КОНДЕНСИРОВАННОГО ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ *in vivo*

А.Ф. Кучерявенко¹, О.А. Салазникова¹, А.А. Спасов¹, В.А. Анисимова²

¹ Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, пл. Павших борцов, 1, Волгоград, Россия,
e-mail: aidakucheryavenko@yandex.ru;

² Научно-исследовательский институт физической и органической химии
Южного Федерального университета,
344090, пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, Россия,
e-mail: anis@ipoc.sfedu.ru

Ключевая роль в патогенезе ишемических нарушений в различных органах и системах человеческого организма отводится тромбообразованию [1]. Несмотря на то, что за последнее время был достигнут значительный прогресс в изучении механизмов нарушения агрегации тромбоцитов, арсенал средств фармакологической коррекции нарушений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза весьма ограничен [2]. Поэтому поиск и изучение новых более эффективных ингибиторов агрегации тромбоцитов является весьма актуальным. Поэтому было проведено изучение антиагрегантной активности нового конденсированного производного бензимидазола под шифром РУ-891 на модели внутрисосудистой агрегации тромбоцитов крыс.

Моделирование и степень внутрисосудистой агрегации тромбоцитов проводили и оценивали по методу, описанному J. F. Pinon (1984) [3]. Опыты были выполнены на белых беспородных крысах. Для оценки влияния соединений на внутрисосудистую агрегацию кровяных пластинок вещества вводили перорально в дозе 10, 25 и 50 мг/кг за 1,5 часа до наркоза животных. Индуктор агрегации АДФ вводили внутривенно в дозе 1 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту в дозе 125, 200 и 500 мг/кг. Для оценки активности соединений определяли Δ % ингибирования функциональной активности тромбоцитов.

Результаты исследования показали, что соединение РУ-891 и ацетилсалициловая кислота дозо-зависимо ингибировали внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов. При этом ЭК₅₀ соединения РУ-891 составила 24 мг/кг, а ЭК₅₀ ацетилсалициловой кислоты -173 мг/кг. Таким образом, антиагрегантный эффект нового конденсированного производного бензимидазола в 7,2 раза превосходит эффект препарата сравнения, что может иметь важное значение для дальнейшего углубленного изучения механизма антиагрегантного действия вещества РУ-891.

Литература

- [1] Broos K, Feys HB, De Meyer SF Platelets at work in primary hemostasis//Blood Rev.-2011.-25(4).-P155-67.
[2] Cattaneo M. Resistance to anti-platelet agents//Thromb Res.- 2011.-3.-P.61-63.
[3] Pinon J.F. In vivo study platelet aggregaton in rats// J. Pharmacol. Meth. 1984. Vol.12. P.79-84.

ЭКСТРАКЦИОННО-ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ^{225}Ac ОТ РАДИОНУКЛИДОВ, ОБРАЗУЮЩИХСЯ ПРИ ОБЛУЧЕНИИ ПРОТОНАМИ ПРИРОДНОГО ТОРИЯ

Е.В. Лапшина¹, С.В. Ермолаев¹, Б.Л. Жуйков¹, С.Н. Калмыков², Р.А. Алиев²,
В.С. Остапенко², А.Н. Васильев²

¹ *Институт ядерных исследований РАН,
проспект 60-летия Октября, 7а, г. Москва 117312, Россия,
e-mail: lapshina@inr.ru*

² *Химический факультет, Московский государственный университет
имени М.В.Ломоносова, Москва 119991, Россия*

^{225}Ac — перспективный для использования в ядерной медицине α -излучающий радионуклид. Он может быть получен путем облучения природного тория ускоренными протонами средних энергий [1]. При этом наряду с актинием образуется несколько десятков радионуклидов — продуктов ядерных реакций скалывания и деления.

Основная трудность при химическом выделении актиния заключается в его отделении от тория и редкоземельных элементов, особенно лантана и церия. Для этого использовали экстракционно-хроматографические сорбенты фирмы Eichrom: TEVA (соль четвертичного амина), DGA (N,N,N'-тетра-н-октилдигликоламид), Ln Resin (ди(2-этилгексил)фосфорная кислота) и TRU Resin (октилфенил - N,N-диизобутилкарбомоилфосфиноксид).

Сначала облученную ториевую мишень растворяли и экстрагировали большую часть тория трибутилфосфатом или ди(2-этилгексил)фосфорной кислотой.

Затем измерили сорбционные емкости по торию исследуемых сорбентов. Изотермы сорбции показали, что любой из них может быть использован для количественного удаления оставшегося после экстракции тория. Но оптимальной является смола TEVA, так как при высокой емкости по торию (70 мг/г смолы) сорбция трехвалентных актинидов из 5-7М растворов азотной кислоты незначительна.

Далее, для отделения моно- и дивалентных ионов (Cs^+ , Ra^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+}), а также большей части Ru, Zr и Nb использовали смолы DGA и Ln Resin. Коэффициенты распределения трехвалентных ионов в этих смолах сильно зависят от концентрации азотной кислоты [2, 3], что позволило сначала сорбировать актиний и лантаниды, а затем, поменяв кислотность, десорбировать.

В заключение, актиний отделяли от церия и лантана из растворов азотной кислоты различной кислотности с помощью TRU Resin. Лучшего разделения удалось достичь при использовании 2М HNO_3 .

Радионуклидная чистота полученного ^{225}Ac составила не менее 99,5% и химический выход - более 85%.

Литература

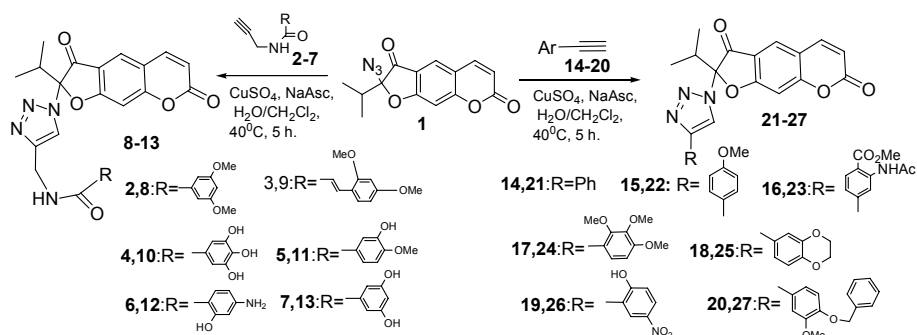
- [1]. Ermolaev S.V., Zhuikov B.L., Kokhanyuk V.M., et al. *Radiochim. Acta*, 2012, V.100, P. 223-229.
- [2]. McAlister D.R., Horwitz E.P. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 2007, V.25, P.757-769.
- [3]. Horwitz E.P., McAlister D.R., Bond A.H., Barrans R.E. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 2005, V.23, P.319-344.

СИНТЕЗ 2-(1,2,3-ТРИАЗОЛИЛ)ФУРОКУМАРИНОВ И ИХ ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ И АНТИМУТАГЕННЫЕ СВОЙСТВА

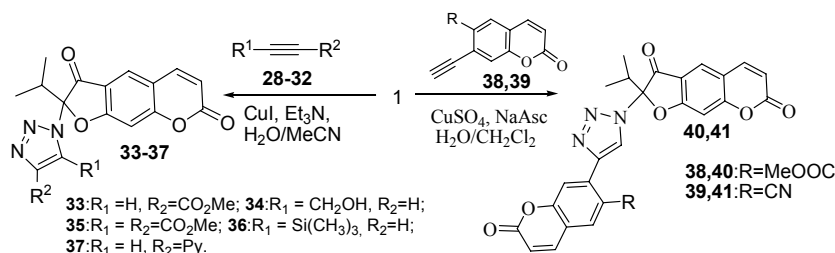
А.В. Липеева, Е.А. Махнева, Т.С. Фролова, М.А. Покровский, Э.Э. Шульц

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова,
Новосибирск, Россия,
e-mail: mond_05@list.ru

Линейные фурукумарины (псоралены) находят широкое применение в терапии кожных заболеваний (PUVA-терапии) [1]. Серьезные побочные эффекты этих препаратов стимулируют развитие работ по синтезу и исследованию новых производных фурукумаринов, содержащих разнообразные заместители в фурановом цикле молекулы. Нами впервые синтезированы 2-(триазолил)фурукумарины с помощью катализируемого солями меди(I) циклоприсоединения азидов к терминальным алкинам. В качестве исходного соединения использован 2-азидоореозелон **1**, синтез которого описан нами в работе [2] (схема 1). Терминальные алкины **2-7** и **14-20** синтезировали из доступных арилкарбоновых кислот, или ароматических альдегидов [3].



Реакцией азида **1** с моно- и дизамещенными алкинами **28-32** получены соединения **33-37**. При реакции соединения **1** с 7-алкинилкумаринами **38,39** [2] синтезированы бис-(кумарино)триазолы **40,41** (схема 2).



Обсуждаются результаты исследования биологической активности полученных соединений.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 11.03.00242).

[1] M. A. Lowes, A. M. Bowcock, J. G. Krueger, *Nature*, **2007**, 445, 866.

[2] А.В. Липеева, Э.Э. Шульц, Е.А. Махнёва, М.М. Шакиров, Г.А. Толстиков, *Химия гетероцикл. соед.*, **2013**, № 4, 591.

[3] Oldo K. et al. *Bioorg. Med. Chem*, **2008**, 16, 4829.

ХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ — ИСТОЧНИК ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

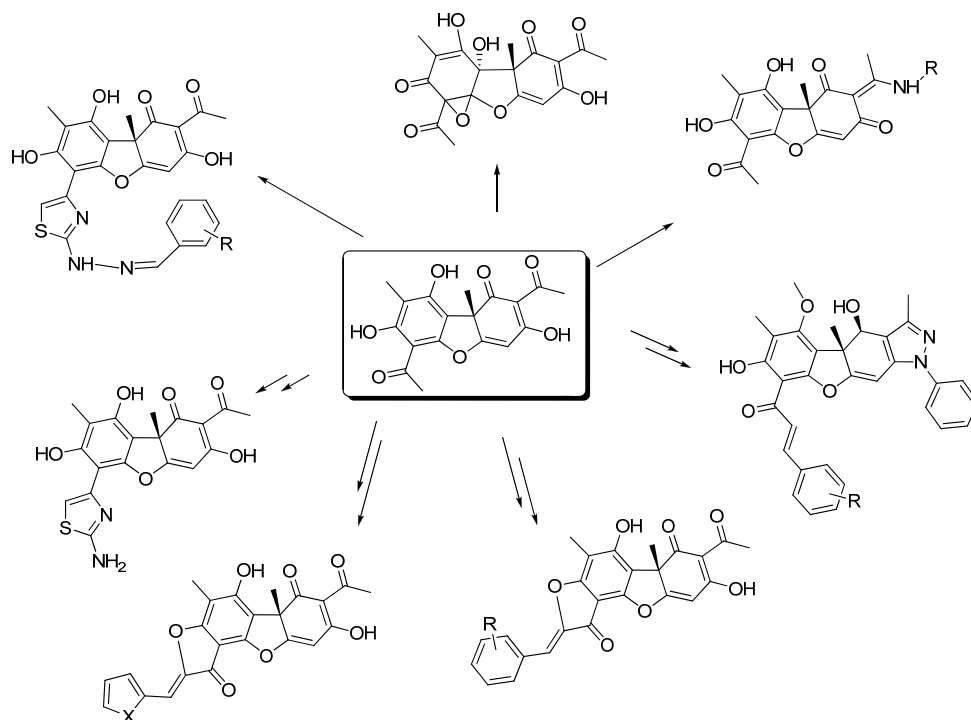
О.А. Лузина, Д.Н. Соколов, Н.Ф. Салахутдинов

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова,
630090, Россия, Новосибирск, пр-т акад. Лаврентьева, 9
e-mail: luzina@nioch.nsc.ru

Одно из актуальных направлений медицинской химии - химическая модификация растительных метаболитов с целью получения новых перспективных соединений, обладающих высокой физиологической активностью.

Усниновая кислота является уникальным отечественным растительным метаболитом, оба её энантиомера доступны с высокой оптической чистотой и обладают спектром биоактивных свойств. Комбинация различных функциональных групп в природной молекуле представляет богатые возможности для химической модификации, однако, их взаимное влияние приводит к неоднозначным результатам при проведении традиционных реакций.

Нами осуществлён синтез оптически активных полифункциональных соединений на основе (+)- и (-)-усниновых кислот, разработаны синтетические методы направленного введения в это соединение фармакофорных фрагментов. На базе природного дибензофуранового остова осуществлены синтезы веществ других классов, проявивших высокую противовирусную, противотуберкулёзную и цитотоксическую активности.



Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ 13-03-00810-а.

MOLECULAR MODELING STUDY OF ESTERASE PROFILE OF 2-AMINO-5-HALOMETHYL-THIAZOLINES

S.V. Lushchekina, G.F. Makhaeva, N.P. Boltneva, O.G. Serebryakova, A.N. Proshin,
I.V. Serkov, S.O. Bachurin

*Emanuel Institute of Biochemical Physics, RAS,
119334, 4, Kosygina st, Moscow, Russia,
e-mail: sofya.lushchekina@gmail.com
Institute of Physiologically Active Compounds, RAS,
142432, 1, Severny proezd, Chernogolovka Russia,
e-mail: gmakh@ipac.ac.ru*

Determination of compounds esterase profile is a new approach was developed and is being widely applied in IPAC RAS. It implies a comparative estimation of compounds inhibitory activity towards several esterase enzymes: acetylcholinesterase (AChE), butyrylcholinesterase (BChE), carboxylesterase (CaE) and neuropathy target esterase [1-3]. This approach allows us to get a more complete view on biological effects of the compound and thereby evaluate its therapeutic potency and possible side-effects. We synthesized derivatives of 2-amino-thiazoline and demonstrated that they are able to inhibit therapeutically important serine esterases, BChE and CaE, showing a low inhibitory activity against AChE [4].

In the present study we calculated binding energies of 67 N-substituted 2-amino-5-halomethyl-thiazolines with three target enzymes: AChE, BChE and CaE using Autodock 4.2 program. An influence of the method of determining the atomic charges on the ligands and proteins on the modeling results was studied. It was demonstrated that using of the atomic charges derived from quantum-mechanical calculations helps to improve significantly the results of molecular docking. Different protonation states of the ligands were considered and several popular programs for pK_a estimation were analyzed. Also, geometry of the enzymes was partially optimized by means of semi-empirical quantum chemistry methods for improvement of the crystallographic structures traditionally used for molecular modeling. The results explain the observed inhibitor selectivity of N-substituted 2-amino-5-halomethyl-thiazolines and allow us to make recommendations for their directed modification.

This work was partially supported by RAS program "Medicinal chemistry" and RFBR grants #11-03-00863 and 12-03-31039-mol and the Dynasty Foundation Fellowship (Sofya Lushchekina).

References

- [1] Makhaeva G.F., Serebryakova O.G., Boltneva N.P., Galenko T.G., Aksinenko A.Y., Sokolov V.B., Martynov I.V. *Doklady Biochem Biophys*, 2008, 423, 352-357.
- [2] Makhaeva G.F., Radchenko E.V., Baskin I.I., Palyulin V.A., Richardson R.J., Zefirov N.S. *SAR QSAR Env. Res.*, 2012, 23, 627-627.
- [3] Makhaeva G.F., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Rudakova E.V., Aksinenko A.Y., Sokolov V.B., Zefirov N.S., Richardson R.J. *Chem. Biol. Interact*, 2013, 203, 231-237.
- [4] Boltneva N.P., Serebryakova O.G., Makhaeva G.F., Serkov I.V., Proshin A.N., Bachurin S.O., *Doklady Biochem Biophys*, 2013 (In press).

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО АНТИБИОТИКА ГРУППЫ МАКРОЛАКТОНОВ

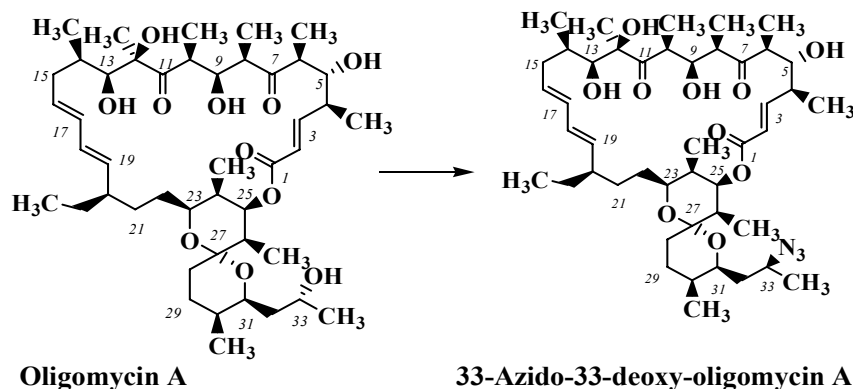
Л.Н. Лысенкова¹, К.Ф. Турчин, А.М. Королев¹, А.А. Штиль³, О.Б. Беккер²,
И.Д. Трещалин¹, Э.Р. Переверзева¹, Л.Г. Деженкова¹, Е.В. Возняковская¹,
М.Н. Преображенская¹, В.Н. Даниленко²

¹ФГБУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе» РАМН, Москва, Россия

²ФГБУН «ИОГен РАН», Москва, Россия

³ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва, Россия

Макролидные антибиотики группы олигомицинов – природные соединения, специфично действующие на АТФ-синтазы, которые в настоящее время рассматриваются как молекулярная мишень для новых лекарств в терапии опухолей и инфекций. В микромолярных концентрациях они блокируют транспорт протонов через субъединицу F₀, проявляя антибактериальное, противогрибковое и противоопухолевое действие. Нами разработаны методы синтеза полусинтетических производных олигомицина А, селективно модифицированных по различным частям молекулы. Скрининг новых соединений на тест-системе *Streptomyces fradiae* показал, что изменения структуры макролактонного цикла в разной степени снижают активность полусинтетических антибиотиков в отношении АТФ-синтазы, однако замена боковой С-33-ОН на другие функциональные группы – азидо и триазоло, не препятствует взаимодействию антибиотика с F₀F₁-АТФ-азой. Для 33-азидо-33-дезоксидолигомицина А (1) была разработана лекарственная форма препарата для парентерального введения.



Противоопухолевый эффект оценивали по увеличению продолжительности жизни животных (УПЖ%) или по торможению роста опухоли (ТРО%). При внутривенном введении однократно в дозах 0,25 и 0,5 мг/кг, препарат вызывает достоверное увеличение продолжительности жизни животных с лимфолейкозом Р388 (УПЖ = 31%). При ежедневном пятикратном применении соединения в разовых дозах 0,1 и 0,2 мг/кг УПЖ составило соответственно 35% и 67%. Достоверное торможение роста меланомы мышей В-16 от 54 до 66%, было получено при введении соединения в дозе 0,1 мг/кг пятикратно с интервалом 24 часа. Изучена острая и хроническая токсичность субстанции и лек. формы в опытах на мышах и крысах.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № 11411.1008700.13.078 от «13» сентября 2011 г Минпромторга РФ.

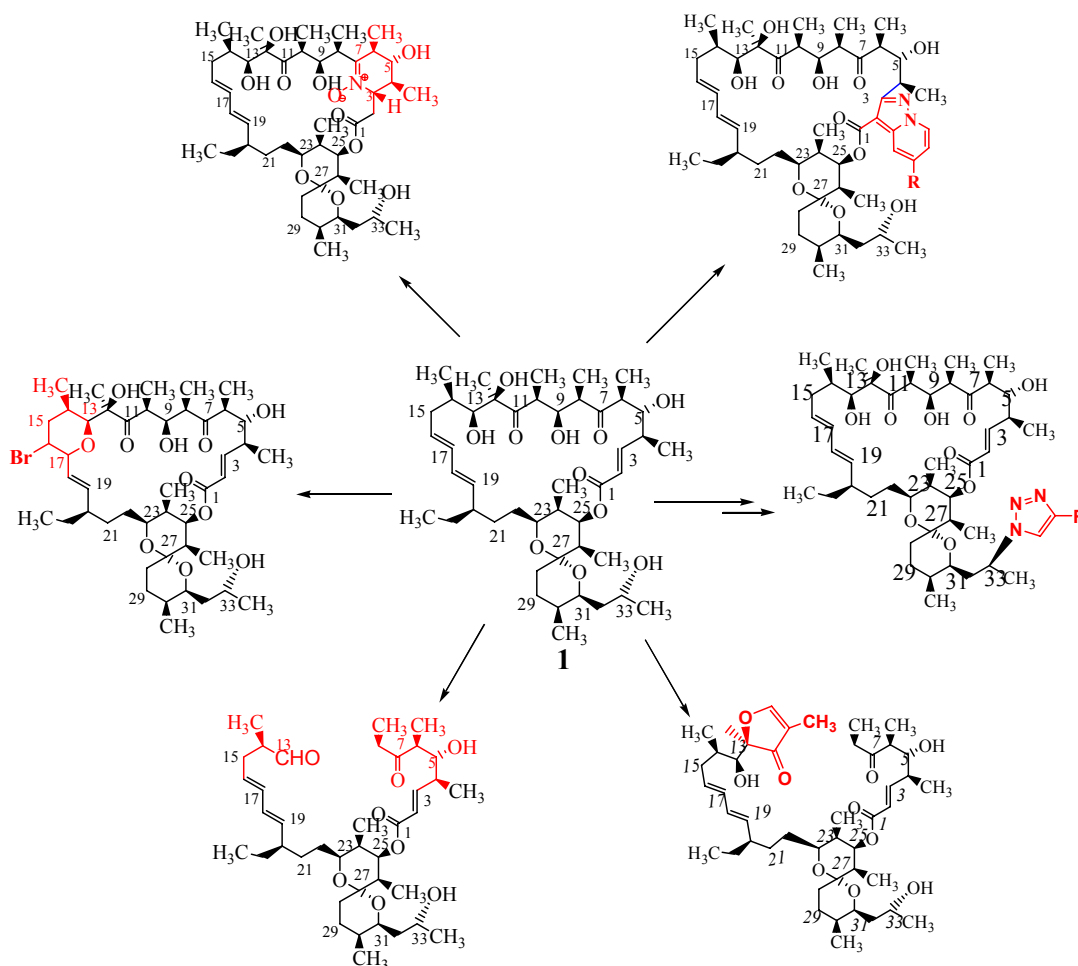
МОДИФИКАЦИЯ МАКРОЛИДНОГО АНТИБИОТИКА ОЛИГОМИЦИНА — ИНГИБИТОРА АТФ-СИНТЕТАЗЫ

Л.Н. Лысенкова¹, К.Ф. Турчин, А.М. Королев,¹ М.Н. Преображенская¹, “В.Н. Даниленко²

¹ФГБУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе» РАМН, Москва, Россия

²ФГБУН «ИОГен РАН», Москва, Россия

Макролидные антибиотики группы олигомицинов - природные соединения, специфично действующие на F₀F₁АТФ-синтазу, которая в настоящее время рассматривается как молекулярная мишень для новых лекарств в терапии опухолей и инфекций. В микромолярных концентрациях они блокируют транспорт протонов через субъединицу F₀, проявляя антибактериальное, противогрибковое и противоопухолевое действие. Нами разработаны методы селективной модификации олигомицина А (**1**), по различным частям молекулы. Скрининг новых соединений на тест-системе *Streptomyces fradiae* показал, что изменения структуры **1** в разной степени снижают активность полученных полусинтетических антибиотиков в отношении АТФ-синтазы.



Работа выполнена в рамках государственного контракта № 11411.1008700.13.078 от 13 сентября 2011 г. Минпромторга РФ и частично поддержана грантом РФФИ 10-03-00210-а

РАЗРАБОТКА БИОКАТАЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЧИСЛЕННОСТИ В ВЫСОКОКОНЦЕНТРИРОВАННЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ Г(-)-БАКТЕРИЙ

И.В. Лягин, О.В. Сенько, М.С. Сироткина, Е.Н. Ефременко

*МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, г. Москва, Россия,
e-mail: elena_efremenko@list.ru*

На сегодняшний день серьёзной проблемой является широкое распространение патогенных Г(-)-микроорганизмов, нечувствительных к широкому спектру антимикробных препаратов. Устойчивые ассоциации Г(-)-бактерий являются распространёнными возбудителями болезней человека, животных и растений, а также являются причиной порчи пищевых продуктов, биокоррозии промышленного оборудования. Формирование биоплёнок и синтез факторов вирулентности у бактерий происходит благодаря наличию механизма «кворумного ответа» (quorum sensing). Таким образом, в качестве одного из подходов к подавлению развития биопленок можно рассматривать деструкцию молекул-автоиндукторов (N-ацилгомосеринлактонов) формирования кворумного ответа. Деструкция N-ацилгомосеринлактонов (АГЛ) может позволить вывести клетки из состояния кворума, в результате чего, они станут более восприимчивы к широкому спектру антибактериальных агентов.

Было установлено, что органофосфатгидролаза, содержащая гексагистидиновую последовательность на N-конце молекулы белка (His₆-ОРН) и осуществляющая гидролиз широкого спектра нейротоксичных фосфорорганических соединений, эффективно катализирует гидролиз лактонного кольца в молекуле АГЛ, что может способствовать подавлению развития патогенных микроорганизмов. Это послужило основой для разработки комплексных препаратов против химической и биологической угрозы.

Скрининг среди различных соединений, применяемых в качестве антимикробных средств и смешиваемых с His₆-ОРН, показал, что максимальное сохранение активности у фермента после 15 ч экспонирования наблюдалось в присутствии антибиотиков (линкомицина и колистина или их смеси), бензетония хлорида, «Аквидеза»TM и 1-метил-3-октилимидазолий хлорида. Дальнейшее исследование эффективности данных комплексных препаратов по отношению к суспензионным культурам Г(+)-бактерий (*Bacillus subtilis*) и Г(-)-бактерий (*Pseudomonas* sp.), взятым в концентрации 10 г/л, показало, что остаточная концентрация клеток к 3 ч экспонирования у Г(-)-клеток была меньше (в 2-5 раз) в случае использования смеси фермента с антибиотиками или фермента с 1-метил-3-октилимидазолий хлоридом. Таким образом, было показано, что данный подход может быть реализован для создания биокаталитических систем для эффективного снижения численности клеток Г(-)-бактерий, формирующих устойчивые высококонцентрированные популяции.

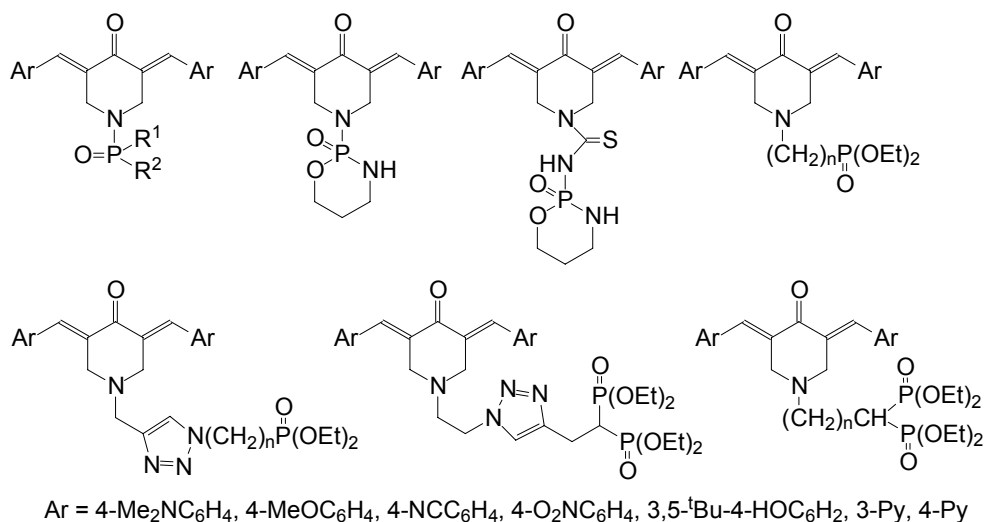
ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ БИС(АРИЛИДЕН)ПИПЕРИДИНОВОГО ФАРМАКОФОРА ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО СИНТЕЗА ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ ЦИТОСТАТИКОВ

М.В. Макаров^a, Е.Ю. Рыбалкина^b

^a Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
ул. Вавилова, 28, 199991 Москва, Россия,
e-mail: mmak78@yandex.ru

^b Институт канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН,
Каширское шоссе, 24, 115478 Москва, Россия

Известно, что 3,5-бис(арилиден)-4-пиперидиноны проявляют противоопухолевую активность, предположительно связанную с их способностью к взаимодействию с внутриклеточными тиолами. Данные соединения обладают также низкой общей токсичностью и могут быть лишены мутагенных свойств, характерных для известных алкилирующих противораковых агентов, применяемых в клинической практике [1]. Мы использовали идею введения фосфорсодержащих групп, обладающих собственной биологической активностью, способностью улучшать растворимость и биодоступность фармакофорного фрагмента, в состав молекул данных соединений для модификации бис(арилиден)пиперидинового фармакофора [2] и разработали подходы к синтезу ряда новых цитостатиков:



Полученные соединения обладают высокой цитотоксической активностью *in vitro* (IC₅₀ в диапазоне 1-80 μM) в отношении ряда опухолевых линий человека, включая резистентные.

Работа выполнена при поддержке Программы Президиума РАН ОХ-9.

Литература

[1]. Das U., Sharma R. K., Dimmock J. R. *Curr. Med. Chem.*, 2009, 16, 2001.

[2]. a) Makarov M.V. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, 44, 2135; b) Makarov M.V. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45, 992; c) Makarov M.V. et al. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 2012, 345, 349.

БЕСФОСФОРНЫЕ ГЛИЦЕРОЛИПИДЫ — КЛАСС ЭФФЕКТИВНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А.А. Маркова¹, Л.Л. Тютюнник², Т.С. Кубасова², В.В. Татарский мл.¹, М.С. Вагида¹,
Г.А. Тимофеев, Н.Г. Морозова², М.А. Маслов², Н.В. Плявник², А.А. Штиль¹

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва, Россия

²«МИТХТ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

e-mail: alenmark25@gmail.com

Прототип противоопухолевых соединений на основе глицеролипидов – фосфорсодержащий препарат эдельфозин (1-О-октадецил-2-О-метил-*rac*-глицеро-3-фосфохолин) вызывает побочный эффект – повреждение неопухолевых клеток, в частности, гемолиз. Нами получен ряд бесфосфорных глицеролипидов, обладающих высокой противоопухолевой активностью при меньшем влиянии на неопухолевые клетки, минимальном гемолитическом эффекте и отсутствии мутагенного действия. В результате скрининга библиотеки более 30 соединений липидов выявлены соединения-лидеры, проявившие наибольшую цитотоксичность на панели линий опухолевых клеток человека (50%-ная ростингибирующая концентрация 5-12 мкМ): с гетероциклическим катионным доменом - *rac*-*N*-{4-[(2-этоксиглицерил)окси]карбонилбутил}-*N'*-метилимидазолияниййодид; с алифатическим полярным доменом — *rac*-*N*-{4-[(2-этоксиглицерил)окси]пропил}оксикарбонил-бутил}-*N,N*-диметил-*N*-(2-гидроксиэтил)аммониййодид. Соединения данного класса получены кватернизацией соответствующего амина и вызывают апоптоз опухолевых клеток при активации белка p21, избирательно ингибируют протеинкиназы. В бесклеточных системах указанные липиды препятствуют функции топоизомеразы I и связываются с ДНК. На основе бесфосфорных глицеролипидов синтезированы неогликоглицеролипиды, углеводные заместители в которых выполняют роль адресных маркеров для доставки цитотоксических липидных фрагментов. Кроме того, получены гликоглицеролипиды, содержащие остатки галактозы и маннозы, в ходе реакции гликозилирования 1-О-октадецил-2-О-этил-*rac*-глицерина по модификации Гельфериха и последующего дезацетилирования углеводного звена. Лидерное соединение *rac*-*N*-{4-[(2-этоксиглицерил)окси]пропил}оксикарбонилбутил}-*N'*-(2-β-D-галактопиранозилоксиэтил)имидазолиянийбромид вызывает гибель клеток лейкоза в микромолярных концентрациях при незначительной токсичности для неопухолевых клеток. Таким образом, бесфосфорные глицеролипиды перспективны как новый класс мультитаргетных антинеопластических соединений: при сопоставимой с прототипом активности в индукции гибели опухолевых клеток повреждение неопухолевых — минимально.

ДИЗАЙН И СИНТЕЗ НОВЫХ НЕНУКЛЕОЗИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОТ ВИЧ-1

Е.С. Матюгина¹, В.Т. Валуев-Эллистон¹, М.С. Новиков², А.Л. Хандажинская¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук
(ИМБ РАН)

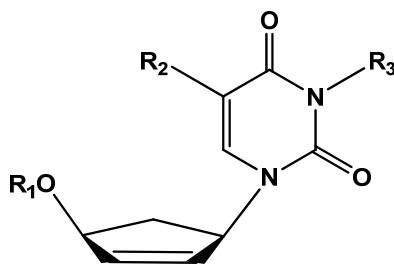
119991, г. Москва, ул. Вавилова, дом 32;

e-mail: matyugina@gmail.com

²Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов 1

Обратная транскриптаза (ОТ) - одна из главных мишеней фармакологического воздействия на репродукцию ВИЧ. Ненуклеозидные ингибиторы данного фермента (ННИОТ) являются важной частью современных схем лечения ВИЧ-инфекции. Поиск новых анти-ВИЧ агентов среди пиримидиновых производных выявил много активных молекул различного строения, общей чертой которых является существенная гидрофобность [1].

В данной работе мы представляем дизайн и синтез новых производных 1-(4-гидроксигидро-2-циклопентен-1-ил)урацила, замещенных по трем положениям молекулы.



R₁ = H, Bz, 3,5-Cl₂Bz, 3,5-Me₂Bz, C(O)CH₂C₆H₅, C(O)(CH₂)₂C₆H₅

R₂ = NHPh, NH[(4-Me)Ph], NH[(4-OC₆H₅)Ph], NH[(4-ⁿBu)Ph], NH[(4-OBu)Ph]

R₃ = Bz, 3,5-Cl₂Bz, 3,5-Me₂Bz, Bn, 4-MeBn, 3,5-Cl₂Bn, 3,5-Me₂Bn

Полученные соединения были оценены в качестве ингибиторов ОТ ВИЧ-1 (дикого типа и мутантных форм). Ки наиболее активных производных составила 5-18 мкМ [2]. Таким образом, впервые показано, что карбоциклические аналоги 2',3'-дидезокси-2',3'-дидегидро-5'-норуидина выступают в качестве ННИОТ ВИЧ-1.

Работа была выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 12-04-31355-мол_а, 13-04-00742-а

Литература

[1]. T. Maruyama, S. Kozai, T. Yamasaki, M. Witvrouw, M. Pannecouque, J. Balzarini, R. Snoeck, G. Andrei and D. C. E., *Antiviral Chem.Chemother.*, 2003, 14, 271-279.

[2]. E. S. Matyugina, V. T. Valuev-Elliston, D. A. Babkov, M. S. Novikov, A. V. Ivanov, S. N. Kochetkov, J. Balzarini, K. L. Seley-Radtke, A. L. Khandazhinskaya, *Med. Chem. Commun.*, 2013, 4, 741-748

ЭСТЕРАЗНЫЙ ПРОФИЛЬ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ КАК ПРЕДИКТОР ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ И ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

Г.Ф. Махаева¹, Е.В. Радченко^{1,2}, В.А. Палюлин^{1,2}, Е.В. Рудакова¹,
Н.С. Зефилов^{1,2}, R.J. Richardson³

¹ Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Черноголовка, Россия

² Химический факультет Московского государственного университета
имени М.В.Ломоносова, Москва, 119991, Россия

³ Toxicology Program, University of Michigan, Ann Arbor, MI 48109, USA

Фосфорорганические соединения (ФОС) фосфорилируют серин активного центра сериновых эстераз (ЕОН), инактивируя их и приводя в результате к токсическим или терапевтическим эффектам. Мы исследовали 4 ЕОН, ингибирование которых вызывает следующие эффекты: ацетилхолинэстеразу (АХЭ, острая нейротоксичность, улучшение когнитивных функций); бутирилхолинэстеразу (БХЭ, ингибирование метаболизма лекарств, стехиометрический скэвенджер ингибиторов ЕОН, улучшение когнитивных функций); карбоксилэстеразу (КЭ, ингибирование метаболизма лекарств, стехиометрический скэвенджер ингибиторов ЕОН) и нейротоксичную эстеразу (НТЭ, отставленная нейротоксичность). Соотношение между этими взаимодействиями ФОС - ЕОН определяет результирующий физиологический эффект данного соединения, что показывает важность понимания и контроля эстеразного профиля ФОС – его ингибиторной активности и селективности в отношении 4 ферментов-мишеней. С использованием двух методов QSAR проведен анализ ингибиторных свойств 52 ФОС общей формулы $(RO)_2P(O)L$, где $R = \text{Alkyl}$, $L = \text{SCHX}(\text{COOEt})$, $-\text{SCHX}_2$ ($X = \text{Cl, Br}$), $-\text{OCH}(\text{CF}_3)\text{R}_1$ ($\text{R}_1 = \text{CF}_3, \text{COOEt}, \text{C}_6\text{H}_5$) в отношении АХЭ, БХЭ, КЭ и НТЭ наряду с их парной и мультитаргетной селективностью. Построение моделей Хэнча показало, что возрастание гидрофобности соединений коррелирует с возрастанием их нейропатичного потенциала, а связывание с эстеразами-скэвенджерами (БХЭ и КЭ) по-разному влияет на острую и отставленную нейротоксичность. Методом анализа топологии молекулярного поля (MFTA) построены предсказательные модели для ингибиторной активности и селективности. MFTA-карты подтвердили предположения, сделанные на основании моделей Хэнча, и установили другие структурные факторы, определяющие активность и селективность соединений. Виртуальный скрининг на основе MFTA-моделей мультитаргетной селективности использован для дизайна библиотеки ФОС с заданным эстеразным профилем – селективных ингибиторов БХЭ и КЭ, не имеющих побочных эффектов.

Поддержано: программа РАН «Медицинская химия», гранты РФФИ 11-03-00581, 01174 и НАТО SfP 984082, University of Michigan Risk Science Center.

Литература

- [1] Makhaeva G.F., Radchenko E.V. et al, SAR QSAR Env.Res., 2012, 23, 627-647.
[2] Makhaeva G.F., Radchenko E.V. et al. Chem.Biol.Interact, 2013, 203, 231-237.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА НА ОСНОВЕ МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Е.Р. Милаева

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991 Москва, Ленинские горы, 1-3, Россия
e-mail: milaeva@org.chem.msu.ru

Методология медицинской химии использована как подход к управлению свойствами физиологически активных органических соединений путем введения атома металла (выбор валидированной мишени → синтез → молекулярный докинг → оптимизация структуры → скрининг). Представлен краткий обзор методов получения металлоорганических соединений и комплексов металлов (Sn, Sb, Au, Fe, Mn, Co, Ni, Cu, Zn), содержащих биомиметики природных веществ и лекарственных препаратов (токоферолов, тирозина, мексидола и др.). С применением методов ИК, УФ, ЯМР спектроскопии, ЭПР, электрохимии, РСА изучены строение и физико-химические свойства полученных систем. Физиологическая активность различных серий полученных соединений исследована *in vitro* на примере мишеней (белки тубулин, липоксигеназа, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионредуктаза, тиоредоксинредуктаза), клеточные и митохондриальные мембраны, митохондрии, клеточные линии и *in vivo* на примере крыс линии *Wistar*. Представлены новые физиологические активные вещества – ингибиторы ферментов, ответственных за патогенез опухолевых и воспалительных заболеваний и патологий, индуцированных окислительным стрессом.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (12-03-00776, 11-03-01165, 11-03-01134, 11-03-12088-офи-м), ФЦП (02.513.12.0033, 2011-1.2-512-093-034), Программы РАН “Медицинская химия”.

Литература

- [1] E.R.Milaeva and co-authors: *Dalton Trans.*, 2013, DOI:10.1039/C3DT50160D;
- [2] *Dalton Trans.*, 2012, 41, 14568;
- [3] *Med. Chem. Res.*, 2012, 21, 3523;
- [4] *Heteroatom Chem.*, 2012, 23, 498; *Russ. Chem. Bull.*, 2011, 60, 2564;
- [5] Доклады РАН, 2011, 436;
- [6] *Inorg. Chem.*, 2010, 49, 488; *Inorg. Chim. Acta*, 2010, 363, 1455,
- [7] *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, 43, 327;
- [8] Патент РФ RU № 2405032, 27.11.2010,
- [9] Патент РФ RU № 2457240, 27.07.2012.

CONJUGATES OF DIMEPHOSPHONE AND ITS P–C-ANALOGUES WITH ISONIAZID — NEW CLASS OF THE LOW-TOXIC COMPOUNDS POSSESSING A HIGH ANTITUBERCULAR ACTIVITY

V.F. Mironov¹, R.S. Garaev², B.I. Buzykin¹, V.E. Kataev¹, V.N. Danilenko³

¹*A.E.Arbutov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center,
Russian Academy of Sciences, Arbuzov Str. 8, Kazan 420088, Russia.*

e-mail: mironov@iopc.ru

²*Kazan State Medical University, Butlerov Str. 49, Kazan 420012, Russia.*

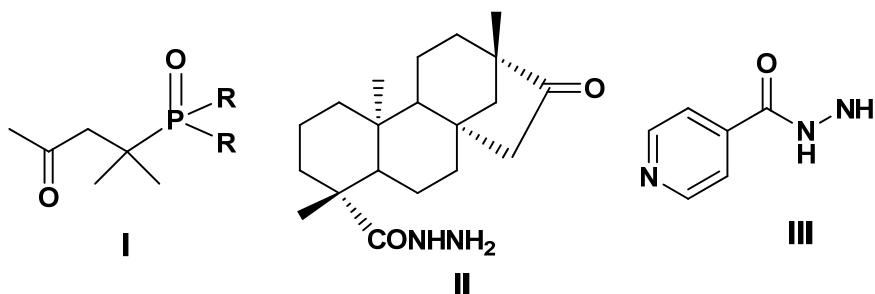
e-mail: garaevrs@mail.ru

³*N.I.Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences,
Gubkin Str. 3, Moscow 119991, Russia.*

e-mail: valerid@vigg.ru

Tuberculosis is a great threat for the population life, winning first place in structure of the mortality of patients with infectious diseases; thus resistance of *Mycobacterium* (including the MDR-cultures) to available drugs continues to increase. Therefore the problem of search of new antitubercular preparations remains actual one.

In the report the main tendencies of search of the structures possessing antitubercular activity are analyzed. The data devoted to the synthesis, structure and antitubercular activity of a new class of the low-toxic substances – conjugates of dimephosphone (a wide range of action drug) and its P–C-analogues (**I**) as well as diterpenoid isosteviol (16-oxo-ent-beyeran-19-oic acid) hydrazide (**II**) with antitubercular drug “isoniazid” (**III**) with respect to *M. Tuberculosis* (H37R_V in vitro) are considered.



It was shown that a series of conjugates with P–C-analogues of dimephosphone has a high activity (MIC 2-20 µg/ml) and a low toxicity (by 10-20 times is less toxic than isoniazid).

The work is supported by Russian Foundation for Basic Research (grants 12-03-97042p_povolzhje_a, 13-03-00054)

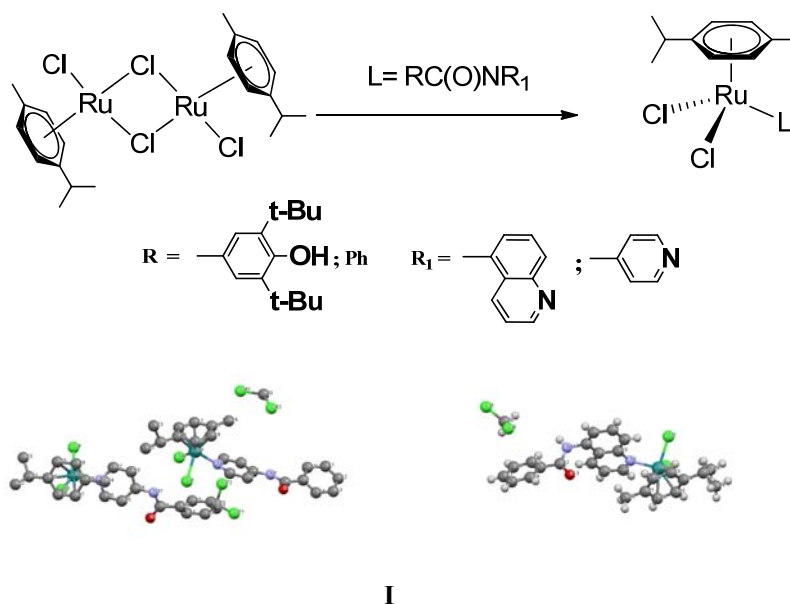
НОВЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ КОМПЛЕКСЫ РУТЕНИЯ С ЦИТОПРОТЕКТОРНЫМИ ГРУППАМИ

О.В. Михалёв, А.А. Назаров, Д.В. Альбов, М.Д. Парулава, Е.Р. Милаева

МГУ имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1-3, Россия,
e-mail: omihalev@mail.ru

Известно, что различные соединения ряда 2,6-диалкилфенолов широко применяются в качестве антиоксидантов, при этом введение в структуру фенолов атома металла, приводит к усилению антиоксидантного действия [1]. Это свойство можно использовать для защиты нормальных клеток от токсичного воздействия противоопухолевых соединений рутения [2].

В данной работе синтезированы новые комплексы рутения, содержащие как цитопротекторные группы 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, так и координирующие фрагменты пиридина и хинолина.



Полученные соединения охарактеризованы набором физико-химических методов, а комплексы **I** (R = Ph, R₁ = 4-пиридил) и **II** (R = Ph, R₁ = 5-хинолил) охарактеризованы методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Обсуждается роль рутениевого центра и фенольной группы в про- или антиоксидантной активности полученных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№ 11-03-01165, 11-03-01134, 13-03-00513).

Литература

- [1] Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Gracheva Y.A., Orlova S.I., Maduar V.V., Tarasevich B.N., Melshonkova N.N., Dubova L.G., Shevtsova E.F., Dalton Trans., 2013, v. 42, p. 6817-6828.
- [2] Casini A., Hartinger C.G., Nazarov A.A., Dyson P.J., Organometallic Antitumour Agents with Alternative Modes of Action. In Topics in Organometallic Chemistry. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.

ВЛИЯНИЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В ОРГАНАХ МЫШЕЙ *IN VIVO*

Т.А. Мишарина, Л.Д. Фаткуллина, Е.С. Алинкина, А.И. Козаченко, И.Б. Медведева,
А.Н. Голощапов, Е.Б. Бурлакова

ФГУБН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН;
119334, Москва, ул. Косыгина, 4; Москва, Россия;
e-mail: tmish@rambler.ru

Неблагоприятные факторы окружающей среды, развитие патологических процессов приводят к нарушению работы отдельных звеньев антиоксидантной системы, защищающей организм от избыточного количества свободных радикалов. Для борьбы с радикальным окислением липидов используют экзогенные антиоксиданты, в том числе эфирные масла (ЭМ) пряно-ароматических растений, употребляемых в пищу. Ранее нами было установлено, что прием малых доз ЭМ орегано увеличивал продолжительность жизни мышей. Целью работы являлось изучение *in vivo* влияния эфирных масел (ЭМ) гвоздики, орегано и смеси ЭМ лимона и экстракта имбиря, принимаемых с питьевой водой, на процессы перекисного окисления липидов в эритроцитах, печени и мозге мышей.

Эксперименты проводили на 4-х группах мышей-самок линии Balb/c. Мыши контрольной группы получали чистую питьевую воду, мыши опытных групп - воду, содержащую по 150 нг/мл ЭМ орегано, гвоздики или смеси (1:1) ЭМ лимона и экстракта имбиря в течение 6 месяцев. Найдено, что прием ЭМ увеличивал устойчивость мембран эритроцитов к спонтанному гемолизу на 11-34%. Содержание ТБК-АП, а также микровязкость липидов в мембранах эритроцитов мышей опытных групп были меньше, чем в контрольной, при этом самым активным было ЭМ гвоздики. Найденное снижение интенсивности ПОЛ в мембранах эритроцитов важно для сохранения их функциональной активности. Прием ЭМ снижал величину ТБК-АП в печени на 39% и на 29% в мозге мышей по сравнению с контролем. Более того, употребление ЭМ приводило к существенному увеличению устойчивости липидов печени и мозга к окислению, самой активной была смесь ЭМ лимона и экстракта имбиря. Прием всех ЭМ увеличивал активность антиоксидантных ферментов печени мышей – супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы (ГТ) в 1,2-2,0 раза. Известно, что способность природных соединений индуцировать активность ГТ свидетельствует об их противораковой активности.

Таким образом, в экспериментах *in vivo* показано, что летучие компоненты (ЭМ) пряно-ароматических растений можно рассматривать как новый перспективный класс биологически активных веществ, являющихся биоантиоксидантами, способных существенно снижать уровень окислительного стресса в организме, уменьшать риски развития патологических состояний, увеличивать продолжительность жизни.

1- ω -АРИЛОКСИАЛКИЛ- И 1-БЕНЗИЛ-2-ИМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛИНЫ КАК АНТИИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ АКТИВНОСТИ

А.С. Морковник, Л.Н. Диваева, А.А. Зубенко, Л.Н. Фетисов, В.В. Зарубаев, О.И. Киселёв,
А.И. Клименко, Л.А. Карпинская, А.И. Бодряков

*НИИ ФОХ ЮФУ,
пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, Россия, 344090,
e-mail: asmork2@ipoc.rsu.ru;
ГНУ СКЗНИВИ,
Ростовское шоссе, Новочеркасск, Россия, 346421;
НИИ гриппа,
ул. профессора Попова, д.15/17, Санкт-Петербург, Россия, 197376*

Формирование резистентности к антибиотикам – фундаментальная проблема медицины, делающая поиск новых антимикробных лекарственных препаратов весьма актуальной задачей. Для изучения биоактивности и возможной конъюгации с природными структурными каркасами мы синтезировали 1- ω -арилоксиалкил-3- β -гидроксиэтил- и 1- ω -арилоксиалкил-3-карбоксамидометил-2-иминобензимидазолины, имеющие структурное сходство с некоторыми уже известными антимикробными соединениями бензимидазольного ряда. Проведенные исследования показали, что некоторые из этих иминопроизводных обладают выраженной бактерицидной активностью в отношении стандартных штаммов и клинических изолятов практически важных бактерий, прежде всего грамположительных патогенов на уровне 0.5 – 1.0 мкг/мл. В отличие от многих малостабильных, антибиотиков (например, пенициллинового и цефалоспоринового ряда) эти соединения характеризуются высокой устойчивостью и способны уничтожать бактерии не только в состоянии активного роста, но и в фазе покоя. В предварительных экспериментах не наблюдалось возникновения резистентных штаммов бактериальных патогенов, притом, что к использованному препарату сравнения – ампициллину - резистентность возникала весьма быстро.

Одним из важных преимуществ полученных 2-иминобензимидазолинов является то, что им присуща еще и выраженная активность в отношении некоторых практически важных возбудителей небактериальных инфекционных заболеваний, таких как эймерии (кокцидии), а также вирус гриппа, в частности H1N1.

Литература

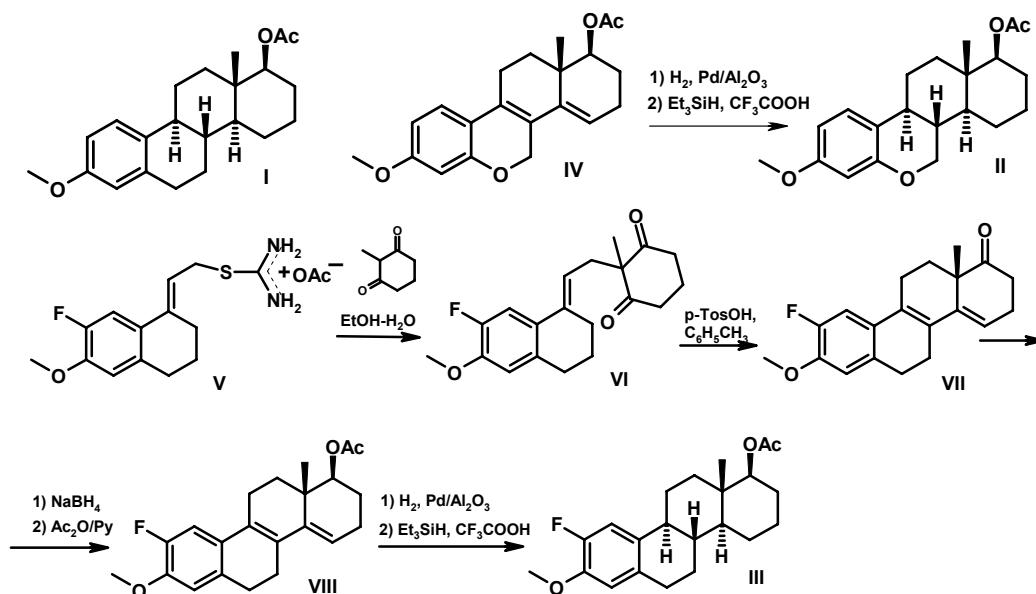
[1]. P. S. Charifson, A-L. Grillot, T. H. Grossman, J. D. Parsons, et al. *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 5243–5263.

СИНТЕЗ, ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ D-ГОМОАНАЛОГОВ СТЕРОИДНЫХ ЭСТРОГЕНОВ

С.Н. Морозкина, А.Ф. Фидаров, А.А. Муштуков,
С.И. Селиванов, Г.Л. Старова, А.Г. Шавва

СПбГУ, химический факультет, кафедра химии природных соединений.
198504, Санкт-Петербург, Петродворец, Университетский пр. 26.
e-mail: AGShavva@yandex.ru

Стероидные эстрогены широко применяются для заместительной гормональной терапии [1], несмотря на значительные побочные эффекты. Наиболее серьезным из них являются повышение риска опухолевых заболеваний [2]. Это служит основанием для поиска новых веществ на основе стероидных эстрогенов с улучшенными биологическими свойствами. Мы синтезировали и исследовали свойства D-гомо-аналогов стероидных эстрогенов природного ряда **I**, **II** и **III**. Схема синтеза представлена ниже, структура новых стероидов **II** и **III** в растворе изучена методами спектроскопии ЯМР, стероида **II** в кристалле – методом рентгеноструктурного анализа.



Все модельные соединения обладали заметно меньшей гормональной активностью по сравнению с эталоном - 17 α -этинилэстрадиолом, что должно привести к понижению их канцерогенных свойств [3]. Аналоги **I-III** снижали содержание холестерина в сыворотке крови овариэктомированных крыс линии Wistar, но повышали содержание триглицеридов. Это серьезный побочный эффект, поскольку гипер-триглицеридемию считают независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [27]. При комбинированном действии стероида **III** и урсоловой кислоты этот побочный эффект нивелируется.

- [1] Yu. Chen, A. Zeleniuch-Jacquotte, A.A. Arslan et al. *Atherosclerosis*. 2011, 216(2), 414-419.
- [2] Beral V. & Million Women Study Collaborators. *Lancet*. 2003, 362(9382), 419-427.
- [3] W. Yue, J.D. Yager, J.P. Wang, E.R. Lupe, R.J. Santen. *Steroids*. 2013, 78, 161-170.
- [4] N. Sarwar, J. Danesh, G. Eiriksdottir et al. *Circulation*. 2007, 115, 450-458.

НОВЫЕ АНАЛОГИ СТЕРОИДНЫХ ЭСТРОГЕНОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНОЗАВИСИМЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.Н. Морозкина, А.Г. Шавва

*СПбГУ, химический факультет, кафедра химии природных соединений.
198504, Санкт-Петербург, Петродворец, Университетский пр. 26.
e-mail: Morozkina.Svetlana@gmail.com*

За последние 10 лет заметно увеличилось число пациентов с раком молочной железы (РМЖ). Примерно 70% опухолей — гормонозависимые, на первом этапе лечения таких пациентов применяют антиэстрогены или специфические модуляторы рецепторов эстрогенов. Однако многочисленные исследования по поиску мишеней для новых лекарственных препаратов и синтезу ингибиторов роста опухолей за последние 10 лет не привели к снижению смертности от РМЖ [1].

На кафедре химии природных соединений СПбГУ синтезированы аналоги стероидных эстрогенов 8-альфа ряда, изучено их влияние на пролиферацию клеток рака молочной железы MCF-7. Новые аналоги обладают заметно пониженным эстрогенным действием и ингибируют рост клеток рака молочной железы.

В докладе будут обсуждены молекулярные механизмы возникновения и развития гормонозависимых опухолевых заболеваний и современные подходы для создания лекарственных препаратов для лечения таких заболеваний.

[1] J.-M. Renoir, V. Marsaud, G. Lazennec. *Biochemical Pharmacology*. 2013, 85, 449–465.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПСИХОТРОПНЫЕ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ЛАБДАНОВОГО РЯДА

Е.А. Морозова, Т.Г. Толстикова, Э.Э. Шульц

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск, пр-т Ак.Лаврентьева, 9, Россия,
e-mail: morozova@nioch.nsc.ru*

Известно, что направленные химические трансформации растительных метаболитов являются перспективным подходом к созданию новых полифункциональных агентов. Одним из примеров подобных модификаций природных молекул являются производные ламбертиановой кислоты (ЛК), содержание которой в хвое сибирского кедра в виде свободной кислоты и ее метилового эфира достигает 5%. Известно, что терпеноиды лабданового ряда являются потенциально ценными для медицины агентами.

В НИОХ СО РАН на протяжении последних лет были синтезированы производные ЛК различных структурных типов, проведен фармакологический скрининг полученных агентов и выявлена связь «структура-активность» в ряду этих соединений. В частности, было показано, что производные ЛК обладают психотропным действием, проявляющимся в усилении седативной или стимулирующей компоненты антидепрессивного эффекта, в зависимости от введенного в состав молекулы аминоксодержащего заместителя.

Выраженной анальгетической активностью обладает синтезированный изомер ЛК – фломизоиковая кислота. Интересно, что положение двойной связи в молекуле производных амидов ЛК является определяющим для проявления анальгетической активности и стимулирующего действия на поведение животных, поскольку у аналогичных производных фломизоиковой кислоты выявленные свойства полностью нивелируются. Интересной группой производных ЛК являются пирролидоно- и пирролидино-лабданоиды, для которых было показано выраженное противосудорожное действие. Также эти соединения обладают анальгетической активностью, сравнимой с наркотическими и ненаркотическими анальгетиками. Их преимуществом также является сниженная токсичность по сравнению с эталонными препаратами.

Таким образом, трансформации растительных метаболитов позволяют значительно расширить границы поиска агентов высокой фармакологической ценности, а создание лекарственных средств из доступного растительного сырья – снизить их себестоимость.

БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЕ В ОРГАНИЗМЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА, СТАБИЛИЗИРОВАННЫХ ХИТОЗАНОМ

А.Е. Мочалова, А.С. Корягин, Е.В. Саломатина, Л.А. Смирнова

*Нижегородский Государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
603950 пр. Гагарина, д. 23, корп. 5, Нижний Новгород, Россия,
e-mail: smirnova_la@mail.ru*

Создание препаратов для направленного транспорта лекарственных средств и биологически активных веществ и пролонгированного их действия в организме является актуальной практической задачей. При создании систем доставки обязательными условиями являются биосовместимость, гипоаллергенность, биоутилизация и выведение из организма носителя лекарств.

В качестве перспективной системы для решения этой проблемы мы рассматриваем композицию хитозан (ХТЗ)–наночастицы (НЧ) золота. ХТЗ имеет ряд достоинств - биосовместимость, биодеструкция, физиологическая активность, высокие мукоадгезивные свойства, способность раздвигать плотные межклеточные контакты и проникать во внутреннюю среду клетки. НЧ Au обладают индифферентностью и совместимостью с живыми тканями. Нами разработан метод получения НЧ Au водных растворах ХТЗ при УФ-облучении соответствующего допанта.

Целью работы явилось изучение биораспределения НЧ Au, стабилизированных ХТЗ, в органах экспериментальных животных при их пероральном введении. Опыты проводили на белых беспородных крысах-самцах. Распределение наноконпозиции по органам контролировали по содержанию в них Au, которое выступало в роли своеобразного маркера. Наноконпозицию вводили перорально в течение 10 дней с периодичностью 1 раз в сутки. Исследовали кумуляцию Au в различных органах и динамику его выведения. Забор органов (печень, почки, сердце, головной мозг, селезенка, легкие) осуществляли у наркотизированных животных в различные сроки после окончания введения препарата: на 1, 10, 15 и 20 сутки. Анализ содержания Au в органах проводили методом атомно-адсорбционной спектроскопии. Установлено наличие Au в селезенке, почках, легких и печени с равномерным удельным распределением его по массе органа. Наличие Au не обнаружено в головном мозге и сердце в пределах чувствительности метода. Выявлено снижение Au в указанных органах со временем. На 20-ые сутки после окончания введения препарата Au полностью выводится из организма.

Совокупность полученных результатов показывает возможность использования наноконпозиций «хитозан-наночастицы золота» для доставки лекарств и биологически активных веществ в организм при пероральном введении.

Работа выполнена при поддержке грантов.

ВЛИЯНИЕ АНГИОСТАТИНА НА АКТИВНОСТЬ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ РОГОВИЦЫ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ ГЛАЗА

Л.И. Мухаметова¹, Р.Б. Айсина¹, Д.А. Гулин¹, О.В. Безнос², Н.Б. Чеснокова²,
С.Д. Варфоломеев¹

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет;

²МНИИ ГБ им. Гельмгольца, Москва, Россия,

e-mail: liliya106@mail.ru

Воспаление глаза сопровождается отеком стромы роговицы, который вызывает ее неоваскуляризацию, снижает прозрачность роговицы и ухудшает зрение. Ангиогенез включает пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, деградацию внеклеточного матрикса и прорастание новых капиллярных ветвей. Плазмин и активированные им металлопротеазы осуществляют деградацию внеклеточного матрикса.

Цель: Изучение уровней компонентов системы фибринолиза в слезе и влияния ангиостатина на неоваскуляризацию роговицы, вызванной воспалением глаза.

Методы: Ангиостатин K1-4.5 – фрагмент плазминогена (Pg), получен из Pg человека. Воспаление глаза кролика вызвано щелочным ожогом роговицы. Уровни Pg, плазмينا (Pm) и активаторов плазминогена (PA's) в слезе измеряли в течение 28 дней после ожога. В отдельной группе животных глаза обрабатывались ежедневными (3 недели) субконъюнктивными инъекциями ангиостатина (0.1 ml). Клиническая картина ожога глаза оценивалась с помощью биомикроскопии.

Результаты: После ожога, наблюдались два пика увеличения уровней Pg (на 7 и 28 дни), PA's и Pm (на 3 и 21 дни) в слезе по сравнению с их уровнями у контрольных животных. Характер изменений метаболических процессов в слезе коррелировал с клиническими проявлениями ожоговой болезни: на 3-й день после ожога, когда отек и проницаемость сосудов увеличились (острая фаза воспаления) и на 14-21 дни, когда изъязвление роговицы было максимальным, наблюдались пики активностей PA's и Pm в слезе. В группе животных, которые после ожога ежедневно обрабатывались инъекциями ангиостатина, интенсивность неоваскуляризации роговицы была значительно ниже, чем у животных, которым ангиостатин не вводился. В отдельных *in vitro* экспериментах найдено, что ангиостатин ингибирует активацию Pg его физиологическими активаторами тканевого (tPA) и урокиназного (uPA) типа.

Резюме: Найдено увеличение активности плазмينا при острой фазе воспаления и максимальной фазе изъязвлении *in vivo* и ингибирование ангиостатином активации плазминогена его активаторами *in vitro*. Из результатов следует, что торможение ангиостатином неоваскуляризации роговицы может быть связано с его ингибированием генерации плазмينا из плазминогена. Ангиостатин, снижающий воспаление и ускоряющий заживление раны, имеет терапевтический потенциал для лечения воспаления глаза.

ПЕПТИДЫ И ЛЕКАРСТВА НА ИХ ОСНОВЕ

Н.Ф. Мясоедов

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной генетики Российской академии наук,
123182, г. Москва, пл. Курчатова, д. 2
e-mail: nfm@img.ras.ru*

В настоящее время известно несколько тысяч различных пептидов, обладающих физиологическим действием, однако лишь единичные пептидные последовательности используются в качестве лекарственных препаратов. Успешное лечение социально значимых заболеваний требует создания высокоэффективных препаратов нового типа, без побочных эффектов, не нарушающих естественной работы органов и клеток. Такими свойствами в полной мере обладают лекарственные препараты на основе пептидов, уже вошедшие в клиническую практику.

В докладе обсуждаются проблемы создания лекарственных препаратов на основе пептидов, приводятся данные о механизме действия пептидов семакс, селанк, простых глипролинов. Приводятся данные по специфическому связыванию пептидов с основными рецепторными системами клетки и влияние этого связывания на транскриптом клетки, приводящие к изменению протеомного ответа. Рассматриваются вопросы формирования физиологического ответа клеток под воздействием пептидов на молекулярном уровне и проблемы связанные с общим пониманием мишеней действия пептидов на клеточном уровне.

Все это позволит понять механизм действия известных препаратов и послужит основой для создания в будущем высокоэффективных инновационных лекарственных препаратов нового поколения на основе пептидов.

Работы выполнены при поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология», Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки-медицине», гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ № НШ-2628.2012.4

СТРУКТУРНАЯ ОПТИМИЗАЦИЯ СОЕДИНЕНИЙ-ЛИДЕРОВ РЯДА ДАБО: РАЗВИТИЕ КЛАССА ВЫСОКОАКТИВНЫХ АНТИ-ВИЧ АГЕНТОВ

И.А. Новаков¹, Б.С. Орлинсон¹, А. Mai², D. Rotili², M. Artico², J.A. Este³, G. Maga⁴,
Е.К. Захарова¹, С.А. Мирошников¹, Е.Н. Герасимов¹, М.Б. Навроцкий¹

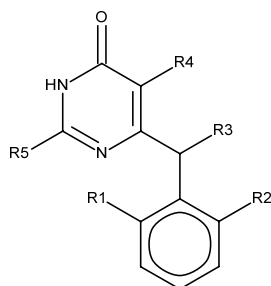
¹ФГБОУ ВПО Волгоградский государственный технический университет,
пр. Ленина, 28, Волгоград, 400005, Россия

²Dipartimento di StudiFarmaceutici, SapienzaUniversità di Roma,
P. le A. Moro 5, 00185 Roma, Italy

³Retrovirology Laboratory IrsiCaixa, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,
UniversitatAutònoma de Barcelona, 08916 Badalona, Spain

⁴Istituto di GeneticaMolecolare IGM-CNR,
via Abbiategrasso 207, 27100 Pavia, Italy

В рамках структурной оптимизации соединений лидеров ряда ДАБО (3,4-дигидро-2-алкокси-6-бензил-4-оксопиримидинов) были разработаны, синтезированы и изучены новые производные этого ряда, особенностями химической структуры которых являются несимметричное замещение ароматического ядра и изменение гидрофильно-лиофильного баланса молекулы путем варьирования структуры заместителя в альфа-положении бензильного радикала:



Где:

R1 = Cl, R2 = F; R3 = R4 = H, CH₃, C₂H₅; R5 =
(CH₃)₂CHS, CH₃CH₂CH₂S, SCH(CH₃)C₂H₅,
SCH₂CH(CH₃)₂, *c*-C₅H₉S.

R1 = R2 = Cl, F; R3 = CH₃O; R4 = CH₃; R5 =
(CH₃)₂CHS, CH₃CH₂CH₂S, SCH(CH₃)C₂H₅,
SCH₂CH(CH₃)₂, *c*-C₅H₉S, *c*-C₅H₉NH, (CH₃)₂CHNH,
CH₃CH₂CH₂NH.

Исходными соединениями для синтеза целевых производных послужили соответствующие этиловые эфиры замещенных 4-(2,6-дигалогенфенил)-3-оксобутановых кислот, конденсацией которых с тиомочевинной или нитрогуанидином в основной среде были получены ключевые интермедиаты синтеза – замещенные 6-(2,6-дигалогенбензил)-2-тиоурацилы и 6-(2,6-дигалогенбензил)-N²-нитроизоцитозины. Последующее S-алкилирование (в случае производных 2-тиоурацила) или аминолиз (в случае производных N²-нитроизоцитозина) приводят к целевым соединениям.

Исследования биологической активности полученных веществ в культуре ВИЧ-инфицированных клеток лимфоидной ткани МТ-4 показали их высокую активность в отношении дикого штамма ВИЧ-1, проявляющуюся уже в пикомолярном и низком наномолярном диапазоне концентраций. В то же время, полученные вещества в значительной степени утрачивали свои вирус-ингибирующие свойства при переходе к мутантным штаммам вируса.

Изучения активности полученных соединений с использованием рекомбинантного гетеродимера обратной транскриптазы дикого и клинически значимых штаммов ВИЧ-1 показали их выраженную ингибирующую активность в отношении этого вирусного фермента.

Настоящая работа выполнена при поддержке гранта 14.B37.21.0826 в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009 – 2013 годы, по теме «Создание высокоэффективных анти-ВИЧ-1 агентов ненуклеозидной природы на основе функциональных производных пиримидин-4(3H)-она», (шифр заявки «2012-1.2.2-12-000-1004-007»).

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ РУТЕНИЯ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ РАКОВОЙ КЛЕТКИ

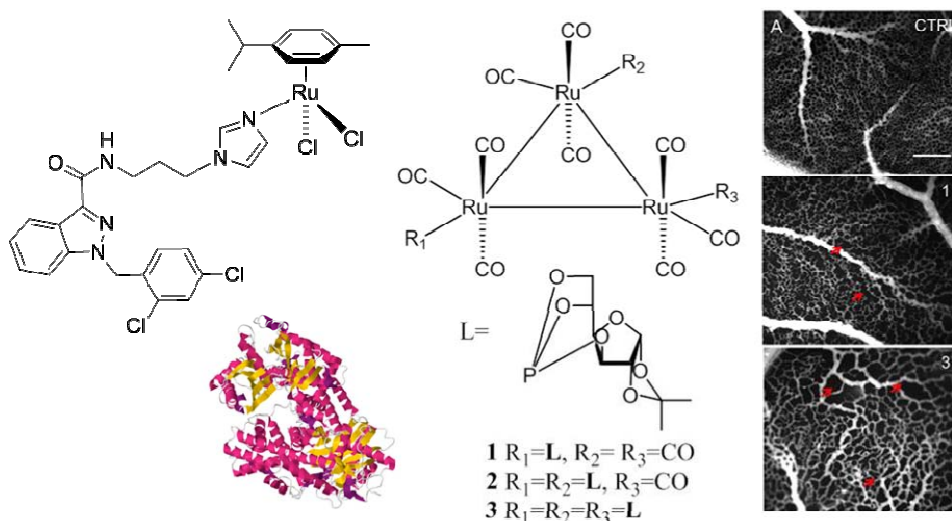
А.А. Назаров¹, Е.Р. Милаева^{1,2}, Н.С. Зефирова¹

¹МГУ имени М.В.Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва, Россия,
e-mail: alexey.nazarov@me.com

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

Комплексы платины являются наиболее широко используемыми химиотерапевтическими препаратами при лечении злокачественных новообразований. Основным недостатком платиновых лекарственных средств является их низкая селективность и значительные побочные эффекты, в том числе, высокая общая токсичность, нефро- и нейротоксичность. Координационные и металлоорганические соединения рутения являются перспективными лекарственными кандидатами для лечения раковых заболеваний, которые лишены недостатков их платиновых предшественников.

В данной работе представлен системный подход к созданию нового типа противоопухолевых рутениевых соединений, которые воздействуют на клеточные механизмы, такие как гликолиз и ангиогенез, несбалансированные в злокачественных клетках.



Представленные соединения показывают активность на различных типах раковых клеточных культур в экспериментах *in vitro* и являются хорошими ингибиторами ангиогенеза, что было подтверждено в экспериментах *in vivo*.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ 13-03-00513

Литература

- [1] Nazarov A. A., Gardini D., Baquie M., Juillerat-Jeannere L., Serkova T. P., Shevtsova E. P., Scopelliti R., Dyson P. J. *Dalton Trans.* 2013, 42, 2347-2350.
- [2] Nazarov A. A., Baquie M., Nowak-Sliwinska P., Zava O., van Beijnum J. R., Groessl M., Chisholm D. M., Ahmadi Z., McIndoe J. S., Griffioen A. W., van den Bergh H., Dyson P. J. *Sci. Rep.* 2013, 3, Article Number 1485.

ПОИСК НОВЫХ КОРРЕКТОРОВ ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗОЛОВ

Л.В. Науменко¹, П.М. Васильев¹, В.А. Кузнецова¹, А.А. Спасов¹,
В.А. Анисимова², Ф.А. Халиуллин³

¹Волгоградский государственный медицинский университет,
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400131, Россия,
e-mail: milanaumenko@mail.ru

²НИИ физической и органической химии Южного федерального университета,
пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия

³Башкирский государственный медицинский университет,
ул. Ленина, 3, г. Уфа, Башкортостан, Россия

Выполнен направленный поиск гемореологически активных соединений среди производных конденсированных бензимидазолов и производных ксантина.

Влияние 277 веществ на гемореологический статус оценивали в концентрации 10^{-4} М по степени снижения агрегации эритроцитов $\Delta(10^{-4})$ на модели гипертермии *in vitro* [1]. Для целей подструктурного анализа был определен класс высокоактивных соединений, имеющих $\Delta(10^{-4}) < -17\%$.

Все изученные вещества в различной степени обладали гемореологическими свойствами. Шесть веществ превосходили по активности препарат сравнения пентокси-филлин. Для этих соединений был рассчитан условный терапевтический индекс LD_{50}/EC_{20} . По его величине соединения располагаются в следующем порядке: СУМ-55 (22,9) > РУ-1202 (17,1) > Н-9 (13,4) > РУ-1201 (10,7) > РУ-17 (8,8) > РУ-1194 (6,3). Методом подструктурного анализа проведена оценка влияния типа ядра производных бензимидазола и ксантина на высокий уровень гемореологической активности. Установлено, что среди 277 соединений 10 различных классов конденсированных азолов наиболее перспективными являются производные N⁹-имидазо[1,2-а]бензимидазола, N⁹-2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазола, пиримидо[1,2-а]бензимидазола, 2,3-дигидро-1H-бензимидазола, 2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурина, имеющие статистически достоверные индексы значимости для класса высокой гемореологической активности.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить шесть гемореологически активных соединений для дальнейшего более углубленного изучения их свойств и механизмов действия. Установлено, что производные N⁹-имидазо[1,2-а]бензимидазола, N⁹-2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазола, пиримидо[1,2-а]бензимидазола, 2,3-дигидро-1H-бензимидазола, 2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурина являются перспективными классами для поиска гемореологически активных средств. Найдено, что высокий уровень гемореологической активности производных конденсированных азолов зависит от типа и характеристик конденсированной гетероароматической системы.

Литература

[1]. Плотников М.Б. и др. *Эксп. клин. фармакол.*, 1996, т. 59, № 6, с. 54-55.

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ХОЛИНЭСТЕРАЗ

А.В. Немухин, С.В. Лущкина, Б.Л. Григоренко, С.Д. Варфоломеев

*Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН,
Москва, улица Косыгина, 4, 119334, Россия*

Предполагается обсудить результаты компьютерного моделирования механизмов химических реакций в активных центрах важнейших ферментов высшей нервной деятельности человека – ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы. Целью моделирования является предложение новых вариантов белковых макромолекул, способных направленно влиять на холинэстеразный гидролиз субстратов. Основное внимание уделяется последовательному применению современных методов молекулярного моделирования, включающих молекулярную динамику и методы квантовой механики – молекулярной механики. Детали реакционных механизмов формулируются на основе анализа энергетических профилей химических превращений как природных субстратов, так и их аналогов в активных центрах холинэстераз [1]. Рассматривается роль точечных мутаций аминокислотных остатков ферментов на энергетический рельеф реакций для предсказания перспективных вариантов направленного действия.

Литература

[1] Nemukhin A.V., Grigorenko B.L., Morozov D.I., Kochetov M.S., Lushchekina S.V., Varfolomeev S.D., *Chemico-Biological Interactions*, 2013, 203, 51-56.

ПРИМЕНЕНИЕ ГИДРОКСИАПАТИТА В КАЧЕСТВЕ СЕНСИБИЛИЗАТОРА В СОНОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.Л. Николаев¹, А.В. Северин¹, А.В. Гопин¹, В.Н. Рудин¹, В.Е. Божевольнов¹,
Н.В. Андропова², Е.М. Трещалина², Д.В. Филоненко²

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991, ГСП-1, Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 3, химический факультет, Москва, Россия

²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, Россия

e-mail: nic@radio.chem.msu.ru

Метод сонодинамической терапии (СДТ) онкологических заболеваний основан на сочетанном действии ультразвука и нелекарственного соединения-соносенсибилизатора, системно введенного в опухоль. Авторами было показано, что одним из возможных путей повышения эффективности различных схем СДТ является использование биосовместимых твердофазных соносенсибилизаторов.

В работе в качестве соносенсибилизатора впервые был использован нанодисперсный (80-300 нм) гидроксиапатит (нГАП). Гидроксиапатит, обладая такими свойствами как биосовместимость и биоактивность, в настоящее время широко используется как замещающий материал в различных композитах медицинского назначения. Отсутствие острой и хронической токсичности при его системном введении в относительно больших дозах (до 100 мг/кг) допускает возможность введения стерилизованной суспензии нГАП непосредственно в кровоток.

Была разработана специальная методика синтеза гидроксиапатита, позволяющая варьировать распределение кристаллов нГАП по размерам. Исследовалась адсорбция альбумина на гидроксиапатите. Связывание нГАП с альбумином – соединением интенсивно метаболизируемым опухолью – обеспечивало направленный транспорт соносенсибилизатора в опухоль. Одновременно альбумин являлся стабилизатором твердой фазы.

Терапевтическая эффективность сочетанного действия ультразвука и нГАПа, введенного внутривенно, проверялась в экспериментах *in vivo* на мышах с внутримышечно трансплантированной меланомой В16 на специально разработанной установке. Исследовалась дозовая зависимость противоопухолевого эффекта и зависимость его от интервала времени между введением нГАПа и УЗ воздействием. Показано, что в оптимальных условиях противоопухолевый эффект комбинированного действия ультразвука и нГАПа превышает ультразвуковой в 2-3 раза и сопоставим с эффектом стандартной химиотерапевтической схемой при лучшей переносимости.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: КОМПЛЕКСНОЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.Л. Николаев¹, А.В. Гопин¹, В.Е. Божевольнов¹, И.В. Мелихов¹, Н.В. Андропова²,
Е.М. Трещалина², Г.К. Герасимова², А.Ю. Бохан², О.Л. Каля³, Б.М. Коган³

¹⁾Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова,
119991, ГСП-1, Ленинские горы, МГУ, д. 1, стр. 3, химический факультет, Москва, Россия

²⁾РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва, Россия

³⁾ФГУП «ГНЦ «НИОПИК», Москва, Россия

e-mail: nic@radio.chem.msu.ru

Проблемой ультразвуковой терапии онкологических заболеваний, имеющей многолетнюю историю, авторский коллектив занимается около 15 лет. Работа проводилась одновременно по нескольким направлениям: синтез препаратов, лабораторные физико-химические исследования, разработка аппаратуры, эксперименты *in vitro*, эксперименты *in vivo* и, в последние годы, клинические исследования. В основе развиваемого подхода к решению проблемы лежит комбинированное (одновременное или последовательное) использование нескольких факторов. Это ультразвук средней интенсивности, используемый в комбинации с веществами нецитотоксической природы, усиливающими его действие (соносенсибилизаторы), и химиотерапия. Основными целями являлись разработка методологии выбора и синтеза оптимальных соносенсибилизаторов (растворимых или в наноформе), аппаратуры для проведения доклинических и клинических исследований, разработка оптимальных схем терапии для клинического применения, а также внедрение метода в клиническую практику.

К настоящему времени завершен цикл лабораторных и доклинических исследований метода, включающий оценки терапевтической эффективности, острой и хронической токсичности, влияния на метастазирование и др. В результате получены доказательные данные об эффективности и безопасности комбинированного метода ультразвуковой терапии злокачественных опухолей. Метод позволяет усилить повреждающее действие на опухоль, контроль над метастазированием, увеличить биодоступность лечебных препаратов к опухоли, в том числе к клеткам с множественной лекарственной устойчивостью. Предложен оригинальный способ синтеза наночастиц и их агрегатов (твердофазных соносенсибилизаторов) непосредственно в опухоли из нетоксичного и нелекарственного вещества, введенного в кровоток в виде раствора. Разработаны протоколы клинических испытаний, создана и зарегистрирована установка для клинических исследований. Проводится вторая фаза клинических исследований. Создан теоретический задел, относящийся к комплексу сопутствующих синтетических, биофизических и физико-химических задач.

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ОЛИГО- β -(1 $\rightarrow$ 6)-D-ГЛИКОЗАМИНЫ КАК ОЛИГОДЕНТАТНЫЕ МАТРИЦЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Н.Э. Нифантьев

ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119991, г. Москва, Ленинский проспект, 47;
e-mail: nen@ioc.ac.ru.

При исследовании подходов к синтезу линейных олиго- β -(1 $\rightarrow$ 6)-D-гликозаминовых лигандов для конъюгированной антистафилококковой вакцины [1,2], нами был получен новый класс циклических олигосахаридов, построенных из β -(1 $\rightarrow$ 6)-связанных D-глюкозаминовых или чередующихся в требуемой последовательности D-глюкозаминовых и D-глюкозных звеньев [3-5]. Данные соединения представляют собой уникальные олигодентатные матрицы для синтеза широкого круга лекарственных соединений мишень направленного действия [6,7]. Результаты работ в данном направлении рассматриваются в настоящем докладе.

Литература

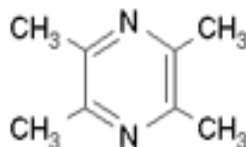
- [1]. Gening M.L., Maira-Litran T., Kropec A., Skurnik D., Grout M., Tsvetkov Y.E., Nifantiev N.E., Pier G.B. *Infect. Immun.*, 2010, 78, 764-772.
- [2]. Cywes-Bentley C., Skurnik D., Zaidi T., Roux D., DeOliveira R.B., Garrett W.S., Lu X., O'Malley J., Kinzel K., Zaidi T., Rey A., Perrin C., Fichorova R.N., Kayatani A.K.K., Maira-Litran T., Gening M.L., Tsvetkov Y.E., Nifantiev N.E., Bakaletz L., Pelton S.I., Golenbock D., Pier G. B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2013, 110, DOI: 10.1073/pnas.1303573110.
- [3]. Генинг М.Л., Цветков Ю.Е., Пир Дж. Б., Нифантьев Н.Э. *Биоорг. химия*, 2006, 32, 432-443.
- [4]. Gening M.L., Titov D.V., Grachev A.A., Gerbst A.G., Yudina O.N., Chizhov A.O., Tsvetkov Y.E., Nifantiev N.E. *Eur. J. Org. Chem.* 2010, 2465-2475.
- [5]. Titov D.V., Gening M.L., Gerbst A.G., Chizhov A.O., Tsvetkov Y.E., Nifantiev N.E. *Carbohydr. Res.*, 2012, DOI: 10.1016/j.carres.2012.12.005.
- [6]. Gening M.L., Tsvetkov Y.E., Titov D.V., Gerbst A.G., Yudina O.N., Grachev A.A., Shashkov A.S., Vidal S., Imberty A., Saha T., Kand D., Talukdar P., Pier G.B., Nifantiev N.E. *Pure Appl. Chem.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1351/PAC-CON-12-09-06>.
- [7]. Gening M.L., Titov D.V., Cecioni S., Audfray A., Gerbst A.G., Tsvetkov Y.E., Krylov V.B., Imberty A., Nifantiev N.E., Vidal S. *Chem. - Eur. J.*, 2013, DOI: 10.1002/chem.201300135.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИНТРАНАЗАЛЬНОГО МЕТОДА ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ПРИМЕРЕ 2,3,5,6-ТЕТРАМЕТИЛПИРАЗИНА (ЛИГУСТРАЗИНА)

С.Н. Новиков

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
наб. Макарова, 6, 199034 Санкт-Петербург, Россия.
e-mail: nosenick47@yandex.ru

2,3,5,6-Тетраметилпирозин (ТМР, лигустразин) входит в состав лекарственных фитопрепаратов, получаемых из корневища *Jatropha podagrica* (сем. Молочайные, *Euphorbiaceae*) и *Ligusticum wallichii* Franch. (сем. Зонтичные, *Umbelliferae*). В Китае, Японии и ряде стран центральной Африки эти растения рассматриваются как средства традиционной народной медицины при лечении инсульта, ишемической болезни сердца, язвы желудка и бронхиальной астмы. Высокая кардиотропная активность и выраженный гипотензивный характер действия ТМР на организм обусловлены его непосредственным влиянием на работу клеточных ионных каналов.



Анализ литературы по использованию ТМР в клинической практике показывает, что в большинстве работ применяется внутривенное (i.v.), подкожное (s.c.), либо внутрибрюшинное (i.p.) введение препарата. Между тем, последние достижения в изучении молекулярных механизмов обоняния у млекопитающих, в частности, - ключевой роли одорант-связывающего белка (odorant-binding protein, ОВР) в процессах транспорта физиологически активных лигандов, в первую очередь, - пирозинов, к рецептору обонятельного нейрона, позволяют рассматривать интраназальное (i.n.) введение ТМР в качестве перспективного метода направленной профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний и ишемии мозга у человека. Тенденция развития методов интраназального введения олигопептидов и лекарственных препаратов на экспериментальных моделях [1-3] является хорошим эмпирическим аргументом в пользу данного вывода. Рассмотрены теоретические основы и практические вопросы по созданию искусственной матрицы рекомбинантного ОВР и гибридного препарата «ОВР-ТМР» в аэрозольной и капельно-жидкой формах.

Литература

- [1]. Коваленко Р.И. и др. Доклады РАН. 2000. Т. 370. С. 554-558.
- [2]. Шаляпина В.Г. и др. Российский физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2002. Т. 88. С. 1212-1218.
- [3]. Дубынин В.А. и др. Журн. высш. нервн. деят. 2004. Т. 54. С. 373-381.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛАТРАТНЫХ ГИДРАТОВ В РАБОТАХ ПО СОЗДАНИЮ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

А.Г. Огиенко^{1,2}, Е.В. Болдырева^{2,3}, Е.Г. Зевак^{1,2}, С.А. Мызь^{2,3}, А.А. Огиенко^{2,4},
Ю.Е. Коваленко⁵, Б.А. Колесов^{1,2}, В.А. Дребушак^{2,6}, А.В. Ильдяков^{1,2}, Н.А. Трофимов⁵,
А.Ю. Манаков^{1,2}, В.В. Болдырев^{2,3}

¹Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН,
пр-т. ак. Лаврентьева, 3, Новосибирск, Россия

²Новосибирский государственный университет, НОЦ “МДЭБТ”,
ул. Пирогова, 2, Новосибирск, Россия

³Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН,
ул. Кутателадзе, 18, Новосибирск, Россия

⁴Институт Цитологии и Генетики СО РАН,
пр-т. ак. Лаврентьева, 10, Новосибирск, Россия

⁵ООО «Натива», ул. Октябрьская, 3, Красногорск, Россия

⁶Институт геологии и минералогии СО РАН,
пр-т. ак. Коптюга, 3, Новосибирск, Россия

e-mail: andreyogienko@gmail.com

Относительно крупные пористые сферические частицы (5-30 мкм), обладающие малым аэродинамическим диаметром (1-5 мкм) вследствие низких величин насыпной плотности (0,4-0,1 г/см³ и менее), стали чрезвычайно популярны для создания композиций для использования в порошковых ингаляторах [1,2]. В основном такие порошки получают методом распылительной сушки. В настоящей работе мы представляем новый способ создания высокоэффективных лекарственных форм нового поколения для использования в порошковых ингаляторах, основанный на сублимационной сушке замороженных растворов лекарственных веществ в смешанных растворителях «легкокипящая жидкость-вода», образующих клатратные гидраты при охлаждении [3,4]. Получаемые по предложенному способу фармацевтические композиции (сальбутамола и др.) представляют собой не склонные к агломерации при хранении чрезвычайно легкие пушистые порошки (насыпная плотность 0,05 г/см³ и менее) и характеризуются чрезвычайно высокими значениями респиральной фракции.

Литература

- [1]. Edwards D.A., Hanes J., Caponetti G., Hrkach J., BenJebria A., Eskew M.L., Mintzes J., Deaver D., Lottan N., Langer R., *Science*, 1997, 276, 1868.
- [2]. Newman S.P., Busse W.W., *Respiratory Medicine*, 2002, 96, 293.
- [3]. Ogienko A.G., Boldyreva E.V., Manakov A.Yu., Boldyrev V.V., Yunoshev A.S., Ogienko A.A., Myz S.A., Ancharov A.I., Achkasov A.F., Drebushchak T.N., *Pharmaceutical Research*, 2011, 28, 3116.
- [4]. Огиенко А.Г., Болдырева Е.В., Манаков А.Ю., Зевак Е.Г., Огиенко А.А., Мызь С.А., Анчаров А.И., Юношев А.С., Шинкоренко М.П., Ильдяков А.В., *Известия РАН. Серия физическая*, 2013, 77, 153.

ИЗОТОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И РАДИОЭФФЕКТОРЫ — НОВЫЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ. ЦЕЛЕВАЯ ДОСТАВКА В КЛЕТКИ

М.А. Орлова^{1,2}, Т.П. Трофимова^{1,2}, А.П. Орлов², Е.Ю. Осипова²,
С.А. Румянцев², М.В. Филимонова³.

¹Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
Химический факультет, Ленинские горы, 1/3, г.Москва, 119234, Россия,
e-mail: orlova.radiochem@mail.ru

²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Д.Рогачева»,
Ленинский пр., 117, к. 2, г. Москва. 117997. Россия

³ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр»,
ул. Королёва, 4, г. Обнинск, 249036, Россия

В работе проведен поиск новых антиопухолевых препаратов, проявляющих цитотоксические свойства по отношению к определенному виду рака, что является актуальной проблемой онкологии. Были рассмотрены два разных типа препаратов.

Препараты, содержащие изотопы с магнитными ядрами (²⁵Mg, ⁶⁷Zn, изотопы кобальта), были использованы для изучения их цитотоксичности по отношению к лейкемическим клеткам пациентов с В-ALL, Т-ALL, AML и к лимфоцитам здоровых доноров в качестве контроля. Проведенное сравнение цитотоксичности магнитных и немагнитных изотопов, показало, что магнитный изотопный эффект в ряде случаев приводит к увеличению цитотоксичности за счет усиления апоптоза. Для целевой доставки изотопов в клетки использовали полученные ранее [1] наночастицы (NP) на основе порфириинфуллерена, не имеющие собственной токсичности. Показана зависимость цитотоксичности NP, несущих ионы металлов, LD₅₀, от размера наночастиц, а также увеличение спонтанной агрегации наночастиц, нагруженных магнитными изотопами. Оказалось, что в случае AML влияние размеров NP на цитотоксичность гораздо выше, чем для ALL.

Второй тип цитотоксических агентов представляет собой класс радиопротекторов – N и S-содержащих гетероциклов (производных тиазина и тиомочевины). Одновременно вещества проверялись на эффекторное действие по отношению к различным изоформам NO-синтаз (NOS) *in vitro* и *in vivo*. Найдено перспективное соединение – производное тиазина, которое является ингибитором nNOS и iNOS *in vitro* и *in vivo*, а также проявляет радиопротекторное действие при гамма-облучении в дозе 10 Гр (мышинная модель *in vivo*). Оно способно селективно подавлять раковые клетки при остром В-лимфобластном лейкозе, не затрагивая нормальные ткани. Предложен возможный механизм воздействия на сигнальные пути апоптоза.

Полученные эффекты открывают новые возможности для протокола лечения острых лейкозов.

[1]. Rezayat S.M., Bousheri S.V.S., Samanian B., Omidvari A.O., Tarighat S., Esmali S., Sarcar S., Amirshahi N., Alayutdin R.N., Orlova M.A., Trushkov I.N., Liu P.K., Buchachenko A.L., Kuznetsov D.A., *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, v.44, p.1554-1569.

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МОНОТЕРПЕНОИДОВ — ПЕРСПЕКТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

А.В. Павлова, Т.Г. Толстикова, К.П. Волчо, О.С. Михальченко, Н.Ф. Салахутдинов

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск, Россия,*

e-mail: alla.sudos@gmail.com

Проблема создания высокоэффективных и низкотоксичных анальгетических средств остается на сегодняшний день актуальной проблемой для фармакологии и медицинской химии. Важную роль в разработке новых биологически активных соединений, в том числе и лекарственных препаратов, играют соединения, выделенные из природных источников. Известно, что терпеновые соединения, выделенные из растений, обладают широким спектром биологического действия, что делает их перспективными для поиска новых лекарственных препаратов. К тому же они доступны (часто в оптически активном виде), обладают высокой реакционной способностью, склонны к скелетным перегруппировкам.

В Новосибирском институте органической химии синтезированы новые производные монотерпенового ряда на основе широкораспространенного в природе монотерпеноида - вербенола с общим гексахроменным остовом.

Для фармакологического скрининга были и использовали модель химического раздражения «уксусные корчи» и термического раздражения «горячая пластинка». По результатам экспериментов было выявлено несколько перспективных агентов, проявивших анальгетическую активность, а также установлена связь «структура активность».

Обнаружено, что соединение (-)-1 обладает высокой анальгетической активностью в тесте «уксусные корчи», но не показало существенного обезболивающего эффекта в тесте «горячая пластинка». Тогда как его энантиомер, соединение (+)-2, напротив, проявил высокую анальгетическую активность в тесте «горячая пластинка», но существенно меньшую – в тесте «уксусные корчи».

Замена гидроксигруппы на метоксигруппу, введение в гидроксигруппу алкильных заместителей, а также при увеличении количества метоксигрупп в ароматическом кольце при переходе к соединениям привело к полному исчезновению анальгетической активности. При переходе к соли натрия анальгетическая активность сохраняется в обоих тестах: «горячая пластинка» и «уксусные корчи».

При изучении острой токсичности новых производных было обнаружено, что LD₅₀ всех соединений более 1000 мг/кг.

Научные исследования проведены при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России (соглашение № 8726)

МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОМИШЕНЕЙ И ДИЗАЙН ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ: УСПЕХИ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

В.А. Палюлин, Н.С. Зефилов

*Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова,
Ленинские горы, 1/3, Москва, 119991, Россия,
e-mail: vap@qsar.chem.msu.ru*

*Институт физиологически активных веществ РАН,
Северный проезд 1, г. Черноголовка, Московская обл., 142432, Россия*

Создание новых лекарственных веществ – сложный и многостадийный процесс, занимающий от 10 до 15 лет. Результативность его существенно повышается, когда уже на первых этапах активно применяются методы молекулярного моделирования. Наибольшую эффективность демонстрируют подходы, основанные на использовании моделей биомишеней (главным образом белковой природы) для конструирования структур органических молекул, оптимальным образом взаимодействующих с сайтом связывания и хорошо заполняющих его полость (а еще лучше – одновременно взаимодействующих с двумя сайтами). При этом дополнительно должен учитываться целый ряд факторов, которые также можно оценить с помощью расчетных методов – определенные ADME-параметры, липофильность и растворимость, низкая прогнозируемая токсичность, проникновение вещества через гематоэнцефалический барьер для лекарств, действующих на ЦНС, и его отсутствие для других лекарств, отсутствие взаимодействия с ионными каналами сердечной мышцы hERG и т.д.

В докладе рассматривается комплексное применение перечисленных выше методов для дизайна эффективных антагонистов и модуляторов глутаматных рецепторов, ингибиторов протеинкиназ, ингибиторов слияния флавивирусов с клетками (в частности, вируса клещевого энцефалита). Это позволило разработать препараты, обладающие высокой активностью и селективностью по отношению к заданной биомишени в сочетании с исключительно низкой токсичностью, некоторые из которых успешно проходят стадию доклинических исследований.

PRINCIPLES AND MANAGEMENT OF INDUSTRIAL DRUG DISCOVERY

Vladimir Patchev

German University of Postgraduate Studies, Berlin

Drug discovery in a corporate setting comprises an interlocked sequence of procedures which ultimately aim at the generation of commercial value as either intellectual property or marketable pharmaceutical products. Understandably, the process is initiated by the definition of a viable medical need for the envisaged product and thorough analysis of its competitive potential, as compared to existing or oncoming treatments. In general, research activities encompass the validation of appropriate biological targets, identification of chemical entities capable of producing the desired therapeutic effect, proof of their efficacy in several proxies of the disease of interest and optimization of the chemical agent with regard to its efficacy, metabolism and off-target effect profile. The comprehensive description of the landmark achievements which justify the continuation of the discovery process also outlines the essential pre-requisites for austere and unbiased decision-making. Besides a brief overview of the sequels of early and clinical drug development, special emphasis is laid on the issues of productivity and profitability, and the commercial potential of alternative discovery approaches.

TRANSLATING MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH INTO TARGETED THERAPEUTICS. BUILDING ON ACADEMIC KNOWLEDGE

Roberto Pellicciari

*Dipartimento di Chimica e Tecnologia del Farmaco, University of Perugia, Italy
TES Pharma, Corciano (Perugia), Italy*

The road from discovery to clinical trials leads through a painstaking and often circuitous route. The translation from research to development is expensive and fails more than 90% of the time. Clearly this process needs to evolve with academic research becoming increasingly active in providing the depth of knowledge necessary to refine the approach. Collaboration between centres of excellence which typifies academic research is becoming one of the driving forces in changing the drug discovery paradigm. Our group has collaborated for many years with big Pharma and Biotech companies in search for chemical tools useful for the physiological and pharmacological characterization of novel biological targets, venturing, with some of them, on the bench to bed translational road. A few examples will illustrate our experience. Among them, the collaboration with Wyeth-Pfizer to develop PARP inhibitors and a second one with Intercept Pharmaceuticals which has resulted in the discovery and development of Obeticholic Acid (INT 747) and INT 777 as modulators for the Bile Acids receptors FXR and TGR5, respectively. These compounds are undergoing parallel preclinical and clinical studies in a number of liver and metabolic disorders, with Obeticholic Acid (INT-747) having successfully reached Phase III studies for the treatment of Primary Biliary Cyrrhosis (PBC). Details of the above work, as well as general remarks on current trends in the field of drug discovery will be presented.

ДИЗАЙН ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ С ЦЕЛЬЮ УЛУЧШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Г.Л. Перлович

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

*Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432 Черноголовка, Северный проезд, 1
e-mail: glp@isc-ras.ru*

Одной из серьезных проблем при разработке лекарственных соединений является их плохая растворимость. Анализ литературы показывает, что около 40 % веществ, представленных на рынке, и 70 % соединений, находящихся на стадиях разработки в компаниях, имеют плохую растворимость в водных средах. Это существенно снижает биодоступность, терапевтическую эффективность лекарственных препаратов и способствует появлению побочных эффектов. Корректировка свойств растворимости и проницаемости может осуществляться с использованием новых технологий. Одним из таких подходов является создание сокристаллов фармацевтического назначения.

Сокристаллы привлекательны тем, что дают возможность получения кристаллических форм активного фармацевтического ингредиента с принципиально новыми характеристиками, которые во много раз превосходят аналогичные параметры индивидуальных соединений. К таким параметрам следует отнести растворимость, термодинамическую стабильность, механические, фармакологические свойства и др. Более того, возможность подбора различных компонентов сокристалла, значительно облегчает «точную настройку» его свойств, что существенно расширяет линейку препаратов данного класса на рынке.

В докладе будут рассмотрены терминологические вопросы, относящиеся к сокристаллам и другим фармацевтическим системам, предназначенным для увеличения растворимости. Продемонстрированы теоретические подходы и экспериментальные методики, используемые при получении сокристалльных систем. Будут обсуждены различные одноступенчатые и многоступенчатые скрининговые алгоритмы. Проведен сравнительный анализ растворимости и биодоступности активных фармацевтических ингредиентов в сокристалле и в индивидуальных соединениях. Приведены примеры коммерческих продуктов, полученных на основе обсуждаемых технологий.

Работа была поддержана 7-й Рамочной Программой Евросоюза в области технических и естественных наук шифр «2010-1.1-234-069» и Федеральной целевой программой поддержки науки и инновации (02.740.11.0857).

РАСТВОРИМОСТЬ И ПРОЦЕССЫ ПЕРЕНОСА НЕКОТОРЫХ ГИДРАЗОНОВ В БИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ РАСТВОРИТЕЛЯХ

Г.Л. Перлович^{1,2}, В.П. Казаченко², Н.Н. Страхова²

¹ *Институт химии растворов РАН,
153045, г. Иваново, Россия,
e-mail: glp@isc-ras.ru*

² *Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, г. Черноголовка, Московская обл., Россия*

Интерес к изучению гидразонов вызван проявляемой ими высокой биологической активностью. Среди них найдены соединения, обладающие антитуберкулёзной, антималярийной, антиконвульсантной, антидеприсантной, сосудорасширяющей, противовоспалительной, антиопухолевой, противовирусной, антимикробной, антибактериальной, антиоксидантной активностью.

Одним из ключевых моментов при дизайне лекарственных соединений является растворимость. Она влияет на такие процессы в организме как абсорбция, мембранная проницаемость, которые в большой степени определяют конечную биодоступность соединений и, как следствие, их биологическую активность. Гидразоны плохо растворимы в водных средах, поэтому улучшение этого параметра существенно увеличивает вероятность появления на рынке эффективного лекарственного соединения данного класса. К сожалению, систематического изучения растворимости гидразонов в растворителях, моделирующих биологические среды (вода, 1-октанол, 1-гексан) не проводилось. Данная работа является попыткой частично ликвидировать этот недостаток.

В работе методом изотермического насыщения экспериментально определены растворимости 20 гидразонов в воде, 1-октаноле и 1-гексане при 25 °С. Кроме этого, были проанализированы процессы переноса веществ из водной в октанольную фазу (модель мембран желудочно-кишечного тракта) и из водной в гексановую фазу (модель гематоэнцефалического барьера). Получены корреляционные уравнения, связывающие значения растворимости и коэффициентов распределения данного класса соединений с физико-химическими дескрипторами. Разработаны алгоритмы, позволяющие прогнозировать растворимость гидразонов на основании знания только их структурных формул.

DEVELOPMENT OF DIETARY BIOACTIVE COMPOUNDS FOR THE THERAPY OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS

Anna Petroni

*Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan,
via Balzaretti 9, Milan, Italy,
e-mail: anna.petroni@unimi.it*

Modified lipid metabolism is a condition common to a variety of chronic diseases, although the etiopathogenesis can be very different. Adrenoleukodystrophy (X-ALD) is an inherited neurodegenerative disorder due to a mutation of the ABCD1 gene encoding for the peroxisomal protein ALDP. The result is impaired homeostasis of lipid metabolism. During the progression of neurodegenerative disorders, other secondary alterations can develop such as oxidative stress, inflammatory cascade, peroxisomal impairment. Therapeutic control of these secondary events is as essential as treatment of the primary symptomatology. A multidisciplinary approach is usually necessary for the treatment of these severe disorders.

A crucial factor in the therapy of neurodegenerative conditions is the passage of drugs through the blood-brain barrier. The aim of our research was to develop a therapeutic strategy utilizing dietary bioactive compounds. We demonstrated in a clinical trial that specific compounds administered to X-ALD patients can pass through the blood-brain barrier, since they were detected in the cerebrospinal fluid of treated patients. We also investigated the molecular mechanisms of specific bioactive compounds to develop a dietary strategy aimed at controlling the progression of neurodegenerative disorders.

References

[1] M. Cappa, C. Bizzarri, A. Petroni, G. Carta et al., *J Inher Metab Dis*, 2012, 35:899-907.

SYNTHETIC OLIGOSACCHARIDE CONJUGATE VACCINES INDUCING IMMUNITY TO THE UBIQUITOUSLY EXPRESSED POLY-N-ACETYL GLUCOSAMINE

Gerald B. Pier

Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital,
Department of Medicine, Division of Infectious Diseases,
181 Longwood Ave., Boston, MA 02115 USA
e-mail: gpier@rics.bwh.harvard.edu

Poly-N-acetyl glucosamine (PNAG), a β -1-6-linked polymer of N-acetyl glucosamine residues, is expressed as a surface polysaccharide by a large number of bacterial, fungal and protozoan parasites. As these capsule-like antigens form the basis for effective vaccines against *S. pneumoniae*, *H. influenzae* type b and meningococci, finding a conserved target in this vaccine-antigen category raises the possibility of inducing broadly-protective immunity to many pathogens ranging from streptococci to *M. tuberculosis* to *C. albicans* to malaria. Natural immunity to PNAG is common but ineffective due to a lack of deposition of complement opsonins onto microbial surfaces by natural human IgG2. Synthesis of a non-acetylated 5- or 9-glucosamine oligosaccharides (5 or 9GlcNH₂, Fig. 1A) and conjugation to tetanus toxoid (5 or 9GlcNH₂-TT, Fig. 1B) results in a vaccine that induces highly effective bactericidal/opsonic/protective antibody to the multitude of organisms expressing surface PNAG, whereas antibodies raised to a highly acetylated glycoform (>60% N-acetyl substituents) do not mediate protective immunity. Animal studies have shown reductions in infectious burdens or protection from death in lethal infection models against a broad range of pathogens, including *S. aureus* lethal peritonitis, bacteremia, skin & eye infections; *E. coli* lethal peritonitis, *E. coli* K1 neonatal infection, *Burkholderia cenocepacia* lethal peritonitis, *Acinetobacter baumannii* bacteremia and pneumonia, *Klebsiella pneumoniae* KPC-bacteremia, *S. pyogenes*, *L. monocytogenes*, *S. pneumoniae* pneumonia, *N. meningitidis* serogroup B, infectious colitis, *C. albicans* keratitis and *P. berghei* ANKA mouse malaria. Clinical production of synthetic 5 or 9 GlcNH₂-TT vaccines has been initiated and it is expected that human trials will commence in 2014.

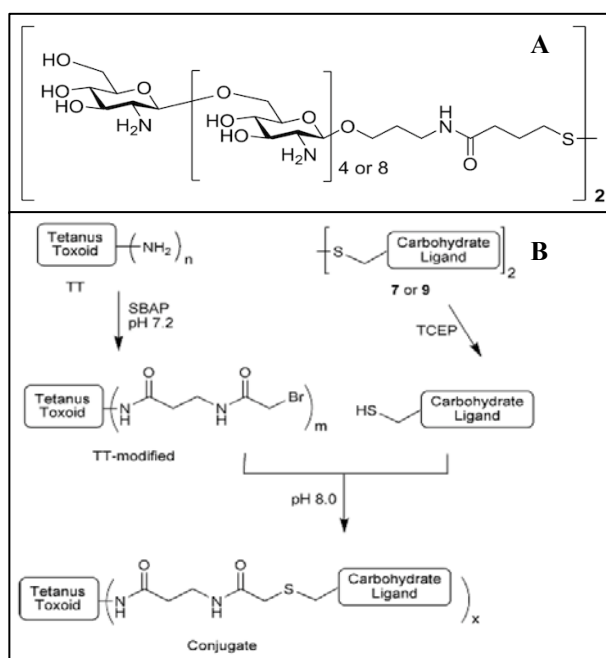


Fig. 1. A. Structure of synthetic pentameric or nonameric oligoglucosamine for conjugation to carrier protein TT. B. Conjugation steps and resultant final structure.

ГИБРИДНЫЕ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ ИММОБИЛИЗОВАННЫЕ ФЕРМЕНТЫ

О.А. Писарев

*Федеральное бюджетное учреждение
Институт высокомолекулярных соединений РАН,
В.О., Большой пр. 31, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: pisarev@imc.macro.ru*

Известные методы иммобилизации ферментов, использующие в качестве носителя полимеры, обладают общим недостатком. Полимерная матрица создает значительные стерические препятствия для диффузии субстрата к ферменту, при этом достигаемое при иммобилизации на полимерах повышение стабильности фермента сопровождается значительным понижением его каталитической активности. Это обстоятельство сдерживает широкое применение иммобилизованных ферментов в практической медицине. Поэтому очень перспективной представляется идея модификации ферментов наночастицами биогенных элементов, в частности, серебра и селена. Резкое увеличение удельной поверхности наночастиц (по сравнению с известными модификаторами) должно приводить, с одной стороны, к реализации многоточечного прочного взаимодействия фермента с наночастицей, с другой стороны – к улучшению кинетики адсорбции субстрата в активном центре фермента. Кроме того, если осуществлять иммобилизацию ферментов на наночастицах, обладающих собственной биологической активностью, то появляется возможность совмещения различных полезных биологических свойств в одном нанокompозите. Состав и количество компонентов в нанокompозите можно регулировать в зависимости от поставленных конкретных задач медицины или биотехнологии.

Разработаны методы синтеза наночастиц серебра и селена и нанокompлексов химотрипсин - селен и химотрипсин - серебро. Изучены условия образования стабильных растворимых комплексов химотрипсина с наночастицами. Агрегативная стабильность нанокompлексов определялась условиями их получения, а также зависела от pH среды и концентрационного соотношения наночастица:химотрипсин. Показано, что «защитное» действие химотрипсина связано с его гидрофобной адсорбцией на поверхности наночастиц, и соответственно, гидрофилизацией их поверхности за счет ионизованных групп белка. Определены массовые и конформационные характеристики нанокompлексов ферментов в водных и солевых растворах в зависимости от способа модификации и физико-химических условий среды. Выяснена природа межмолекулярных и межфазовых взаимодействий наночастиц селена и серебра с химотрипсином. Разработаны методы определения гидролитической активности гибридных нанокompлексов ферментов. Определены оптимальные соотношения между количеством наночастиц и белка в поликompлексе, при которых наноструктурированная ферментативная система обладала повышенной гидролитической активностью (в сравнении со свободным ферментом).

В результате установлены основные закономерности процессов самоорганизации гибридных наноструктур на основе химотрипсина. Это в дальнейшем позволит разработать пути целенаправленного синтеза полифункциональных гибридных наноматериалов для медицины, фармацевтики и биотехнологии.

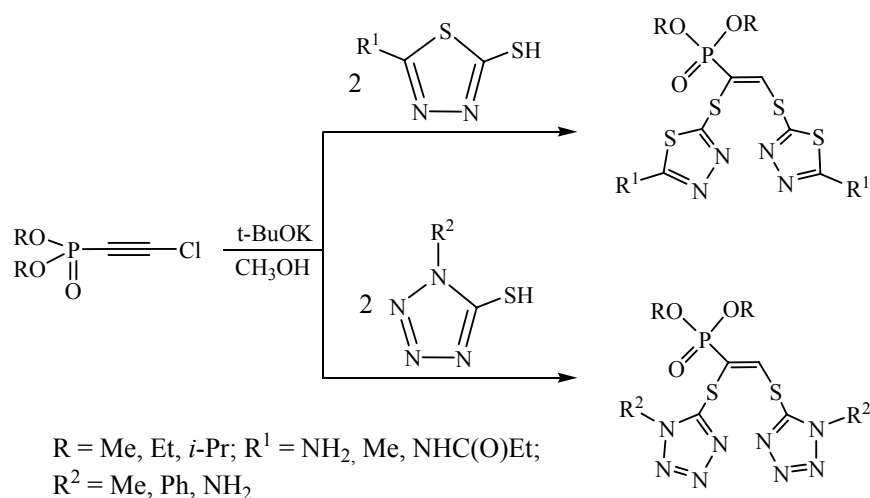
СИНТЕЗ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ТИОАЗОЛЬНЫХ ЛИНЕЙНЫХ СИСТЕМ КАК НОВЫЙ СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

Ю.Л. Питерская¹, Н.И. Свинцицкая¹, Е.Б. Эрхитуева¹, А.В. Храмчихин¹, Д.М. Егоров¹,
А.В. Догадина¹, В.В. Белахов², Б.И. Ионин¹

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(Технический университет), Санкт-Петербург, Россия;

²Технион – Израильский институт технологии (химический факультет), Хайфа, Израиль

Взаимодействие хлорацетиленфосфонатов с тиазольными производными в условиях основного катализа в протонодонорном растворителе (спирты) приводит к получению соединений линейной структуры, а именно Z-1,2-бис[(1-амино(метил,фенил)-1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)-сульфанил]этендиалкилфосфонатов, Z-1,2-бис[(5-амино (метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-сульфанил]этендиалкилфосфонатов.



Строение всех полученных впервые фосфорилированных соединений доказано методами ИК, ЯМР ¹H, ¹³C, ³¹P, ¹⁵N с применением методов корреляционной спектроскопии, масс-спектрометрией высокого разрешения и рентгеноструктурным анализом.

Биологические испытания показали, что соединение диэтил [(Z)-1,2-бис[(1-фенил-1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)сульфанил]этенфосфонат обладает высокой противогрибковой активностью в отношении 6 тест-культур дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.*: *Candida albicans*, *Candida utilis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* and *Candida guilliermondii*, причем минимальная фунгистатическая концентрация (МфСК) варьировалась от 6,25 до 50 мкг/мл. Этот тетразолсодержащий фосфонат можно рассматривать как структурный аналог известного триазольного антифунгального антибиотика флуконазола, широко применяемого в медицинской практике для лечения различных микозов.

ПЕРОКСИД ВОДОРОДА КАК МАРКЕР ТЯЖЕСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

А.А. Плоскирева¹, Л.Н. Стрекова²

¹ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
11123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А,
e-mail: antonina@mail.ru

²Институт химической физики им. Н.Н.Семенова Российской академии наук,
119991, Москва, ул. Косыгина, 4,
e-mail: strekova@bk.ru

Пероксид водорода выполняет в организме человека не только окислительные функции, но и является сигнальной молекулой, активирующей таксис лейкоцитов. Триггерным механизмом в данном случае является высвобождение пероксида водорода из поврежденного эндотелия сосудов. Этот факт наглядно продемонстрирован в экспериментах с использованием рыбок рода *Danio* в качестве животной модели [1]. Показано, что организм использует перексид водорода для привлечения лейкоцитов к месту травмы. Лейкоциты, двигаясь к центру воспаления, за 20 минут покрывают расстояние в сотни микрометров. При этом пероксид водорода выделяют не специализированные клетки крови, а сами эпителиальные клетки.

Представляется перспективным использовать универсальную роль данной сигнальной молекулы в оценке степени выраженности системной воспалительной реакции, в том числе и у инфекционных больных.

В стационарных условиях проведены наблюдения за 15 пациентами, в возрасте от 6 месяцев до 4 лет, страдающими острыми кишечными инфекциями бактериальной и вирусной этиологии различных форм тяжести. Определение концентрации пероксида водорода в плазме, сыворотке крови и других биологических материалах осуществлялось колориметрическим методом с помощью стандартного набора OxyStat. Проведен корреляционный анализ между концентрацией пероксида водорода и общим количеством лейкоцитов, а так же количеством палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови. Коэффициент корреляции между концентрацией пероксида водорода в сыворотке крови больных и уровнем лейкоцитов равнялся 0,8. Данный показатель между количественным значением пероксида водорода и количеством палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови составлял 0,95. Полученные данные позволяют говорить о возможности оценки выраженности инфекционного процесса с помощью количественного определения пероксида водорода. Перспективность проведенных экспериментов определяется возможностью развить новую методику диагностирования заболеваний на ранних стадиях развития.

Литература

[1]. Niethammer P. et al., *Nature*, 2009, June 3, №459, Сmp.7247

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ И ИССЛЕДОВАНИЮ НОВЫХ СИСТЕМ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

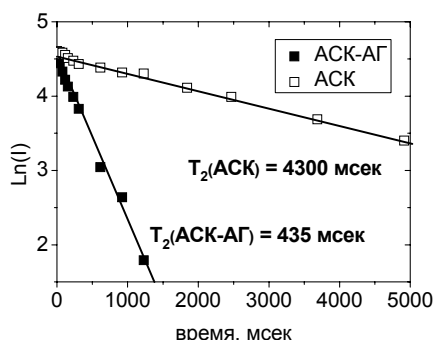
Н.Э. Поляков,¹ О.Ю. Глущенко,¹ А.В. Душкин²

¹Институт химической кинетики и горения СО РАН,
Новосибирск, ул. Институтская 3, 630090, Россия;

e-mail: polyakov@kinetics.nsc.ru

²Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН,
Новосибирск, ул. Кутателадзе 18, 630128, Россия.

e-mail: dushkin@solid.nsc.ru



Использование природных олигосахаридов и полисахаридов в качестве комплексантов для адресной доставки лекарственных соединений (ЛС) существенно увеличивает их терапевтическую активность и значительно снижает побочные эффекты. Это достигается, прежде всего, за счет увеличения растворимости малорастворимых ЛС и их биодоступности, что позволяет снизить действующие дозы при сохранении лечебного действия. В ИХТТМ СО РАН разработан уникальный механохимический метод получения водорастворимых комплексов малорастворимых и не-

растворимых лекарственных веществ, позволяющий повысить их растворимость в десятки и сотни раз. Интересные и практически важные результаты были получены с использованием природных комплексантов, арабиногалактана (АГ) и глицирризиновой кислоты (ГК) с широким набором ЛС [1-2]. Образование комплексов ЛС, их строение и свойства были изучены как в твердом виде, так и в растворах с использованием современных физико-химических методов: рентгенофазовый анализ, термический анализ, гель-проникающая хроматография, ВЭЖХ и ЯМР. Показано, что комплексообразование существенно изменяет времена ядерной релаксации включенных молекул (см. рисунок, АСК – ацетилсалициловая кислота), что позволяет получать уникальную информацию о динамике и строении комплексов включения с использованием метода ЯМР-релаксации. Методом ЯМР получены также доказательства влияния ГК на проницаемость клеточных мембран, а также на ее взаимодействие с мембранным холестерином. Полученные с помощью данных методов результаты позволили предложить механизмы усиления активности лекарств в составе супрамолекулярных комплексов.

Литература

[1] A.V.Dushkin, e.a., *Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with drug molecules. Mechanochemical synthesis and pharmacological activity. In The Complex World of Polysaccharides, ed. D.N. Karunaratne, InTech, 2012, 573-602.*

[2] А.В. Душкин, Е.С. Метелева, Ю.С. Чистяченко, Н.Э. Поляков, *Фундаментальные Исследования, 2013, 1, 789-796.*

ИССЛЕДОВАНИЕ РАДИКАЛЬНЫХ ИНТЕРМЕДИАТОВ И МЕХАНИЗМОВ ФОТОТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДАМИ СПИНОВОЙ ХИМИИ

Н.Э. Поляков, Т.В. Лёшина

¹*Институт химической кинетики и горения СО РАН,
Новосибирск, ул. Институтская 3, 630090, Россия;
e-mail: polyakov@kinetics.nsc.ru*

Образование высоко реакционно-способных интермедиатов (свободные радикалы, ион-радикалы и активные формы кислорода) при взаимодействии УФ и видимого света с молекулами лекарств может являться причиной нежелательных побочных эффектов, включая фототоксичность и фотодеградацию. Метод химической поляризации ядер (ХПЯ) зарекомендовал себя как эффективный и крайне информативный инструмент для идентификации радикальных интермедиатов и исследования механизмов радикальных реакций биологически активных соединений. В настоящей работе описаны радикальные интермедиаты и пути их дальнейших превращений образующиеся при фотооблучении известного гипотензивного средства – лаппаконитина (I), и хелатора ионов железа – деферипрона.

Показано, что фотооблучение I приводит к внутримолекулярному переносу электрона с последующим разрывом эфирной связи с образованием конечных продуктов, не проявляющих лечебного действия характерного для I [1]. Кроме того лаппаконитин в возбужденном состоянии способен реагировать с аминокислотами тирозином и триптофаном с образованием анион-радикала I и катион-радикала аминокислоты. При этом важно, что обратный перенос электрона не приводит к полной регенерации I, поскольку образующийся анион-радикал оказывается нестабильным. Образовавшиеся продукты уже не связываются с активным сайтом ионного канала и не являются лекарством.

Деферипрон (II) широко используется для лечения заболеваний связанных с избытком железа в организме [2]. Хелатные комплексы деферипрона с Fe^{3+} имеют интенсивную полосу поглощения от 400 до 800 нм, однако облучение в этой области не приводит к образованию свободных радикалов. Однако образование радикальных интермедиатов зарегистрировано при облучении УФ светом как комплекса II с железом, так и свободного деферипрона в присутствии аминокислоты триптофана, а также NADH. Механизм реакции включает перенос электрона и протона на II с соответствующего донора с последующей трансформацией нейтральных радикалов в конечные продукты. Полученные результаты указывают на опасность пребывания на солнце для пациентов, принимающих указанные препараты.

Литература

- [1] Н.Э. Поляков, Т. В. Лёшина, *Известия РАН, сер. Хим.* 2007, 4, 608-619.
[2] G.J. Kontoghiorghes, *Frontiers in Bioscience E1*, 161-178, 2008.

СОЗДАНИЕ НОВЫХ ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ СОРБЕНТОВ ДЛЯ ЭФФЕРЕНТНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

И.В. Полякова*, А.П. Лещинская*, А.Р. Грошикова*, О.А. Писарев*, Е.Ф. Панарин*,
В.Н. Хирманов**

**Институт высокомолекулярных соединений РАН,
194000, В.О. Большой пр., 31, Санкт-Петербург, Россия,*

***ФГБУ ВЦЭРМ им. Никифорова МЧС России,
197372, ул. Оптиков, 54, Санкт-Петербург, Россия,
e-mail: pol_irina_val@list.ru*

Высокая эффективность эфферентных методов, моделирующих физико-химические принципы работы естественных механизмов детоксикации, достигается в результате воздействия непосредственно на кровь, лимфу или плазму. С середины 70-х и в 80-х годах прошлого столетия активно проводились работы по созданию гемосорбционных устройств на основе углеродных сорбентов, иммуносорбентов, ионообменных смол, аффинных сорбентов, сорбентов с фиксированными ферментами и других сорбционных материалов. Высокая избирательность сорбции, достигаемая в эфферентных методах, позволяет не только удалять токсические субстанции, но и сохранять в организме защитные молекулы (антитела) и лекарственные препараты, необходимые для комплексной борьбы с заболеваниями. Совершенствование современных методов синтеза и исследования структуры и свойств сорбционных материалов позволяет создавать сорбенты, удовлетворяющие требованиям гемо- и биосовместимости, высокой селективности, химической и механической устойчивости.

Нами разработаны и синтезированы сетчатые полимеры на основе биогенных мономеров, таких как диметакрилат этиленгликоля (ДМЭГ), глицидилметакрилат (ГМА). Эти мономеры представляются перспективными для синтеза гемосорбентов, так как на их основе можно синтезировать сильно сшитые механически прочные гранулы, индифферентные к электролитам, с одной стороны, и трудно проницаемые для крупных белковых молекул, с другой стороны. Функционализация таких полимерных матриц на наноуровне позволила синтезировать селективные сорбенты в отношении эндотоксина – возбудителя сепсиса крови.

Одним из активно развиваемых методов функционализации являлся синтез молекулярно импринтированных полимеров (*molecularly imprinted polymers* – МИПы), в которых осуществляется структурная «настройка» под целевые молекулы, при введении этих молекул в полимеризационную среду на стадии синтеза. В результате сорбенты приобретают свойства искусственных рецепторов, обеспечивающих специфичную селективность сорбции за счет молекулярного узнавания целевых молекул. Нами разработаны методики получения МИПов для высокоселективной сорбции мочевой кислоты и глюкозы. Эксперименты по коррекции концентрации мочевой кислоты и глюкозы в сыворотке крови *in vitro* показали высокое сродство новых сорбентов к этим метаболитам.

COMPUTER-AIDED PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF PHYTOCONSTITUENTS FROM TRADITIONAL INDIAN MEDICINE AYURVEDA

Vladimir Poroikov, Alexey Lagunin, Dmitry Druzhilovsky, Anastassia Rudik, Dmitry Filimonov,
Dinesh Gawande and Rajesh Kumar Goel

*Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry of Rus. Acad. Med. Sci.,
10, Pogodinskaya Str., Moscow, 119121, Russia;
Department of Pharmaceutical Sciences and Drug Research, Punjabi University,
Patiala-147002, India;
e-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru*

A lot of empirical knowledge about pharmacotherapeutic properties of natural products (NP) is accumulated in Traditional Indian Medicine (TIM) Ayurveda, which is known earlier than 1000 years BC. This knowledge can be currently analyzed using modern computational approaches. Such studies may shed light on the basic mechanisms of TIM actions, providing the basis for rational design of new medicinal plant combinations, and identification of novel lead compounds for future pharmaceuticals.

In this work we used computer program PASS [1], which predicts over 6000 kinds of biological activity on the basis of structure-activity relationships established for more than 300,000 biologically active compounds. PASS predictions were analyzed with computer program PharmaExpert, which provides the means for analysis of PASS predictions and, in particular, integration of biological action of phytoconstituents mixtures based on analysis of drug-drug interaction. To increase the accuracy of prediction, the current PASS training set was enriched by addition of information about natural compounds with known biological activities collected from literature. The average value of the prediction error for 20-fold cross-validation is almost the same as the average value obtained with leave-one out cross-validation procedure (5.533% and 5.395%, respectively).

We selected fifty medicinal plants of TIM based on the following criteria: (1) Ayurvedic /traditional medicinal use; (2) adequately explored for phytochemical analysis, (3) unexplored for pleiotropic pharmacological studies. In order to retrieve the information about the studied medicinal plants from TIM, a web resource [2] was created. Information about 50 medicinal plants, their applications in TIM, structural formulae of their 1906 phytochemicals, as well as information about known biological activity of 288 phytoconstituents was added to the centralized relational database. Using the specialized version of PASS, predictions of biological activity spectra for all phytoconstituents of the selected medicinal plants of TIM were obtained. The results of prediction were analyzed using computer program PharmaExpert.

We will present a comparison of computational predictions with known therapeutic use of extracts from medicinal plants of TIM, new pharmacological effects predicted for a number of phytoconstituents, as well as some results of experimental pharmacological validation of the discovered hidden potential of TIM.

Acknowledgement. This work was supported by RFBR/DST grant No. 11-04-92713-IND_a/RUSP-1176.

References

- [1] <http://www.way2drug.com/PASSOnline>
- [2] <http://ayurveda.pharmaexpert.ru>

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ 1,2-АЗОЛЫ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В.И. Поткин¹, Н.А. Бумагин², А.В.Клецков¹, С.К. Петкевич¹, Н.Е.Голанцов², И.С. Веселов²

ИФОХ НАН Беларуси

Беларусь, 220072, г. Минск, ул. Сурганова, 13,

e-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

119991, Москва, Ленинские Горы; e-mail: bna51@mail.ru

В ряду функционально замещенных изотиазолов и изоксазолов выявлено большое число биоактивных веществ, что стимулирует постоянно растущий интерес к исследованиям в области синтеза и биотестирования этих соединений. На основе доступного димера трихлорэтилена нами синтезирован широкий полифункциональных изотиазолов и изоксазолов, содержащих различные заместители. Разработаны методы синтеза замещенных изотиазол-3-ил(изоксазол-3-ил)мочевин, являющихся биоизостерами ингибитора тирозин киназы изотиазольного ряда противоопухолевого агента CP 547,632. Полученные соединения усиливают действие противоопухолевых препаратов цисплатина и карбоплатина, позволяя снизить их терапевтические дозы. Эфиры 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты и альдегидофенолов, а также азометины на их основе и потенцируют действие инсектицидов пиретроидного и неоникотиноидного рядов, что дает возможность уменьшить их нормы расхода с сохранением эффективности действия в отношении колорадского жука и его личинок.



Получены комплексы палладия(II) с замещенными изоксазолами и изотиазолами, проявляющие высокую каталитическую активность в реакциях кросс-сочетания в водной среде. Разработаны методы нанесения металлокомплексов на различные носители, включая наноразмерные (углеродные нанотрубки), что позволило получить многократные катализаторы. Новые катализаторы использованы в синтезе практически важных биоактивных продуктов, в частности, субстанции противовоспалительного нестероидного препарата Дифлунизал. Процесс реализован в водной среде без инертной атмосферы, выход целевого продукта достигает 98% (100°C, 5 мин, 0,0001 мол% катализатора).

Работа выполнена при поддержке БРФФИ (грант X12P-024) и РФФИ (12-08-90025-Бел_а).

НОВЫЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ СПОСОБНОСТИ ЛЕКАРСТВ ПРОНИКАТЬ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Е.В. Радченко, А.С. Дябина, В.А. Палюлин, Н.С. Зефилов

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

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

Способность лекарственных веществ проникать через гематоэнцефалический барьер принадлежит к числу важнейших параметров ADME, влияющих на их биодоступность и активность *in vivo*. Несмотря на значительные усилия, направленные на прогнозирование этого свойства, полезность имеющихся моделей часто ограничена.

Для построения предсказательной модели способности веществ проникать через гематоэнцефалический барьер (LogBB), применимой к широкому спектру лекарств и похожих на лекарства соединений, мы сформировали, по-видимому, наиболее полную выборку, основанную на открытых количественных данных. Она значительно расширена по сравнению с наибольшими опубликованными ранее выборками, а значения были проверены и исправлены по оригинальным публикациям. В то же время из выборки исключены неорганические и небольшие органические молекулы, не представляющие интереса для медицинской химии. Окончательная выборка включала 515 органических соединений различных классов. Для построения модели в рамках программного комплекса NASAWIN [1] были использованы фрагментные дескрипторы до 6 атомов и искусственные нейронные сети (BPNN). Подмножество дескрипторов для нейросетевого моделирования предварительно отбирали с помощью быстрой пошаговой множественной линейной регрессии (FSMLR), предсказательную способность модели оценивали с помощью процедуры двойного перекрестного контроля 5х4. Оптимальная модель имеет значение $Q^2 = 0.80$ и $RMSE = 0.34$.

Для дополнительной проверки была использована недавно опубликованная выборка 2053 соединений [2] с качественными оценками проницаемости (BBB+ / BBB-). Прогнозные значения LogBB были преобразованы в качественную шкалу с помощью порогового значения $\text{LogBB} = -1$. При этом было правильно определено более 80% проникающих соединений (BBB+), имеющихся в этой независимой контрольной выборке.

Модель реализована в удобной программе-прогнозаторе.

Литература

- [1] Baskin I.I., Halberstam N.M., Artemenko N.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S., NASAWIN – a universal software for QSPR/QSAR studies. In: *EuroQSAR 2002. Designing Drugs and Crop Protectants: Processes, Problems and Solutions*, Blackwell, Malden, 2003, pp. 260-263.
- [2] Martins I.F., Teixeira A.L., Pinheiro L., Falcao A.O., A Bayesian approach to *in silico* blood-brain barrier penetration modeling, *J. Chem. Inf. Mod.*, 2012, 52 (6), 1686-1697.

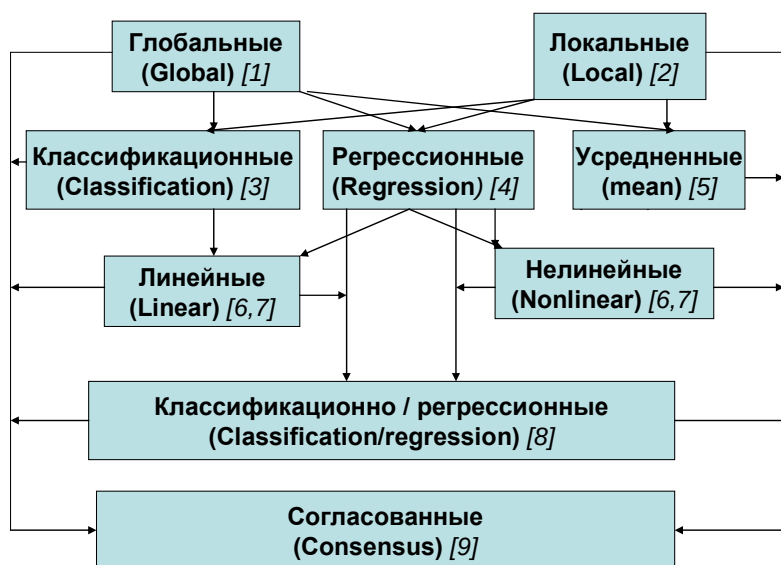
КЛАССИФИКАЦИЯ КССА МОДЕЛЕЙ

О.А.Раевский

Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Черноголовка, РФ,
e-mail: raevsky@ipac.ac.ru

В докладе обсуждается классификация КССА моделей на основе областей применимости их для прогноза свойств новых соединений, качественном, количественном или усредненном характере зависимости структура-активность и согласованности их результатов.

КССА модели (QSAR models)



Примеры всех указанных КССА моделей представлены и обсуждены в [10].

Литература

- [1] Менделеев Д.И., Журнал Российского Физико-Химического Общества, 1869. 1, 60; Mendelejeff D., Z. fur Chem., 1869, 12, 405.
- [2] Enoch S.J., Cronin M.T., Schultz, T.W. and Madden J.C.. Chemosphere, 2008, 71, 1225.
- [3] Sichao W., Youyong L., Junmei W., Lei C., Liling Z., Huidong Y., and Tingjun H., Mol. Pharmaceutics, 2012, 9, 996
- [4] Jinhao Z., Jiangong Z., Bingrong X., Zongcheng W., Jingli C., and Guonian Z., | J. Agric. Food Chem. 2012, 60, 4779.
- [5] Dimitrov S. and Mekenyan O. In: In Silico Toxicology. Principles and Applications, Eds .T.D.Cronin and J.C.Madden, RSC, Cambridge, 2010
- [6] Bintein S., Devillers J., Karcher W.. SAR. & QSAR in Environ. Res. ,1993, 1 ,29.
- [7] Raevsky O.A., Liplavskaya E.A., Yarkov A.V., Raevskaya O.E., Worth A.P.. Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry, 2011, 5, 213.
- [8] Raevsky O.A. and Dearden J.C., SAR & QSAR in Environ. Res., 2004, 15, 433.
- [9] Raevsky O.A., Grigor'ev V.Yu., Modina E.A. and Worth A., Molecular Informatics., 2011, 30, 267.
- [10] Раевский О.А., Свойства химических соединений и лекарств как функции их структуры, Добросвет, 2013.

TICK-BORNE ENCEPHALITIS UNDER TREATMENT WITH SEVERAL IMMUNOMODULATORS AND RIBAVIRIN

Y.V. Rogova¹, L.I. Kozlovskaya¹, D.G. Maldov², G.G. Karganova^{1,3}

¹ FSBI "Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitides" RAMS,
Moscow, 142782 Russia,
e-mail: karganova@bk.ru

² Sky Ltd., Moscow

³ Lomonosov Moscow State University, Department of Biology,
Moscow, 119991 Russia

Tick-borne encephalitis (TBE) is severe tick-transmitted viral disease in Eurasia, causing 3,000-4,000 cases per year throughout Russian territory. And there is no tendency to decreasing of TBE incidence in the next years. Specific vaccination and non-specific prophylactic measures are available for the disease prevention, and non-specific symptomatic and controversial specific immunoglobulin therapies are used for treatment.

Therefore, nowadays novel approaches to TBE treatment are needed.

There are several approaches existing for treatment of viral diseases: immunomodulators are widely used in course of influenza virus treatment [1], "Cycloferon" successfully used against herpes virus infection [2], hepatitis B and C viruses treatment includes courses of ribavirin [3, 4]. Thus, it is natural to extrapolate the use of these preparations on TBE infection.

In the present work we studied effect of several commercial immunostimulating drugs ("Stimforte", "Poludanum") and ribavirin ("Virazole") solely and in combinations on experimental infection of BALB/c mice with TBE virus strain Absettarov.

Used drugs showed either low protective effect or increased morbidity without affecting the mortality rate in dependence of the virus dose and scheme of drug usage and combination.

Literature

[1] Sologub T.V., Romantsov M.G., Rybalkina T.S., Rybalkin S.B., Smagina A.N., Isakov V.A., Kovalenko A.L. [Modified therapy of herpetic infection]. *Klin Med (Mosk)*. 2011, 89(3), 54-57.

[2] Semenenko T.A., Selkova E.P., Nikitina G.Y., Gotvyanskaya T.P., Yudina T.I., Amaryan M.P., Nosik N.N., Turyanov M.H. Immunomodulators in the prevention of acute respiratory viral infections. *Russ J Immunol*. 2002, 7(2), 105-114.

[3] Lieveld F.I., van Vlerken L.G., Siersema P.D., van Erpecum K.J. Patient adherence to antiviral treatment for chronic hepatitis B and C: a systematic review. *Ann Hepatol*. 2011, 12(3), 380-391.

MODULAR NANOTRANSPORTERS: A VERSATILE PLATFORM FOR NUCLEAR DELIVERY OF ANTI-CANCER RADIONUCLIDES AND PHOTSENSITIZERS

A.A. Rosenkranz^{1,2}, T.A. Slastnikova¹, A.S. Sobolev^{1,2}

¹*Institute of Gene Biology RAS,
34/5 Vavilov St., Moscow, 119334, Russia;*

²*Moscow State University,
1-12, Leninskiye Gory, Moscow, 119991, Russia*

A delivery system that could efficiently reach tumor, engage receptors on the cancer cell surface and transport its payload to the cell nucleus would be attractive for maximizing both the specificity and effectiveness of tumor treatment. We [1] created modular nanotransporters (MNT) that are polypeptides containing at least four moieties: a) an internalizable ligand to provide target cell recognition and receptor mediated endocytosis by the cell, b) an endosomolytic module to facilitate escape from endosomes, c) a nuclear localization sequence to allow active transport into the cell nucleus, and d) a carrier domain. MNT can increase *in vitro* cytotoxicity of photosensitizers [2] and emitters of Auger electrons [3] and α -particles [4] up to a factor of 3,000. MNT selectively accumulate *in vivo* in cancer cells, with the highest concentration in cell nuclei. Importantly, MNT mediated delivery of photosensitizers resulted in more than 90% longer tumor growth delay and significantly prolonged survival compared with free drug, while producing few if any side effects [5]. Moreover, MNT can deliver a wide spectrum of substances; they possess low toxicity and low immunogenicity in mice; their production and purification is simple and cost effective; it is possible to replace MNT modules to exploit different molecular and subcellular targets and to freeze-dry MNT for prolonged storage.

References

- [1] Sobolev A.S. *Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2013, 83, 324.
- [2] Gilyazova D. G. *et al. Cancer Res.*, 2006, 61, 10534.
- [3] Slastnikova T. A. *et al. Eur. J. Nuc. Med. Mol. Imag. Res.*, 2012, 2, 59.
- [4] Rosenkranz A.A. *et al. Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 2008, 72, 193.
- [5] Slastnikova T.A. *et al. Int. J. Nanomed.*, 2012, 7, 467.

PREDICTION OF SITES OF METABOLISM BASED ON XENOBIOTICS STRUCTURAL FORMULAE ONLY

Anastasia Rudik, Alexander Dmitriev, Alexey Lagunin, Dmitry Filimonov, Vladimir Poroikov

*Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry of the Russian Academy
of Medical Sciences (IBMC RAMS),
Bild 10, Pogodinskaya street, Moscow, 119121, Russia,
e-mail: rudik_anastassia@mail.ru*

Drug metabolism is an important process and prior knowledge about drug metabolism and metabolites is very important for the discovery and development of new pharmaceuticals.

We have developed a novel method for prediction of sites of metabolism (SOM) of xenobiotics that used only information about 2D structural formulas of molecules on the basis of modified MNA descriptors and algorithms of program PASS [1].

We have prepared different training sets for each from five human P450 isoforms (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2). Training set consists of positive examples (structure with marked real SOMs of the appropriate enzymes) and negative examples (structure with marked atoms, which are not observed in experiments SOMs of the appropriate enzymes).

Leave-one-out cross-validation (LOO CV) procedure was performed for validation of prediction quality and Invariant Accuracy of Prediction (IAP) value for these isoforms was calculated. The average accuracy of prediction is about 0.92.

For evaluation our method we have performed prediction for the test sets contained information about biotransformation of more than 50 cardiovascular drugs. The results have been compared with SMARTCyp [2] (Version 2.4) prediction results using IAP, Top-1, Top-2, Top-3 metrics [3].

The average accuracy (using all metrics) of SOMs prediction for five isoforms for the test sets is about 0.8.

Acknowledgments. The work is partially supported by the RFBR grant No 12-04-31670.

References

[1] <http://way2drug.com/passonline>

[2] <http://www.farma.ku.dk/smartcyp>

[3] J. Zaretski, C. Bergeron, P. Rydberg, T.W. Huang, K.P. Bennett, C.M. Breneman. Model. RS-predictor: a new tool for predicting sites of cytochrome P450-mediated metabolism applied to CYP 3A4 *Chem Inf.* 2011 Jul 25;51(7):1667-89.

ГИДРОФИЛЬНО-ЛИПОФИЛНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИДА

А.М. Рыжаков^{1,2}, Н.Н. Страхова², В.П. Казаченко², О.А. Раевский²

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

²*Институт физиологически активных веществ РАН,
Северный проезд, 1, Черноголовка, Россия
e-mail: Ryzhakov37@yandex.ru*

Сульфонамиды представляют важный класс терапевтических агентов в современной медицинской науке. Среди данных соединений встречаются фармакологические агенты, обладающие антибактериальной, противовирусной, мочегонной, антитиреоидной, противоопухолевой, гипогликемической, болеутоляющей активностью наряду с другими.

Несмотря на то, что терапевтический потенциал сульфонамидов достаточно хорошо изучен, большинство соединений данного класса плохо растворимы в воде, что существенно ограничивает область их применения. В связи с увеличением количества новых производных сульфаниламида возникла потребность более рационального синтеза соединений и изучения взаимосвязи между их структурой и свойствами. Таким образом, изучение процессов растворения, распределения и мембранной проницаемости и влияние на них структурной модификации соединений является актуальной задачей для получения биодоступных препаратов нового поколения.

Данная работа посвящена исследованию гидрофильно-липофильных свойств некоторых структуроподобных бензолсульфонамидов. Рассмотрение тройной системы «вода – 1-октанол – лекарственное вещество» позволяет получить представление о механизмах и движущих силах процессов пассивного транспорта лекарственных соединений через реальные среды организма человека. Определение ряда термодинамических характеристик взаимодействия лекарственного соединения с водно-октанольными системами, а также их соотношения дает возможность рассуждать о способах доставки лекарств, руководствуясь соображениями об энергетической обоснованности процессов.

Методом изотермического насыщения были получены температурные зависимости растворения соединений в воде и 1-октанол в широком интервале температур. Показано, что вещества лучше растворимы в 1-октанол, чем в воде. Значения растворимости, как в воде, так и в н-октанол для «раскрытых» (доступных для сольватации) изомеров превышает значения «закрытых».

На основе полученных данных исследованы процессы переноса сульфонамидов из воды в октанольную фазу с вычислением термодинамических характеристик. Изучено влияние природы и положения заместителей на процессы переносов с использованием диаграммного метода. Анализ данных показал, что все соединения располагаются в секторах с разным соотношением между энтальпийным и энтропийным термами энергий Гиббса.

6-NITRO-2-PHENYLTHIENO[2,3-*D*]PYRIMIDINES. SYNTHESIS AND ACTIVITY AGAINST BOTH ACTIVELY GROWING AND DORMANT *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

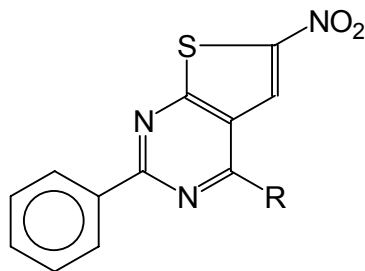
E.G. Salina¹, M.R. Pasca², S.Yu. Ryabova¹, V.A. Makarov¹

¹ Institution of the Russian Academy of Sciences A.N. Bach Institute of Biochemistry RAS, Leninsky pr., 33, Moscow, 119071, Russia

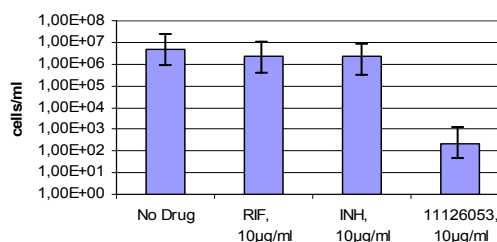
² Department of Biology and Biotechnology, University of Pavia, 27100 Pavia, Italy

Curing latent tuberculosis (TB) infection is a big challenge for modern chemotherapy since there are still no effective drugs for latent TB infection [1]. In continuation of our research to find new compounds active against *Mycobacterium tuberculosis* [2], we were interested to synthesize original thienopyrimidine derivatives of formula I and to study their antimycobacterial activity. We successfully developed new preparative method where on the first step we synthesize pyrimidine with formyl group in position 5 and thiocyanate in position 6. Treatment of these compounds by nitromethane in presence of light basic catalyst results to thiophene ring closing with nitro group in the second position.

Thienopyrimidines chemical structure



Bactericidal effect of thienopyrimidines on dormant M.tb cells



Thienopyrimidine compounds have been tested for their activity against *M. tuberculosis* H37Rv. Some derivatives (R=NH₂, NHMe, NH₂Et) were found to possess high antitubercular activity. The most active compound 11126053, where R is NHMe group, was selected for further studies on dormant ('non-culturable') *M. tuberculosis* cells which imitate latent TB infection in living organisms. Incubation of dormant cells with 10 µg/ml of 11126053 for 7 days led to a more than 4-log killing effect, whereas these cells were highly resistant to rifampicin and isoniazid (Figure). Thienopyrimidine derivatives may be regarded as prominent compounds for further development of new drugs for curing *M. tuberculosis* latent infection.

References

- [1]. Koul A, Arnoult E, Lounis N et al. The challenge of new drug discovery for tuberculosis. *Nature* 2011; 469: 483-90.
- [2]. Makarov V, Manina G, Mikusova K et al. Benzothiazinones Kill *Mycobacterium tuberculosis* by Blocking Arabinan Synthesis. *Science* 2009; 324: 801-4.

НИТРОЗИЛИРОВАННЫЕ ГЕМОГЛОБИН И ЦИТОХРОМ С КАК ИНТЕРМЕДИАТЫ МЕТАБОЛИЗМА НИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА, ОБЛАДАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ И ВАЗОДИЛАТАТОРНОЙ АКТИВНОСТЯМИ

Н.А. Санина, Л.А. Сырцова, О.В. Покидова

*Институт проблем химической физики РАН,
142432, город Черноголовка, Россия,
e-mail: olesia16@mail.ru*

Многочисленными исследованиями последних лет установлено, что монооксид азота (NO) является важным агентом биорегуляции разнообразных физиологических процессов. Это стимулирует интерес исследователей к синтезу и изучению новых соединений, которые могут легко доставлять NO к биологическим мишеням при физиологических значениях pH. Синтезированные в ИПХФ РАН модели активных центров негеминных железо-серных белков — нитрозильные комплексы железа (НКЖ) с функциональными органическими серосодержащими лигандами — генерируют NO в водном растворе самопроизвольно в результате диссоциации. Они являются перспективными пролекарствами нового поколения и обладают противоопухолевой [1,2] и вазодилататорной [3,4] активностью. На примере НКЖ с цистеаминовым лигандом состава $\{\text{Fe}_2[\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_3]_2(\text{NO})_4\}\text{SO}_4 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ (CysAm) впервые показано, что этот донор NO в процессе распада в присутствии ферроцитохрома С (cyt c^{2+}) и феррицитохрома С (cyt c^{3+}) образует железо-нитрозильные комплексы NO-cyt c^{2+} и NO-cyt c^{3+} , которые служат депо-формой NO [5]. Образование этих комплексов может приводить к ингибированию цепи переноса электронов, изменению пероксидазной активности cyt c, что можно использовать для регуляции апоптоза.

Нами также установлено, что ряд НКЖ нитрозилируют гемоглобин (Hb), взаимодействуя с гемом Hb по свободному координационному положению 6 [6]. Образующийся комплекс HbNO обеспечивает стабилизацию NO. Поскольку время жизни свободного NO в клетке составляет секунды, константа связывания гемоглобина с NO равна $3 \cdot 10^{10}$ л·моль⁻¹ и определяет пролонгированность действия НКЖ как доноров NO. Как известно, нитрозотиолы — одна из основных форм хранения NO в метаболизме. В сосудистой сети нитрозотиолы, образуемые при опосредованном NO нитрозилировании тиолов, играют важную роль в транспорте, хранении и метаболизме NO. Предполагается, что SNO-Hb действует как «аллостерически контролируемый буфер NO» [7]. В артериальной крови NO в реакции с оксигемоглобином (HbO₂) образует нитрат и метгемоглобин (metHb)

$\text{HbO}_2 + \text{NO} \rightarrow \text{metHb} + \text{NO}_3^-$. В венозной крови образуется нитрозилгемоглобин (HbNO): $\text{Hb} + \text{NO} \rightarrow \text{HbNO}$. Попадая в артериальную кровь, при более высоких $p(\text{O}_2)$ HbNO распадается с высвобождением молекулы NO, которая нитрозилирует SH-группу в образующемся HbO₂: $\text{HbNO} + \text{O}_2 \rightarrow \text{SNO-HbO}_2$.

Литература

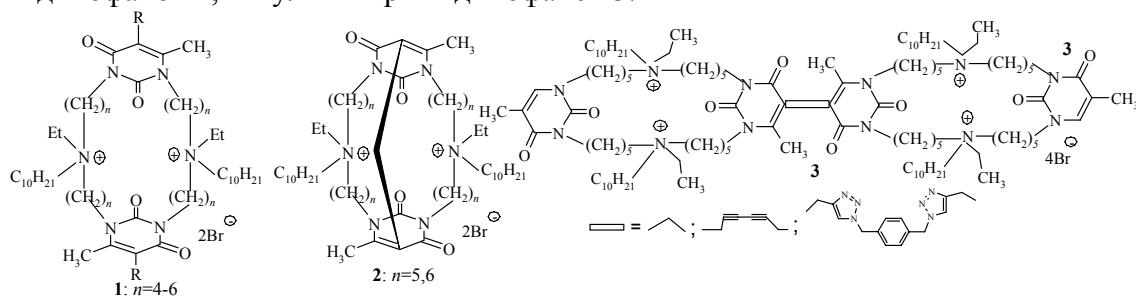
- [1]. Sanina N.A., Lysenko K.A. et al., Patent No. US 8,067,628 B2, 2011.
- [2]. Санина Н.А., Серебрякова Л.И., и др., Патент N 2437667, 2011.
- [3]. Санина Н.А., Жукова О.С., и др., Патент N 2429242, 2011.
- [4]. Санина Н.А., Серебрякова Л.И. и др., Патент N 2460531, 2012.
- [5]. Roudneva T.N. et al., Nitric Oxide: Biology and Chemistry, 2011, 22, 546.
- [6]. Sanina N.A. et al., Nitric Oxide: Biology and Chemistry, 2007, 16, 181.
- [7]. Зинчук В.В., Успехи физиол. Наук, 2003, 34, 33.

АМФИФИЛЬНЫЕ ПИРИМИДИНОФАНЫ И МУЛЬТИПИРИМИДИНОФАНЫ: СИНТЕЗ И АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ

В.Э. Семенов, Р.Х. Гиниятуллин, А.С. Михайлов, А.Е. Николаев, А.Д. Волошина,
Н.В. Кулик, В.В. Зобов, В.С. Резник

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
Казанского научного центра РАН,
Российская Федерация, г. Казань, 420088, ул. Арбузова, 8,
e-mail: sve@iopc.knc.ru

Макроциклические соединения, содержащие пириимидиновые фрагменты, соединенные друг с другом углеводородными мостиками, по аналогии с циклофанами получили название пириимидинофаны. Нами обнаружена высокая антибактериальная активность амфифильных пириимидинофанов формулы **1** [1]. В данном сообщении описывается синтез амфифильных пириимидинофанов, способы модификации макроциклов **1**, и антимикробные свойства полученных соединений. Введением внутримолекулярного метиленового мостика между урациловыми фрагментами макроциклов **1**, межмолекулярных мостиков различной природы - метиленового, диинового, 1,4-бис(метил-1,2,3-триазолил-4-метил)бензольного между молекулами «мономерных» пириимидинофанов **1** получен ряд амфифильных криптандоподобных пириимидинофанов **2**, и мультипириимидинофанов **3**.



Установлена зависимость антимикробной активности амфифильных пириимидинофанов, в частности, по отношению к *St. aureus* от взаимного расположения и ориентации урациловых фрагментов, мостиковых ониевых группировок, что свидетельствует о специфическом механизме антимикробного действия макроциклов. На основании полученных данных представляется возможным, изменяя топологию пириимидинофана, вводя определенные заместители при урациловом цикле, добиваться заданной активности по отношению к определенному микроорганизму или группе микроорганизмов.

Таким образом, использование соединений макроциклического строения, различных синтетических подходов к их получению позволило выявить новый класс соединений, обладающих значительной антимикробной активностью. Этот класс макроциклов представляет собой амфифильные пириимидинофаны, обладающие широкими возможностями для варьирования структуры макроциклов, группировок в их составе, природы внутри- и межмолекулярных спейсеров.

Работа поддержана грантами РФФИ №13-03-00709, 12-03-31862, программой N9 ОХНМ РАН, ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (ГК №8432).

Литература

[1] V. E. Semenov, A. D. Voloshina, E. M. Toroptzova, N. V. Kulik, V. V. Zobov, R. Kh. Giniyatullin, A. S. Mikhailov, A. E. Nikolaev, V. D. Akamsin, V. S. Reznik. *Eur. J. Med. Chem.* 2006, 41, 1093-1101.

РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ НОВОГО КОЛЛОИДНОГО РАДИОФАРМПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ОКСИДА АЛЮМИНИЯ МЕЧЕНОГО ТЕХНЕЦИЕМ-99М

В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Н.В. Варламова, Е.А. Нестеров, А.С. Рогов, В.Л. Садкин

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

пр. Ленина, д.30, г.Томск, Россия,

e-mail: svsl946@rambler.ru

В последние годы, меченные технецием-99м (^{99m}Tc) наноразмерные коллоиды различного состава широко применяются в медицине для диагностических исследований. Исходной предпосылкой для использования оксидов алюминия в качестве «носителя» метки ^{99m}Tc является его достаточно низкая токсичность в сочетании с хорошими адсорбционными свойствами, доступностью и низкой стоимостью. В качестве объекта исследований в работе использовался нанопорошок гамма- Al_2O_3 с размером частиц 7 нм, полученный из гидроокиси алюминия путем циклического нагревания до 500°C .

С целью получения устойчивых соединений ^{99m}Tc с оксидом Al_2O_3 предварительно было исследовано влияние кислотной активации оксидов на величину их сорбционной емкости по ^{99m}Tc , имеющего различную степень окисления, в статических условиях проведения адсорбции. Проведены исследования процесса восстановления ^{99m}Tc в присутствии восстановителя - хлорида олова (II) ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). Впервые проведено изучение процесса адсорбции восстановленного ^{99m}Tc на наноразмерном порошке гамма-оксида алюминия и разработана методика получения нанокolloидов $^{99m}\text{Tc(IV)-Al}_2\text{O}_3$. Определена величина выхода нанокolloидов $^{99m}\text{Tc(IV)-Al}_2\text{O}_3$ с заданными размерами в зависимости от условий проведения реакций мечення в присутствии аскорбиновой кислоты, пирофосфата натрия, желатина при разных температурных режимах.

Медико-биологические испытания меченого ^{99m}Tc оксида Al_2O_3 проводились на белых крысах-самцах линии "Вистар" массой 300-350 г. Паховый лимфатический узел у всех животных четко визуализировался на 60 мин, когда в нем аккумулировалось 1,63 % от общей введенной активности, что достаточно для его надежной визуализации.

СОРБЦИОННАЯ ПОДГОТОВКА ОКСИДА АЛЮМИНИЯ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ГЕНЕРАТОРОВ ТЕХНЕЦИЯ-99М

В.С. Скуридин, Е.С. Стасюк, Е.А. Нестеров, В.Л. Садкин, А.С. Рогов, Н.В. Варламова

*Томский политехнический университет,
634050, пр. Ленина, 30, г. Томск, Россия*

Одним из факторов, отрицательно влияющих на эксплуатационные характеристики сорбционных генераторов технеция-99м, изготавливаемых на основе облученного нейтронами обогащенного молибдена-98, является наблюдаемая зависимость элюационного выхода ^{99m}Tc от степени заполнения генераторной колонки адсорбированным молибденом и его распределения по объему сорбента (оксида алюминия). За счет этого величина выхода ^{99m}Tc в одном и том же объеме элюата может изменяться в достаточно в широких пределах. Одной из причин такого эффекта может явиться «торможение» ^{99m}Tc избыточными (вакантными) активными центрами оксида алюминия, которые создаются в оксиде при его кислотной обработке для достижения устойчивой адсорбции молибдена.

Цель работы состояла в изучении динамики перемещения ^{99m}Tc в колонках с оксидами алюминия, прошедших различную кислотную обработку, и в определении скорости его вымывания из генераторных колонок.

На первом этапе проводилось изучение процесса активации оксидов под действием соляной кислоты. По этим результатам были проведены расчеты количеств активных центров, образующихся в оксидах при разных условиях их кислотной обработки. Затем на колонки с подготовленными активированными оксидами была проведена адсорбция ^{99m}Tc из раствора натрия пертехнетата с последующим изучением распределения радионуклида в объеме колонок методом их сканирования над детектором с коллимирующим устройством. После через колонки порциями объемом 1-2 мл пропускали 0,9 % раствор натрия хлорида с повторным их сканированием над детектором. По этим данным строили зависимости изменения общей картины распределения ^{99m}Tc в объеме колонок, а также зависимости его линейного перемещения по длине колонок под действием элюента вплоть до его полного вымывания.

В результате проведенных исследований сделан вывод, что «скорость» смещения фронта адсорбированного ^{99m}Tc по длине колонки под действием раствора элюента в среднем составляет 0,5 см/мл. Это означает, что для получения максимально высокого выхода ^{99m}Tc в минимальном объеме элюента необходимо проводить предсорбционную подготовку сорбента таким образом, чтобы молибден заполнял до 80 % объема колонки.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ЭЛЕКТРОННОГО СТРОЕНИЯ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

И.В. Смирнов, А.А. Бондарев, В.В. Удут, А.М. Дыгай

ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН,
634028, г. Томск, пр. Ленина 3, г. Томск, Россия,
e-mail: ivan.vl.smirnov@gmail.com

Разработан новый подход к оценке биологической активности органических веществ и оригинальный метод проектирования БАВ. Метод основан на расчете энергетики взаимодействия молекул химического вещества с различными биологическими мишенями белковой природы. Оригинальность данного подхода в том, что для проведения точных расчетов крайне важно учитывать специфическую сольватацию молекул БАВ и белковых мишеней. В противном случае точность расчетов в десятки раз больше самой энергетики такого взаимодействия, что не позволяет провести даже качественную оценку этого процесса [1].

Расчет энергетики процесса комплексообразования проводился квантово-химическим методом DFT B3LYP в базисе 6-31G(d,p) [2]. Выбор метода и базиса расчетов определялся с одной стороны необходимостью расчетов достаточно больших систем, с другой стороны необходимой точностью. На первом этапе были оптимизированы геометрии образующихся комплексов с олигопептидами. Затем, исходя из конечных структур, были построены исходные системы, таким образом, чтобы молекулы растворителя образовывали межмолекулярные водородные связи, подобные связям в структурах образующихся комплексов. Таким образом, производился учет специфической сольватации. Для учета общей сольватации все системы, включая молекулы растворителя, были рассчитаны с использованием модели Томази (PCM).

Такой подход позволяет определить, какие функциональные группы обеспечивают прочность комплекса. С другой стороны можно сказать с какими именно аминокислотными остатками образуются прочные взаимодействия, что позволяет выйти на перспективные мишени, для данного вещества. С помощью этого метода можно оценить не только активность, но и селективность изучаемых БАВ. Одним из основных результатов расчета является величина максимального возможного аффинитета к белковым мишеням. Эти величины важны при целенаправленном проектировании различных модификаций исходного вещества.

Литература

- [1]. Zhang D.W., Zhang J.Z.H. *Molecular fractionation with conjugate caps for full quantum mechanical calculation of protein–molecule interaction energy*. *J. Chem. Phys.*, 2003, Vol. 119, No. 3559-3605.
- [2]. Schmidt M.W., Baldridge K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. *J. Comput. Chem.* 1993, Vol 14, 1347-1363.

ИМИДАЗОЛИНОНЫ — НОВЫЕ СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЧЕЛОВЕЧЕСКОЙ МОНОАМИНООКСИДАЗЫ МАО-А

А.В. Смирнова^{1,2}, С.М. Рамш¹, У. Раннуг²

¹ Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет),

Санкт-Петербург, Московский пр., 26, Россия,

e-mail: sramsh@technolog.edu.ru;

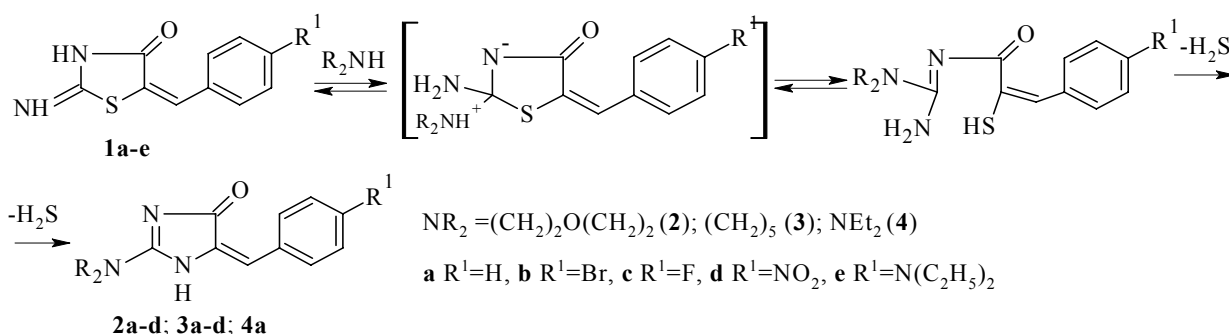
² Университет Стокгольма,

Стокгольм, SE-106 91, Швеция,

e-mail: anna.vit.smirnova@gmail.com

Ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), нарушая метаболизм моноаминов, повышают их концентрацию в синаптической щели и усиливают моноаминергическую нейротрансмиссию. Ингибиторы МАО-А используют в качестве антидепрессантов. Ингибиторы МАО-Б применяют при лечении паркинсонизма и нарколепсии. Среди новых ингибиторов человеческой МАО представляют интерес имидазольные ингибиторы, причем некоторые из них уже прошли клинические испытания [1].

Путем рециклизации 5-арилиден-2-имино-1,3-тиазолидин-4-онов (**1a-e**) под действием вторичных аминов получены новые имидазолиноны (**2-4**):



Изучен ингибирующий эффект имидазолинонов (**2a-e**, **3a**), по отношению к МАО. Показано, что эти соединения могут селективно ингибировать МАО-А. Соединение (**2d**), помимо высокого индекса селективности, показало ингибирующий эффект в наномолярных концентрациях ($\text{IC}_{50} = 1.74 \text{ нМ}$). Подобный интервал ингибирующих концентраций для имидазольных ингибиторов МАО достигнут впервые. Имидазолиноны (**2a-e**, **3a**) проявляют смешанный или неконкурентный тип ингибирования.

Таким образом, синтезированные имидазолиноны (**2**, **3**) селективно ингибируют человеческую МАО-А, что делает их перспективными для дальнейшего изучения в качестве потенциальных антидепрессантов.

Биологическая часть эксперимента выполнена при стипендиальной поддержке Swedish Institute (Visby program).

Литература

[1]. Bolasco A. et al. *Expert. Opin. Ther. Pat.*, 2010, V. 20, p. 909-939.

ANTIRADICAL ACTIVITY OF ORGANOANTIMONY(V) COMPLEXES IN CCl₄ PROMOTED LIPID PEROXIDATION PROCESS *IN VIVO*

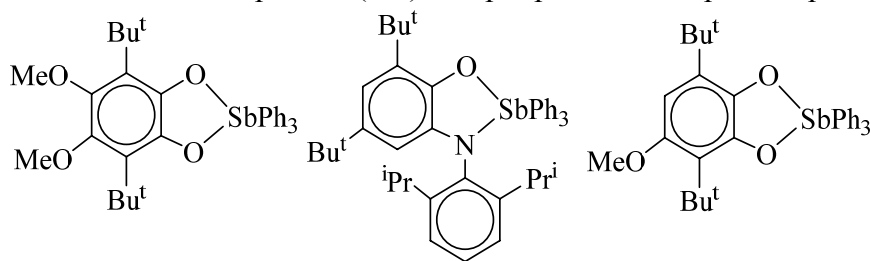
S.A. Smolyaninova^a, N.A. Antonova^a, I.V. Smolyaninov^a,
A.I. Poddel'sky^b, V.P. Osipova^a, S.A. Luzhnova^c, N.T. Berberova^a, Yu.T. Pimenov^a

^a*Astrakhan state technical university,
414025, Tatischeva str.16, Astrakhan, Russia,
e-mail: ivsmolyaninov@gmail.com*

^b*G.A. Razuvaev Institute of organometallic chemistry of RAS,
603950, Tropinina str. 49, N. Novgorod, Russia*

^c*Leprosy Research Institute, 414057, Ostrovskogo p.3, Astrakhan, Russia*

Earlier it was shown, that organoantimony(V) compounds (1-3) exhibited antiradical activity in experiments *in vitro*, *in vivo* [1,2]. The series of experiments *in vivo* on line of mice of BALB/c was provided to estimate influence of compounds (1-3) on lipid peroxidation process promoted by CCl₄.



(4,5-MeO-3,6-DBCat)SbPh₃ 1 (AP-2,6-iPr)SbPh₃ 2 (4-MeO-3,6-DBCat)SbPh₃ 3

Group	C _{TBARS} (liver homogenate), nmol/g		C _{TBARS} (kidneys homogenate), nmol/g	
	Enzymatic	Non-enzymatic	Enzymatic	Non-enzymatic
I	14.05±1.44	26.53±3.22	15.24±3.01	28.61±5.62
II	13.10±1.81	25.40±3.65	10.12±1.19	19.63±3.19
III	12.75±1.43	21.90±2.94	12.64±2.67	27.39±5.24
IV	16.21±1.93	33.47±3.40	14.53±1.49	28.33±2.68

I – experiment with CCl₄; II – (4,5-MeO-3,6-DBCat)SbPh₃; III – (AP-2,6-iPr)SbPh₃;
IV – (4-MeO-3,6-DBCat)SbPh₃

It was discovered, that in II, III groups the level of TBARS decreased in comparison with I group of test animals. Consequently, the inhibition of lipid peroxidation process in liver, kidneys homogenates was observed at combined administration of complexes 1,2 with CCl₄. In the fourth group the concentration of TBARS increased it was suggested the promotion effect of compounds 3.

The work was financially supported by RFBR (N 11-03-00389, 12-03-31026, 13-03-00487).

References

- [1]. Smolyaninov I.V. et al *Appl. Organometal. Chem.* 2012, 26, 277-283.
[2]. Smolyaninov I.V. et al *Doklady Chemistry*, 2012, 443, 72-76.

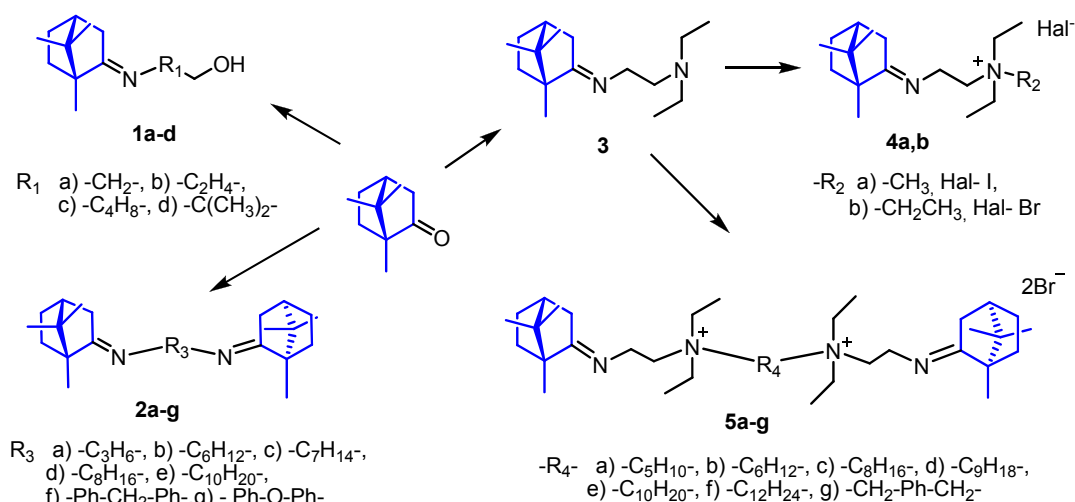
НОВЫЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ КАМФОРЫ

А.С. Соколова^a, О.И. Яровая^a, В.В. Зарубаев^b,
О.И. Киселев^b, Н.Ф. Салахутдинов^a

^a Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова,
630090, Новосибирск, проспект Акад. Лаврентьева, д. 9,
e-mail: ooo@nioch.nsc.ru

^b Научно-исследовательский институт гриппа,
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17

Вирусы гриппа представляют серьезную угрозу для здоровья человека в связи с легкостью передачи через верхние дыхательные пути. Разработка новых лекарственных средств лечения вирусных инфекций – одна из актуальных задач современной фармакологии. Каркасные соединения являются крайне привлекательными в качестве основы для дизайна противовирусных препаратов. Нами в качестве исходного соединения использовалась доступная (+)-камфора, обладающая нативной биологической активностью. Был получен ряд азот-содержащих производных **1-5** взаимодействием камфоры с моно- и диаминами различного строения. Все соединения изучены в качестве противовирусных агентов.



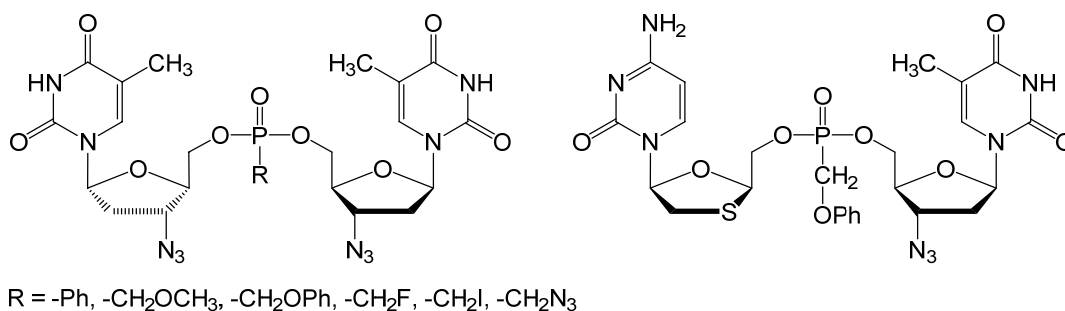
Показана высокая противовирусная активность соединений **1a**, **2b**, **4b** и **5c**. Терапевтический индекс указанных соединений превышает таковой у препаратов сравнения (амантадин, ремантадин) в 100 и более раз. Проведено изучение связи структура-активность, исследовано влияние длины линкера на токсичность и активность соединений. Показано, что наличие иминного фрагмента в полученных производных камфоры является необходимым для проявления противовирусных свойств.

СИНТЕЗ И АНТИ-ВИЧ СВОЙСТВА НОВЫХ ФОСФОНАТНЫХ ГОМО- И ГЕТЕРОДИМЕРОВ ПРЕПАРАТОВ 3'-АЗИДО-3'-ДЕЗОКСИТИМИДИНА И β-L-2',3'-ДИДЕЗОКСИ-3'-ТИАЦИТИДИНА

П.Н. Сольев, М.В. Ясько, И.Л. Карпенко, А.В. Шипицын, М.К. Куханова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук;
ул. Вавилова, д. 32, Москва, 119991, Россия;
e-mail: solyev@gmail.com

В составе препаратов комбинированной терапии против ВИЧ инфекции среди нуклеозидных производных 3'-азидо-3'-дезокситимидин (AZT) и β-L-2',3'-дидезокси-3'-тиацитидин (ЗТС) являются наиболее широко применяемыми ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ. Несмотря на прогресс в лечении ВИЧ-инфицированных, препараты имеют ряд существенных недостатков. С целью снизить побочные и токсические эффекты анти-ВИЧ препаратов, увеличить их биодоступность и улучшить фармакокинетические характеристики были разработаны различные депо-формы нуклеозидов и нуклеотидов [1], которые сами по себе не активны, но в организме в результате химического или ферментативного гидролиза превращаются в антивирусный препарат. Особый интерес представляет класс фосфонатных производных димеров нуклеозидных препаратов, являющихся депо-формами одного или сразу двух ингибиторов ВИЧ, объединенных в одной молекуле. В результате гидролиза два анти-ВИЧ компонента в организме могут давать синергидный эффект, что позволит уменьшить концентрации лекарственных препаратов [2].



В ходе данной работы были синтезированы и изучены анти-ВИЧ свойства фосфонатных гомодимеров AZT и гетеродимера AZT и ЗТС. Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ 12-04-00581 и 13-04-00829-а.

Литература

- [1]. Parang K., Weibe L.I., Knaus E.E. *Curr. Med. Chem.*, 2000, 7, 995-1039.
[2]. R. Schinazi, J.-P. Somadossi, V. Saalman, D.L. Cannon, M.-Y. Xie, G.C. Hart, G.A. Smith, E.F. Hahn. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1990, 24, 1061-1067.

DEVELOPMENT OF NEW CHEMOPREVENTIVE AGENTS ON NATURAL TRITERPENOID PLATFORMS

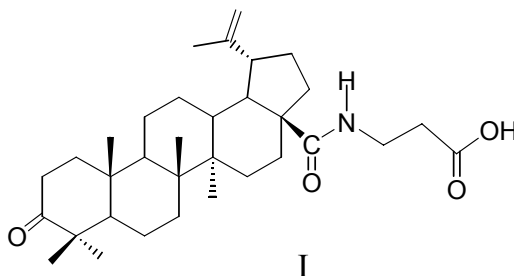
I.V. Sorokina*, T.G. Tolstikova, N.A. Zhukova, S.A. Popov, G.A. Tolstikov

*N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry
of Siberian Branch of Russian Academy of Science,
Acad. Lavrentjev av., 9, Novosibirsk, Russia.*

*e-mail: sorokina@nioch.nsc.ru

Chemoprevention is a new paradigm in warning and treatment of different chronic diseases including cancer. Recent advances in understanding of carcinogenesis necessitate the development of chemopreventive drugs to avoid genotoxic effects by decreasing tissues inflammatory and oxidative damage and stimulating cell apoptosis and differentiation [1]. Triterpenoids have been extensively used as phytochemical scaffolds of chemopreventive agents due to their anti-cancer activity, low toxicity and general availability [2]. It is reported triterpenoid derivatives may be useful for both prevention and therapy of cancer as well as to be synergistic with standard anticancer cytostatic treatments [3].

We present more than thirty new lupane-, ursane- and labdane-type derivatives as potential chemopreventive agents. Synthesized agents are non-toxic substances with antioxidant, anti-proliferative, antimetastatic, anti-inflammatory and cytoprotective activities. In experiments on mice with transplantable tumors (Lewis lung carcinoma and cyclophosphamid-resistant lymphoma RLS) it has been shown the influence of agents on tumor growth, volume areas of metastasis, dystrophic and necrotic changes in some tissues. Selected agents have been tested on the model of experimental polychemotherapy, simulated a standard anti-cancer therapy ACOP (adriamycin, cyclophosphamide, oncovin, prednisolone). The cell mechanisms of their activity are discussed.



Among betulonic acid amids the one has been selected to preclinical trial as cancer chemopreventive drug. This agent - [3-oxo-20(29)-lupen-28-oyl]-3-amino-propionic acid (I)- rises potency of anti-cancer chemotherapy, decreases damage of a liver and kidney tissues and has high antimetastatic activity.

[1]. P. Pratheeshkumar et al. *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2012, 12, 1159-1184.

[2]. M.B. Sporn et al. *Drug Development Research*, 2007, 68, 174-182.

[3]. K.T. Liby et al. *Nature Reviews. Cancer*, 2007, 7, 357-369.

КОМБИНАТОРНАЯ БИБЛИОТЕКА АМИДОВ 2-АМИНО-3-ИНДОЛИЛАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ. СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

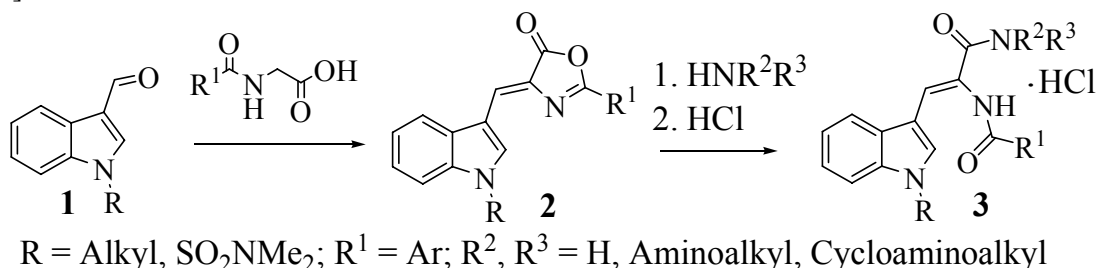
А.А. Спасов¹, Д.С. Яковлев¹, К.Ф. Суздалев², В.А. Косолапов¹, А.Ф. Кучерявенко¹,
Н.А. Гурова¹, О.Ю. Гречко¹, Л.В. Науменко¹, Н.А. Колобродова³, Т.М. Митина¹,
Д.В. Мальцев¹, М.Н. Бабакова²

¹Волгоградский государственный медицинский университет,
г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1,
e-mail: aspasov@mail.ru

²Кафедра химии природных и высокомолекулярных соединений
Южного федерального университета,
г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге 7., Россия,
e-mail: konsuz@gmail.com

³Волгоградский научный медицинский центр,
г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1,
e-mail: aspasov@mail.ru

Исходя из индолальдегидов **1**, через оксазолон **2** нами синтезированы испытан ряд из 15 представителей амидов 2-амино-3-индолилакриловых кислот в форме водорастворимых гидрохлоридов **3**. Они включают в свою структуру аминогруппу, отделённую двумя атомами углерода от индольного бицикла. Такое строение характерно для многих биологически активных природных индолов – аминокислоты триптофана и нейромедиатора серотонина, алкалоидов ряда β-карболина [1]. Ранее было показано, что некоторые амиды 2-амино-3-индолилакриловых кислот обладают антиаритмической и местноанестезирующей активностью [2].



На модели АДФ-индуцированной активации тромбоцитов в бескальциевой среде показано, что одно из веществ демонстрирует высокое P2Y₁-антагонистическое действие, по уровню активности приближаясь к базиленовому синему. Этот эффект вероятно, связан именно с антипуриnergическими и антисеротониновыми свойствами. В ходе исследования установлено, что для большинства изученных амидов **3** характерны антиагрегантные свойства, превосходящие либо не уступающие действию ацетилсалициловой кислоты. Интересной особенностью фармакологического действия изучаемых соединений является их выраженная антиаритмическая активность, связанная с влиянием на длительность эффективного рефрактерного периода изолированных предсердий крыс.

Литература

- [1]. В.Г. Карцев (ред.), *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов, т. 5, Карболины: химия и биологическая активность*, ICSPFPRESS, Москва (2006).
- [2]. Суздалев К. Ф., Бабакова М.Н., Галенко-Ярошевский П. А. и др. Патент РФ 2408579; *Chem. Abstr.*, 2011, 154, 125247.

СТЕРИЛИЗУЮЩАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ СТРОНЦИЙ-82

Д.В. Степченков¹, А.А. Семенова¹, Е.Г. Кузьмина², А.А. Кузнецов¹, Н.М. Рогова²,
С.В. Хамьянов¹, Н.А. Нерозин¹

¹Государственный научный центр Российской Федерации –
Физико-энергетический институт, 249033, пл. Бондаренко, 1;

²ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава России,
249036, ул. Королева, 4 г. Обнинск, Россия,
e-mail: dvstep@ippe.ru

Для производства активной фармацевтической субстанции (АФС) «Стронций-82 хлорид» разработан технологический процесс и устройство стерилизующей фильтрации (установка) раствора стронция-82, включающее дозатор для фасовки АФС ^{82}Sr .

Для стерилизующей фильтрации использовали мембранные фильтры Minisart NY25 (материал фильтра – нейлон) и Minisart HF (материал фильтра – полиэфирсульфон), размер пор – 0,2 мкм.

Проведены предварительные испытания на стерильность физиологического раствора натрия хлорида и модельного раствора стронция в диапазоне концентраций соляной кислоты от 0,01 до 0,5 М с внесенной культурой штаммов *E. coli*.

Для отработки технологического процесса использовали изотоп стронций-82 в виде раствора стронция-82 хлорида в соляной кислоте с объемной активностью от 10 до 15 мКи/мл после его экстракционно-хроматографического отделения и очистки от макроколичеств рубидия.

После стерилизующей фильтрации микробиологические фармакопейные тесты на стерильность показали, что установка обеспечивает получение стерильного раствора при его фасовке в укупоренные стерильные вакуумированные флаконы.

Т.о., по результатам фармакопейного анализа установлено, что технологический процесс и установка обеспечивают производство стерильной АФС ^{82}Sr – сырья для производства генераторов $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$.

Работа проведена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

ДЕЙСТВИЕ ДИПИКОЛИЛАМИНА С АНТИОКСИДАНТНОЙ ФЕНОЛЬНОЙ ГРУППОЙ НА ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС ТКАНЕЙ КРЫС

А.И. Стрельников¹, И.К. Томилова¹, Б.Г. Сафронов¹, В.В. Криштоп¹,
Е.Л. Алексахина¹, Е.Р. Милаева²

¹ Ивановская государственная медицинская академия,
153012, Иваново, Шереметевский пр-т, 8., Россия,
e-mail: nauka@isma.ivanovo.ru

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1-3, Россия

Одним из перспективных классов веществ, обладающих способностью лимитировать окислительный стресс, являются биомиметики витамина Е — замещенные 2,6-ди-*трет*-бутилфенолы. Задачей работы являлось изучение влияния липофильного [N-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)-N,N-ди-(2-пиридилметил)]-аминa (**1**) [1] и его водорастворимой формы — соответствующего гидрохлорида (**2**) на окислительный статус тканей крыс.

Исследование проводили с использованием 85 крыс-самцов массой 180-200 г (10 животных составили группу контроля). Окислительный стресс моделировали методом иссечения полнослойного кожного лоскута с повреждением подлежащей фасции и мышечного слоя в межлопаточной области (площадь раны 25 мм²) в проекции шейно-грудного отдела позвоночника, после чего рану ежедневно обкалывали раствором изучаемых веществ. Оперированные животные были разделены на 3 группы по 25 крыс: группа А (животные, получавшие водный раствор гидрохлорида **2**); группа В (животные, получавшие липофильное вещество **1** в ДМСО); группа С (животные, получавшие физиологический раствор). Забор крови у крыс производили через 6 ч после операции, а также на 3, 7, 14 и 21 сутки после начала эксперимента. Интенсивность окислительного стресса определяли по содержанию ТБК-зависимых продуктов и по активности фермента ксантиноксидаза спектрофотометрическим методом. Статистическую обработку результатов производили методами вариационного анализа с использованием t-критерия Стьюдента и непараметрическому U критерия Манна-Уитни.

В результате исследования было выявлено 2 этапа в динамике изменений изучаемых показателей: до 7 суток эксперимента (ранние сроки) и после 7 суток (поздние сроки). На ранних сроках изменение показателей имело волнообразный характер, а на поздних — линейный. При этом на ранних сроках выявлено снижение ксантиноксидазной активности крови животных групп А и В, по сравнению с группой С, получавшей физиологический раствор. В группе животных А, получавших водорастворимый гидрохлорид **2**, наблюдалось снижение как активности ксантиноксидазы, так и содержания ТБК-зависимых продуктов по сравнению с животными группы В. При этом более выраженное снижение содержания ТБК-зависимых продуктов выявлено на поздних сроках эксперимента.

Таким образом, водорастворимая соль — гидрохлорид [N-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзил)-N,N-ди-(2-пиридилметил)]аминa с сочетанным действием пиридина и фенола оказывает более значимое ингибирующее влияние на окислительный статус тканей крыс.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (13-03-12460-офи-м2).

Литература

[1] E.R.Milaeva et al. Dalton Trans., 2013, 42, 6817-6828.

СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1,2-АМИНОСПИРТОВ РЯДА 3-ВИНИЛИНДОЛА

К.Ф. Суздалев¹, А.А. Спасов², Д.С. Яковлев², В.А. Косолапов², А.Ф. Кучерявенко²,
Н.А. Гурова², Л.В. Науменко², В.А. Кузнецова², О.Ю. Гречко², Н.А. Колобродова³,
Т.М. Митина², Д.В. Мальцев², М.Н. Бабакова¹, С.В. Денькина¹

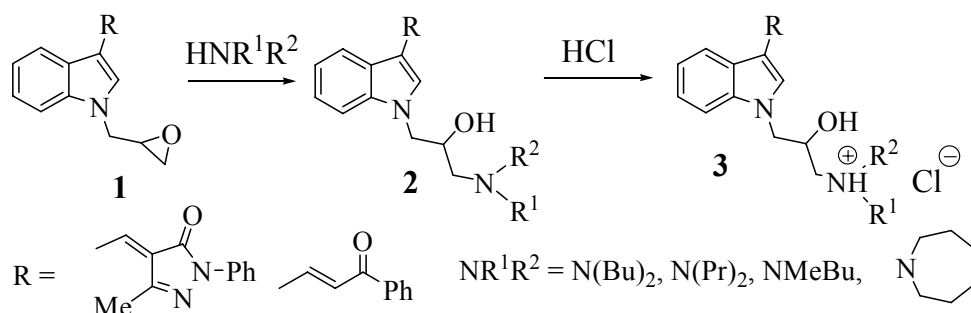
¹Кафедра химии природных и высокомолекулярных соединений
Южного федерального университета,
г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге 7, Россия,
e-mail: konsuz@gmail.com

²Волгоградский государственный медицинский университет,
г. Волгоград, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1,
e-mail: aspasov@mail.ru

³Волгоградский научный медицинский центр, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

В последние годы наблюдается повышенный интерес к индолам, содержащим остаток 1,2-аминоспирта в положении 1. Они проявляют противовоспалительную и анальгетическую [1], цитотоксическую [2], антиаритмическую и местноанестезирующую активность [3].

Нами синтезированы новые производные индола, содержащие остаток 1,2-аминоспирта в положении 1 исходя из оксиранилметиленов1, которые вводились в реакцию с аминами. Соединения 2 были исследованы на биологическую активность в виде растворимых в воде гидрохлоридов3.



Синтезированные гидрохлориды аминоспиртов3обладают выраженным антипуриногическим действием. По величине антиаритмического действия три вещества сопоставимы с эффектами хинидина, но уступают этмозину. Антиаритмический эффект существенно снижается при введении оксопиразольного заместителя R. Гидрохлориды 3 демонстрируют антиоксидантное действие равное дибунолу. Значимой является антиагрегантная активность по отношению к тромбоцитам, которая превосходит действие ацетилсалициловой кислоты. Уровень такого действия зависит от длины полиметиленовой цепочки при атоме азота 1,2-аминоспирта. Её уменьшение приводит к увеличению фармакологического эффекта.

Литература

- [1]. D'Ambra T. E., Bacon E. R.; Bell M. R.; e. a., EP 444451 A2, Chem. Abstr. **1992**, 116, 6406 .
[2]. Maya A. B., Perez-Melero C., Salvado N., Bioorg. Med. Chem., **2005**, 13, 2097-2107.
[3]. Суздалев К. Ф., Денькина С. В., Галенко-Ярошевский П. А. и др. Патент РФ 2408592; Chem. Abstr., **2011**, 154, 125248.

СОЗДАНИЕ ЛИПОСОМАЛЬНЫХ АГРЕГАТОВ НА ОСНОВЕ ДИМЕРНЫХ БИСАМФИФИЛОВ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.М. Сумина, О.О. Колоскова, У.А. Буданова, Ю.Л. Себякин

*ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет тонких химических технологий
им. М.В. Ломоносова» (МИТХТ им. М.В. Ломоносова),
Россия, г. Москва, 119571, проспект Вернадского, 86,
e-mail: sumina.anastasia@mail.ru*

На протяжении нескольких лет одним из наиболее перспективных носителей генетического материала и лекарственных средств являлись катионных липосомы, сформированные на основе различных липидных соединений. Подобные структуры обладают рядом преимуществ: стабильность, способность переносить вещества различной природы и размера, высокое сродство с клеткой, достигаемое за счёт положительного заряда липидной молекулы, а также возможность модификации сформированных липосом с помощью векторов направленной доставки.

Однако в последнее время в литературе всё чаще встречается новый класс соединений, способный заменить катионные липиды – димерные бисамфифилы, также несущие положительный заряд. Такое название эти соединения получили из-за своей структуры: бисамфифилы состоят из двух симметричных частей, соединённых спейсером, каждая из которых содержит гидрофобный участок и полярную гидрофильную головную группу. Они обладают теми же свойствами, что и липиды, но могут проявлять более высокую стабильность, более эффективно компактизировать переносимую ДНК, а также имеют гораздо более широкий набор возможных структур.

В нашей лаборатории был предложен способ создания подобных димерных соединений на основе различных типов аминокислот. Этот метод можно признать перспективным, поскольку используя небольшой набор исходных соединений можно получить множество новых димерных бисамфифилов, каждый из которых будет обладать уникальными свойствами. Кроме того, несмотря на различия в структуре, синтез подобных соединений сводится к нескольким однотипным и хорошо отработанным реакциям образования пептидной и сложноэфирной связей, т.е. данный метод можно признать высокоэффективным и неэнергозатратным. Благодаря широким модификационным возможностям, этот класс соединений является одним из наиболее перспективных направлений развития липосомальных систем доставки.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-04-01618).

РАЗРАБОТКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПОВЯЗОК НА ОСНОВЕ НАНОКЛАСТЕРОВ ОКСИГИДРАТНЫХ ГЕЛЕЙ ЦИРКОНИЯ, ЖЕЛЕЗА И ИТТРИЯ НА ФОНЕ ВКЛЮЧЕНИЙ УГЛЕРОДА

Ю.И. Сухарев *, Л.П. Ларионов **, И.Ю. Апаликова *, И.Ю. Лебедева*, Н.В. Кузьмина*

**ГОУ ВПО «Челябинский государственный университет», Химический факультет,
кафедра Химии твёрдого тела и нанопроцессов,
Челябинск, Россия. ЧелГУ - 454001, Челябинск, ул. Бр. Кашириных, 129.
e-mail: Apal-inna@yandex.ru*

*** ГБОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия"
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации,
Фармацевтический факультет, Кафедра фармакологии,
г. Екатеринбург, Россия. e-mail: Apal-inna@yandex.ru*

В работе представлены новые антибактериальные свойства гелей оксигидратов d- и f-элементов на фоне включений углерода. Антимикробную активность гелей оксигидратов циркония, железа, алюминия и иттрия можно использовать в антибактериальных бинтах нового поколения, в процессах водоподготовки, в процессах водоочистки.

Преимущества антибактериальных бинтов на основе оксигидратов железа и алюминия:

- Нанокластерное антибактериальное воздействие ощутимо через 50 минут;
- Погибает вся патогенная микрофлора;
- Адсорбирующее, впитывающее, очищающее, дезодорирующее гелевое воздействие.

Предстает большой интерес антимикробная активность гелей оксигидратов циркония, железа и иттрия. Литературные данные свидетельствуют о том, что тяжелые металлы вообще, например, медь, кадмий и другие угнетают процессы жизнедеятельности бактерий. Например, хорошо известно обеззараживающее действие серебра на воду [1]. Соединения циркония и других тяжелых металлов обладают известным антимикробным воздействием сами по себе. В этой работе мы в этом также убедились. Частицы оксигидрата циркония, например, в той или иной активной форме, могут включаться в жизненный цикл бактерий, нарушая процесс их жизнедеятельности. С чисто практической (с экологической и медицинской) точки зрения была бы интересна возможность применения их гидроксидных осадков или оксигидратных коллоидных нанокластеров для обеззараживания водных сред от таких групп условно-патогенных бактерий, как кишечная палочка (*Escherichia coli*), стафилококк золотистый (*Staphylococcus aureus*), синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) и другие [2,3,4].

Литература

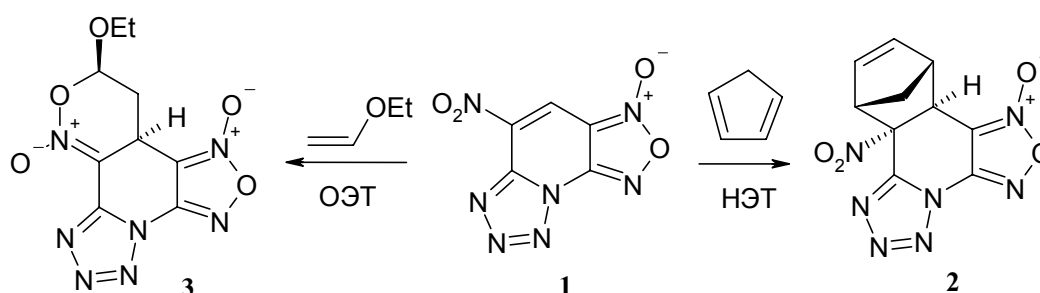
- [1] Юшманова О.А. Комплексное использование и охрана водных ресурсов. М.: Агропромиздат, 1985. 112 с.
- [2] Ивашков Е. А. Инфекции и антимикробная терапия. М.: Медицина, т. 4.. 2002..385 с.
- [3] Yuri I. Sucharev. Nonlinearity of Colloid Systems: Oxyhydrate Systems. Switzerland, UK, USA: Trans Tech Publications. 2007. 433p.
- [4] Сухарев Ю. И., Марков Б. А. Нелинейность гелевых оксигидратных систем. Екатеринбург: УрО РАН. 2005. 468с.

НОВЫЕ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ ФУРОКСАНЫ НА ОСНОВЕ 5-НИТРО[1,2,5]ОКСАДИАЗОЛО[3,4-*e*]ТЕТРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИДИН 3-ОКСИДА

Ю.П. Тавунова, П.Г. Морозов, С.В. Курбатов, А.В. Татаров

Южный федеральный университет,
344090, ул. Зорге 7, Ростов-на-Дону, Россия,
e-mail: tavunova@mail.ru

Бензофуроксаны и их конденсированные аналоги типа **1** обладают широким спектром биологической активности [1], например, противомикробной, фунгицидной, антиагрегирующей и противосудорожной. В большей степени конденсированные фуроксаны интересны как источники экзогенного оксида азота (II) [1, 2], который, как известно, участвует в процессах регуляции сосудистого тонуса, передачи нервных импульсов и иммунного ответа.



Мы сообщаем о синтезе новых полициклических фуроксанов **2** и **3**, полученных из 5-нитро[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*]тетразоло[1,5-*a*]пиридин 3-оксида **1** путем циклоприсоединения к нему цикlopentadiена и винилэтилового эфира соответственно. В первом случае циклоприсоединение происходит с нормальными электронными требованиями (НЭТ), а во втором - с обратными (ОЭТ). Структуры всех полученных соединений подтверждены методами ^1H и ^{13}C ЯМР, а для **2** - данными РСА. В монокристалле соединение **2** существует исключительно в виде одного энантиомера, структура которого приведена на схеме выше.

Исследования NO-донорной активности соединений **1** и **2**, проведенные *in vitro* под руководством В.Г. Граника, показали, что оба соединения способны выделять нитрит-анион, что свидетельствует о возможности их использования в качестве экзогенных доноров оксида азота (II), предположительно и в условиях живого организма. При этом присоединение к **1** цикlopentadiена существенно повышает эмиссию нитрит-аниона продуктом **2**.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 12-03-31171 мол_а.

Литература

[1]. Cerecetto H, Porcal W. *Mini. Rev. Med. Chem.*, 2005, 5, 57

[2] Граник В.Г., Григорьев Н.Б. *Оксид азота (NO): Новый путь к поиску лекарств*. М. Вузовская книга, 2004

A NEW APPROACH TO THE DEVELOPMENT OF NEW BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUNDS

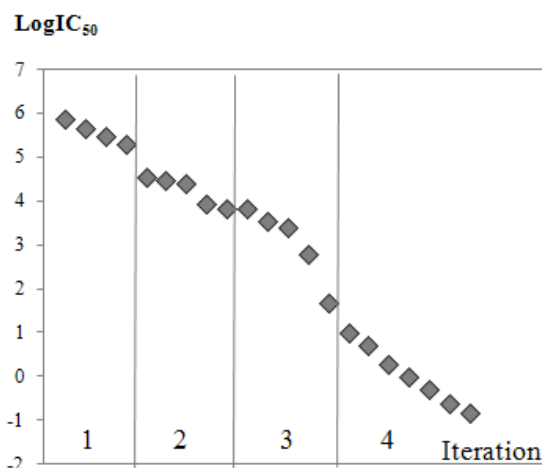
Dmitry Tarasov, Dmitry Tovbin, Dmitry Malakhov, Arseny Aybushev

*N.N.Semenov Institute of Chemical Physics,
119991 ul. Kosygina 4, Moscow, Russia,
e-mail: dmitry.tarasov@mail.ru*

We have developed previously a new numerical approach to the prediction of molecule protein interaction [1, 2]. The combination of physical principles and experimental data is the main innovative feature of the approach. Two step iterative algorithm is underlying in search for potentially active compounds. Using numerical empirical methods based on physical models the first step of each iteration selects the set of molecules to be investigated experimentally. Chemical synthesis and measurements of biological activity of the set comprise the second step of the iteration. The obtained experimental data are being used to improve the predictive power of the numerical methods for the next iteration. Even chemical substances which reveal low activity during the measurements are the subject to modify scoring functions of the empirical methods. This important feature distinguishes the proposed method from all others we know.

It is well known that chemical synthesis of new substances is time-consuming and extremely expensive process. Therefore, in our approach the possibilities of chemical synthesis of potentially active compounds are directly incorporated into numerical experiment. In particular, optimal synthesis scheme are being elaborated for any target protein based on experimental data, synthesis complexity and cost.

The described method was successfully applied for the development of factor Xa direct inhibitors, i.e. innovative anticoagulants of new-generation [4]. The efficiency of the iterative approach is demonstrated on figure where the inhibition constants of investigated substances were measured for each iteration. One of the developed compounds shows the best activity (the concentration for PT doubling) among the known fXa inhibitors in the world.



References

- [1]. Method of determination of protein ligand binding and of the most probable ligand pose in protein binding site. US Appl. No.12/594,845
- [2]. Method for selecting potential medicinal compounds. US Appl. No. 12/159,632
- [3]. Tarasov D., Tovbin D. How sophisticated should a scoring function be to ensure successful docking, scoring and virtual screening?, *J Mol Model.* 2009 Mar;15(3):329-41
- [4]. EAPO patent № 015918 for invention of "Urethanes, ureas, amidines and related inhibitors of factor Xa"

СИЛИЛИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕРПЕНОВЫХ СПИРТОВ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДИТИОФОСФОНАТОВ

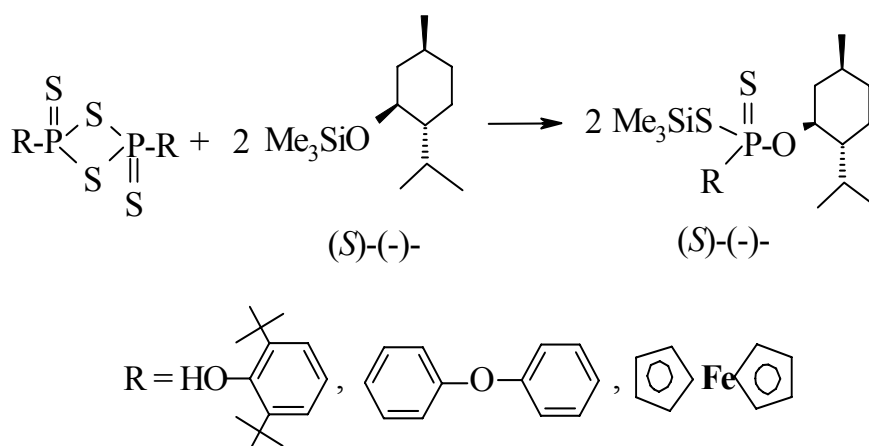
Д.А. Теренжев,^a Н.Г. Хусаинова,^b И.С. Низамов,^{a, b} Р.А. Черкасов^a

^aХимический институт имени А.М. Бутлерова Казанского федерального университета,
420008, ул. Кремлевская, 18, Казань, Россия;

e-mail: narkis.khusainova@ksu.ru

^bФГБУН Институт органической и физической химии
им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук,
420088, ул. Арбузова, 8, г. Казань, Россия

Спирты монотерпенового ряда, находящиеся в живых организмах в виде пирофосфатов, представляют собой дешевое сырье для получения лекарственных препаратов для медицины и ветеринарии биорегуляторного действия. Недавно нами на основе реакций циклических хиральных монотерпенолов с тетрафосфордекасульфидом и 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами получены О-терпениловые дитиофосфорные и арилдитиофосфоновые кислоты, в том числе оптически активные [1, 2]. В развитие этих исследований мы применили силиловую защиту гидроксильной группы (*S*)-(-)-ментола, (*R*)-(+)-ментола, (*R,S*)-ментола, (1*S*)-эндо-(-)-борнеола, (*R,S*)-изоборнеола и тимола. Полученные силилированные производные монотерпенолов реагируют с 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидами в мягких условиях в среде инертного растворителя с образованием *S*-триметилсилиловых эфиров О-терпениловых дитиофосфоновых кислот.



S-Триметилсилилдитиофосфонаты перспективны для введения фармакофорных групп в молекулы органических соединений аналогично ранее изученным нами реакциям дитиофосфонатов аммония с О-терпениловыми заместителями с бензоилхлоридом, монохлорметилацетатом и эпихлоргидрином, среди продуктов которых установлены вещества с антимикробной активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 11-03-00264-а.

Литература

- [1]. Софронов А.В., Альметкина Л.А., Никитин Е.Н., Низамов И.С., Черкасов Р.А. Журн. орг. химии. 2010. Т. 46. № 2. С. 304-305.
- [2]. Низамов И.С., Софронов А.В., Альметкина Л.А., Мусин Р.З., Черкасов Р.А. Журн. общ. химии. 2010. Т. 80. № 8. С. 1401-1402.

НЕКВАТЕРНИЗОВАННЫЕ ПОЛИДИАЛЛИЛАМИНЫ — НОВОЕ СЕМЕЙСТВО ПОЛИМЕРОВ С ВЫСОКОЙ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, ВКЛЮЧАЯ *Mycobacterium tuberculosis*

Л.М. Тимофеева^а, Н.А. Клещева^а, М.О. Шлеева^б, А.С. Капрельянц^б

^аИнститут нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН

Ленинский пр., 29, Москва, Россия,

e-mail: timofeeva@ips.ac.ru

^бИнститут биохимии им. А.Н. Баха РАН

Ленинский просп., 33, Москва, Россия

В последние годы внимание ряда исследователей обращено на новые умеренно гидрофобные макромолекулярные структуры с протонированными первичными, вторичными или третичными аминогруппами в звеньях, обладающие высокой антимикробной активностью, часто, в отличие от их кватернизованных аналогов [1,2]. Благодаря большей селективности, эти некватернизованные системы считаются весьма перспективными для биомедицинского применения [2]. Синтезированные протонированные вторичные/третичные полидиаллиламины (ПДАА) образуют новое семейство полимеров с высокой биоцидной активностью в отношении представительного ряда бактерий и грибов, в отличие от их кватернизованных аналогов [3]. Хорошо известны трудности полимеризации аллильных/диаллильных мономеров, вызванные деградационной передачей цепи на мономер, приводящей к получению только олигомеров. Мы показали, что если мономеры ряда диаллиламина находятся в протонированной форме, конкурентная способность реакции передачи цепи уменьшается, а аллильный радикал передачи трансформируется в радикал роста [4-6].

Недавно мы обнаружили, что ПДАА проявляют высокую биоцидную активность в отношении *M. tuberculosis* (ТБ) [7]. Активность против ТБ является столь важным, столь и редким свойством, т.к. структура клеточной стенки микобактерий защищает клетку от проникновения многих растворимых веществ, включая антибиотики и кватернизованные биоциды. Влияние таких факторов, как гидрофильно-гидрофобный баланс и ММ на активность ПДАА, и ряда других, как и возможный механизм действия ПДАА против *M. smegmatis* и *M. tuberculosis* также рассмотрены в этом докладе.

Литература

[1] Timofeeva L., Kleshcheva N. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2011, 89, 475.

[2] Kuroda K., Caputo G.A. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*, 2013, 5, 49.

[3] Timofeeva L.M., Kleshcheva N.A., Moroz A.F., Didenko L.V. *Biomacromolecules*, 2009, 10, 2976.

[4] Timofeeva L.M., Vasilieva Y.A., Kleshcheva N.A., Gromova G.L., Topchiev D.A. *Int. J. Quantum. Chem.*, 2002, 88, 531.

[5] Timofeeva L.M., Vasilieva Y.A., Kleshcheva N.A., Gromova G.L., Timofeeva G.I., Rebrov A.I., Topchiev D.A. *Macromol. Chem. Phys.*, 2002, 203, 2296.

[6] Тимофеева Л.М., Клещева Н.А., Васильева Ю.А., Громова Г.Л., Тимофеева Г.И., Филатова М.П. *Ролут. Высокомолек. соед.*, 2005, 203, 916. [7] Тимофеева Л.М., Клещева Н.А., Капрельянц А.С., Шлеева М.О. Патент 2415679 РФ, 2011.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4,11-ДИАМИНОАНТРА[2,3-*b*]ФУРАН-5,10-ДИОНОВ

А.С. Тихомиров¹, В.В. Татарский², Л.Г. Деженкова¹, М.С. Вагида², А.А. Штиль²,
А.Е. Щекотихин¹, М.Н. Преображенская¹

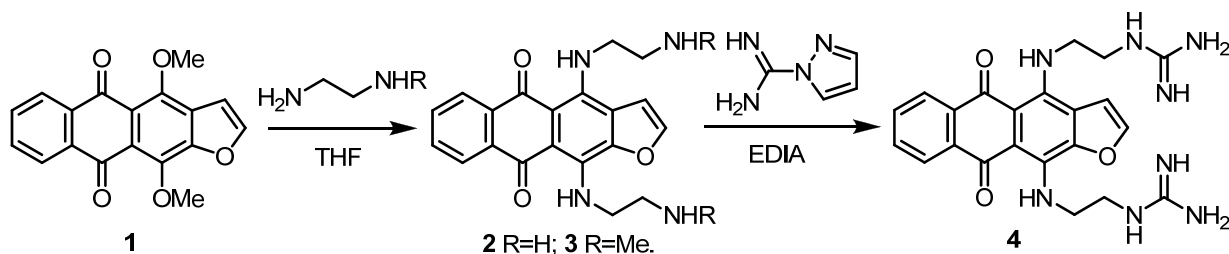
¹ФГБУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе» РАМН, Москва, Россия,

²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва, Россия

e-mail: tikhomirov.chem@gmail.com

Производные 4,11-бис(аминоэтиламино)-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона ингибируют топоизомеразу I и подавляют рост опухолевых клеток [1]. Для изучения влияния заместителей в положении 2 на биологические свойства получена серия 2-незамещенных 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов.

Производные **2**, **3** синтезированы из 4,11-диметоксидантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **1** [2] взаимодействием с этилендиаминами. Гуанидированием 4,11-бис(2-аминоэтиламино)-производного **2** при действии пиразол-1-карбоксамидина получен 4,11-бисгуанидин **4**.



Выявлена высокая антипролиферативная активность соединений **2-4**: для линий клеток солидных опухолей и гемобластозов 50%-я ростиингибирующая концентрация (IC₅₀) превосходит соответствующее значение для 2-метильных аналогов [1]. Цитотоксичность (IC₅₀) 4,11-диаминопроизводных **2**, **3** на 1-2 порядка выше, чем у 4,11-бисгуанидина **4**. Важно, что антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **2-4**, как и 2-метильные аналоги, ингибируют работу топоизомераз I и II в микромолярных концентрациях. Флуоресцентная микроскопия опухолевых клеток, обработанных тестируемыми соединениями показывает, что производные **3**, **4** преимущественно локализуются внутри ядер. Методом проточной цитофлуориметрии показано, что внутриклеточное накопление 4,11-диаминопроизводных **2**, **3** существенно выше, чем 4,11-бисгуанидина **4**, что коррелирует с большей цитотоксичностью антрафурандионов **2** и **3**. Выявленное снижение транспорта бисгуанидина **4** в клетки, вероятно, обусловленное более высокой основностью гуанидиногрупп боковых цепей по сравнению с аминогруппами, важно для последующей оптимизации структуры противоопухолевых антрафурандионов.

Литература

[1]. Shchekotikhin, A. E. et. al. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 423.

[2]. Tikhomirov, A. S. et. al. *Chem. Heterocyc. Comp.* **2012**, 47 (10), 1206.

ФАКТОР Fsp3 И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ СОЕДИНЕНИЙ

С.Е. Ткаченко, С.В. Трепалин

ChemDiv, Inc. San Diego, USA.

МФТИ, Факультет биологической и медицинской физики,

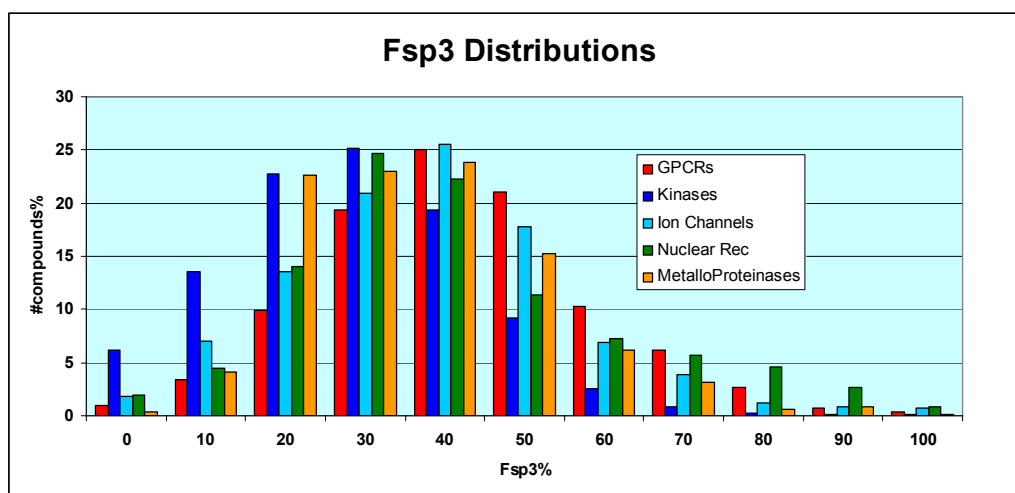
Долгопрудный, РФ.

ИФАВ РАН, Черноголовка, РФ

.e-mail: set@chemdiv.com

Фактор Fsp3 представляет отношение числа sp³-гибридизованных к общему числу углеродных атомов в соединении. В настоящее время Fsp3 используется не только как характеристика «непланарности» соединений, но и как параметр, отражающий подобие натуральным продуктам. Его увеличение в процессе оптимизации лекарственных кандидатов рассматривается как благоприятный признак возможного успеха клинических испытаний. В этой связи представляется интересным исследование взаимосвязи параметра Fsp3 с биохимическими и фармакологическими профилями физиологически активных малых молекул.

С этой целью нами были сформированы относительно большие базы литературных данных, каждая из которых содержала структуры соединений, сгруппированные на основании определенного вида их физиологической активности, назначения или фазы испытаний. Так, например, были сформированы базы веществ, действующих на GPCR-рецепторы (~50 тысяч [K] структур), киназы (~30 K), ионные каналы (~15 K), протеазы (~15 K) и т.д. Была создана программа определения гибридизации и подсчета числа атомов углерода различающейся гибридизации в базе, хранимой в SD файле. Для всех групп структур были рассчитаны распределения параметра Fsp3.



Показано, что распределения параметра Fsp3 довольно «чувствительны» к типу физиологической активности (рисунок). Так, они сильно отличаются у ингибиторов киназ и лигандов нуклеарных рецепторов, что отражает их, соответственно, адениновое и стероидное подобие. Очень сильно разнятся распределения параметра Fsp3 у онколитических и ЦНС-агентов, а также у предклинических кандидатов и веществ, находящихся на фазе 3 испытаний.

Обсуждается перспективность применения параметра Fsp3 для оптимизации соединений-лидеров и формирования скрининговых библиотек.

OPTIMIZATION OF MULTIMODAL LIGANDS: CHALLENGES AND OPPORTUNITIES

S.E. Tkachenko

ChemDiv, Inc. San Diego, CA 92121 USA.

e-mail: set@chemdiv.com

The traditional drug discovery strategy of seeking a “magic bullet” (one ligand – one target) has had difficulties producing novel medicines for the treatment of complex diseases such as Alzheimer’s, Parkinson’s, schizophrenia, depression, diabetes, etc.

An alternative and complementary approach is the design of multi-targeted modulators that are aimed against several targets simultaneously.

But in many cases, the modulation of multiple targets has been unintentional, therefore both of these approaches present challenges not only in effectively optimization of activities against selected target(s) but also in simultaneously optimization of ADME properties through modulation of corresponding biomolecules.

Generally, the challenge of design for a specific selectivity profile is significantly more profound than that of design for high affinity to a single target. This is especially true for targets with the high homology or for rapidly mutating targets.

A few novel methodologies to increase the probability of success for developing multimodal ligands, including selection of optimal target combination, allosteric binding and various chemical morphing (etc.) will be discussed.

Discussion will also include some case studies of successful and failed multimodal ligand optimization (A2A vs other adenosine targets, PI3K α vs other kinases, etc.)

DIRECT FACTOR Xa INHIBITORS: THE DEVELOPMENT OF NEW GENERATION OF ORAL ANTICOAGULANTS

Dmitry Tovbin, Dmitry Tarasov, Dmitry Malakhov, Arseny Aybushev

*N.N.Semenov Institute of Chemical Physics,
119991 ul. Kosygina 4, Moscow, Russia,
e-mail: tovbin@chph.ras.ru*

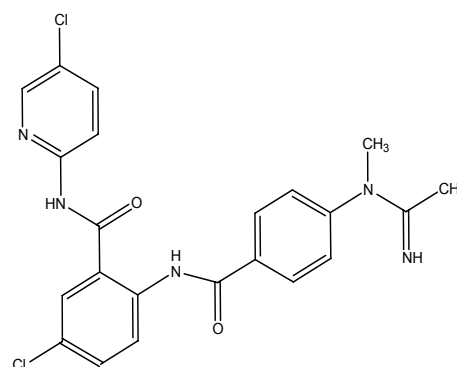
The thromb formation in the blood vessels can lead to severe diseases such as heart attack, stroke, instable angina, venous thrombosis and so on. Numerous studies showed factor Xa protein is the most effective target for the thromb prevention.

The original approach for development of new factor Xa inhibitors was demonstrated in [1,2]. The core idea of the approach is in combination of two groups of methods: one is based on physical models [3] and another one uses experimental data. The capabilities of a rational chemical synthesis were taken into account immediately while the in-silico predictions.

The reaction of amid bond formation from appropriate acid and amine has been chosen to be the basic reaction due to its simplicity as well as wide spread of the reactants. Plenty of new chemical substances could be obtained by this way. In this work, the substances like R1 -(CONH)-R2-(CONH)-R3 were being developed, where R1, R2, R3 are some chemical groups, (CONH) are amid groups connecting R1, R2 and R3.

The development of new factor Xa inhibitors like R1-(CONH)-R2-(CONH)-R3 has had three major stages. Each stage included preparation of virtual library of chemical substances, in-silico screening, chemical synthesis of the best substances as well as the measurements of the inhibition constant of the substances toward factor Xa. The experimental data has been used to subsequent adjustments of the prediction power for the in-silico screening. Chemical modification was made in frame of the results of the 3rd stage.

In the figure there is compound DD217 ($K_i=0.4\text{nM}$, $\text{CPTx}_2=0.08\mu\text{M}$) which is representative of the patented class of chemical compounds [4] which shows the best activity (the concentration for PT doubling) among the known fXa inhibitors in the world. The DD217 was chosen while tests on various animals and expected to have a good prospects for successful preclinical trials.



References

- [1]. Method of determination of protein ligand binding and of the most probable ligand pose in protein binding site. US Appl. No.12/594,845
- [2]. Method for selecting potential medicinal compounds. US Appl. No. 12/159,632
- [3]. Tarasov D., Tovbin D. How sophisticated should a scoring function be to ensure successful docking, scoring and virtual screening?, *J Mol Model.* 2009 Mar;15(3):329-41
- [4]. EAPO patent № 015918 for invention of "Urethanes, ureas, amidines and related inhibitors of factor Xa"

ВЫСШИЕ ТЕРПЕНОИДЫ — ПЕРСПЕКТИВНАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Г.А. Толстиков¹, Т.Г. Толстикова¹, И.В. Сорокина, Н.А. Жукова¹, Д.С. Баев¹

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

e-mail: tg_tolstikova@mail.ru

Высшие терпеноиды являются поистине неисчерпаемым источником получения потенциально ценных для человека соединений. Большой интерес к высшим терпеноидам как универсальным объектам синтетических трансформаций с целью получения фармакологических ценных агентов и разработке на их основе лекарственных препаратов для профилактики и лечения различных заболеваний, в том числе гепатита, рака, вирусных патологий с каждым годом возрастает. Существенным преимуществом данных тритерпеноидов является низкая токсичность. Новым перспективным подходом в области медицинской химии является разработка химиопреventивных препаратов для лечения и профилактики онкологических заболеваний.

На протяжении 10 лет в Новосибирском институте органической химии им. Н.И.Ворожцова СО РАН ведется работа по синтезу и изучению фармакологической активности тритерпеноидов глицирретового, лупанового, урсанового, олеонанового ряда. В настоящее время уже созданы агенты, обладающие антивирусным (ВИЧ, гепатит), кардиотропным, анальгетическим действием. Выполнен цикл исследований корректорного эффекта цитостатиков производными бетулина и бетулоновой кислоты. Показано, что амиды бетулоновой кислоты, содержащие фрагмент d-l- α -аланина у C-28 (α -аланиламида бетулоновой кислоты), оказывают противоопухолевое и антиметастатическое действие при введении мышам с трансплантируемой карциномой легких Льюис и проявляют антиоксидантный, антифибротический эффект, при моделировании токсического гепатита у мышей. Кроме того, близкие по структуре амиды бетулоновой кислоты, содержащие фрагмент β -аланина у C-28, оказывают гепато- и нефропротекторное действие при введении животным на фоне цитостатических препаратов, а также обладают умеренной противоопухолевой и антиметастатической активностью. Результаты экспериментальных работ свидетельствуют о перспективности дальнейшего исследования тритерпеноидов в качестве гепатопротекторов при токсическом и лекарственном поражении печени, противовоспалительных, антиоксидантных.

Литература

- [1]. Жукова Н.А., Семёнов Д.Е., Бессергенева Е.П., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г. Коррекция лекарственно-индуцированной гепатотоксичности новыми тритерпеновыми производными при перевиваемой лимфоме RLS // Бюл. Эксперим. Биол. и мед 2012, т 154, №9, 356-360.
- [2]. Сорокина И.В., Майнагашев И.Я. Жукова Н.А., Корчагина Д.В., Толстикова Т.Г., Николин В.П., Попова Н.А., Покровский М.А., Покровский А.Г., Салахутдинов Н.Ф., Противоопухолевая активность амидов бетулоновой кислоты *in vivo* и *in vitro* Биоорганическая химия 2013, Т 39, N2, 221-229.

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ И НАНОСТРУКТУРИРОВАННОГО ДИОКСИДА КРЕМНИЯ. МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Т.Г. Толстикова,¹ А.В. Душкин², К.В. Гайдун³, М.И. Хвостов¹, Г.А. Толстиков.¹

¹Новосибирский институт органической химии им Н.И.Ворожцова СО РАН,
Новосибирск, пр. акад М.И.Лаврентьева, 9, 630090, Россия.
e-mail: tg_tolstikova@mail.ru

²Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН,
Новосибирск, ул. Кутателадзе 18, 630128, Россия.
e-mail: dushkin@solid.nsc.ru

³НИИ клинической иммунологии СО РАМН,
Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14, 630099, Россия.
e-mail: kgaidul@mail.ru

В работах институтов СО РАН И СО РАМН исследованы фармакологические и физико-химические свойства супрамолекулярных систем/комплексов типа «гость-хозяин», где «гость» – молекулы лекарственных веществ, а «хозяин» – это частица носитель – макромолекула полисахарида, мицелла гликозида, частицы диоксида кремния и пр. Фармакологический эффект таких структур, вероятно, достигается за счет «адресной» доставки молекул лекарств к активным центрам соответствующих рецепторов организма. Наиболее эффективными «хозяевами» из исследованных носителей являются растительные вещества – глицирризиновая кислота и полисахарид арабиногалактан, а также наноструктурированные нано- и микроразмерные частицы коллоидного диоксида кремния.

Для получения таких супрамолекулярных систем разработана оригинальная твердофазная механохимическая технология получения твердых дисперсий компонентов. При этом супрамолекулярные комплексы образуются в процессе твердофазного синтеза, либо при растворении полученных дисперсий в водных средах.

В результате исследований нескольких десятков широко используемых лекарственных веществ различных фармакологических классов показано, что включение лекарственных молекул в указанные супрамолекулярные системы позволяет значительно повысить эффективность и безопасность их действия – существенно (в 2-150 раз) снизить терапевтически активную дозу лекарства, уменьшить (вплоть до полного исчезновения в некоторых случаях) вредные побочные эффекты и в некоторых случаях усилить нетипичные, так называемые, плейотропные свойства препаратов.

Литература

- [1]. A.V.Dushkin, T.G.Tolstikova, M.V.Khvostov, G.A.Tolstikov *Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with drug molecules. mechanochemical synthesis and pharmacological activity* // in book «The Complex World of Polysaccharides», ed.by Dr. D.N.Karunaratn. - Publisher: InTech. – 2012. – p.573-602.
- [2]. Dushkin, A.V., Gaidul K.V., Evseenko V.I. et al. *Antimicrobial activity of mechanochemically synthesized composites of antibiotics and nanostructured silicon dioxide* // *Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology*, 2012. vol. 443, pages 61-63.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НАНОАЭРОЗОЛЬНЫХ ФОРМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Т.Г. Толстикова¹, М.В. Хвостов¹, С.В. Аньков¹, И.В. Сорокина¹,
А.А. Онищук², С.В. Матвеева²

¹ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
СОРАН, 630090, Новосибирск, пр.ак. Лаврентьева, 9,
e-mail: tg_tolstikova@mail.ru

²ФГБУН Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН.
630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3,
e-mail: onischuk@kinetics.nsc.ru

Аэрозольная терапия становится все более популярным средством лечения различных заболеваний. Данный способ доставки лекарственного агента применяется для лечения как респираторных, так и системных болезней. Респираторное введение позволяет избежать потерь в желудочно-кишечном тракте и метаболизма в печени. В отличие от инъекций ингаляционная терапия является удобной и безопасной. С другой стороны, аэрозольная доставка не имеет ограничений, связанных с использованием водонерастворимых лекарственных средств, в отличие от инъекционной терапии. Особую роль в области аэрозольной доставки лекарственных средств начинают играть частицы наноразмерного диапазона, что, в частности, связано с тем, что эффективность доставки наночастиц (10-50 нм) в альвеолярную область легких в несколько раз превышает таковую для традиционно используемых частиц субмикронного диапазона (0,2-0,5 мкм). Кроме того, в последние годы показано, что в ряде случаев наноаэрозольная форма лекарственных средств позволяет достичь лекарственного эффекта существенно более высокого, чем для традиционных оральных форм. Одной из важнейших современных задач является разработка методов синтеза наноаэрозоля (10-50 нм), а также исследовать фармакологический эффект наноаэрозольных форм перспективных лекарственных средств, с целью существенного снижения терапевтической дозы, уменьшения побочного действия и непосредственной доставки в кровь фармаконов.

Авторами данного сообщения проведены эксперименты по исследованию фармакологического эффекта при ингаляционном введении наночастиц нестероидных противовоспалительных средств (индометацин, ибупрофен, диклофенак натрия) и показано, что индометацин в наноаэрозольной форме обладает противовоспалительной активностью в дозе 10^{-8} - 10^{-10} г/кг с размером частиц 30-50 нм. Причем эффект превышал в 1,5-2,7 раза активность референсной группы (индометацин, 15 мг/кг перорально). Доза индометацина снижена в 30000-300000 раз, по сравнению с оральной. При гисто-морфологическом исследовании слизистой желудка и легочной ткани, токсического влияния наноаэрозольной формы индометацина в эффективных дозах и размерах частиц не выявлено. Для наноаэрозольной формы диклофенака натрия показан аналогичный эффект референсной (диклофенак, 20 мг/кг внутрижелудочно) группы в дозе 10^{-7} - 10^{-9} г/кг и размером частиц в 60-120 нм. Анальгетическая активность наноаэрозольной формы диклофенака натрия также аналогична референсной группе в дозе $6,4 \times 10^{-11}$ г/кг, с размером частиц, равным 23,6 нм. Противовоспалительная активность наноаэрозольной формы ибупрофена обнаружена в дозе 2×10^{-6} г/кг с размером частиц 60-80 нм против референсной (ибупрофен, 80 мг/кг внутрижелудочно) группы. Эффективная доза антифлогистического наноибупрофена была снижена в более чем 3000 раз в сравнении с традиционным путем введения. Для аэрозольной формы кофеина наилучший стимулирующий эффект показан в дозе 2×10^{-6} г/кг с размером частиц 140 нм. Такая форма кофеина эффективнее внутрибрюшинного введения в качестве центрального стимулятора в 750 раз в сравнении с иными способами доставки.

Таким образом, разрабатываемый подход доставки лекарственных препаратов является более эффективным и безопасным.

АВТОМАТИЧЕСКОЕ ИЗВЛЕЧЕНИЕ СВОЙСТВ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ ИНТЕРНЕТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ GOOGLE СЕРВИСА И INCHI KEY

С.В. Трепалин

*Институт физиологически активных веществ РАН,
142432 Черноголовка, Северный проезд, 1, РФ.
trep@chemical-block.com*

Базы данных химических соединений содержат не только химические структуры но и разнообразные свойства. Помимо вычисляемых из структуры свойств (молекулярный вес и формула) имеются также экспериментальные свойства (LD50, температура плавления) и идентификационные номера организаций (CAS, PubChem CID). Поскольку списки экспериментальных данных и идентификационных номеров все время расширяются по мере обработки новых химических структур, становится вопрос об внесении новых свойств в базы данных. Традиционный путь решения этой задачи-обращение к специализированным базам данных (регистрационные номера) или поиск данных в Интернете (экспериментальные данные).

Поиск данных связан с введением оператором запроса в поисковый сервис и анализ результатов. Это занимает заметное время. Для автоматизации этой процедуры была создана программа автоматического извлечения свойств химических соединений из Интернета. На вход программы подается SD файл химических структур, из которых генерируется InChI key – строка, описывающая структуру, включая стереохимическую информацию. InChI key рекомендован IUPAC как стандарт линейной нотации структур используется в большинстве химических баз данных и публикациях. В будущем применение этой нотации будет расширяться. Помимо этого задается строка поиска-например LD50, CASNo, и.т.д. и признак окончания данных-например размерность (mg/kg). Программа для каждой структуры из SD файла генерирует InChI key и вместе со строкой поиска обращается к сервису Google. Страница с результатами поиска анализируется автоматически и извлекаются значения свойств-например число после строки и перед размерностью. Для сложного анализа (например CAS-номера, содержащего разделители) предусмотрена возможность написания сценариев на языке VB Script. Возможны ошибки-когда отклик Google извлек свойства для другого соединения. Это проблема решается сохранением не только найденных свойств но и ссылок для возможного последующего анализа оператором. Далее производится статистическая обработка данных и извлекается наиболее часто встречаемое значение. При обнаружении разброса данных выше задаваемого порога свойство не извлекается и генерируется сообщение оператору.

Работа программы осуществляется в пакетном режиме и не требует вмешательства. После ее завершения оператор просматривает сомнительные данные и может из программы перейти прямо по ссылкам. Программа апробирована для поиска LD50, CAS, температур плавления (MP), LOGP. В последнем случае практически все найденные в Интернете значения являются предсказанными а не экспериментальными.

РАЗРАБОТКА СОД-МИМЕТИКОВ С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ Zn- И Cu-СОДЕРЖАЩИХ ГИДРОКСИФЛАВОНОЛОВ

¹Н.Н. Трофимова, ¹В.А. Бабкин, ²О.И. Киселев

¹ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН,
664033, ул. Фаворского, 1, г. Иркутск, Россия,

e-mail: natrof@irioch.irk.ru,

²ФГБУН ИИИ группа МЗРФ,
197376, ул. проф. Попова, 15/17,
г. Санкт-Петербург, Россия.

Одними из наиболее важных антиоксидантов, нивелирующих действие окислительного стресса в клетках, являются эндогенные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (СОД). Поскольку введение экзогенной СОД не всегда возможно, пристальное внимание уделяется инновационным разработкам СОД-миметиков на основе природных флавоноидов, обладающих широким спектром фармакологической активности. Интерес к использованию СОД-миметиков в качестве противогриппозных препаратов обусловлен способностью таких соединений влиять на механизмы репродукции вирусов гриппа. Показано, что кверцетин ингибирует транскрипционный фактор NF- κ B [1] с активации которого начинается гриппозная инфекция [2]. Поиск противовирусных препаратов со свойствами ингибиторов NF- κ B представляет значительный интерес для усовершенствования терапии вирусных инфекций.

Данная работа посвящена разработке новых оригинальных фармакологических субстанций для создания эффективных противогриппозных препаратов. В качестве таких субстанций показана перспективность Zn- и Cu-гидроксифлавонолов, представляющих собой комплексные соединения природного флавоноида (+)-дигидрокверцетина с ионами цинка и меди (II) [3].

Исследуемые соединения протестированы *in vitro* на антиоксидантную активность методами кулонометрии и определено их влияние на статус ПОЛ в плазме крови, в НИИ гриппа показана их специфическая активность (противовирусная).

Литература

[1] Cho S. Y. et al. Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinases and NF- κ B pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage. *Mol. Cell. Biochem.* 2003, Vol. 243, p. 153-60.

[2] Nimmerjahn F., Dubziak D., Dirmeier U., Hobom G., et al. Active NF- κ B signaling is prerequisite for influenza virus infection. *J. Gen. Virol.*, 2004, Vol. 85, p. 2347-2356.

[3] Трофимова Н.Н., Бабкин В.А., Вакульская Т.И., Чупарина Е.В. Исследование методов синтеза, строения и свойств комплексов флавоноидов с ионами металлов. Сообщение 1. Синтез и установление строения комплексов и солей дигидрокверцетина с цинком, медью (II) и кальцием в водных растворах // *Химия растительного сырья*. - 2012. - № 2. - С. 51-62.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УЧАСТИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ГЛИКОКАЛИКСА В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЯХ ПОСРЕДСТВОМ ДВОЙНОГО ГИАЛУРОНИДАЗНОГО ТЕСТА *IN VIVO*

А.Д. Турашев, А.В. Вабаева, А.В. Максименко

ФГБУ Российский Кардиологический Научно-Производственный Комплекс
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
3-ья Черепковская улица 15А, 121 552 Москва, Россия,
e-mail address: alexmak@cardio.ru

Ковалентная модификация бычьей тестикулярной гиалуронидазы хондроитинсульфатом меняла противоположным образом характер гликирования нативного и модифицированного фермента нейтральными сахарами и N-ацетилгексозаминами. Моно- и дисахариды сильнее инактивировали нативную гиалуронидазу, чем модифицированную хондроитинсульфатом. Взаимодействие с N-ацетилгексозаминами давало обратную картину: модифицированная гиалуронидаза инактивировалась сильнее нативной. Такие свойства превращали нативную и модифицированную гиалуронидазу в информативную двойную исследовательскую ферментную тест-систему для определения *in vivo* доминирующего вида сахаридных агентов в кровотоке (например, при нарушениях углеводного обмена или при деструкции гликокаликса). Данные взаимодействия гиалуронидазных производных с фрагментами гиалуронана и их смесью подтвердили возможность такой оценки [1].

На модели постишемической перфузии конечности крысы следили за восстановлением уровня микроциркуляции с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии с участием ферментных производных и их компонентов. Нативная гиалуронидаза ускоряла восстановление исходного уровня микроциркуляции, а модифицированный фермент выражено ингибировался продуктами деградации гликокаликса. У их восстанавливающего конца в качестве естественной метки располагались N-ацетилгексозамины. Полученные (при разных схемах введения исследованных средств) данные свидетельствовали об участии эндотелиального гликокаликса в нарушениях микроциркуляции [2].

Настоящая работа выполнена при частичной финансовой поддержке грантом РФФИ 12-04-00015 и Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Литература

[1]. Турашев А.Д., Федорович А.А., Тищенко Е.Г., Рогоза А.Н., Максименко А.В. *Технологии живых систем*, 2011, Том 8, № 5, Стр. 29-42.

[2]. Maksimenko A., Turashev A., Fedorovich A., Rogoza A., Tischenko E. *J. Life Sci.*, 2013, Vol. 7, No. 2, P. 171-188.

INORGANIC PYROPHOSPHATE MIMETICS SUPPRESS PHOSPHOROLYTIC ACTIVITY OF WT AND AZT-RESISTANT HIV-1 REVERSE TRANSCRIPTASE

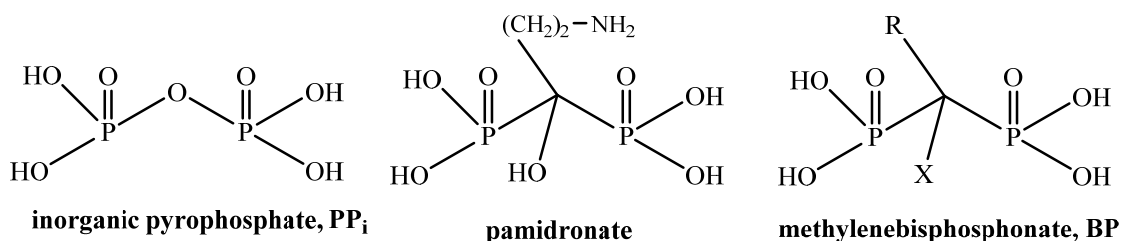
N.N. Usanov, M.K. Kukhanova, S.N. Kochetkov, D.V. Yanvarev

Engelhardt Institute of Molecular Biology RAS, Moscow, RUSSIA.

e-mail: yanvarev@eimb.ru

The first drug approved for the clinical treatment of HIV-1 infection was a nucleoside analog 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT). However, shortly after the introduction of AZT, cases of resistance were found. This resistance originates in the phosphorolytic excision of AZT by inorganic pyrophosphate or ATP catalyzed by viral reverse transcriptase (RT). In most cases, resistance originates from specific RT mutations called thymidine analog mutations (TAM). The mutations accelerate the excision of AZT so dramatically that AZT becomes almost ineffective.

Specific inhibitors of AZT-excision could have therapeutic utility, since they might restore the activity of the nucleoside based drugs against TAM-containing HIV. Optimally, such inhibitors should not reduce incorporation of AZT, since this would clearly antagonize its anti-retroviral activity.



Bisphosphonates (BPs) are a class of simplest analogs of PP_i in which the central, bridging oxygen atom is replaced by a methylene or substituted methylene group.

It was published that the bisphosphonate pamidronate competitively inhibited the phosphorolytic activity of RT, and synergistically inhibited HIV-1 RT in combination with AZT-triphosphate [1] and recently we reported that bisphosphonates and AZT act synergistically in combination in cell system [2].

We present the results of an investigation of the inhibition of the PP_i or ATP-mediated HIV-1 reverse transcriptase catalyzed phosphorolytic cleavage of AZT-terminated DNA primers by a series of 15 BPs. The influence of the structure of Mg²⁺-coordinating group and an electron deficiency of the side-chain aromatic substituent of BPs on their activities were studied. We compared the ability of the most active BPs to suppress the PP_i and ATP induced excision catalyzed by WT or AZT resistant RTs (M41L, D67N, K70R, T215F, K219Q).

Reference

[1] Cruchaga, C. et al., *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, 27744-52

[2] M.M. Prokofjeva et al., *Acta Naturae*, 2011, V. 3(4): 55-65.

ТЕРПЕНОИДЫ ХВОИ СОСНЫ СИБИРСКОЙ PINUS SIBIRICA DU TOUR

Г.А. Усманова, А.А. Дренин, Э.Х. Ботиров

«Сургутский государственный университет»,
Сургут, ул. Энергетиков, 22, 628412, РФ,
e-mail: uga1972@mail.ru

Терпеноиды хвойных растений широко применяются в народной и официальной медицине в качестве лекарственных средств. Методом хромато-масс-спектрометрии изучили компонентный состав эфирного масла сосны сибирской [*Pinus sibirica* (Rupr.) Mair.], произрастающей на территории ХМАО.

Свежую хвою измельчали и подвергали паро-водяной дистилляции классическим методом. Химический состав эфирного масла устанавливали методами газо-жидкостной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. В составе эфирного масла сосны кедровой сибирской обнаружено около 25 компонентов. Главными компонентами эфирного масла являются эпи-бициклосесквифеландрен (23,67%), δ -кадинен (12,05%), α -мууролен (7,48%), δ -кадиол (7,37%), α -кадиол (6,77%), α -лимонен (4,90%), γ -кадинен (4,58%). Содержание других компонентов (β -мирцен, цис- β -оцимен, α -терпинеол, β -терпинеол, β -пинен, камфен, борнилацетат, β -кадинен, α -копаен, аромандендрин, спатуленол, глобулинол, составляет менее 1%.

Мы изучали также этанольный экстракт хвои с целью получения биологически активных соединений. Высушенную воздушно-сухую хвою пятикратно экстрагировали 85%-ным этиловым спиртом при комнатной температуре. Объединенный спирто-водный экстракт упаривали, разбавили водой и последовательно экстрагировали гексаном, хлороформом, этилацетатом и н-бутанолом. Гексановую фракцию хроматографировали на колонке с силикагелем. Вещества из колонки элюировали гексаном, смесью растворителей хлороформ-гексан (1:3; 1:1; 3:1) и далее хлороформом. При упаривании растворителя из гексанового элюата выпали кристаллы.

Хроматографированием полученных кристаллов и его маточного раствора удалось установить наличие в его составе порядка трех компонентов с временами удерживания 34,88; 36,96 и 46,34 минут. Методом хромато-масс-спектрометрии удалось идентифицировать данное соединение с ламбертиновой кислотой состава $C_{20}H_{28}O_3$. Вещество с временем удерживания 34,88 на основании изучения масс-спектра и сравнением с библиотечными данными идентифицировано с метиловым эфиром ламбертиановой кислоты.

Литература

- [1] Гудвин Т., Мерсер Э. Введение в биохимию растений. В 2 т. М.: Мир, 1986. Т.1-2.
- [2] Кустова С. Д. Справочник по эфирным маслам, М.:, 1978;
- [3] Бутылкина А. И., Левданский В. А., Калачева Г. С., Кузнецов Б. Н. Хромато-масс-спектрометрическое изучение химического состава гексанового экстракта коры кедра// Журнал Сибирского федерального университета. Серия «химия». -2008.- №3. – С. 293-300.

ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ АНТИТЕЛ К ХИМИЧЕСКИМ КАНЦЕРОГЕНАМ

В.А. Устинов, А.Н. Глушков

ФГБУН Институт экологии человека
Сибирского отделения Российской академии наук

В настоящее время большинство фундаментальных исследований в области онкоиммунологии направлены на разработку новых иммунологических методов диагностики и терапии рака. При этом проблема иммунодиагностики канцерогенеза в фазе инициации, до возникновения опухоли, и связанная с ней проблема иммунопрофилактики рака остается неразрешенной. Одним из подходов к решению данных проблем является изучение иммунологических реакций на химические канцерогены – основные этиологические факторы злокачественных новообразований, особенно в индустриально развитых районах. Известно, что у человека в естественных условиях в сыворотке крови появляются антитела (АТ), специфичные к химическим канцерогенам. Предполагается, что такие АТ могут обладать как физиологическими функциями (тормозить возникновение опухолей), так и патологическими (стимулировать возникновение опухолей). Вместе с тем, ранее нами было доказано, что в ответ на образование АТ, специфичных к химическим канцерогенам, в организме человека могут появляться «вторые», антиидиотипические АТ, специфичные к «первым» и способные модулировать их функции. Целью данной работы явилось получение рекомбинантных АТ к химическим канцерогенам для определения соответствующих антиидиотипических АТ в эксперименте и клинике.

Ранее нам удалось получить гибридому, которая продуцировала моноклональные АТ (мАТ В2), специфичные к бензо[а]пирену (БП), с константой диссоциации 1.82×10^{-8} . кДНК АТ В2 была клонирована, и одноцепочечные АТ (состоящие из переменных доменов тяжелой и легкой цепей) были экспрессированы в *E. coli* и выделены. Они специфически реагировали с БП с константой диссоциации 1.25×10^{-7} и обладали перекрестной реактивностью с другими полициклическими ароматическими углеводородами (антраценом, бенз[а]антраценом, хризенон, пиреном), но не с низкомолекулярными гидрофобными эндобиотиками (эстрадиолом и прогестероном). Константа диссоциации АТ зависела от длины линкера, соединяющего тяжелую и легкую цепи: длина линкера была 6, 12 и 18 аминокислотных остатков, константы диссоциации 2.14×10^{-5} , 3.51×10^{-5} и 1.25×10^{-7} , соответственно. Были предсказаны компьютерным моделированием и подтверждены мутагенезом аминокислотные остатки активного центра одноцепочечного АТ, связывающего БП.

Затем мы использовали одноцепочечные АТ для анализа сыворотки 10 мышей. Животные были иммунизированы конъюгатом БП-бычий сывороточный альбумин. В опытной группе было обнаружено увеличение уровня «первых» АТ, специфичных к БП, и «вторых», антиидиотипических АТ, после каждой иммунизации. Между уровнями антиидиотипических АТ и уровнями «первых» АТ к БП выявлена прямая корреляционная связь ($r=0,59$; $p=0,02$).

Кроме того была создана база сывороток здоровых людей ($n=288$) и больных раком легкого ($n=134$). С помощью одноцепочечных АТ обнаружено, что уровень антиидиотипических АТ у больных был в 3 раза выше по сравнению со здоровыми людьми ($p=0,00018$).

ПОИСК ЭФФЕКТИВНЫХ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДАМИ НАНОТЕХНОЛОГИИ

¹С.С. Халиков, ²А.В. Душкин, ²В.И. Евсеенко, ³И.А. Архипов

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук

119991, Москва, ул. Вавилова, 28. Россия

e-mail: salavatkhalikov@mail.ru

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химии твердого тела и механохимии

Сибирского отделения Российской академии наук

630128, Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18. Россия

e-mail: dushkin@solid.nsk.su

³Государственное научное учреждение

Всероссийский научно-исследовательский институт гельминтологии им. К.И. Скрябина

Российской академии сельскохозяйственных наук

117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28. Россия

e-mail: arkhypovhelm@mail.ru

Как известно, успехи медицины в борьбе с различными паразитарными заболеваниями во многом определяются уровнем развития современной технологии, позволившей в последние годы получать наноразмерные лекарственные вещества. Именно такие размеры характерны для основных биологических структур - клеток, их составных частей (органелл) и молекул. Такие наноразмерные частицы не только легко проникают в клетки, но могут еще и транспортировать на себе самые разные лекарственные вещества.

Настоящая работа посвящена разработке средств доставки известных антигельминтиков с целью не только увеличения их биологической эффективности, но и расширения спектра действия. Для этого использована технология [1,2] механохимической модификации субстанции известных антигельминтиков – карбендацима, альбендазола, фенбендазола. Известно, что субстанции всех этих препаратов представляют собой плохо- или мало растворимые в воде и физиологически активных средах бензимидазольные производные. Учитывая, что активность препаратов во многом определяется их растворимостью и биодоступностью, нами была поставлена задача увеличения водорастворимости этих известных препаратов при совместной высоконапряженной механической обработке их субстанций с полимерами.

Полученные при этом супрамолекулярные комплексы обладали не только значительно повышенной водорастворимостью и дисперсностью (наблюдается образование частиц нанодиапозона), но и более высокой антигельминтной активностью по сравнению с известными препаратами. Кроме того, вновь полученные комплексы обладали новым видом активности – противоэхинококковым действием при испытаниях *in vivo*. Такие свойства полученных комплексов позволяют говорить об образовании наноразмерных средств доставки антигельминтных препаратов.

Литература

[1] Халиков С.С., Халиков М.С., Метелева Е.С., Гуськов С.А., Евсеенко В.И., Душкин А.В., Буранбаев В.С., Фазлаев Р.Г., Галимова В.З., Галиуллина А.М. Механохимическая модификация антигельминтных препаратов // *Химия в интересах устойчивого развития*. – 2011. – Т.19, №6. – С.699-703.

[2] Душкин А.В., Метелева Е.С., Чистяченко Ю.С., Халиков С.С. Механохимическое получение и свойства твердых дисперсий, образующих водорастворимые супрамолекулярные системы // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №1. – С.741-749.

5'-ФОСФОНАТЫ AZT В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

А.Л. Хандажинская*¹, С.Ю. Фролова¹, И.Л. Карпенко¹, М.К. Куханова¹, М.В. Ясько¹,
Д.В. Январев¹, Е.А. Широкова¹, Л.М. Марголис², С.Н. Кочетков¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук (ИМБ РАН)
119991, г. Москва, ул. Вавилова, дом 32;

²National Institute of Child Health and Human Development (NICHD),
NIH, 10 Center Drive, Bethesda, MD 20892, USA
e-mail: *khandazhinskaya@bk.ru

AZT (Зидовудин, Ретровир), несмотря на многочисленные недостатки, является одним из ключевых препаратов, используемых для профилактики и лечения ВИЧ инфекции как в монотерапии, так и в составе ВААРТ. Стратегия поиска новых эффективных и безопасных соединений в области создания латентных форм (депо-форм) на основе AZT принесла положительные результаты. Так, натриевая соль 5'-Н-фосфоната AZT (Никавир, фосфазид), показал клинические преимущества над AZT и, прежде всего, значительно меньшую токсичность и лучшую переносимость. Он может эффективно использоваться для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, а также как альтернативный препарат для лечения зараженных ВИЧ пациентов в случае непереносимости Зидовудина. Доклинические испытания еще одного фосфоната, 5'-аминокарбонилфосфоната AZT, показали, что при приеме внутрь он высвобождает AZT, причем фармакокинетические параметры AZT указывают на пролонгацию его фармакологического действия. Анализ совокупности доклинических токсикологических и фармакологических данных позволил рекомендовать 5'-аминокарбонилфосфонат AZT для клинических исследований. О-(L-2',3'-дидеокси-3'-тиацитидин-5'-ил)-О'-(3'-азидо-3'-дезокситимидин-5'-ил)аминокарбонилфосфонат, является депо-формой одновременно двух анти-ВИЧ препаратов AZT и ЗТС (ламивудин), применяемых в высоко активной антиретровирусной терапии совместно, в виде коктейля «Комбивир». Это соединение показало анти-ВИЧ активность, превышающую активности для AZT и ЗТС как *in vitro* (на культуре клеток, инфицированных ВИЧ-1), так и *ex vivo* (на культуре ткани миндалин человека, инфицированной ВИЧ-1). Соединение стабильно в кислой среде, а в нейтральных и слабощелочных условиях довольно быстро гидролизуетсся с образованием не только непосредственно AZT и ЗТС, но и их пролонгированных депо-форм 5'-аминокарбонилфосфонатов AZT и ЗТС.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 13-04-00742-а) и Программой Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

СИНТЕЗ ФУРАНОЛАБДАНОИДОВ С ОКСАДИАЗОЛЬНЫМИ ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ — ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ РОСТА ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Ю.В. Харитонов, М.Е. Миронов, М.А. Покровский, Э.Э. Шульц

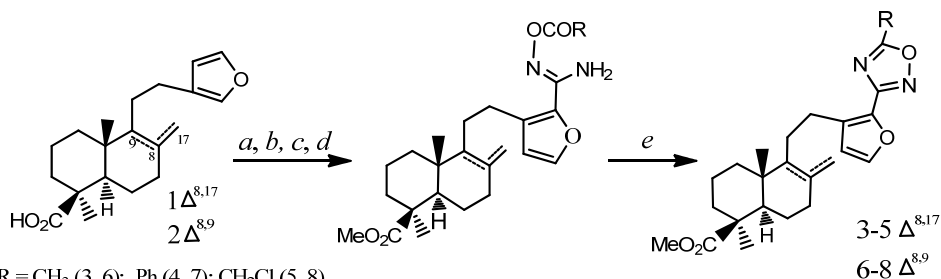
Новосибирский институт органической химии им Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Российская Федерация 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева 9.

Факс: (3832) 34 4752.

e-mail: Khariton@nioch.nsc.ru

Ламбертиановая кислота (1), обладающая антидепрессантными и антиаллергенными свойствами, представляет интерес для получения на её основе фармакологически ценных веществ. В настоящей работе осуществлен синтез лабдановых дитерпеноидов, содержащих фрагменты 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолов. Синтез 16-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-15,16-эпоксилабданоидов (3)-(8) осуществляли из ламбертиановой кислоты (1) или её изомера фломизоиковой кислоты (2) последовательностью превращений представленных на схеме 1.

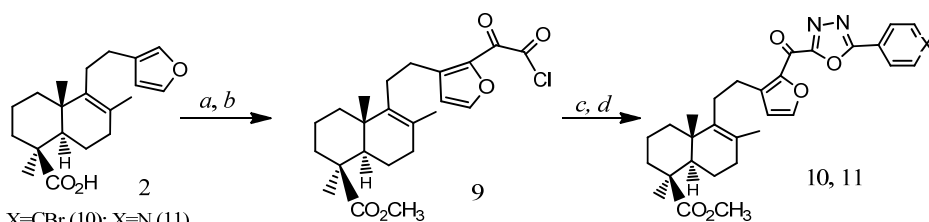
схема 1



a: Me₂SO₄; b: POCl₃-DMF, NaOAc; c: NH₃/I₂, ТГФ; d: RCOR, Et₃N; e: PhMe, 110°C или CH₂Cl₂, Et₃N, 20° C

Ключевым соединением в синтезе 1,3,4-оксадиазолов метилового эфира фломизоиковой кислоты (10)-(11) является 16-(2-хлор-2-оксоацетил)лабдатриен (9) реакцией которого с гидразидами *para*-бромбензойной и изоникотиновой кислот с последующей внутримолекулярной циклизацией N,N-диацилгидразидов получены целевые вещества (10)-(11) (схема 2).

схема 2



a: Me₂SO₄; b: (COCl)₂, CH₂Cl₂, Et₃N; c: CH₂Cl₂, Et₃N, NH₂NHCOC₆H₄-4-Br или NH₂NHCOPy; d: POCl₃, C₆H₅CH₃ для 10, P(Ph)₃, CCl₄, Et₃N, CH₂Cl₂ для 11

Обсуждаются результаты изучения цитотоксичности оксадиазолилсодержащих производных лабданоидов *in vitro*.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 11-03-00535)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРИРОДНОГО ПОЛИСАХАРИДА АРАБИНОГАЛАКТАНА ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

М.В. Хвостов¹, Т.Г. Толстикова,¹ А.В. Душкин², Г.А. Толстиков¹

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

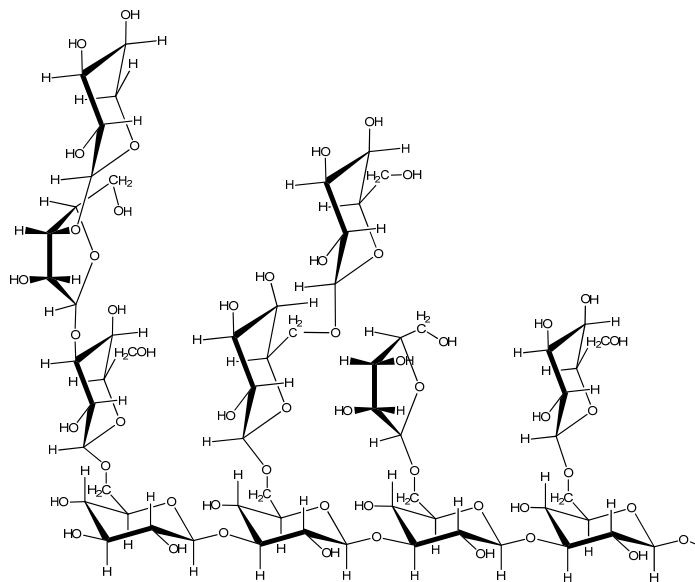
e-mail: mihail.hvostov@gmail.com

²Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН,
630128, ул. Кутателадзе, 18, Новосибирск, Россия

e-mail: dushkin@solid.nsc.ru

Проблема биодоступности лекарств и их безопасности является крайне актуальной для современной медицины и фармакологии. Для ее решения применяют различные вещества синтетического или природного происхождения, способные образовывать соединения по типу «гость-хозяин», где в качестве гостя выступает молекула лекарственного средства. Авторами настоящей работы в качестве «хозяина» предложен природный полисахарид арабиногалактан, который содержится в больших количествах в древесине лиственниц Сибирской и Гмелина [1]. Образующиеся соединения – клатраты, способствуют улучшению растворимости в воде, снижению эффективной дозы и токсичности исходного лекарственного агента.

In vivo были протестированы клатраты со следующими соединениями: варфарин, ацетилсалициловая кислота, нифедипин, симвастатин, индометацин, ибупрофен, бутадиион, анальгин, диазепам [2]. Во всех случаях отмечено увеличение растворимости в воде исходных веществ от 2х до 50 раз, а эффективная доза многих из них снижена от 2х до 10 раз. В случае с НПВС обнаружено уменьшение ulcerогенного действия.



Литература

[1] Dushkin A.V., Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Tolstikov G.A. Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with drug molecules. mechanochemical synthesis and pharmacological activity // in book «The Complex World of Polysaccharides», ed.by Dr. D.N. Karunaratn, InTech, 2012, 573-602.

[2] Tolstikova T.G., Khvostov M.V., Bryzgalov A.O. Mini-Reviews in Med. Chem., 2009, 9, 1317-1328.

КИНЕТИКА ОКИСЛЕНИЯ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ВЕЩЕСТВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ГИПОХЛОРИТА В АНАЛИЗЕ И СИНТЕЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В.П. Хейдоров, Ю.А. Ершов, О.В. Титорович, Г.Ю. Чалый, А.С. Максимов

Витебский государственный медицинский университет,

Беларусь, 2100009, г. Витебск,

e-mail: heidorov@gmail.com

Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана.

Россия, 107005, г.Москва, ул. 2-ая Бауманская, д.5

Азотсодержащие вещества (АВ) амины, аминокислоты, амиды кислот, сульфамиды, цианаты и азоцианаты, гетероциклические соединения с атомами азота (пиримидины, пурины и их производные, пиразолоны) показали различную реакционную активность при окислении гипохлоритом (ГХ). Гипохлорит (OCl^- , HOCl) в последние годы привлекает обширные научные интересы исследователей, он эффективный окислитель, продукты его разложения не токсичны и безвредны.

Совсем недавно установлено, что хлорноватистая кислота синтезируется в организме человека и является основным защитником от вирусов и бактерий, способствует широкому применению ГХ в химии и других отраслях, особенно, в медицине. Растворы ГХ начали применять даже внутривенно при интоксикациях и отравлениях.

Изучение кинетических закономерностей окисления АВ под действием ГХ показывает, что скорость реакций и образование продуктов зависят от природы, состава, структурных особенностей анализируемых субстанций, а так же от электронного состояния азотсодержащего реакционного центра [1-4].

Различие скоростей реакций окисления АВ под действием гипохлорита может быть использовано для разработки методов идентификации и количественного анализа лекарственных средств в субстанциях, лекарственных формах, многокомпонентных смесях без их предварительного разделения [5], а также в синтезе новых химических соединений, используя высокореакционные интермедиаты таких реакций [6]. Экспериментальные исследования кинетики окисления АВ *in vitro* могут стать основой для разработки математических прогнозных моделей окислительного превращения БАВ в среде, близкой к внутренней *in vivo* организма [7].

Литература

[1]. Хейдоров В.П., Ершов Ю.А. *Кинетика и катализ*, 1991, 5. с. 1067

[2]. Хейдоров В.П., Ершов Ю.А. *Ж. физической химии*, 2006, 3, с. 432

[3]. Хейдоров В.П., Ершов Ю.А., Чалый Г.Ю., Титорович О.В. *Ж. физ. хим.*, 2011, № 8, с. 1472

[4]. Хейдоров В.П., Ершов Ю.А., XIX Менделеев. съезд, Волгоград, 2011, т.4, с.297

[5]. Хейдоров В.П., Чалый Г.Ю., Титорович О.В. *Патент РБ* 2012, № 16284

[6]. Титорович О.В., Хейдоров В.П., Ершов Ю.А., Чалый Г.Ю., «Высокореакц. интермедиаты хим. и биохим. реакций», Москва, 2012, с. 65

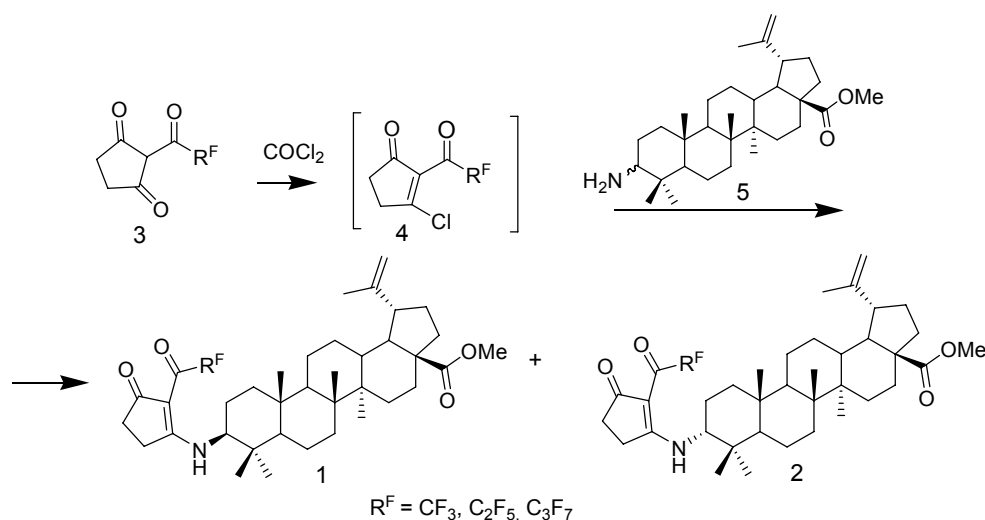
[7]. Хейдоров В.П., Ершов Ю.А., Максимов А.С., Титорович О.В. *Межд. конф. «Математика. Компьютер. Образование»*, Пущино. 2013, с.68

КОНЬЮГАТЫ ТРИТЕРПЕНОИДОВ ЛУПАНОВОГО РЯДА С 2-ПЕРФТОРАЦИКЛОПЕНТАН-1,3-ДИОНАМИ

Т.С. Хлебникова, Ю.А. Пивень, Ф.А. Лахвич

Институт биоорганической химии НАН Беларуси,
ул. Акад. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Беларусь
e-mail: khlebnicova@iboch.bas-net.by

Тритерпеноиды ряда лупана, среди которых наиболее перспективными являются бетулин и бетулиновая кислота и их производные, легко доступны из природных источников и представляют значительный потенциал для создания на их основе противоопухолевых, противовирусных, анти-ВИЧ, гепатопротекторных, противовоспалительных и других лекарственных препаратов [1]. С целью расширения профиля действия и повышения эффективности тритерпеноидов нами разработан подход к синтезу новых конъюгатов бетулиновой кислоты с 2-перфторацилциклопентан-1,3-дионами, основанный на способности енольных производных 2-ацилциклопентан-1,3-дионов реагировать с N-нуклеофилами по механизму винилового замещения с образованием эндоциклических енаминопроизводных [2].



Метил-3-дезоксиг-3β- и 3α-[3-оксо-2-перфторацилциклопент-1-ениламино]бетулинаты (1 и 2, $R^F = CF_3, C_2F_5, C_3F_7$) получены с выходом 40, 35, 45 и 29, 26, 36% соответственно при обработке 2-перфторацилциклопентан-1,3-дионов (3) хлористым оксалилом с последующим взаимодействием полученных 3-хлор-2-перфторалканоил-2-циклопентен-1-онов (4) с метил-3-амино-3-дезоксигбетулином (5).

Работа проводилась в рамках совместных исследований НАН Беларуси и СО РАН [грант НАНБ (БРФФИ)-СО РАН X12CO-044].

Литература

- [1] Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Толстиков Г.А., Толстиков А.Г., Флехтер О.Б. *Биоорг. хим.* 2006. Т. 32. С. 42.
[2] Хлебникова Т.С., Пивень Ю. А., Исакова В.Г., Лахвич Ф.А. *ЖОрХ.* 2012. Т. 48. С. 1283.

СИНТЕЗ НОВЫХ КООРДИНАЦИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЗОЛОТА С ТИОФЕНОЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ

¹М.С. Храмцова, ²Д.Б. Шпаковский, ²В.П. Дядченко, ²Е.Р. Милаева,
³В.П. Осипова, ¹Н.Т. Берберова

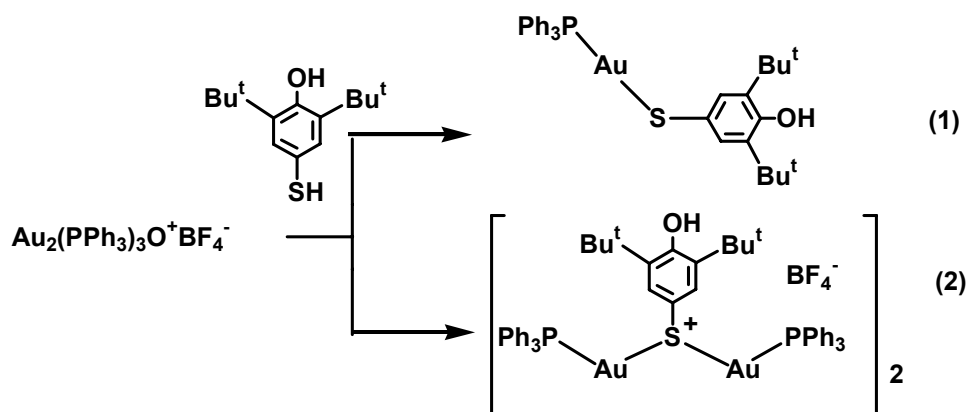
¹Астраханский государственный технический университет,
414056, ул. Татищева, д. 16, Астрахань, Россия,
e-mail: berberova@astu.org

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
119991, Ленинские горы, д. 1-3, Москва, Россия

³Южный научный центр РАН,
344006, пр. Чехова, д. 41, Ростов-на-Дону, Россия,
e-mail: vposipova@rambler.ru

Развитие новых лекарственных препаратов на основе золота находится в центре внимания современной медицинской химии. Комплексы золота показали интересные доклинические и клинические результаты в качестве противоопухолевых препаратов, хорошо зарекомендовали себя в химиотерапии рака и лечении ревматоидного артрита в связи с их высоким антипролиферативным потенциалом. Тиосоединения золота(I) устойчивы и обладают лечебным действием при парэнтеральном применении [2].

Целью работы является синтез комплексов золота(I), содержащих фрагменты пространственно-затрудненного тиофенола. Синтезированы новые координационные соединения золота (1, 2).



Соединения охарактеризованы данными ИК спектроскопии, ¹H, ¹³C ЯМР и элементного анализа. Строение тиолатов золота **1**, **2** установлено методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Молекулы **2** в кристаллах образуют кластеры, состоящие из четырех атомов золота.

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 г.г. (ГК №16.740.11.0771 от 31 октября 2011), грантов РФФИ (№ 11-03-00389, 11-03-01165, 13-03-00487).

Литература

- [1]. Gandin V., et al., *Biochem. Pharmacol.*, 2010, 79, 90-101.
[2]. Ott I., *Coord. Chem. Rev.*, 2009, 253, 1670-1681.

β-АМИНОАЛКИЛ- И –АЛКЕНИЛФОСФОНАТЫ — ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНТИИНФЕКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Н.Г. Хусаинова, О.А. Мостовая, И.С. Низамов, Р.А. Черкасов

Химический институт имени А.М.Бутлерова Казанского федерального университета,
420008, ул. Кремлевская, 18, Казань, Россия;
e-mail: narkis.khusainova@ksu.ru

Фосфорорганические соединения (ФОС) со связью фосфор-углерод, включающие в свою молекулу азотсодержащие фрагменты, являются перспективными для использования их в практической медицине. Производные β-аминоалкилфосфоновой кислоты обладают антибактериальными и антимикотическими свойствами, среди них найдены α-адренолитики, антибиотики [1]. Наиболее удобным методом получения функционализированных β-аминоорганической группой ФОС является реакция присоединения аминов по кратным связям ненасыщенных производных кислот четырех-координированного фосфора. На основе взаимодействия винил- и алленилфосфонатов с азотсодержащими нуклеофильными реагентами нами синтезирован ряд фосфорилированных алканов и алкенов, функционализированных диаминоорганическими группами. Проведено исследование чувствительности определенных групп микроорганизмов к некоторым из них. Так, установлена 100% гибель колоний *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* под действием раствора в ДМСО β-аминофосфоната $(\text{BuO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (концентрация 1-0.0001%) [2]. Обнаружена полная чувствительность грибов *Candida albicans* (100%-гибель контрольного штамма) к раствору в ДМСО бисфосфоната $[(i\text{-Pro})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}=\text{C}(i\text{-Pr})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2]_2\text{O}$ [3] в широком диапазоне его концентраций (1 — 0.0000001%), что потенциально позволяет расширить ассортимент антимикотических препаратов. Выявлено эффективное бактерицидное действие на штаммы золотистого стафилококка ряда полученных нами β-аминоалкил- и алкенилфосфонатов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ 11-03-00264-а.

Литература

- [1]. Kukhar V.P., Hadson H.R. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*. N.-Y: J.Wiley and Sons Inc., 2000, 634 p.
- [2]. Хусаинова Н.Г., Бердников Е.А., Черкасов Р.А. Патент РФ на изобретение № 2374259 от 27.11.2009 .
- [3]. Хусаинова Н.Г., Рыбаков С.М., Бердников Е.А., Черкасов Р.А. Журн. Общ. химии, 2009, Т.79, С. 1999 .

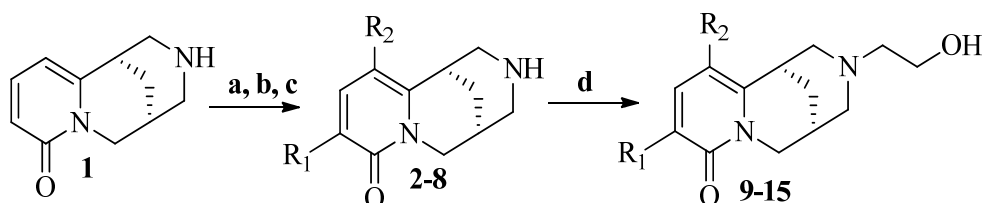
СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ (–)-ЦИТИЗИНА С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНТИАРИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

И.П. Цыпышева, А.В. Ковальская, Р.Ю. Хисамутдинова, С.Ф. Габдрахманова,
Ф.С. Зарудий, М.С. Юнусов.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук,
450054, Уфа, проспект Октября, 71,
e-mail: tsipisheva@anrb.ru

На основе простой синтетической последовательности - реакции электрофильного замещения в 2-пиридоновом ядре (–)-цитизина с последующим алкилированием вторичной аминогруппы хлорэтанолом, синтезированы аналоги его N-β-оксиэтильного производного с установленной высокой антиаритмической активностью [1].

Нитрование (–)-цитизина **1** проводили действием нитрата натрия в серной кислоте, бромирование и хлорирование путем окислительного галоидирования [2].



Реагенты и условия:

a) NaNO_2 , H_2SO_4 ;
b) KBr , H_2SO_4 , H_2O_2 ;
c) KCl , H_2SO_4 , H_2O_2 ;
d) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, ацетон,
 K_2CO_3 , 55 °C.

2, 9: $R_1 = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{H}$,
3, 10: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{NO}_2$,
4, 11: $R_1 = R_2 = \text{NO}_2$,
5, 12: $R_1 = R_2 = \text{Br}$,
6, 13: $R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{H}$,
7, 14: $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Cl}$,
8, 15: $R_1 = R_2 = \text{Cl}$.

Соединения **9-15** получены обработкой исходных **2-8** хлорэтанолом в кипящем ацетоне в присутствии K_2CO_3 с выходами от 70 до 80%.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 12-03-00724-а.

[1]. Shishkin D.V., Shaimuratova A.R. et al., *Chemistry of Natural Compounds*, 2007, 43, 190.

[2]. Kovalskaya A.V., Lobov A.N., Tsypysheva I.P., Vinogradova V.I., Vakhitova J.V., Yunusov M.S., *Organic Chemistry: an Indian Journal*, 2012, 8, 117.

ПОЛУЧЕНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ И САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТ С ПОЛИСАХАРИДОМ АРАБИНОГАЛАКТАНОМ

Ю.С. Чистяченко¹, А.В. Душкин¹, Н.Э. Поляков², Т.Г. Толстикова³, М.В. Хвостов³

¹Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН,
Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18, 630128, Россия,
e-mail: j.chistyachenko@gmail.com

²Институт химической кинетики и горения СО РАН,
Новосибирск, ул. Институтская, 3, 630090, Россия,
e-mail: polyakov@kinetics.nsc.ru

³Институт органической химии им. Ворожцова СО РАН,
Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9, 630090, Россия,
e-mail: ttg@front.ru

Среди антитромбических лекарственных средств, особое место занимают препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК), прием которых с целью профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений, часто носит пожизненный характер. Недостатком этих препаратов является раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, который, как показано, зависит от дозы АСК. Поэтому создание низкодозовых антитромбических средств повышенной безопасности на основе АСК является актуальной задачей.

В нашей работе механохимическим путем были получены супрамолекулярные комплексы ацетилсалициловой и салициловой (как первичного фармакологически активного метаболита АСК) кислот с полисахаридом арабиногалактаном, выделяемым из древесины лиственниц *Larix sibirica* и *Larix gmelinii*. Ранее нами [1,2] были показаны преимущества такого подхода для повышения растворимости малорастворимых лекарственных веществ, увеличения эффективности их действия, возможности снижения действующих доз и снижения нежелательных побочных эффектов.

Полученные комплексы были исследованы в составе твердых дисперсий и в водных растворах методами рентгеноструктурного, термического и ВЭЖХ анализов, ИК- и ¹Н ЯМР-спектроскопий, рассчитаны константы стабильности комплексов и их термодинамические параметры. Изучение антиагрегационного действия комплексов АСК *in vivo* показало уменьшение скорости и степени агрегации тромбоцитов в два раза относительно равных доз, что открывает возможность создания антитромбических лекарственных средств повышенной безопасности на основе АСК.

Литература

- [1]. A.V.Dushkin, T.G.Tolstikova, M.V.Khvostov, G.A.Tolstikov, *Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with drug molecules. mechanochemical synthesis and pharmacological activity* // in book «The Complex World of Polysaccharides», ed.by Dr. D.N.Karunaratn. - Publisher: InTech. – 2012. – p.573-602.
- [2]. А.В. Душкин, Е.С. Метелева, Ю.С. Чистяченко, С.С. Халиков *Механохимическое получение и свойства твердых дисперсий, образующих водорастворимые супрамолекулярные системы, Фундаментальные исследования, 2013, 1, 741-749.*

NEW POSSIBILITIES OF APPLICATION OF MEDICAL PRODUCT OF NUCLEOTIDES IN FUTURE

M.E. Shabanova¹, M.M. Baurina¹, S.I. Nikonorov²

¹ *Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Dep. of Biotechnology,*

² *Lomonosov Moscow State University, Dep. of Ichthyology, Moscow, Russia*

Now the complex nucleotide preparation encad is allowed for clinical application at serious degenerative diseases of neuromuscular system, hereditary forms of myopathies (early stages), congenital and acquired myopathic syndromes, different forms of neural amyotrophies, consequences of neuroinfections, and spinal amyotrophies [1, 2].

The data testifying to possibility of wider use of this medical product in clinic were obtained in our recent researches. For this purpose studying the influence of encad on the higher associative functions of the brain, in particular, on ability to acquisition and assimilation of conditioned reflex skills at fishes was carried out.

Table. Parameters of the young sturgeon behavior in the conditioned reflex and hydrodynamic test and their quality parameters averaged.

Bio-logically active substance	Con-centra-tion, mg/l	K _{tr} M±m, n=3	% from control	T _{dr} , sec M±m, n=20	% from control	Young fish quality parameters, %
						M±m, n=5
Encad	5,0	25,6±5,2*	224,6	23,4±3,5*	151,9	154,4±18,8*
	50,0	27,8±3,5*	243,8	24,1±3,3*	156,5	147,9±25,4
Biostin	10 ⁻⁶	20,0±6,4	175,4	5,0±0,9	97,4	103,8±18,4
	10 ⁻⁵	21,1±5,5	185,1	14,8±0,6	96,1	116,9±17,4
Control	-	11,4±2,5	100,0	15,4±0,4	100,0	100,0

K_{tr} – the coefficient of training showing what degrees the young of sturgeon fishes is capable to acquire and keep skills of passive photophobism; T_{dr} – the indicator of resilience to passive drift in water flow (drift-time).

The processing of Russian sturgeon larvae and its young fishes proved to result in a double increase in the coefficient of training when using the hydrolyzate of RNA (encad) in both concentrations tested, the application of phytohormone biostin being much less effective in the same test system. Thus, the sturgeon young fishes treated to the preparation of nucleotides shows higher adaptive properties in comparison with biostin and control.

The analysis of structure of the medical product encad carried out with high-performance liquid chromatography revealed a significant amount of uridine monophosphate, which is the signal molecule, interacting with purinoceptors that ensures normal functioning of muscles.

One more perspective direction for possible application of encad in neurology is its use as an antihypoxic remedy that also was revealed in the studies on models of an ischemic and hemorrhagic stroke [3].

References

- [1]. Grinio L.P., Fuks B.B., Shabanova M.E. et al. Medical agent for curing degenerative diseases of the neuromuscular system. Patent SU1703113, 1992.
- [2]. Baurina M.M., Krasnoshtanova A.A., Krylov I.A., Shabanova M.E. Method of preparing pancreatic ribonucleic acid hydrolyzate. Patent RU2274658, 2006.
- [3]. Ryasina T.V., Korshunova T.S., Shabanova M.E. et al. Antihypox preparation for treating ischemia abnormality and cerebral blood circulation. Patent RU2016579, 1994.

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ РАСТЕНИЙ СИБИРИ И РАЗРАБОТКА НООТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА ИХ ОСНОВЕ

И.В. Шилова, Н.И. Суслов, В.В. Жданов

*НИИ фармакологии СО РАМН,
634028, пр. Ленина, 3, Томск, Россия,
e-mail: mmu@pharm.tsu.ru*

В эксперименте показано, что экстракты надземной части княжика сибирского, лабазника вязолистного и л. обыкновенного, альфредии поникшей и а. снежной, побегов черники обыкновенной, зеленых листьев бадана толстолистного проявляют ноотропные свойства. Экстракт княжика сибирского на 25 % этаноле, лабазника вязолистного на 70 % этаноле и альфредии поникшей на 95 % этаноле обладают наиболее выраженной активностью, сопоставимой, а на некоторых моделях, превосходящей эффективность пирацетама и препарата «Гинсана». Определение зависимости их специфической активности от ряда факторов при экстракции позволило разработать оригинальные ноотропные препараты.

Фенолоспирты (3,4-дигидроксифенилэтанол-2 и его глюкозид), фенолкарбоновая кислота (хлорогеновая), сумма гликозидов дигидроксидановой кислоты, тритерпеновый гликозид (3-О-β-D-глюкопиранозид олеаноловой кислоты) впервые выделены из фармакологически активной фракции княжика сибирского, а также установлен её аминокислотный и микроэлементный состав. Из экстракта лабазника вязолистного впервые получены: изокверцитрин, 4'-О-β-D-галактопиранозид кверцетина, коричная, феруловая, анисовая кислоты и этилгаллат. Структура 4'-О-β-D-галактопиранозид кверцетина не описана ранее в литературе. Впервые из экстракта альфредии поникшей выделены: лигнан (арктиин), флавоноиды (кверцетин, изокверцитрин, рутин), ароматические кислоты (коричная, ванилиновая, хлорогеновая) и тритерпеновые спирты (α- и β-амирины, моретенол, лупеол).

Экспериментально установлена наибольшая антиоксидантная активность выделенных производных фенолэтанола-2, гликозидов кверцетина, арктиина и суммы тритерпеновых спиртов. Наиболее выраженный ноотропный эффект характерен для тритерпеновых соединений, арктиина и изокверцитрина.

Унифицированные и валидированные методики разработаны для качественного и количественного анализа фенолоспиртов в побегах, экстрактах и таблетках княжика сибирского, флавоноидов – в траве лабазника вязолистного, альфредии поникшей и их экстрактах, таблетках; составлены проекты фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье и лекарственные формы.

На основании исследования предложены рациональные научно-методические подходы к поиску источников и созданию эффективных ноотропных средств растительного происхождения, включающие схему выбора рациональных экстрагентов, способы выявления перспективных видов, оценки их ноотропных свойств и стандартизации по действующим веществам.

СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ ЗАМЕЩЕННЫХ ДИГИДРОИЗОБЕНЗОФУРАНОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИДЕПРЕССАНТОВ РЯДА ЦИТАЛОПРАМА

И.Н. Шишкина¹, В.М. Демьянович¹, К.А. Потехин², Н.С. Зефилов¹

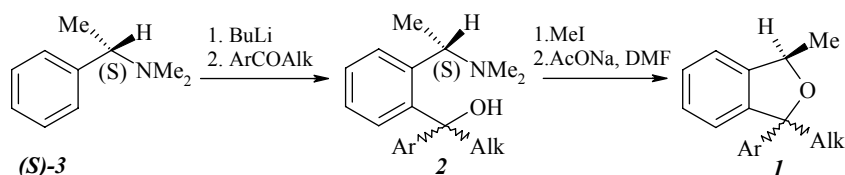
¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские Горы;

e-mail demyan@org.chem.msu.ru

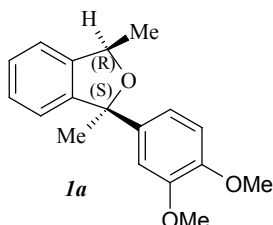
²Владимирский государственный университет

Фрагмент дигидроизобензофурана (фталана) входит в состав молекул некоторых природных и синтетических лекарственных соединений. Большое внимание привлекают антидепрессанты ряда циталопрама, который в настоящее время используется в виде чистого (S)-энантиомера (*Escitalopram*) [1]. Активность последнего почти на 2 порядка выше активности (R)-энантиомера. Было показано, что характер биологической активности этих фталановых структур зависит от типа замещения заместителей [2].

Нами синтезирован ряд хиральных 1-алкил-1-арил-3-метил-замещенных фталанов (**1**) циклизацией иодметилатов аминспиртов (АС, **2**), полученных функционализацией (S)-N,N-диметил-1-фенилэтанамина (**3**). Циклизация протекает с обращением конфигурации хирального центра исходного **3** [3].



Диастереомеры **2** (R=Me, Ar = 3,4-(MeO)₂-C₆H₃, соотношение 3:1) были разделены хроматографически и для мажорного диастереомера **2a** методом PCA была установлена (S)-конфигурация образовавшегося карбинольного центра. Циклизацией иодметилата **2a** получен фталан **1a** с (1S,3R)-конфигурацией хиральных центров, что было подтверждено данными PCA.



Литература

[1] H.Koldso, K.Severinsen et al. *J.Am.Chem.Soc.* 2010. V.132.P.1311-1322.

[2]. Н.Lundbeck патент C07D 307/87 №89305532.7.

[3]. Шишкина И.Н., Демьянович В.М., Бородков А.С., Потехин К.А., Зефилов Н.С., ДАН 2005, V.405. P.213-217.

ПОИСК ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА: ПРОТЕИНКИНАЗА PIM-1 КАК ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ МИШЕНЬ

А.А. Штиль¹, С.А. Лакатош², Л.Л. Тютюнник³, Ю.Н. Жукова³, И.Д. Трещалин²,
Э.Р. Переверзева², Т.Б. Переверзева², А.А. Фирсов², М.Н. Преображенская², В.Н. Даниленко³

¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва, Россия

²ФГБУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе» РАМН, Москва, Россия

³ФГБУН «ИОГен РАН», Москва, Россия

e-mail: shtilaa@yahoo.com

Химический класс производных индола перспективен для мишень-направленного поиска противоопухолевых соединений, в частности, модуляторов активности серин-треониновых протеинкиназ. Среди последних выявлены протеинкиназы, функции которых важны для пролиферации и выживания опухолевых клеток; следует ожидать, что ингибирование таких ферментов повысит эффективность лечения. Нами разработаны методы синтеза новых производных индола. Скрининг новых соединений на автоматизированной установке с использованием панели протеинкиназ человека позволил идентифицировать 6-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-индоло[1',7':1,2,3]пирроло[3',4':6,7]азепино[4,5-*b*]индол-1,3(2*H*,10*H*)-дион (**1**) как ингибитор антиапоптотической протеинкиназы Pim-1 ($IC_{50} = 49$ нМ). Соединение **1** снижало активность других протеинкиназ в значительно более высоких концентрациях. Детальное доклиническое исследование показало, что в субмикромольных и низких микромольных концентрациях соединение **1** вызывает гибель клеток линий рака кишки, молочной железы, меланомы и лейкоза. Показан синергизм цитотоксического действия **1** в комбинации с противоопухолевым препаратом доксорубицином. Создана инъекционная лекарственная форма **1** и установлена зависимость накопления препарата в плазме крови от дозы и времени после введения. Острая токсичность лекарственной формы **1** оказалась невысокой. Важно, что в переносимых дозировках лекарственная форма **1** (10-30 мг/кг ежедневно, 5 дней) позволяет добиться выраженного торможения роста перевивных опухолей (рак молочной железы АК-755, меланома В16) и увеличения продолжительности жизни мышей-опухоленосителей. Таким образом, создано и испытано новое производное индола, ингибирующее важную мишень противоопухолевой терапии - антиапоптотическую протеинкиназу Pim-1. Хорошая переносимость и выраженный терапевтический эффект на отдельных моделях трансплантированных опухолей позволяют расценивать **1** (и, вероятно, близкие по структуре соединения на основе индола) как кандидаты в лекарства (самостоятельные или в комбинации с известными химиопрепаратами).

МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫЙ КАТАЛИЗ В НАПРАВЛЕННОМ СИНТЕЗЕ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ И СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ МЕТИЛЕНЛАКТОНОВ

Э.Э. Шульц, В.Т. Бауман, В.Е. Романов, С.С. Патрушев

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

СО РАН, Новосибирск, Россия,

e-mail: schults@nioch.nsc.ru

В докладе обобщены результаты исследований модификации структуры растительных метаболитов посредством реакций металлокомплексного катализа.

Взаимодействие сесквитерпеновых метиленлактонов – изоалантолактона **1**, алантолактона **2** и турнефорина **3** (метаболиты *Inula helenium* и *Artemisia tournefortiana*) с арилиодидами и арилбромидами, катализируемое системой $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-P}(o\text{-Tol})_3\text{-Et}_3\text{N}$, в растворе ДМФА проходит с образованием в основном соответствующих 13-арилзамещенных экзо- и эндоциклических лактонов с суммарным выходом, до 94%. Соотношение изомеров зависит от природы лактона, структуры арилгалогенида, основания и добавок. Реакцией изоалантолактона **1** с 5-бром- и 5-иодурацилами синтезированы соответствующие 13-(*E*)-(2,4-диоксотетрагидро-пиримидин-5-ил)эвдесма-4(15),11(13)-диен-8 β ,12-олиды.

Дитерпеновые и морфинановые алкалоиды исследованы в реакциях бромирования и иодирования для последующего введения полученных галогенидов в реакции кросс-сочетания с терминальными алкенами и алкинами. В реакции 5'-иодлаппаконитина **4** со стирилом, 5-винил-2-метилпиридином, N-винил-1,2,4-триазолом наряду с упомянутой каталитической системой хорошо зарекомендовала себя система $\text{Pd}(\text{dba})_2\text{-P}(o\text{-Tol})_3\text{-Et}_3\text{N}$. 5'-Арил(гетарил)замещенные производные лаппаконитина получены с выходом 51-86%. Реакцией 5'-иодлаппаконитина **4** с изоалантолактоном **1**, синтезировано гибридное производное терпеноалкалоидного типа **5**. Взаимодействие 5'-иодлаппаконитина **4** с триметилсилилацетиленом, катализированное системой $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{-PPh}_3\text{-CuI-Et}_3\text{N}$, и последующее десилилирование позволили успешно синтезировать 5'-этиниллаппаконитин **6**. Реакцией Соногаширы с участием соединений **4** и **6** или окислительной димеризацией терминального алкина **6** в условиях реакции Глазера синтезированы соответствующие димерные алкалоиды.

Взаимодействие N'-замещенных 1-иод-[7,8,3',4']-(2,5-диоксопирро-лидино)-6,14-эндоэтенотетрагидротebaинов или 1-иоддигидротebaин-гидрохинонов с триметилсилилацетиленом на каталитической системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{-PPh}_3\text{-CuI}$ и последующее десилилирование приводит к 1-этинилпроизводным алкалоидов **7**, **8**. По реакции Манниха 1-алкинил-дигидротebaингидрохинона **8** с пиперазинами или анабазином и формальдегидом, катализируемой соединениями Cu(I), синтезировали 1-[3-(4-R-пиперазин-1-ил)пропинил] или 1-{3-[2-(пиридин-3-ил)-пиперидин-1-ил]пропинил}-6,18-эндоэтенодигидротebaингидрохиноны.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 11-03-00242)

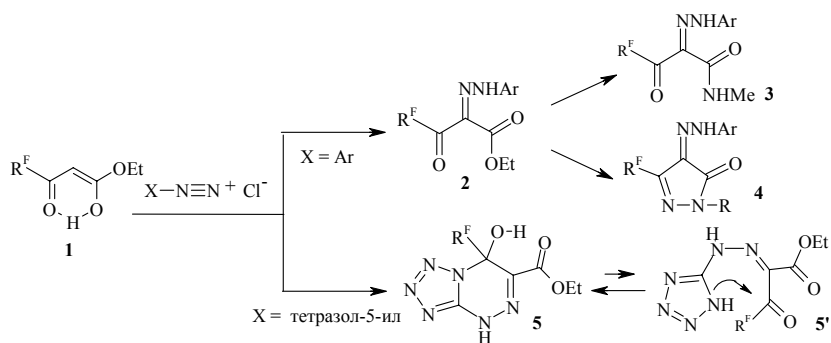
ИНГИБИТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(ГЕТ)АРИЛГИДРАЗОНО-3-ОКСО-3-ФТОРАЛКИЛ-ПРОПИОНАТОВ В ОТНОШЕНИИ ХОЛИН- И КАРБОКСИЛЭСТЕРАЗ

Е.В. Щегольников,^a Я.В. Бургарт,^a В.И. Салоутин,^a Н.В. Ковалева,^b
Н.П. Болтнева,^b Г.Ф. Махаева^b

^aИнститут органического синтеза УрО РАН, 620990,
ул. С.Ковалевской, 22, Екатеринбург, Россия,
e-mail: burgart@ios.uran.ru

^bИнститут физиологически активных веществ РАН,
142432, Северный проезд, 1, Черноголовка, Россия,
e-mail: gmakh@ipac.ac.ru

Получена серия 2-(гет)арилгидразон-3-оксо-3-полифторалкилпропионатов **2** и их открыто-цепных **3** и гетероциклических **4**, **5** производных [1, 2].



Изучена ингибиторная активность соединений **2-5** в отношении ацетилхолинэстеразы эритроцитов человека (КФ 3.1.1.7, АХЭ), бутирилхолинэстеразы сыворотки лошади (КФ 3.1.1.8, БХЭ) и карбоксилэстеразы печени свиньи (КФ 3.1.1.1, КЭ). Обнаружено высокое ингибирующее действие эфира **2** ($R^F = CF_3$, $Ar = C_6H_4-OMe-4$) по отношению к КЭ ($IC_{50}=0.014$ мкМ) при невысокой активности в отношении АХЭ ($IC_{50}=15$ мкМ) и БХЭ ($IC_{50} > 50$ мкМ). Замена этоксикарбонильного заместителя на метиламидный остаток в амиде **3** ($R^F = CF_2H$, $Ar = C_6H_4-Me-4$) или дикарбонильного фрагмента на гетероциклический в пиразоле **4** ($R^F = CF_3$, $Ar = C_6H_4-Me-4$, $R=Me$) приводит к значительному снижению ингибирования КЭ ($IC_{50} > 50$ мкМ) и полному отсутствию ингибирования АХЭ и БХЭ. Однако тетразолотетразин **5** ($R^F = CF_3$), способный в растворах претерпевать открыто-цепную таутомерию до эфира **5'**, проявил высокую активность по отношению к КЭ ($IC_{50}=0.76$ мкМ) и БХЭ ($IC_{50}=4.10$ мкМ) при низкой антиАХЭ активности. Полученные результаты показывают перспективность поиска селективных ингибиторов сериновых гидролаз в данном ряду соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 13-03-00617, гранта Президента РФ МК-837.2012.3, программы УрО РАН № 12-П-3-1030.

Литература

- [1]. Щегольников Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Худина О.Г., Чупахин О.Н. Успехи химии, 2010, 79, 33.
[2]. Shchegolkov E.V., Ivanova A.E., Burgart Ya.V., Saloutin V.I. J. Heterocycl. Chem., 2013, 50, E80.

ШКОЛА-КОНФЕРЕНЦИЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ

РОССИЙСКОГО ФОНДА ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

Москва, 2013

ВЕКТОРНЫЕ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ ДЛЯ МРТ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Т.О. Абакумова,¹ Д.А. Бычков,³ В.Е. Мухин,² М.А. Абакумов,² Г.М. Юсубалиева,¹
А.В. Кабанов,^{3,4} Н.В. Нуколова,^{1,2} В.П. Чехонин^{1,2}

¹ ФГБУ ГНЦ ССП им. В.П. Сербского Минздрава РФ,
Кропоткинский пер., 23, Москва Россия

² ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ,
ул. Островитянова, 1, Москва, Россия

³ МГУ им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы, 1, Москва, Россия

⁴ Центр нанотехнологий в области доставки лекарств, Чапел Хилл, Северная каролина

Мультиформная глиобластома человека — это наиболее частая и агрессивная форма опухоли мозга. С момента постановки диагноза медиана выживаемости пациентов при данном заболевании не превышает 1 года. В аспекте диагностики границ низкодифференцированных глиом, большой интерес вызывает использование в качестве белка-мишени коннексина 43 (Cx43) — интегрального мембранного белка. Гиперэкспрессия этого маркера по периферии опухоли делает его перспективным в исследованиях с целью диагностики резистентных к химио- и радиотерапии глиом головного мозга. Таким образом, целью эксперимента является получение векторного T1 контрастного агента на основе моноклональных антител к Cx43, конъюгированных с хелатным комплексом гадолиния (III) для визуализации опухолевых клеток глиомы C6 методом магнитно-резонансной томографии. Хелатные комплексы гадолиния были синтезированы с использованием полилизина и хелатирующего агента ДТПА в водной среде, загружены ионами гадолиния, конъюгированы с антителами и тщательно очищены от несвязавшихся агентов методом гель-фильтрационной хроматографии на Sepharose CL-6B. T1-релаксивность полученных частиц была измерена на 7 Т МР-томографе ClinScan фирмы Bruker. Цитотоксичность была исследована на культурах клеток глиомы C6 и эмбриональной ткани почки человека НЕК293, используя МТТ тест. Иммунохимическая активность T1 контрастных агентов была охарактеризована с использованием проточной цитофлуориметрии и иммуноферментного анализа.

По данным рентгенофлюоресцентного анализа загрузка препарата гадолинием проходит с 30% эффективностью и максимальная загрузка составляет 300 мкг гадолиния на 1 мг полилизина. Максимальная нетоксичная концентрация полученного контрастного агента по данным МТТ-теста составила 0,5 мг/мл. T1 релаксивность данных агентов была относительно высокой: $5,76 \text{ мМ}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$. Следует отметить, что T1 релаксивность коммерчески доступного контрастного агента Магневист около $4,4 \text{ мМ}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$. Контрастный агент, конъюгированный с антителами к Cx43, имел высокую специфичность к клеткам глиомы C6 по сравнению с контрастным агентом, конъюгированным с неспецифическими иммуноглобулинами мыши. Это указывает на сохранение иммунохимической активности конъюгированных антител. С помощью проточной цитофлуориметрии было показано, что специфический контрастный агент захватывается клетками глиомы C6 гораздо эффективнее, чем контрастный агент, конъюгированный с неспецифическими иммуноглобулинами (89% против 41%).

Таким образом, был синтезирован стабильный T1-контрастный агент на основе моноклональных антител, который обладает высокими значениями релаксивности и специфичностью к опухолевым клеткам глиомы C6 *in vitro*.

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Российской Федерации 11G34.31.0004 от 30.11.2010 г. и гранта РФФИ №13-04-01383

DEVELOPMENT OF DOUBLE-LAYER NANOPARTICLES OF SUPEROXIDE DISMUTASE FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS

A.D. Aleksashkin^{1,3}, N.L. Klyachko¹, D.S. Manickam⁴, N.V. Nukolova^{1,2}, A.V. Kabanov^{1,4}

¹*Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry, Moscow, Russia*

²*The Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia*

³*Lomonosov Moscow State University, Faculty of Materials Science, Moscow, Russia*

⁴*Center for Nanotechnology in Drug Delivery, Chapel Hill, NC, USA*

The use of antioxidant enzymes as therapeutics agents is a popular approach for biomedical applications. There are several enzymes (superoxide dismutase (SOD) and catalase) that catalyze reactions to neutralize free radicals and reactive oxygen species (ROS), which can damage neurons. SOD catalyzes the breakdown of the superoxide anion into oxygen and hydrogen peroxide; then catalase transforms hydrogen peroxide to oxygen and water. Introduction of optimal amount of antioxidant enzymes into the site of inflammation may provide the neutralization of toxic effect of ROS. However, using of native SOD and catalase is extremely ineffective approach because of their instability under physiological conditions. Therefore, it is important to develop the delivery system which includes SOD (or other enzymes). To transfer this technology to manufacturing, this system should be scalable with good reproducibility, easy to synthesize, have low polydispersity of nanoparticles and high preservation rate of enzyme specific activity. The goal of this work was to develop the synthesis of suitable SOD1 nanoparticles.

Our approach was based on formation of ionomer complexes between SOD1 and oppositely charged polymers. Briefly, SOD was mixed with polyarginine (MW 9600) for 30 min, and then poly (ethylene glycol) – block – poly(L-glutamic acid) (MW 12500) was added. In some cases the complexes were cross-linked using EDC or glutaraldehyde. Further nanoparticles were purified (gel-filtration chromatography, ultracentrifugation) and analyzed by: BCA assay (to evaluate the reaction yield), pyrogallol assay (specific enzymatic activity), chromatography (composition of reaction mixture), dynamic light scattering (size and charge of obtained nanoparticles).

SOD nanoparticles with diameter 40 ± 2 nm and low PDI (less than 0.05) were obtained (diameter of native SOD is 7 nm). This method preserved 100 % specific activity of SOD. In case of cross-linked approach, the SOD nanoparticles were 50-100 nm, $PDI \leq 0.2$ (depended on conditions), and 5-20% preserved specific activity.

Finally, scalable synthesis of active SOD nanoparticles was developed.

This work was supported by Grant of Russian Federation government 11G34.31.0004 from 11.30.2010.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ЭФИРНОГО МАСЛА ЧАБЕРА У МЫШЕЙ AKR СО СПОНТАННЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Е.С. Алинкина, Л.Д. Фаткуллина, Т.А. Мишарина, А.К. Воробьёва,
А.Н. Голощапов, Е.Б. Бурлакова

ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН;
119334, Москва, ул. Косыгина, 4; Москва, Россия;
e-mail: bcp-lfat@mail.ru

Не вызывает сомнения важная роль окислительного стресса в патогенезе различных заболеваний, включая злокачественные новообразования. Существенно снизить последствия окислительного стресса позволяет регулярный прием антиоксидантов. Перспективным классом природных биологически активных соединений являются эфирные масла (ЭМ) пряно-ароматических растений. Основным компонентом ЭМ чабера является тимол, обладающий антиоксидантным действием. Целью работы явилось изучение влияния регулярного длительного приема ЭМ чабера на развитие спонтанного лейкоза у мышей высокоракетной линии AKR. Обнаружено, что ежедневное употребление лейкозными мышами ЭМ чабера с питьевой водой (0,3 мкг/мл) на 20% увеличивало продолжительность их жизни и на 35% снижало частоту возникновения лейкоза по сравнению с контролем (рис. 1). В контрольной группе лейкозные мыши линии AKR принимали чистую питьевую воду.

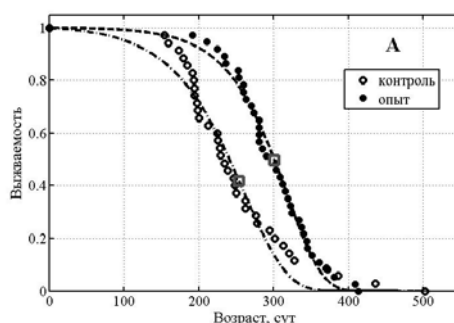


Рис. 1. Кривые выживаемости мышей высокоракетной линии AKR при употреблении ЭМ чабера с питьевой водой.

Биохимические исследования органов и тканей животных показали, что на выраженной стадии лейкоза (10 месяцев) у мышей, получавших ЭМ чабера, снижалась интенсивность процессов перекисного окисления липидов в эритроцитах, стабилизировалось структурное состояние мембран эритроцитов, а также увеличивался синтез полиненасыщенных жирных кислот в клетках печени и мозга опытных мышей по сравнению с этими показателями в контрольной группе мышей того же возраста. Следовательно, ЭМ чабера проявляло себя как природный биоантиоксидант. Полученные нами результаты дают возможность рассматривать ЭМ чабера в качестве перспективного средства для профилактики онкологических заболеваний.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСА ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ И ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫХ СИСТЕМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ И МОЧИ И УСТАНОВЛЕНИЯ СВЯЗИ МЕЖДУ НИМИ

М.О. Антонова*, Г.М. Кузьмичева*, В.И. Руденко**, А.С. Щичко***, В.В. Рязанов***

**Московский государственный университет тонких химических технологий
им. М.В.Ломоносова,
119571, пр-т Вернадского 86, Москва, Россия, 8(499)2464685,
e-mail: mary-andre@inbox.ru*

***Научно-исследовательский институт уронефрологии
и репродуктивного развития человека Первого МГМУ им. И. М. Сеченова*

****Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова*

Наблюдаемая в настоящее время тенденция к междисциплинарности в решении проблем в каждой области знания не обошла и медицину, в частности, урологию. Выбор метода лечения мочекаменной болезни и метафилактических мероприятий напрямую зависят от состава и строения мочевых камней, состава мочи, в которой произошло их образования и рост, что требует знаний не только медиков, но и специалистов в области химии и математики. Это и послужило мотивацией данной работы.

В процессе исследования более 500 мочевых камней пациентов урологической клиники Первого МГМУ им. И.М. Сеченова нами выбран рентгеноспектральный микроанализ для изучения их элементного состава, применены дифракционные методы с использованием рентгеновского и синхротронного излучения и ИК-спектроскопия для определения качественного и количественного состава камней всех композиций с полным разделением апатитов на отдельные фазы, усовершенствован спектрофотометрический метод Лоури и впервые применена газовая хроматография с пламенно-ионизационным детектором соответственно для количественного определения белка и небелковой составляющей. Впервые на основе данных сканирующей электронной микроскопии не только описано строение камней от центра до периферии, но и оценен их фазовый состав. Наряду с клиническим исследованием мочи (общий анализ и суточная экскреция), впервые в России применен метод безреагентной хроматографии для определения содержания ионов-ингибиторов и катализаторов камнеобразования. В результате проведенной работы:

- О установлена связь между твердостью камней *in vitro*, зависящей от вида микроструктуры, наличия текстуры, количества кристаллизационной воды в отдельных камнях, и плотностью, определенной мультиспиральной компьютерной томографией *in vivo*, позволяющая выбрать оптимальный метод лечения;
- О найдены корреляции между составом камней и содержанием ионов-ингибиторов (цитрат-ион) и катализаторов (оксалат-фосфат, урат-ионы) камнеобразования в составе мочи, что дает возможность оценить состав камня *in vivo* и контролировать эффективность метафилактики;
- О уточнена и дополнена теория образования мочевых камней и предложен процесс их роста по двум моделям;
- О применены математические методы распознавания образов для оценки риска и типа камнеобразования, состава камня *in vivo* и разработаны исполняемые приложения с графическим интерфейсом для наблюдения динамики изменения показателей мочи (программа «Lithos-Test 1») и совместно мочи и крови (программа «Lithos-Test 2») для оценки риска рецидивного камнеобразования.

БАКТЕРИЦИДНЫЕ СВОЙСТВА РАСТВОРОВ И ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА, СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА

К.В. Апрятина, Л.А. Смирнова, А.Е. Мочалова, О.Н. Смирнова

Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского,
603950 пр. Гагарина, 23, корп. 5, Нижний Новгород, Россия,
e-mail: smirnova_la@mail.ru

Соединения Ag успешно применяются при лечении более 70% ожогов и ссадин. В последние годы интенсивно исследуются бактерицидные, каталитические, противогрибковые и антисептические свойства наночастиц серебра (НЧ Ag) в связи с их стабильностью и индифферентностью к клеткам организма. При получении НЧ в растворах используют различные стабилизаторы, среди которых большое внимание уделяется полимерам. Перспективным полимером для получения НЧ Ag в растворах является природный полисахарид хитозан (ХТЗ), молекулы которого выполняют функцию восстановителя и стабилизатора.

Целью данной работы явилось исследование бактерицидных свойств растворов и пленок на основе ХТЗ, содержащих НЧ Ag.

НЧ серебра получали *in situ* путем УФ-облучения растворов ХТЗ, содержащих в качестве допанта нитрат серебра, в отсутствие дополнительно вводимых стабилизаторов. Зарождение и формирование НЧ Ag контролировали методом УФ-спектроскопии. Проводились бактериологические испытания на степень бактерицидной активности композиций. Показано, что растворы и пленки на основе композиции ХТЗ - НЧ Ag проявляют высокую бактерицидную активность по отношению к таким опасным и распространенным бактериям, как кишечная палочка, синегнойная палочка и стафилококк золотистый (см. таблицу).

Таблица. Бактерицидное действие ионов и НЧ Ag на болезнетворные бактерии.

Содержание Ag в растворах хитозана		Зона ингибирования роста бактерий, R (мм)		
		Кишечная палочка	Стафилококк золотистый	Синегнойная палочка
НЧ	0,01 масс.%	5	3	3
	0,1 масс.%	6	4	4
ионы	0,01 масс.%	2	2	1
	0,1 масс.%	3	2	3

Бактерицидное действие НЧ Ag превысило действие ионов при тех же концентрациях.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ПОВЕРХНОСТНЫХ КЛЕТОЧНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЯДЕРНОГО ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ NF-κB

Д.С. Баев, Т.Г. Толстикова, К.С. Алтухов

ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090, пр. Лаврентьева, д. 9, г. Новосибирск, Россия,
e-mail: mitja2001@gmail.com

Производные урсоловой кислоты (рис. 1) обладают широким спектром биологической активности и представляют большой интерес в качестве платформы для создания высокоэффективных противоопухолевых препаратов с антиметастатическими и онкопрофилактическими свойствами [1].

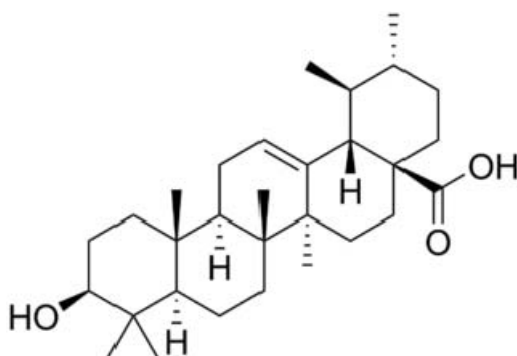


Рис. 1. Урсоловая кислота

Произведен молекулярный докинг [2] 30 новых производных урсоловой кислоты, синтезированных в НИОХ СО РАН, с поверхностными клеточными рецепторами TLR, TNFR, IL-1R, регулирующими клеточный ответ, связанный с ядерным фактором транскрипции NF-κB. Было выявлено два соединения, показавших достоверное связывание со всеми рассмотренными рецепторами. Это производное урсоловой кислоты с остатком оксибутановой кислоты по 3 положению и оксильным радикалом по 28 положению (соединение 12) и производное урсоловой кислоты с дигидроксиэтилкарбомаильной группой по 28 положению и остатком уксусной кислоты в 3 положении пентациклической структуры (соединение 19). Эти наиболее потенциально активные соединения будут исследованы в экспериментах *in vivo*.

Литература

- [1] Ikeda Y, Murakami A, Ohigashi H. Ursolic acid: an anti- and pro-inflammatory triterpenoid. *Mol. Nutr. Food Res*, 2008, 52 (1), P. 26 – 42.
- [2] Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 2010, 31, P. 455 – 461.

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ(IV) НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В КЛЕТКАХ ЛИНИИ HELA

А.А. Балакина, В.А. Мумятова, С.С. Русова, В.Д. Сень, А.А. Терентьев

*Институт проблем химической физики РАН,
142432, Проспект Академика Семенова д. 1, г. Черноголовка, Россия,
e-mail: stasya.balakina@gmail.com*

Активные формы кислорода (АФК) играют важную роль в различных сигнальных путях апоптоза клеток млекопитающих, а также участвуют в пролиферации опухолевых клеток через активацию сигнальных путей митоза. Особое значение для создания мишень-ориентированных противоопухолевых препаратов, основанных на изменении редокс-статуса клеток опухоли имеет изучение роли АФК, анти- и прооксидантов в механизмах клеточной гибели [1].

Для исследования реакции антиоксидантной системы опухолевые клетки линии HeLa (аденокарцинома шейки матки человека) культивировали в присутствии комплекса платины(IV) сатраплатина, а также аминонитроксильных комплексов платины(IV) – ВС-118 и ВС-131 в течение 12 ч. Активность супероксиддисмутазы и каталазы определяли с помощью общепринятых биохимических методов, основанных на применении спектрофотометрической регистрации продуктов реакции.

Комплексы ВС-118 и ВС-131 являются структурными аналогами сатраплатина, но содержат нитроксильный радикал amino-ТЕМРО. Присутствие в составе комплексов нитроксильного радикала, который может обладать как про- так и антиоксидантной активностью предполагало различия в их действии на активность ферментов антиоксидантной системы. Однако было показано, что комплексы JM216 и ВС-118 оказали сходное влияние на активность каталазы. В обоих случаях наблюдали снижение активности после 2 ч культивации, а затем увеличение данного показателя до уровня контроля. Комплекс ВС-131 вызвал небольшое увеличение активности фермента после 4 ч воздействия. Изучение активности супероксиддисмутазы показало, что соединения JM216 и ВС-131 не оказывали существенного влияния на активность фермента, в то время как комплекс ВС-118 увеличивал этот показатель после 2 ч действия. Полученные данные были подтверждены результатами иммуноблоттинга, которые не выявили существенных изменений в количестве каталазы и супероксиддисмутазы в присутствии исследуемых соединений.

Литература

[1]. Neuzila J., Wanga X.-F., Donga L.-F., Lowc P., Ralphc S. J. *FEBS Letters*, 2006, V. 580(22), p. 5125–5129.

СИНТЕЗ 5-ГИДРОКСИ-1-ЗАМЕЩЕННЫХ-4,5-ДИФЕНИЛ-1Н-ИМИДАЗОЛ-2(5Н)-ОНОВ – ИНГИБИТОРОВ ГЕКСОКИНАЗЫ 2

В.В. Баранов, М.М. Антонова, А.Н. Кравченко

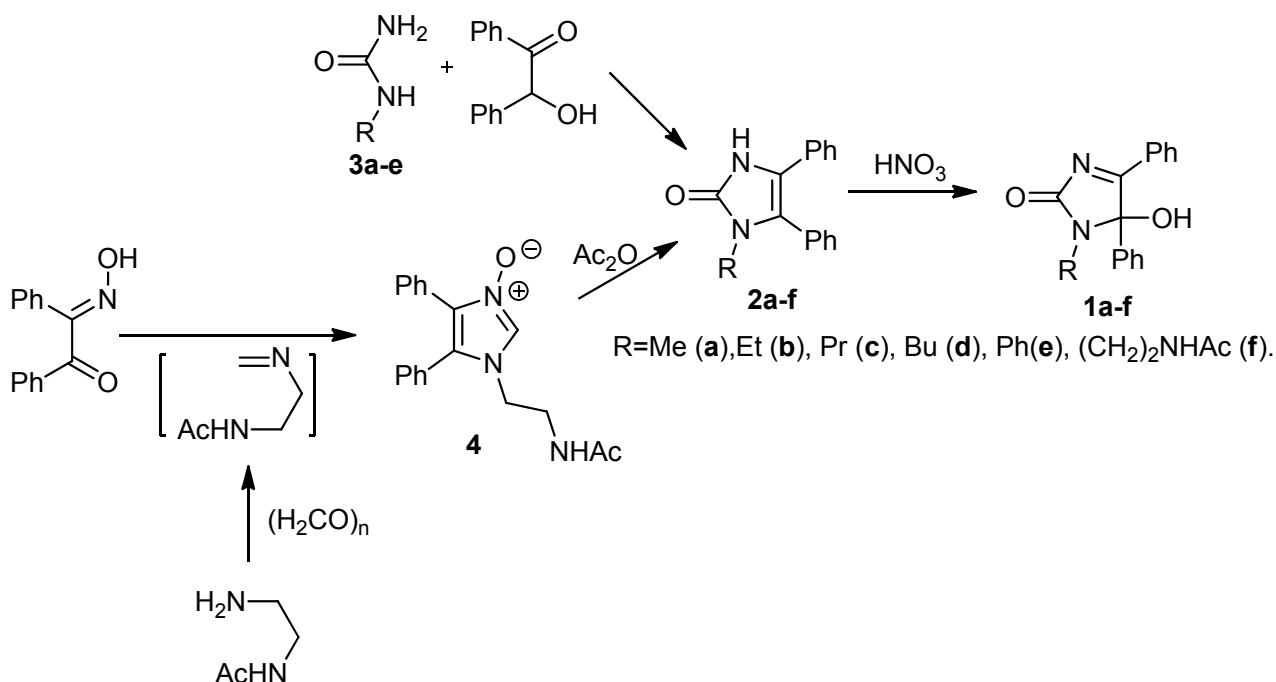
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119991, Ленинский просп., 47, Москва, Россия

Впервые выявлена ингибирующая активность для не описанных ранее производных имидазолонов **1a-f** (табл.).

№ ве-ва	1a	1b	1e
(с=20μM) %Inhib. of hexokinase 2	41,7%	49,6%	22,3

Синтез имидазолонов **1a-f** осуществлен по разработанным нами методикам из имидазолинов **2a-f**, для получения которых использовали 2 подхода. Соединения **2a-e** синтезировали конденсацией бензоина с мочевины **3a-e**. Имидазолин **2f** получили на основе перегруппировки N-оксида **4** под действием Ac_2O . Синтез N-оксида осуществили one pot из ацетилэтилендиамина, параформа и α -монокетоксима бензила.

Строение целевых соединений **1a-f** было подтверждено методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, элементным анализом и PCA (для **1b**).



SEARCH OF POTENTIAL INHIBITORS OF *C. freundii* METHIONINE γ -LYASE BY NMR SCREENING

E.A. Batuev ^{†‡}, A.Y. Lizunov [§], E.A. Morozova [¶], N.V. Anufrieva [¶],
T.V. Demidkina [¶], V.I. Polshakov [‡]

[†] D. I. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia,
125047 Moscow, Russia;

[‡] Faculty of Fundamental Medicine, M.V. Lomonosov Moscow State University,
Moscow 119991, Russia

[§] Moscow Institute of Physics and Technology,
Dolgoprudny, Moscow Region 141700, Russia

[¶] Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences,
Moscow 119991, Russia

Methionine γ -lyase (MGL) is a pyridoxal 5'-phosphate dependent enzyme that catalyzes α,γ -elimination and γ -replacement reactions using L-methionine and its derivatives as substrates. It also catalyses α,β -elimination and β -replacement reactions of S-substituted L-cysteines. MGL found in some bacteria, in the family *Enterobacteriaceae* (*Citrobacter freundii*), as well as in other pathogenic organisms, such as *Aeromonas* sp., *Clostridium sporogenes*, *Porphyromonas gingivalis*. Absence of the enzyme in mammalian cells allows MGL to be considered as a potential drug target.

Compounds for NMR screening tests were initially chosen by in silico docking. 32000 structures having carboxyl group were selected from a list of commercially available compounds. Virtual screening was performed using the program Alcomb with the modified TM scoring function. Crystal structure of *C. freundii* MGL (PDB code 3JWB) was used for the docking. 21 of 32000 compounds were selected for subsequent experimental tests. Selection was based on both score values and additional criteria, such as lipophilicity, limitation of the molar weight etc.

NMR screening methods include Saturation Transfer Difference (STD) and WaterLOGSY (Water-ligand observed via gradient spectroscopy) spectra, as well as monitoring of the transverse relaxation rates of the ligand signals. STD and WaterLOGSY techniques allow distinguishing ligands in the mixture which are capable or not capable to bind a protein. NMR screening methods can be used to detect ligands within rather broad range of affinities (dissociation constants from 10^{-3} to 10^{-8} M). Additionally, epitope mapping methods provide important information on orientation of a ligand molecule within the protein binding site. Since these methods are based on the observation of the signals from low-molecular weight compounds, high magnetic field NMR instruments are not required for such studies. STD and WaterLOGSY experiments were carried out on Bruker Avance 600 MHz instrument. The protein concentration range in NMR experiments was 7-14 μ Mol.

STD and WaterLOGSY experiments allowed selecting 4 out of 21 compounds having the highest affinity to MGL. These compounds will be further checked on the inhibitory activity in vitro.

The work was supported by the grant (11-04-00220-a) from the Russian Foundation for Basic Researches.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПОИСК И ОПТИМИЗАЦИЯ НОВЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ФОСФОРИЛПОДАНДОВ

В.Е. Баулин^{1,2}, Н.В. Киреева^{1,3}, С.И. Овчинникова^{1,3}, И.С. Иванова¹,
Е.Н. Пятова^{1,2}, А.Ю. Цивадзе¹

¹*Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН,
119071, Ленинский проспект 31/4, г. Москва, Россия,
e-mail: mager1988@gmail.com*

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

³*Национальный исследовательский университет МФТИ,
141700, Институтский переулок, 9, г. Долгопрудный, Россия*

Совместно с NCI (Национальный институт рака, США), впервые осуществлено тестирование на противоопухолевую активность фосфорилсодержащих моно-, ди- и триподандов, которое проводилось в рамках одной дозы на трех видах опухолевых клеток: MCF7 (рак груди), NCI-H460 (рак легкого), и SF-268 (рак ЦНС) при концентрации исследуемых соединений 10^{-4} М. Основное тестирование выявленных активных соединений проведено на культурах 60 линий опухолевых клеток девяти групп рака, таких как лейкемия, меланома, рак легкого, толстого кишечника, ЦНС, яичников, почек, предстательной и молочной желез при пяти различных концентрациях. На основе полученных данных были разработаны прогностические классификационные (первый этап прогнозирования) и регрессионные модели (на основе данных основного тестирования) для компьютерного поиска и оптимизации новых соединений. В качестве дескрипторов использовались подструктурные молекулярные фрагменты, "молекулярные отпечатки" пакета RCDK и дескрипторы пакета Dragon. Для разработки классификационных моделей применялся ряд методов: машинного обучения (метод опорных векторов, деревья решений, метод Парзенковского окна). Для визуализации и анализа данных применялись нелинейные методы понижения размерности данных. Для разработки регрессионных моделей применялись методы множественной линейной регрессии, Гауссовские процессы, регрессия метода опорных векторов. Для проверки разработанных моделей на прогностическую способность была применена процедура пятикратного перекрестного контроля.

Качество полученных результатов позволяет использовать разработанные модели для компьютерного поиска и оптимизации новых противоопухолевых средств на основе фосфорилсодержащих подандов.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы ОХНМ №7 и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН Фундаментальные науки - медицине.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ХОЛОДНОЙ ВОДНОЙ ЭКСТРАКЦИИ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И ДРУГИХ БАВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

П.В. Баурин, А.А. Коничев, Н.Н. Федоровский, А.И. Марахова

*Московский государственный областной университет
Московский государственный университет технологии и управления
им. К.Г. Разумовского*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Дубильные вещества обладают широким спектром фармакологической активности и эффективны как при лечении, так и для профилактики различных заболеваний. Традиционные методы извлечения биологически активных веществ (БАВ) из лекарственного растительного сырья (ЛРС) предполагают использование повышенных температур при водной экстракции, что может приводить к разрушению термолабильных веществ. Вопросы поиска оптимальных способов выделения дубильных и других БАВ из ЛРС являются актуальными.

Целью настоящего исследования стало систематическое изучение влияния постоянного и переменного электрического напряжения на экстракцию дубильных веществ из травы полыни горькой, цветков бессмертника и ромашки аптечной. Экстракционная установка представляла собой сосуд с магнитной мешалкой, заполненный дистиллированной водой, с погруженными в неё двумя сетчатыми электродами из нержавеющей стали, между которыми был зажат фильтр-пакет с точной навеской сырья. К выводам электродов подключался генератор переменного напряжения 5В или стабилизированный адаптер, дающий на выходе напряжение от 1,5 до 12В.

Экстракцию осуществляли в два этапа. Сначала образец выдерживали в аппарате в течение 30 мин, осуществляя только перемешивание с помощью мешалки без воздействия электрического поля. Затем на электроды накладывали электрическое напряжение в течение 30 мин. Поскольку электропроводность дистиллированной воды практически равна нулю, то и ток практически равен нулю, то есть в соответствии с законом Джоуля-Ленца процесс экстракции не сопровождается разогревом раствора (температура 250 С). Движущей силой экстракции в этом случае является «раскачивание» молекул БАВ, содержащихся в ЛРС, и энергия вращения диполей воды под воздействием электрического поля.

В полученных экстрактах содержание дубильных веществ определяли перманганатометрическим титрованием.

Изучена зависимость эффективности холодной водной экстракции БАВ от постоянного и переменного электрического поля. Обнаружено, что эффективность экстракции дубильных веществ при постоянном напряжении сначала увеличивается, а затем, в диапазоне 9-12В не меняется. Подобная зависимость отмечена для всех видов изучаемого ЛРС. При этом следует отметить, что переменное напряжение практически не влияет на переход дубильных веществ в экстракт.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИБРИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКГИДРОКСАМОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИКЛОФОСФАНА

¹Т.Н. Богатыренко, ¹Н.П. Коновалова,¹
А.М.Сипягин, ¹В.Р. Богатыренко, ²З.В. Куроптева, ²Л.М. Байдер, ¹Т.Е. Сашенкова,¹
Б.С. Федоров, ¹Е.Н. Климанова

¹Институт Проблем химической физики РАН,
142432 Черноголовка, Московская обл., пр. Академика Семенова д. 1, РФ,
e-mail: enklimanova@mail.ru

²Институт Биохимической Физики им.Н.М. Эммануэля РАН,
119991 Москва, ул. Косыгина, д. 4, РФ,
e-mail:zvkh@sky.shph.ras.ru

Было синтезировано модифицированное НСПВС – диклофенак гидроксамовая кислота, солевая форма (ДГК·HNO₃). Соединение сочетает в своей структуре типичный противовоспалительный агент - диклофенак, гидроксаматную группировку, хелатирующую металлоферменты и за счет солевой формы с азотной кислотой, являющееся донором оксида азота.

Задачей исследования являлось изучение влияния на противоопухолевую активность комбинации циклофосфана (ЦФ) с ДГК·HNO₃. Противоопухолевую активность изучали на лимфолейкозе Р-388 мышей линии BDF₁. Критерием эффективности лечения служило увеличение средней продолжительности жизни (СПЖ в %) и число излеченных животных (ИЖ в %). Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно, 6-тикратно в дозе 40 мг/кг. ЦФ вводили в дозе 60 и 120 мг/кг двукратно на 1-е и 6-е сутки после перевивки опухоли. Результаты исследования представлены на рисунке 1.

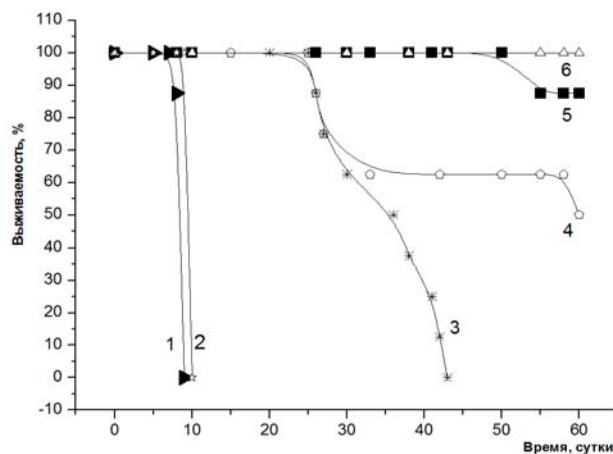


Рис.1. Усиление противоопухолевого действия ЦФ при сочетанном введении с ДГК·HNO₃ на мышах с лейкозией Р-388: 1 - ДГК·HNO₃ (40 мг/кг); 2 - Контроль; 3 - ЦФ(60мг/кг); 4-ЦФ(120мг/кг); 5-ЦФ(60мг/кг)+ ДГК·HNO₃ (40 мг/кг); 6 - ЦФ(120 мг/кг)+ ДГК·HNO₃ (40 мг/кг).

Кроме того, исследовались изменения метаболических парамагнитных центров в тканях печени и крови животных после введения ДГК·HNO₃. Было показано снижение сигнала ЭПР цитохрома Р-450 уже через 15 мин после введения ДГК·HNO₃ и прослеживалось вплоть до 5 часов. Введение ДГК·HNO₃ приводило к пролонгации ингибирования цитохрома Р-450 и к повышению химиотерапевтического действия ЦФ.

Таким образом, показана возможность повышения противоопухолевого действия ЦФ при использовании оригинальных гибридных НСПВС.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЫХОДА МЕЧЕНИЯ И УСТОЙЧИВОСТИ КОМПЛЕКСОВ Bi-BSA-DOTA И Bi-BSA-DTPA

П.П. Болдырев, С.М. Деев, В.А. Головаченко, В.А. Загрядский, А.С. Захаров, В.И. Николаев,
Р.Ф. Нуртдинов, М.А. Прошин, Д.Ю. Чувилин, Ю.А. Яшин

НИЦ «Курчатовский институт», г. Москва, ул. Ак. Курчатова, д. 1
e-mail: nurtdinov@list.ru

α -частицы обладают высокой энергией, но коротким путем пробега, поэтому для успешного уничтожения опухолевых клеток требуется локализовать достаточное количество молекул α -эмиттера в непосредственной близости от опухолевой клетки. Для этого чаще всего используются антитела к различным опухолевым антигенам.

Целью данной работы являлось получение (мечение) конъюгата [1] бифункционального хелатирующего комплексообразователя DOTA-NHS-ester (и (или) комплексообразователя h-SCN-Bn-DTPA), рекомбинантного гуманизированного одноцепочечного антитела 4D5 специфичного антигену HER-2/neu [2] и короткоживущих радиоизотопов висмута - ^{212}Bi и ^{213}Bi [3]. В качестве платформы, на которое размещались названные элементы в экспериментах, использовали белок (такой как BSA или HSA).

Источником радионуклидов висмута ^{212}Bi и ^{213}Bi для синтеза биосоединений служил изотопный генератор. Сырьевым радионуклидом для получения ^{213}Bi ($T_{1/2} = 46$ мин) служил ^{225}Ac ($T_{1/2} = 10$ сут), а ^{212}Bi ($T_{1/2} = 60$ мин) - радионуклид ^{212}Pb ($T_{1/2} = 10,6$ ч) [4]. ^{225}Ac или ^{212}Pb из спиртового азотнокислого раствора (1 М HNO_3 в 80% этаноле) наносили на катионообменную смолу DOWEX 50 $\times$ 8, размещенный в тefлоновой колонке (2) объемом 0,4 мл.

Была проведена серия экспериментов синтеза комплексов Bi^{3+} с BSA-DOTA и BSA-DTPA. Для отделяли белковой фракции от солевой, содержащей часть несвязанных ионов Bi^{3+} с белком, использовался метод гель-фильтрации. Был подобран способ идентификации белка по методу Бредфорда. Показано, что мечение конъюгата BSA-DTPA проведено с выходом более 70%, в то время как мечение BSA-DOTA не было проведено эффективно по причине образования более устойчивых комплексов Bi^{3+} с другими комплексообразователями, присутствующими в растворе. Что было доказано при определении комплексообразующей способности BSA-DOTA. При этом в качестве раствора для доведения pH и комплексообразователя использовали раствор цитрата натрия.

Литература.

- [1]. Mirzadeh S., Brechbiel M.W., Atcher R.W., et al. 1990. Radiometal labeling of immunoproteins: covalent linkage of 2-(4-isothiocyanatobenzyl) diethylenetriaminepentaacetic acid ligand to immunoglobulin. *Bioconjugate Chem.* 1: 59-65.
- [2]. Jurcic J.C., Larson S., Sgouros G, et al. Targeted particle immunotherapy for myeloid leukemia. *Blood.* 2002; 100:1233-1239.
- [3]. Головаченко В.А., Деев С.М., Загрядский В.А. и др. Получение конъюгатов на основе противораковых гуманизированных рекомбинантных мини-антител и хелаторов. Препринт РНИЦ «Курчатовский институт». ИАЭ 6536/13, Москва-2008.
- [4]. Болдырев П.П., Борташ А.И., Загрядский В.А. и др. Генератор $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$ для ядерной медицины. *Атомная энергия, том.111, вып.6, декабрь 2011, стр. 348-352.*

ФЛАВОНОИДЫ ДВУХ ВИДОВ ХВОЩА

В.М. Боначева, Э.Х. Ботиров

ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет, ХМАО-Югры»,
г. Сургут, ул. Ленина, 1, факс (3462) 76-29-00,
e-mail: bwmbeml@mail.ru

Среди многообразия флоры Западной Сибири вызывают интерес растения, содержащие флавоноиды. Эти биологически активные соединения имеют большое значение в медицинской практике при создании новых лекарственных средств [1].

Одним из богатых источников флавоноидов являются растения семейства *Equisetaceae* (хвощевые), род *Equisetum* L.

Мы изучали флавоноиды надземной части хвоща лесного (*Equisetum silvaticum* L.) и хвоща полевого (*Equisetum arvense* L.), собранных на территории Сургутского района ХМАО летом в 2009 году.

Из этилацетатной фракции хвоща полевого выделили соединение 1 (250 мг) и 2 (600 мг), а из бутанольной фракции хвоща лесного - соединения 3 (450 мг), 4 (400 мг). Строение выделенных флавоноидов установлено на основании результатов химических превращений и изучения спектральных данных.

3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавоон (кверцетин) (1) - желтое кристаллическое вещество состава $C_{15}H_{10}O_7$, т.пл. 312-313°C, $\lambda_{\max}$ (этанол) 255, 270, 370 нм.

В спектре ПМР вещества (DMSO-d₆) проявляются сигналы протонов 3,5,7,3',4'-пентаоксифлавона: 6,49 (д, 2,5 Гц, Н-6), 6,58 (д, 2,5 Гц, Н-8), 7,19 (д, 8,5 Гц, Н-5'), 7,99 (дд, 8,5 и 2,5 Гц, Н-6'), 8,46 (д, 2,5 Гц, Н-2'), 13,75 м.д. (уш.с, 5-ОН).

На основании изучения спектральных данных, а также сравнением с подлинным образцом соединение 1 идентифицировали как кверцетин [2].

Кверцетин-3-О-рутинозид (рутин) (2) - желто-зеленое кристаллическое вещество состава $C_{27}H_{30}O_{16}$, т.пл. 193-195°C. УФ-спектр: $\lambda_{\max}$ 256, 270, 369 нм. В ИК-спектре соединения 2 наблюдаются полосы поглощения гидроксильных групп (3407,86 и 3341,61 cm^{-1}), карбонила γ -пирона (1655,05 cm^{-1}), гликозидные С-О связи (1126,28-1060,31 cm^{-1}), а также колебания ароматических ядер. ¹H-ЯМР (DMSO-d₆; δ , м.д.): 12,60 (уш. с., 5-ОН), 7,72 (д, 2,5 Гц, Н-2'), 7,58 (дд, 2,5 и 9,0 Гц, Н-6'), 6,87 (д, 9,0 Гц, Н-5'), 6,42 (д, 2,5 Гц, Н-8), 6,20 (д, 2,5 Гц, Н-6), 5,56 (уш.с., Н-1'' аномер Н-Rha), 5,32 (д, 7,0 Гц, Н-1''' аномер Н-Glc), 3,05-3,72 (м, протоны сахарной части), 1,09 (д, 6,0 Гц, Rha-CH₃).

Кемпферол-3-О- β -D-галактопиранозил-7-О- α -L-рамнопиранозид (3) - светло-желтое вещество состава $C_{27}H_{30}O_{15}$, т.пл. 188-190°C, $\lambda_{\max}$ (этанол): 272, 359 нм. ¹H-ЯМР (δ , DMSO-d₆): 12,60 (уш.с, 5-ОН), 8,06 (д, 8,8 Гц, Н-2',6'), 6,95 (д, 8,9 Гц, Н-3',5'), 6,80 (д, 1,9 Гц, Н-8), 6,43 (д, 1,9 Гц, Н-6), 5,53 (уш.с, Н-1'' аномер Н-Rha), 5,47 (д, 7,3 Гц, Н-1''' аномер Н-Gal), 3,05-3,62 (м, протоны сахарной части), 1,05 м.д. (д, 6,0 Гц, CH₃-Rha).

Кемпферол-3,7-ди-О- β -D-глюкопиранозид (4) - светло-желтое вещество состава $C_{27}H_{30}O_{16}$, т.пл. 163-165°C, масс-спектр (m/z): 286 (M^+ агликона кемпферола). ИК-спектр (cm^{-1}): 3389-3088 (ОН-группы), 1649 (C=O γ -пирона), 1096, 1066, 1028 (C-О связи гликозида) и др. ¹H-ЯМР- спектр (δ , DMSO-d₆): 3,05-3,55 (протоны сахарной части), 5,45 (д, 7,4 Гц, Н-1''' аномер Н-Glc), 5,52 (д, 7,9 Гц, Н-1'' аномер Н-Glc), 6,78 (уш.с, Н-6), 6,86 (д, 3,0 Гц, Н-8), 7,54 (д, 9,5 Гц, Н-3',5'), 8,05 (д, 9,5 Гц, Н-2',6'), 12,60 м.д. (уш.с, 5-ОН).

Соединение 2 было выделено нами впервые из *Equisetum arvense* L., а вещество 3 - из *Equisetum silvaticum* L.

Литература

- [1] *The Science of Flavonoids*. Ed. by Grotebold E. – New-York: Springer Science, 2006. 273 p.
[2] Yuldashev M.P., Muminova B.A., Drenin A.A., Botirov E.Kh. *Flavonoids from the aerial Part of Vicia subvillosa*. //Chem. Nat. Comp.- 2007.-Vol.43-№1.-P.34-36.

СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ СОЛЕЙ НИТРОАЗОЛОТРИАЗИНОВ КАК СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ «ТРИАЗАВИРИНА»

С.С. Борисов, К.В. Саватеев, Е.К. Воинков, Е.Н. Уломский, В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин

ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н.Ельцина»,
620002 г. Екатеринбург Россия
e-mail: stepasha45@yandex.ru

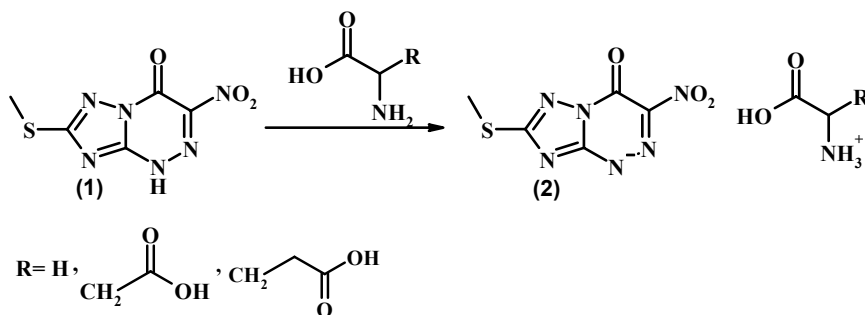
Синтез нитроазолотриазинов обусловлен их структурным сходством к природным биологически активным соединениям, а именно к пуриновым основаниям.

Цель настоящей работы состоит в получении аминокислотных солей нитроазолотриазинов как структурных аналогов триазавирина.

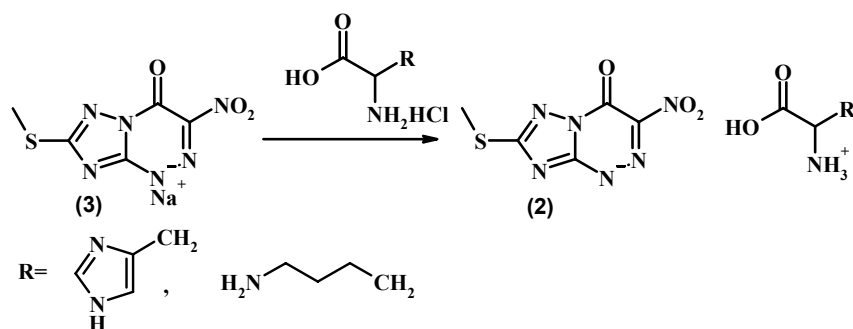
Потому как солевая форма нитроазолотриазинов лучше растворима в воде, что увеличивает биодоступность полученных соединений и облегчает создание лекарственных форм. А аминокислотный катион придает биогенный характер полученным соединениям.

Нитроазолотриазины(1) являются сильными кислотами ($pK_a=1$) и способны образовывать соли(2) с аминокислотами

Образование солей нитроазолотриазинов возможно осуществить двумя способами. Первый способ заключается во взаимодействии NH кислотной формы нитроазолотриазина и свободной аминокислоты.



Второй способ синтеза солей нитроазолотриазинов заключается во взаимодействии натриевой соли нитроазолотриазина и гидрохлорида аминокислоты.



Таким образом, нами были получены стабильные солевые формы нитроазолотриазинов. Изучение противовирусной активности полученных солей проходит в настоящее время в ФГБУ «НИИ гриппа» (г. Санкт-Петербург).

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ-13-03-00867

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ИМИДАЗО[2,1-*b*]ТИАЗОЛОВ И ИМИДАЗО[2,1-*b*][1,3]БЕНЗОТИАЗОЛОВ С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИИ СОНОГАШИРЫ

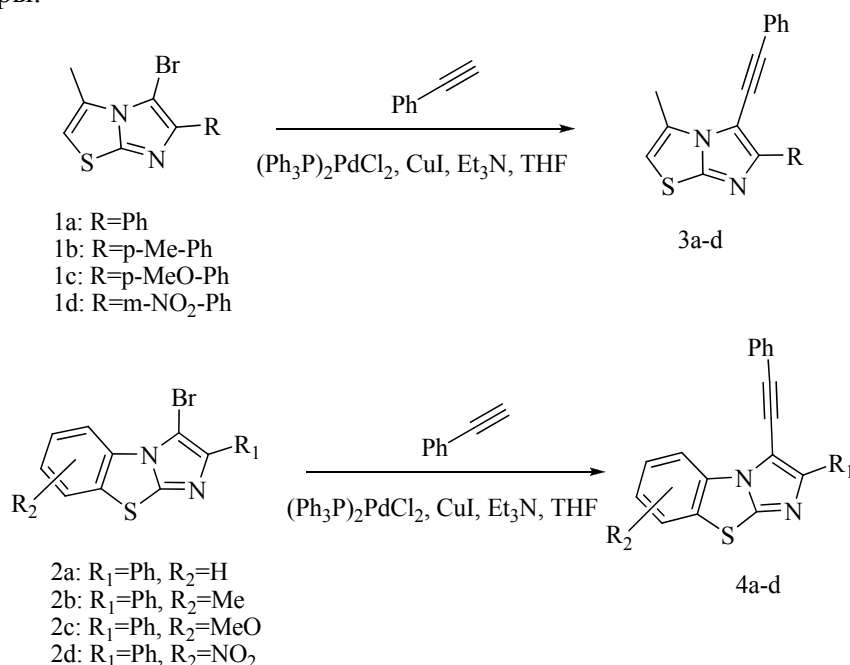
¹А.С. Бунев, ²Е.В. Сухоносова, ¹В.Е. Стацюк, ¹Г.И. Остапенко

¹Тольяттинский государственный университет,
445667 ул. Белорусская, 14, г. Тольятти, Россия,
e-mail: a.s.bunев@gmail.com

²Самарский государственный университет,
443011 ул. Академика Павлова, 1, г. Самара, Россия

Различные производные имидазо[2,1-*b*]тиазола и имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазола проявляют широкий спектр биологической активности, включающий иммуносупрессивную [1], антиаллергическую [2], инотропную [3,4] и противораковую активность [5].

В представленной работе впервые продемонстрирована возможность введения бромпроизводных имидазо[2,1-*b*]тиазола (1а-д) и имидазо[2,1-*b*][1,3]бензотиазола (2а-д) в реакцию Соногаширы.



Полученные этильные производные представляют интерес для исследования их полезной биологической активности.

Литература

- [1] Mase T., Arima H., Tomioka K., Yamada T., Murase K. *Eur. J. Med. Chem.* 1988, 23, 335.
- [2] Ager I. R., Barnes A.C., Danswan G. W., Hairsine P. W., Kay D. P., Kennewell P. D., Matharu S. S., Miller P., Robson P. *J. Med. Chem.* 1988, 31, 1098.
- [3] Andreani A., Leoni F., Locatelli A., Morigi R., Rombaldi., Recanatini M., Garalieve V. *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8, 2359..
- [4] Andreani A., Rambaldi M., Leoni A., Bossa R., Fraccari A., Salvatore G. *J. Med. Chem.* 1996, 39, 2852.
- [5] Kumbhare R. M., Kumar K. V., Ramaiah M. J., Dadmal T., Pushpavalli S.N., Mukhopadhyay D., Divya B., Devi T. A., Kosurkar U., Pal-Bhadra M. *Eur. J. Med. Chem.* 2011, 46, 4258.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПУТИ АПОПТОЗА, ИНДУЦИРУЕМОГО РИБОНУКЛЕАЗОЙ БИНАЗОЙ, В КЛЕТКАХ ОСТРОГО МИЕЛОГЕННОГО ЛЕЙКОЗА КАСУМИ-1

К.М. Бурнышева, В.А. Митькевич, О.В. Кретова, И.Ю. Петрушанко, Д.В. Сосин, О.В. Симоненко, О.Н. Ильинская, Н.А. Чуриков, А.А. Макаров

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,
119991, ул. Вавилова, д. 32, г. Москва, РФ,
e-mail: burnysheva@gmail.com

В настоящее время усиливается внимание исследователей к рибонуклеазам (РНКадам) различного происхождения, проявляющим значительную противоопухолевую активность. Такие РНКазы избирательно атакуют злокачественные клетки, запуская в них процесс апоптоза, благодаря чему эти ферменты рассматриваются как альтернатива классическим химиотерапевтическим препаратам. Несмотря на большое число исследований, посвященных РНКадам, детальная характеристика индуцируемого РНКадами апоптоза не была сделана. Объектом наших исследований является РНКаз из *Bacillus intermedius* (биназа), проявляющая цитотоксичность на уровне самых эффективных РНКаз животных и не обладающая имунногенными свойствами [1].

В данной работе методом проточной цитометрии на клетках острого миелогенного лейкоза Касуми-1 было показано, что под действием биназы происходит увеличение процента клеток с экспонированным на поверхности цитоплазматической мембраны фосфатидилсерин. При этом снижается митохондриальный потенциал вследствие открытия митохондриальных пор, увеличивается уровень внутриклеточного Ca^{2+} и уменьшается уровень активных форм кислорода. Цитометрические исследования также продемонстрировали активацию каспазы-8. С помощью ПЦР в реальном времени была обнаружена активация генов TNF, генов неканонического NF- κ B сигнального пути и генов воспалительных каспаз -1 и -4. Полученные данные свидетельствуют о том, что программируемая гибель клеток, вызванная биназой, реализуется в результате комбинированного действия рецепторного и митохондриального апоптотических путей с активацией генов неканонического сигнального пути NF- κ B и генов воспалительных каспаз -1 и -4. Результаты работы дают существенный вклад в понимание механизма цитотоксичности биназы, что необходимо для повышения эффективности ее токсического действия на раковые клетки.

Литература

[1]. Mitkevich VA, Kretova OV, Petrushanko IY, Burnysheva KM, Sosin DV, Simonenko OV, Ilinskaya ON, Tchurikov NA, Makarov AA., *Biochimie*, 2013, DOI: S0300-9084(13)00073-4

ПОЛУЧЕНИЕ КОРОТКОЖИВУЩИХ АЛЬФА-ИЗЛУЧАЮЩИХ РАДИОНУКЛИДОВ В ОАО «ГНЦ НИИАР»

И.Л. Буткалюк, П.С. Буткалюк, Р.А. Кузнецов, В.А. Тарасов, Е.Г. Романов

ОАО «ГНЦ НИИАР»,
Димитровград-10 Ульяновской области, Россия,
e-mail: orip@niiar.ru

Радионуклидная терапия с использованием короткоживущих альфа-излучающих радионуклидов, таких как ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{223}Ra , ^{212}Pb и ^{212}Bi и других, рассматривается как один из перспективных методов лечения рассеянных и метастазирующих онкологических заболеваний.

В настоящее время в НИИАРе разрабатывается технология производства альфа-эмиттеров медицинского назначения путем облучения ^{226}Ra в высокопоточном реакторе СМ. При облучении радия происходит захват нейтронов с образованием ^{227}Ac , ^{228}Th и ^{229}Th , которые могут использоваться для периодического получения ^{223}Ra , ^{227}Th , ^{224}Ra , ^{212}Pb и ^{225}Ac в радиоизотопных генераторах.

Из-за проблем тепло и газовыделения облученного радия наиболее перспективной является двухстадийная схема, предполагающая на первой стадии облучение граммовых радиевых мишеней в течение 25 сут для накопления ^{227}Ac . На второй стадии производится облучение актиния, выделенного из нескольких радиевых мишеней (~0,1 г) в течение 120 сут для получения тория с соотношением $^{228}\text{Th} : ^{229}\text{Th} \sim 1:2$. Данная смесь может быть использована для генерирования ^{225}Ac , а смесь изотопов тория, получающаяся на первой стадии ($^{228}\text{Th} : ^{229}\text{Th} \sim 7:1$) может быть использована для получения ^{224}Ra . Часть выделенного на первой стадии актиния не подвергается облучению, а используется для генерирования ^{223}Ra и ^{227}Th . В предложенной схеме выгорание радия на первой стадии составляет 10-12%, поэтому подразумевается его циклическое использование. Выгорание ^{227}Ac на второй стадии превышает 99%, поэтому его рецикл не требуется.

На всех стадиях получения и переработки радиевой мишени используют соединения свинца. Свинец служит разбавителем для уменьшения эффекта резонансного самоэкранирования. Стартовую композицию получают совместным осаждением карбонатов радия и свинца с последующим прокаливанием при 600°C. Облученную мишень растворяют в муравьиной кислоте. Далее осаждают совместно смеси нитратов радия и свинца в концентрированной азотной кислоте. Торий выделяют с использованием анионообменной смолы BioRad AG 1x8. Выделение и очистка ^{227}Ac от примесей осуществляется методом экстракционной хроматографии в системе Д2ЭГФК/тефлон – азотная кислота.

ДВУХСТУПЕНЧАТАЯ СХЕМА ПОЛУЧЕНИЯ ^{225}Ac ИЗ ^{229}Th

А.Н. Велешко, И.Е. Велешко, Е.В. Румянцева

*НИЦ «Курчатовский институт»,
123182 г. Москва, Российская Федерация
e-mail: anv@irtm.kiae.ru*

Альфа-излучатели, характеризующиеся более высокой линейной передачей энергии по сравнению с «мягкими» β -излучателями, находят широкое применение в радиотерапии, которая является наиболее эффективным дополнением к таким медицинским операциям как хирургия и химиотерапия. Благодаря своим ядерно-химическим свойствам ^{225}Ac находится в списке наиболее перспективных потенциально значимых радионуклидов. В настоящее время для выделения ^{225}Ac предпочтение отдается сорбционным методам, в которых хранение материнского изотопа ^{229}Th осуществляется в растворе, а не в сорбенте.

Авторами разработан метод выделения ^{225}Ac , который характеризуется высокими скоростями проведения процесса с одновременной конверсией радионуклида в химическую форму, необходимую для получения радиофармпрепаратов. Предложенная схема представляет собой замкнутый цикл, практически исключающий потери материнского изотопа, постоянное хранение которого в растворе снижает радиационную нагрузку на сорбент.

В качестве генератора актиния использовали двухступенчатую схему проведения процесса. На первой ступени происходит разделение тория, актиния, радия и дочерних продуктов распада (ДПР) и удаление материнского радионуклида в емкость для хранения. Вторая ступень обеспечивает дополнительную очистку ^{225}Ac от следов радия и ДПР и конверсию ^{225}Ac в нужную химическую форму. На всех ступенях процесса использовали катионообменную смолу Aminex-MS ($d_{\text{зерен}} = 33\text{--}47$ мкм), позволяющую осуществлять разделение радионуклидов с высокой скоростью и разрешением пиков элюирования. Выбранные составы растворов обеспечили оптимальные условия проведения процесса.

Разработанная схема двухступенчатого генератора применялась для получения ^{225}Ac из 2 мг ^{229}Th . По данным радиометрических измерений выход препарата ^{225}Ac составил 99,9% при минимальных потерях материнского радионуклида ^{229}Th (не более 0,1%). Лабораторные испытания предлагаемого генераторного метода показали возможность получения концентрированных азотнокислых растворов ^{225}Ac с высокой степенью чистоты. Выделенный продукт проанализирован в ФГУП ГНЦ РФ-ФЭИ г. Обнинск. Согласно протоколу, наличия ^{228}Th и ^{229}Th , а также других α -излучающих радионуклидов в продукте не зарегистрировано.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ ВЛИЯНИЯ НА СТАБИЛЬНОСТЬ ЛИПИДНЫХ БИСЛОЕВ

П.Н. Веремеева, В.Л. Лаптева, В.А. Палюлин, И.В. Гришина, А.А. Ярославов,
Н.С. Зефирова

*Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Россия,
e-mail: alimeriya@yandex.ru*

В современной медицине важную роль играют наноконтейнеры для направленной и пролонгированной доставки лекарственных препаратов в пораженные участки организма. Одним из важнейших средств, применяемых для этих целей, являются липосомы. Важными задачами являются как стабилизация липосом, так и их регулируемое разрушение под действием внешних факторов (изменение температуры, pH, облучение, комплексообразование и т.д.). Одним из возможных решений данной проблемы может явиться включение в состав липидного бислоя производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов, содержащих в своем составе длинные заместители. Известно, что такие соединения способны изменять конформацию при изменении pH среды или комплексообразовании [1].

В данной работе был осуществлен синтез серии диацил- и диалкилпроизводных диазабицикло[3.3.1]нонанов с длинными липофильными заместителями, исследовано их влияние на стабильность и свойства липидных бислоев [2].

[1.]. Zefirov N.S., Palyulin V.A., *Top. Stereochem.*, 1991, 20, 171-230.

[2]. Веремеева П.Н., Лаптева В.Л., Палюлин В.А., Давыдов Д.А., Ярославов А.А., Зефирова Н.С., *Докл. Акад. наук*, 2012, 447, 407-409.

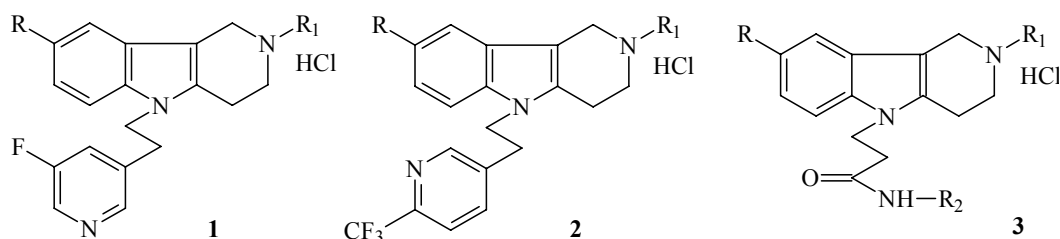
ПОИСК НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ В РЯДУ ТЕТРАГИДРО- γ -КАРБОЛИНОВ

Д.В. Виноградова, Е.Г. Киреева, А.Ю. Аксиненко,
В.Б. Соколов, Е.Ф. Шевцова, С.О. Бачурин

Институт физиологически активных веществ РАН,
Северный проезд, 1, г. Черноголовка, Россия, 142432,
e-mail: vindarvik@gmail.com

Для известного лекарства димебон ранее было показано, что одной из вероятных ключевых мишеней его нейропротекторного действия являются митохондрии [1].

Было исследовано действие трёх групп γ -карболинов на митохондриальный потенциал, кальциевую ёмкость, открытие неспецифических пор и процессы генерации активных форм кислорода митохондриями.



Среди исследованных соединений были обнаружены вещества, обладающие большей ингибирующей открытие пор неспецифической проницаемости митохондрий активностью, чем димебон. При этом соединения **2** и **3** показали большую активность, в сравнении с соединениями **1**. Помимо этого активность соединений определяют заместители в тетрагидро- γ -карболиновой группировке.

Действие веществ на кальциевую ёмкость митохондрий было неоднородно. Среди исследованных веществ были выявлены как вещества, практически не влияющие на кальциевую ёмкость митохондрий, так и снижающие ее или увеличивающие.

Также было показано, что вещества способны оказывать влияние на перекисное окисление липидов и генерацию АФК митохондриями *in vitro*. При этом было выявлено различие между эффектом на митохондрии мозга и на митохондрии печени крыс.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 11-03-00480-а, 13-03-01151-а и 12-03-00828-а).

Литература

- [1]. Bezprozvanny, I. Calcium signaling and neurodegenerative diseases. *Trends in molecular medicine*, 2009, 15(3), 89–100.
- [2]. Бачурин С.О., Виноградова Д.В., Шевцова Е.Ф., Горева Т.В., Епишина Т.А., Аксиненко А.Ю., Соколов В.Б., *Изв. АН. Сер. хим.*, 2013, 3, 815-819.
- [3]. Sablin S., Bachurin S., Beznosko B., Sokolov V., Aksinenko A., *WO Patent, WO 2009/038764 A1*.

SYNTHETIC APPROACH TO NOVEL MELATONIN DERIVATIVES

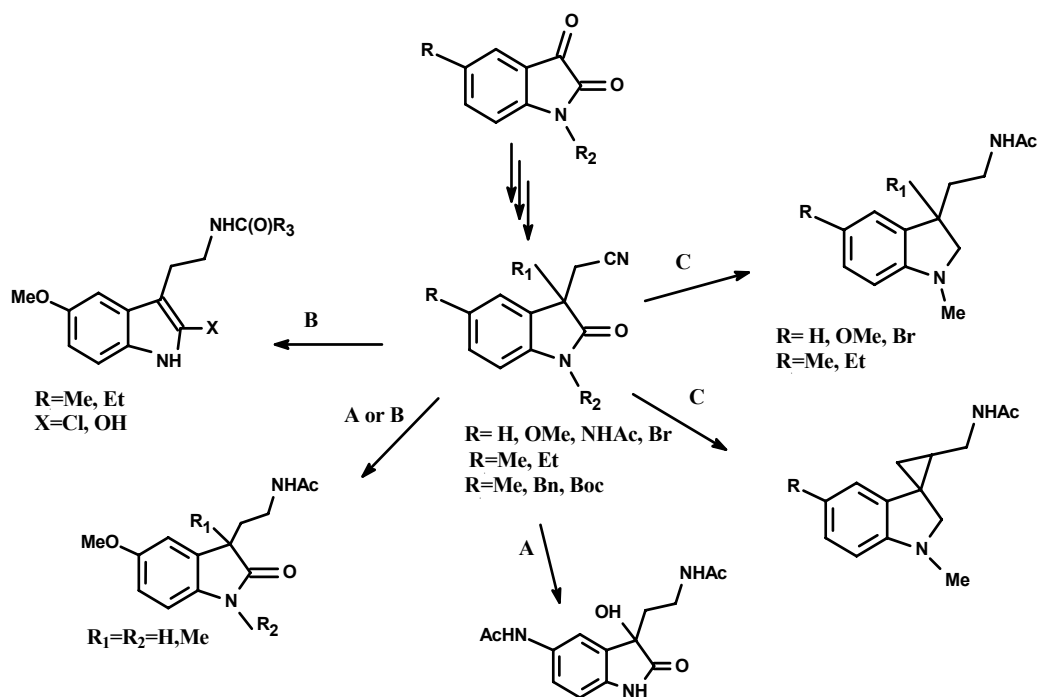
M.S. Volkova, N.A. Lozinskaya, S.E. Sosonyuk, M.V. Proskurnina,
N.S. Zefirov

*Lomonosov Moscow State University, Chemistry department,
Leninskie gory, 1, str.3, GSP-1, 119991, Moscow, Russia
e-mail: marvolkova@rambler.ru*

Melatonin is a neurohormone secreted by pineal gland and its main role is a control of circadian rhythm cycles. Melatonin has a neuroprotective and cardioprotective properties but its medicinal use is restricted by its wide spectrum of action. Thus a development of novel selective ligands of melatonin receptor is a quite actual task.

We developed an original synthetic approach that led to the production of novel melatonin derivatives via various indolic nitriles [1]. Additional modifications of various positions on the indole ring would be possible with the newly established synthetic methodology based on Knoevenagel condensation of appropriate isatins and cyanoacetic acid.

Three various reduction methods were developed. Method A and method B allow to obtain 2-oxo-derivatives of melatonin. And method C lead to very hopeful 2,3-dihydro derivatives of melatonin.



A: H₂/PtO₂, AcOH, Ac₂O. B: NaBH₄, NiCl₂, MeOH, Ac₂O. C: NaBH₄/I₂, THF.

Thus a variety of novel melatonin derivatives had been obtained. A preliminary affinity study shows an activity to mt1 and mt3 subtypes.

References

[1]. Natalia A. Lozinskaya, Sergey E. Sosonyuk, Maria S. Volkova, Michael Yu. Seliverstov, Marina V. Proskurnina, Sergey O. Bachurin, Nikolay S. Zefirov Simple Synthesis of Some 2-Substituted Melatonin Derivatives. // *SYNTHESIS*, 2 (2011), 273–276.

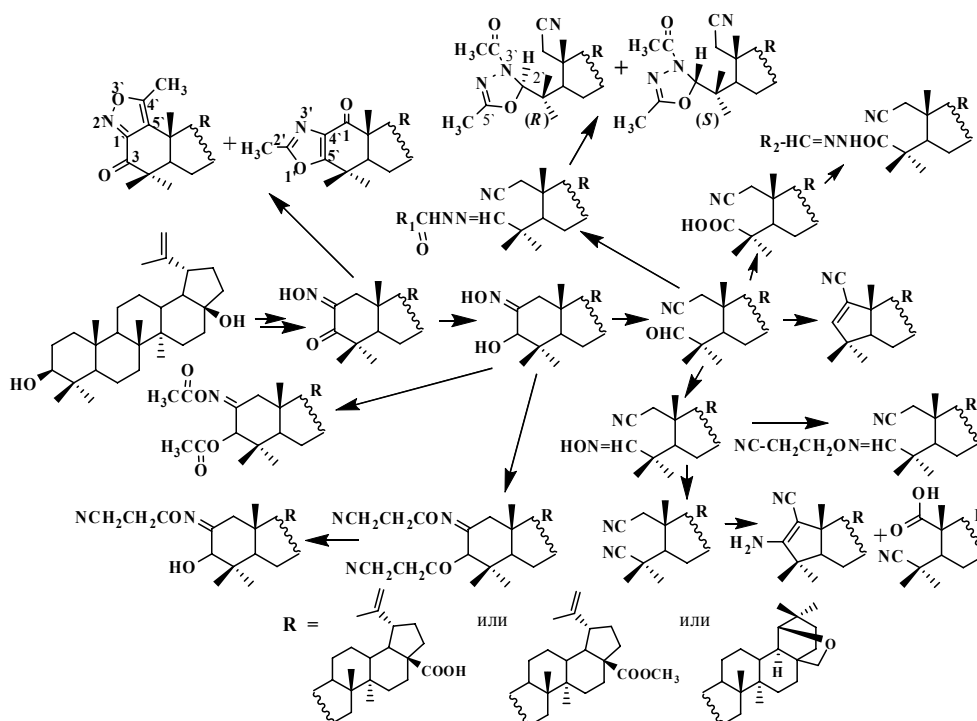
СИНТЕЗ, ПРЕВРАЩЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 2,3-СЕКОТРИТЕРПЕНОИДОВ И ИХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

Н.В. Галайко, И.А. Толмачева, В.В. Гришко

ФГБУН Институт технической химии УрО РАН,
614013, Россия, Пермь, ул. Академика Королева, 3.
e-mail: natagalaiko@gmail.com

Актуальны исследования в области направленной модификации растительного тритерпеноида бетулина в А-секотритерпеноиды с целью синтеза терапевтически перспективных соединений.

Из бетулина через α -кетоксимы и α -гидроксиоксимы лупанового и олеананового типов нами разработан метод синтеза 2,3-секотритерпеновых альдегидонитрилов – перспективных платформ для разработки новых противовирусных и противоопухолевых агентов [1].



На основе 2,3-секоальдегидонитрилов и их циклических предшественников получены N,O-содержащие линейные (гидразоны, гидразиды, альдоксимы, динитрилы), циклические (еннитрилы и енаминонитрилы) и гетероциклические (замещенные 1,3,4-оксодиазолины, 5-метилизоксазолы, 2-метилоксазолы) тритерпеновые производные, в т.ч. с высоким уровнем противоопухолевой (IC_{50} 3.4-26.1 мкг/мл), анти-ВИЧ (EC_{50} 0.03-25 мкг/мл) и противогриппозной (EC_{50} 8.8-27.5 мкг/мл) активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» (№ 12-П-3-1009) и гранта РФФИ (№ 12-03-31060 мол_а).

Литература

Патент № 2410390. Толмачева И.А., Гришко В.В., Бореко Е.И., Савинова О.В., Павлова Н.И. Опубликовано 27.01.2011. Бюл. №3.

ФРАГМЕНТНЫЙ ДИЗАЙН СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ КОМПЛЕКСА БЕЛКОВ-ОНКОГЕНОВ MDM2 И MDM4

М.А. Гуреев¹, В.Г. Трибулович^{1,2}, А.В. Гарабаджиу¹, Дж. Мелино¹

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет),

Россия, 190013, Санкт-Петербург, Московский пр. 26,

e-mail: max_technik@mail.ru

²ФГБУ НИИ Гринпа,

Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17

Наше исследование посвящено изучению путей реактивации белка р53 – главного онкосупрессора, именуемого также «стражем генома». На сегодняшний день, основной мишенью являются белки MDM2 и MDM4, участвующие в процессе регулирования активности р53 и его убиквитин-зависимой протеасомальной деградации.

Для повышения эффективности процесса традиционного структурно-ориентированного драг-дизайна направленного на разработку низкомолекулярных ингибиторов двойной направленности путём компьютерного моделирования, мы применяем стратегию фрагментного драг-дизайна для «сборки» наиболее активных лигандов обладающих мультитаргетностью из мишень-специфичных фрагментов [1].

Для проведения фрагментного дизайна молекулярных моделей, проведено генерирование фрагментов (около 2000) и их отбор [2]. Активные сайты белков MDM2 и MDM4 подверглись фрагментному анализу, для выявления универсальных участков взаимодействия, играющих ключевую роль в связывании с р53. Фрагменты, наиболее эффективно и универсально связывающиеся с активными сайтами белков MDM2 и MDM4 определены путём фрагментного виртуального скрининга. Наиболее активными - оказались фрагменты на основе 2,5-замещённого пиперазина, октагидропирроло[1,2-а]пиазина. Группы на основе изатинового и спиро-диоксанового фрагментов - зарекомендовали себя как скаффолды для наращивания на них других фрагментов посредством введения линкеров. Для выбора наиболее подходящих линкеров, мы дополнительно провели их виртуальный скрининг. Чтобы повысить гидрофильность моделей, мы провели скрининг гидрофилизирующих фрагментов, наиболее подходящими оказались фрагменты на основе адамантана. По результатам фрагментного драг-дизайна, подготовлен ряд оптимизированных лабораторных моделей, на данный момент, готовых к испытаниям на клеточных культурах с гиперэкспрессией белков MDM2 и MDM4 и их комплекса.

Литература:

[1] Miriam Shadfan et al. MDM2 and MDMX: Alone and together in regulation of p53.

[2] Edward R. Zartler and Michael J. Shapiro Fragment-Based Drug Discovery: A Practical Approach. John Wiley&Sons, Ltd. 2008

СИНТЕЗ ФОТОХРОМНО-МЕЧЕННЫХ ИНГИБИТОРОВ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ СПЕКТРАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК

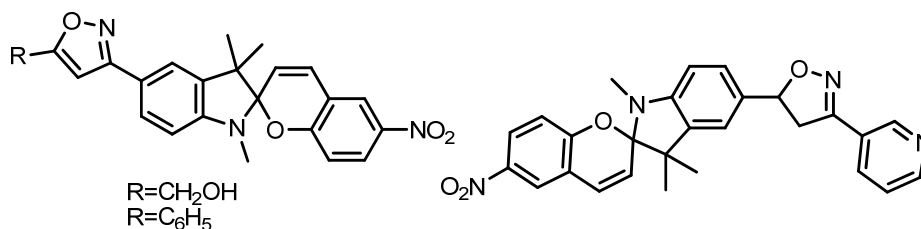
О.В. Демина¹, Н.Е. Беликов¹, А.Ю. Лукин², П.П. Левин¹, В.И. Шве́ц²,
С.Д. Варфоломеев¹, А.А. Ходонов^{1,2}

¹ *Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН,
119334, Москва, ул. Косыгина, 4, Россия*

² *Московский государственный университет тонких химических технологий
им. М.В. Ломоносова,
119571, Москва, пр-т Вернадского, 86, Россия*

Актуальным направлением нанофотоники является синтез молекул, обладающих фотохромными свойствами, для нужд биоорганической и медицинской химии, а также медицины. Молекулы, содержащие фотохромную метку, необходимы для исследования механизмов действия лекарственных средств, для изучения механизма действия ферментов и рецепторов, для направленного ингибирования злокачественных опухолей и разработки методик лечения ряда заболеваний.

Нами был выполнен синтез 3 веществ класса 3,5-замещенных изоксазолов и их 4,5-дигидропроизводных, содержащих фотохромный спиропирановый фрагмент по С3- или С5-положению изоксазольного кольца, необходимых для исследования механизма действия этого класса веществ. Спектрально-кинетические характеристики синтезированных веществ были исследованы в двух растворителях – толуоле и этаноле.



Работа была частично поддержана грантом РФФИ для молодых ученых (проект 12-04-31190) и грантом Президента Российской Федерации для молодых ученых – кандидатов наук (проект № МК-6901.2013.4).

[1]. Демина О.В., Варфоломеев С.Д., Вржещ П.В., Татаринцев А.В. Патент РФ № 2088229, 1997.

[1]. Демина О.В., Ходонов А.А., Шве́ц В.И., Варфоломеев С.Д. Биологические мембраны, 2002, 10, 115-152.

SMALL MOLECULE INHIBITORS OF TICK-BORNE FLAVIVIRUSES

E.V. Dueva,^{1,2,3} D.I. Osolodkin,^{1,2,3} L.I. Kozlovskaya,² V.V. Dotsenko,⁴
G.G. Karganova,² V.A. Palyulin,^{1,3} V.M. Pentkovski³, N.S. Zefirov²

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

²*FSBI "Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides" RAMS,
142782, Moscow, Russia*

³*iScalare Laboratory, Moscow Institute of Physics and Technology,
141700, Dolgoprudny, Russia*

⁴*ChemEx Laboratory, Vladimir Dal' East Ukrainian National University,
91034, Lugansk, Ukraine*

Tick-borne representatives of genus *Flavivirus*, such as closely related tick-borne encephalitis (TBEV), Powassan (POWV), and Omsk hemorrhagic fever (OHFV) viruses, are human pathogens, causing broad spectrum of diseases, including fever, encephalitis, meningitis, and hemorrhagic syndrome, throughout Northern hemisphere. In spite of existence of vaccine against TBE, number of cases still runs up to 10,000 cases annually. Thus, there is an urgent need in development of potent and safe drugs that will suspend virus replication after infectious virus invasion with tick bite.

One of the most promising ways in prevention of virus replication in host cells is inhibition of fusion process between cellular and viral membranes, which is triggered by pH-dependent rearrangement of viral envelope E proteins. One of the crystal structures of dengue virus E protein revealed open hydrophobic pocket, which can accommodate detergent molecule. Binding of small molecules in this pocket may interfere infection at early stages.

We constructed homology models of E protein with open hydrophobic pocket for TBEV, POWV and OHFV. Screening of small molecules library by docking in the detergent pocket allowed us to choose 100 compounds for further *in vitro* tests. Plaque formation reduction assay of the selected compounds in porcine embryo kidney cell line showed that several of them were active against the studied viruses with IC₅₀ values in the micromolar range. These compounds possessed low toxicity for the cells, and two of them demonstrated multiple activity against both TBEV and POWV.

Molecular dynamics simulations (MD) were performed to reveal the mechanistic basis of the fusion inhibition for complex of the most active compound with POWV E protein ectodomain dimers as well as for free protein states.

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ БЕНЗОАЗАКРАУН-СОЕДИНЕНИЙ С КАТИОНАМИ ИТРИЯ, ЛЮТЕЦИЯ И ЛАНТАНА В ВОДЕ

Б.В. Егорова, М.С. Ощепков, Ю.В. Федоров, С.Н. Калмыков, О.А. Федорова

¹ *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова*

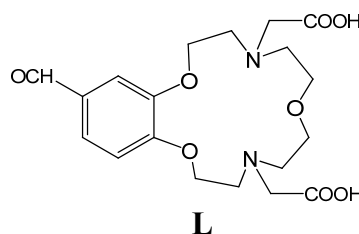
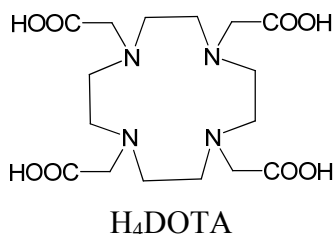
² *Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,*

Москва, Россия

e-mail: bayirta.egorova@gmail.com

Разработка радиофармпрепаратов для направленной доставки короткоживущих альфа-, Оже- и бета-излучателей в раковые клетки является актуальной задачей. В связи с этим необходим поиск и исследование лигандов, способных эффективно связывать радионуклиды. Одним из основных лигандов, используемых в настоящее время, является H_4DOTA . Однако, несмотря на высокие значения констант устойчивости комплексов с такими катионами, как As^{3+} , Y^{3+} , Lu^{3+} , Bi^{3+} , кинетика связывания очень медленная, зачастую соизмеримая с периодом полураспада соответствующих медицинских радионуклидов. В связи с этим среди аналогов H_4DOTA проводят поиск новых комплексообразователей, которые могут обладать быстрой кинетикой связывания. Несмотря на уже имеющиеся в литературе данные об азамacroциклических комплексонах для радиоактивных соединений, разработка новых их типов, а также модификация известных, удовлетворяющая определенному набору требований, остается актуальной задачей.

Водорастворимые азакраун соединения, структурно схожие с H_4DOTA , проявляют сродство к катионам металлов, что проявляется не только в высоких термодинамических константах устойчивости, но и в «мгновенной» кинетике связывания. Поэтому целью нашей работы было определение устойчивости комплексов Y^{3+} , Lu^{3+} , а также La^{3+} как аналога As^{3+} лигандом **L** в водных растворах.



Методом потенциометрического титрования водных растворов лиганда **L** в присутствии катионов металлов, нами были определены константы устойчивости получаемых комплексов ($L^{2-})(M^{3+})$: $M=Y^{3+}$ $\lg\beta_{11}=5,95\pm0,01$; $M=Lu^{3+}$ $\lg\beta_{11}=5,87\pm0,01$; $M=La^{3+}$ $\lg\beta_{11}=5,47\pm0,02$. Полученные результаты свидетельствуют о наличии в растворе комплексов со стехиометрией $L:M=1:1$, образование которых происходит непосредственно сразу после смешения растворов катионов металла и лиганда, что было подтверждено методом УФ спектроскопии.

Поддержано РФФИ (проект 13-03-01304).

ПОИСК ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГУАНИДИНОВ — СОЧЕТАННЫХ ИНГИБИТОРОВ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 И ГЛИКОГЕНФОСФОРИЛАЗЫ

О.В. Загребельная¹, Н.И. Чепляева¹, П.М. Васильев¹, А.А. Спасов¹, В.А. Анисимова²

¹Волгоградский государственный медицинский университет,
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400131, Россия,
e-mail: oljasik90@list.ru

²НИИ физической и органической химии Южного федерального университета,
пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия

Цель данной работы заключается в поиске среди производных циклических гуанидинов (ЦГ) сочетанных ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и гликогенфосфорилазы (ГФ) методами компьютерного прогнозирования.

Материалы и методы. Компьютерный прогноз ДПП-4 ингибирующей и ГФ ингибирующей активностей выполняли с помощью ИТ «Микрокосм» 5.1, системы PASS 10.4 и методом докинга в программе AutoDock Vina 1.1.1. Для оценки ДПП-4 ингибирующей активности смешивали 10 мкл раствора исследуемого вещества (конечная концентрация 10^{-6} М) с 50 мкл 0,1 М трис-HCl буфера (рН 8,4) и 40 мкл плазмы человека. Анализируемую смесь преинкубировали при 37°C в течение 5 мин. Далее вносили 100 мкл 1 мМ субстрата реакции Гли-Про-р-нитроанилина (Sigma, США). Полученную смесь инкубировали при 37°C в течение 15 мин. Развитие жёлтого окрашивания определяли при 405 нм, используя прибор для считывания планшетов (ELx800, Bio Тес, США).

Результаты. По итогам прогноза *in silico* ДПП-4 ингибирующей активности 1366 производных ЦГ было отобрано 286 перспективных для дальнейшего изучения соединений. Из них были экспериментально изучены 136 веществ. 13 соединений проявили ДПП-4 ингибирующую активность *in vitro*. Прогноз сочетанного ингибирования ДПП-4 и ГФ проводили по сумме нормированных на медиану оценок активностей по двум показателям: 1) сумма экспериментальных значений ДПП-4 ингибирующей активности и суммарных прогнозных оценок ГФ ингибирующей активности; 2) сумма прогнозных оценок ДПП-4 ингибирующей и ГФ ингибирующей активностей (для неиспытанных соединений). Найдены структуры, перспективные для дальнейшего экспериментального изучения – 11 веществ по сумме экспериментальных и расчетных оценок и 19 веществ по сумме только расчетных оценок.

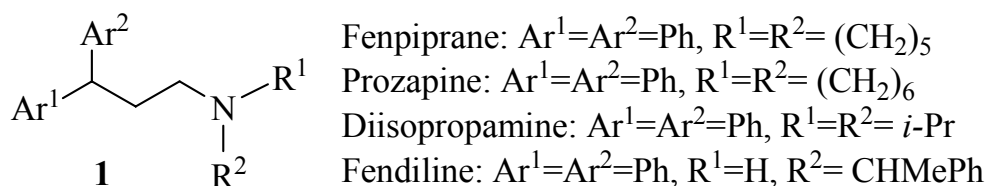
Выводы. Методами *in silico* среди производных циклических гуанидинов выполнен направленный поиск сочетанных ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и гликогенфосфорилазы. Найдено 30 веществ, перспективных для дальнейшего экспериментального изучения.

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 3,3-ДИАРИЛПРОП-1-ИЛАМИНОВ — ПЕРСПЕКТИВНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

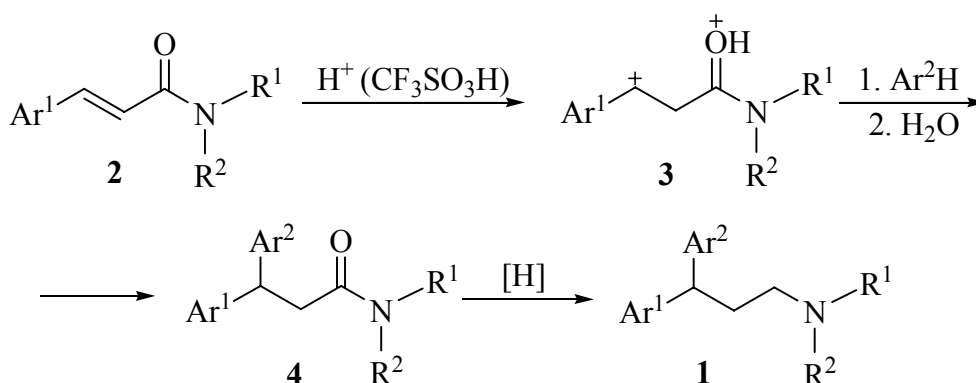
Д.Н. Закусило, Д.С. Рябухин, О.С. Юзихин, А.В. Васильев

Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет,
Институтский пер., 5, Санкт-Петербург, Россия, 194021
e-mail: zakusilo@inbox.ru

3,3-Диарилпроп-1-иламиновые структуры (**1**) проявляют разнообразные виды фармакологической активности [1]. Они являются антиаллергическими (дриксорал, фенпипран, тассионекс), желчегонными (прозапин, диизопропамин), сердечнососудистыми (фендилином), анти-мускариновыми (детролом ЛА) и др. препаратами.



Нами разработан новый метод получения соединений (**1**) на основе гидроарилирования связи $\text{C}=\text{C}$ амидов коричных кислот (**2**) в суперкислоте $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ через промежуточное генерирование дикатионов (**3**). Амиды (**4**) образуются при 20°C за 1-2 ч с количественными выходами. На заключительной стадии этого синтеза соединения (**4**) восстанавливают в целевые амины (**1**).



Данный синтетический подход позволяет получать целый спектр аминов (**1**), имеющих в своей структуре разнообразные заместители Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , что позволяет в широких пределах варьировать фармакологические свойства веществ (**1**).

[1]. Giringauz A. *Medicinal Chemistry*, Wiley-VHC: New-York, 1997.

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАДИАЗОЛА

Ю.Г. Казайшвили, М.А. Демидова, Н.С. Попов

ГБОУ ТГМА Тверская государственная медицинская академия Минздрава России

В экспериментах на 40 белых неинбредных крысах и мышах, в тестах «химические корчи» и «горячая пластина» было показано, что новые производные тиадиазола достоверно уменьшали количество специфических ноцицептивных ответов на химическое раздражение брюшины у подопытных животных и достоверно увеличивали время болевого рефлекса у мышей. Анальгетическая активность соединений ЛХТ 3-10 (50 мг/кг) и ЛХТ 10-10 (50 мг/кг) была сопоставима с эффектами кетопрофена (50 мг/кг).

Целью настоящего исследования явилась оценка анальгетической активности новых производных тиадиазола при химическом и термическом раздражении.

Анализ результатов экспериментов по оценке анальгетической активности показал, что новые производные тиадиазола с лабораторными шифрами ЛХТ 3-10, ЛХТ 10-10 обладают способностью уменьшать выраженность специфических ноцицептивных ответов у крыс при химическом раздражении брюшины (таблица 1), и способностью увеличивать время болевого оборонительного рефлекса у мышей (таблица 2).

Таблица 1.

Влияние производных тиадиазола и кетопрофена на число специфических ноцицептивных ответов на химическое раздражение брюшины у крыс

№	Серия опыта	Число специфические ноцицептивных ответов
1.	ЛХТ 3-10 50мг/кг	29,3±0,31*
2.	ЛХТ 10-10 50мг/кг	28,5±0,27*
3.	Кетопрофен 50мг/кг	29,2±0,48*
4.	Контроль NaCl 0,9%	34,9±0,39

Примечание: * - различия с контролем достоверны ($p < 0,05$)[1]

Таблица 2.

Влияние производных тиодиазона и на время оборонительного рефлекса у мышей

№	Серия опыта	Время до оборонительного рефлекса у мышей в с.			
		До опыта	30 мин	60 мин	120 мин
1.	ЛХТ 3-10 50мг/кг	14,52±0,20*	19,51±1,35*	24,84±1,52*	25,44±1,39*
2.	ЛХТ 10-10 50мг/кг	14,52±0,20*	19,84±1,35*	31,26±1,92*	28,20±1,74*
3.	Кетопрофен 50мг/кг	14,52±0,20*	21,7±0,7*	27,60±1,78*	30,80±1,78*
4.	Контроль NaCl 0,9%	14,52±0,20	14,32±0,49	14,28±46	14,04±0,48

Примечание: * - различия с контролем достоверны ($p < 0,05$)[2]

На основании полученных данных можем сделать вывод о том, что среди производных тиодиазона имеются соединения с выраженной анальгетической активностью, сопоставимой с активностью кетопрофена.

[1]. Казайшвили Ю.Г., Демидова М.А. исследование анальгетической активности новых производных тиодиазона // *Современные проблемы науки и образования*. – 2012. – № 6;

[2]. Казайшвили Ю.Г., Исследование анальгетической активности новых производных тиадиазола при химическом раздражении брюшины у крыс // *Врач-аспирант*. – 2013 №3.2(58)

КОМПОЗИТНЫЕ МАТРИЦЫ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ДЕЗИНТЕГРИРОВАННОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

К.Н. Касанов¹, В.А. Попов¹, Р.А. Евсеев¹, В.А. Андреев¹,
А.К. Хрипунов², А.Л. Буянов²

¹ Военно-медицинская академия им. СМ. Кирова,
Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6,
e-mail: kasanovkirill@gmail.com

² Институт высокомолекулярных соединений РАН (ИБС РАН),
Россия, 199004, г. Санкт-Петербург, Большой пр. 31,
e-mail: biocell@imc.macro.ru

В литературе последних лет широко представлен потенциал медицинского применения бактериальной целлюлозы (БЦ), синтезируемой микроорганизмами *Gluconacetobacter xylinus*, в том числе, в качестве покрытия для местного лечения ран [1]. При выборе тактики ведения ран, в независимости от их этиологии, значимую роль играет количество и характер раневого отделяемого. Условно можно выделить раны с обильной и умеренной экссудацией. Гнойный характер раневого отделяемого свидетельствует о наличии инфекции.

За счет использования на этапе дезинтеграции БЦ в качестве наполнителя модифицированного серебром монтмориллонита (Ag-ММТ) и последующей перфорацией полученных композитных пленок разработаны сетчатые антимикробные раневые покрытия. Содержащиеся в структуре Ag-ММТ наноразмерные частицы серебра (AgNPs), являются источником дозированного и пролонгированного выведения активных Ag^+ в рану [2]. Полученные покрытия актуальны для ведения инфицированных ран с умеренной экссудацией.

Для ведения ран с обильной экссудацией наиболее перспективно применение гидрогелей. Включение в состав акрилового полимера дезинтегрированной БЦ позволило, сохранив высокую сорбционную способность, получить композитную гидрогелевую матрицу раневого покрытия с улучшенными механическими характеристиками. Иммобилизацию биоактивных компонентов в разработанную матрицу, в частности AgNPs, осуществляли посредством адсорбции.

По результатам экспериментальных исследований на животных установлено, что применение биоактивных раневых покрытий на основе дезинтегрированной целлюлозы *Gluconoacetobacter xylinus* предупреждает осложнённое течение раневого процесса и сокращает сроки заживления ран на 10-15%.

[1]. Khripunov, A.K. *Gluconacetobacter xylinus* cellulose as a perspective material for nanobiotechnology / A.K. Khripunov, K.N. Kasanov et al. // *Molecular Mobility and Order in Polymer Systems - Book of abstracts 7th International Symposium*, - SPb, 2011. - P. 185.

[2]. Касанов, К.Н. *Argentum nanoparticles: получение и иммобилизация в матрице антимикробных раневых покрытий* / К.Н. Касанов, Р.А. Евсеев // *Сборник научных работ итоговой конференции военно-научного общества курсантов и слушателей академии*. - СПб.: ВМедА, 2013. - С. 49.

СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКА p53 В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ДЕЙСТВИИ КОМПЛЕКСОВ ПЛАТИНЫ РАЗНОЙ СТРУКТУРЫ

Н.В. Комлева, М.А. Лапшина, В.Д. Сень, А.А. Терентьев

*Институт проблем химической физики РАН,
проспект академика Семенова, 1, Черноголовка, Россия,
e-mail: komlevanataly@gmail.com*

Опухолевый супрессор белок p53 является одним из основных факторов клеточного ответа на ДНК-повреждающие воздействия. Целью настоящей работы было изучение содержания белка p53 в опухолевых клетках при действии ряда комплексов платины разной структуры.

Исследуемые соединения: платина(IV)-нитроксильные комплексы (ПНК) общей структуры $Pt(IV)(NH_3)(R\cdot NH_2)Cl_2X_2$, где $R\cdot NH_2$ – нитроксильный радикал, а X – аксиальные лиганды.

Побочные эффекты комплексов платины связаны с повышенным образованием активных форм кислорода и окислительным стрессом. Поэтому для снижения токсической нагрузки на организм возможно применение антиоксидантов. Нитроксильные радикалы интересны тем, что они обладают антиоксидантными свойствами.

Экспрессию белка p53 в клетках MCF7 (аденокарцинома молочной железы человека) при действии комплексов платины исследовали в течение 24 ч после введения комплексов. Цисплатин, сатраплатин, комплексы BC131 и BC146 вызывают повышение экспрессии белка p53, причем для первых трех комплексов максимум экспрессии наблюдается на 9-12 ч, а для комплекса BC146 – на 15 ч. Таким образом, незначительные различия в структуре аксиальных лигандов комплексов BC131 и BC146 приводят к изменению в динамике экспрессии p53. Поскольку наиболее очевидное следствие данной модификации состоит в изменении липофильности комплексов, мы полагаем, что различия в экспрессии белка p53 могут быть связаны с разной динамикой проникновения исследованных ПНК в клетки.

Динамика экспрессии p53 в ответ на действие платина(IV)-нитроксильных комплексов зависит от концентрации этих комплексов. Показано, что повышение дозы приводит к существенному снижению интенсивности ответа белка p53 на действие ПНК. Обнаруженное явление снижения реакции белка p53 при повышении концентрации ПНК связано, очевидно, с влиянием нитроксильного радикала. Известно, что существует прямая связь между активными формами кислорода (АФК) и активацией белка p53 в ответ на действие цисплатина. При повышении дозы ПНК концентрация вносимого нитроксильного радикала превышает пороговый уровень, что приводит к подавлению образования АФК и реакции белка p53.

Полученные данные также служат подтверждением гипотезы о роли АФК в активации белка p53.

Работа поддержана грантом РФФИ № 12-04-31836 мол_а

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИБРИДНОГО КЛАСТЕРНОГО КОМПЛЕКСА РЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АГЕНТА ДЛЯ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ В ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКЕ

А.А. Красильникова*, М.А. Шестопапов**, К.А. Брылев**, И.А. Кирилова***,
Л.В. Шестопапова*

**Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
630090 г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2,
e-mail: kras-a90@mail.ru*

***Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН,
630090 г. Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 3*

****ФГБУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии» Минздрава России
630091 г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17*

В настоящее время в качестве рентгеноконтрастных веществ (РКВ) в лучевой диагностике применяются органические йодсодержащие соединения или препараты на основе хелатных комплексов гадолиния (Gd). РКВ позволяют получать изображение сосудистого русла, моче- и желчевыводящих путей. Однако йодированные препараты не рекомендуется применять при гипертиреозе и непереносимости йода, а препараты Gd отличается высокая стоимость и не всегда удовлетворяющее клиницистов качество изображения.

Существует необходимость в поиске более эффективной альтернативы йодным РКВ, чем препараты Gd. При этом искомое соединение должно обладать высокой контрастностью, нетоксичностью и быстро выводиться из организма млекопитающих.

Модельным объектом исследований был выбран октаэдрический металлокластерный комплекс рения $\text{Hn}[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{P}(\text{C}_2\text{H}_4\text{CONH}_2)_2(\text{C}_2\text{H}_4\text{COO}))_6]_{n-4}$, синтезированный в ИНХ СО РАН**. Проведенные исследования показали, что данный кластер способен поглощать рентгеновское излучение в 5 раз эффективнее, чем коммерческие йодированные препараты, оставаясь при этом в достаточной степени безопасным для организма млекопитающих. При внутривенном введении мышам в дозах до 800 мг/кг он не вызывал патологических изменений в печени, сердце, мозге, кишечнике и селезенке. Только в канальцевом аппарате почек наблюдалась дистрофия разной степени выраженности. Однако данное явление характерно и для других используемых в клинике рентгеноконтрастных агентов, особенно для высокоосмолярных препаратов первого поколения. Методом компьютерной томографии было показано, что выведение исследованного комплекса из организма животного осуществляется через мочевыделительную систему в течение 30 минут.

Таким образом, октаэдрический металлокластерный комплекс рения $\text{Hn}[\{\text{Re}_6\text{Se}_8\}(\text{P}(\text{C}_2\text{H}_4\text{CONH}_2)_2(\text{C}_2\text{H}_4\text{COO}))_6]_{n-4}$ является перспективным модельным объектом для разработки нового класса рентгеноконтрастных препаратов для лучевой диагностики.

ПОИСК *IN SILICO* ИНГИБИТОРОВ РЕАКЦИИ МЕЙЛАРДА В РЯДУ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГУАНИДИНОВ

С.В. Криволапов¹, В.А. Кузнецова¹, А.А. Спасов¹, П.М. Васильев¹,
Д.В. Сороцкий¹, В.А. Анисимова²

¹Волгоградский государственный медицинский университет,
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400131, Россия,
e-mail: aka-Che@yandex.ru

²НИИ физической и органической химии Южного федерального университета,
пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия

Выполнен поиск *in silico* новых ингибиторов реакции Мейларда среди производных циклических гуанидинов с применением нескольких методов компьютерного прогноза. Наиболее перспективные по результатам виртуального скрининга вещества были изучены *in vitro*.

В расчетах использовались базы данных по структуре 103 известных ингибиторов реакции Мейларда и 1366 новых производных конденсированных азолов. Компьютерный прогноз активности новых соединений выполнен с помощью программного комплекса ИТ «Микрокосм» 5.1, системы PASS 10.4 и методом сходства к эталонам. В ИТ «Микрокосм» в качестве оценок уровня активности были взяты значения функций принадлежности к классу активных соединений F_{Cons} , F_{Norm} , F_{Risk} , рассчитанные с помощью консервативной, нормальной и рискованной стратегий, соответственно. В системе PASS оценкой уровня активности служили вероятность наличия активности P_a и отношение вероятности наличия активности к вероятности ее отсутствия P_a/P_i . В методе сходства к эталонам оценкой активности служили средние значения коэффициента сходства Танимото к эталонным соединениям, в качестве которых были выбраны пять референсных ингибиторов реакции Мейларда, существенно различающихся по своей химической структуре. Итоговое заключение об уровне антигликирующей активности производилось на основе консенсуса оценок ИТ «Микрокосм», системы PASS и метода сходства к эталонам.

Экспериментальное изучение ингибирующей реакцию Мейларда активности выполнено по методике А. Jedsadayanmata (2005).

«Коэффициент обогащения» в виртуальном консенсусном скрининге составил 29,7 раза. По результатам прогноза 46 соединений оказались перспективными для последующего экспериментального изучения, из них 32 были испытаны *in vitro*. Найдено 12 веществ с выраженной антигликирующей активностью. Следовательно, точность поиска *in silico* активных соединений составила 37.5%. Было найдено 10 веществ, превышающих по активности препарат сравнения аминогуанидин.

Таким образом, консенсусный прогноз *in silico* позволяет проводить эффективных поиск ингибиторов реакции Мейларда среди производных циклических гуанидинов.

CISPLATIN AND CIS-DIAMINDINITRATPLATIN (II) IN TARGETED LIPOSOMAL NANOCONTAINERS AS PROMISING ANTICANCER DRUGS

I.I. Kuznetsov^{1,2}, T.O. Abakumova¹, D.A. Bychkov³, V.P. Chekhonin¹,
N.V. Nukolova^{1,4}, A.V. Kabanov^{4,5}

¹*Serbsky National Research Center for Social and Forensic Psychiatry,
Kropotkinskiy 23, 119034, Moscow, Russia*

²*Department of Materials Science, Lomonosov Moscow State University,
Leninskie Gory 1/3, 119991, Moscow, Russia*

³*Department of Geology, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1,
119991, Moscow, Russia*

⁴*Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
Leninskie Gory 1/3, 119991, Moscow, Russia*

⁵*Center for Nanotechnology in Drug Delivery and Division of Molecular Therapeutics,
University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599-7362, USA
e-mail: Kuznec505@gmail.com*

Platinum derivatives are widely used for treatment of cancer, but they are characterized by high systemic toxicity and rapid elimination from the body. To increase the maximum tolerated dose of such drugs and improve pharmacokinetic characteristics, they can be encapsulated into nanocontainer delivery systems.

The goal of this work was to develop and analyze stable targeted liposomal nanocontainers which are efficiently loaded with cisplatin (CDDP) and cis-diamindinitratplatin (II) (CDDP3).

The synthesis of drug-loaded liposomes conjugated with monoclonal antibodies (mAbs) involved three steps: 1) formation of lipid film, 2) loading of drugs by emulsification of lipids in an aqueous solution of platinum salt ([CDDP] = 3 mg/ml, [CDDP3] = 15 mg/ml) and 3) conjugation with mAbs via PEG-linker. Unbound mAbs and free drugs were eliminated by gel filtration chromatography. Physicochemical characteristics of the loaded liposomes were studied by dynamic light scattering and X-ray fluorescence analysis. Activity of conjugated mAbs was determined by ELISA assay. The cytotoxic effects of obtained formulations were studied on glioma C6 cells, using MTS-test.

As a result of this study the stable negatively charged mAb-targeted liposomes with diameter about 170 nm were prepared. Loading efficiency was 2.3 ± 0.3 % and 11.5 ± 2.3 % for CDDP and CDDP3, respectively. ELISA assay indicated the activity of mAbs after conjugation. Cytotoxicity of CDDP and CDDP3 decreased after their loading into liposomes, due to the slow drug release. Dil-labeled mAbs-conjugated liposomes showed enhanced internalization in glioma C6 cells in comparison with untargeted liposomes, which led to their increased cytotoxicity.

This work was supported by grant of Russian Federation Government 11G34.31.0004 (30.11.2010) and grant from President of the RF for Young Scientists MK-7114.2012.7.

ИЗУЧЕНИЕ ФРАГМЕНТА АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА КАК РАДИОНУКЛИДНОГО НОСИТЕЛЯ ДЛЯ ^{68}Ga

А.А. Ларенков, О.Е. Клементьева, А.Б. Брускин, Г.Е. Кодина

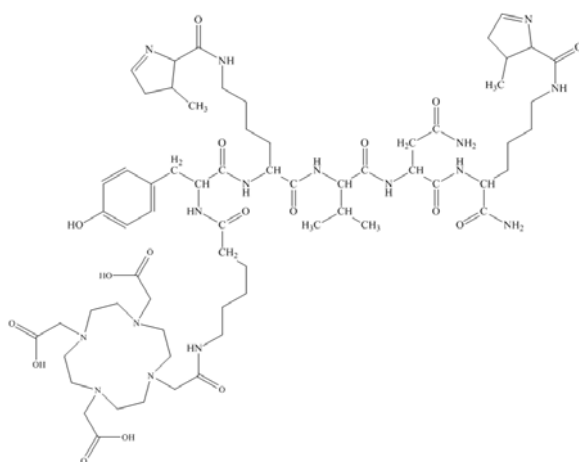
ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, г. Москва,
e-mail: anton.larenkov@gmail.com

В данной работе изучен фрагмент альфа-фетопротеина (АФП), меченый ^{68}Ga . Данный фрагмент (Афр⁷) является многообещающим визуализирующим агентом для диагностики злокачественных новообразований молочных желез, яичников, печени и предстательной железы.

Структура изученного синтетического пептида включает в себя аминокислотную последовательность Tug-Pyl-Val-Asn-Pyl, которая соответствует связывающей части 3-го домена АФП, а специально введенная бифункциональная хелатирующая группировка DOTA не влияет на биологическую активность пептида, но может связывать радиометаллы, такие как ^{68}Ga .

В ходе работы было изучено влияние различных факторов (природа буферного раствора, кислотность реакционной среды, концентрация пептида, продолжительность и температура реакции) на эффективность мечения DOTA-Афр⁷ и были найдены условия, позволяющие получать препараты с радиохимической чистотой до 99%. Для анализа реакционной смеси использовали, в основном, быструю тонкослойную хроматографию. Результаты исследования показали, что использование ацетатного буфера позволяет провести мечение с наибольшим выходом при pH 4,0.

Способность ^{68}Ga -DOTA-Афр⁷ связываться с опухолевыми новообразованиями показана в ходе экспериментов *in vitro*. Эксперименты *in vivo* убедительно показывают способность изученного радиофармпрепарата накапливаться в клетках аденокарциномы молочной железы человека, предстательной железы человека и меланомы человека (в качестве контроля использовали фибробласты лёгких). Будучи введенным в организм животных с экспериментальным опухолевым очагом, меченый пептид в достаточном количестве накапливается в опухолевой ткани, практически не аккумулируется в мышечной ткани, здоровой молочной железе и репродуктивных органах. Препарат быстро покидает кровеносное русло и выводится из организма. Это позволяет предполагать возможность визуализации очагов злокачественных новообразований при проведении процедуры ПЭТ-исследования с помощью ^{68}Ga -DOTA-Афр⁷.



Структурная формула пептида DOTA-Afp⁷

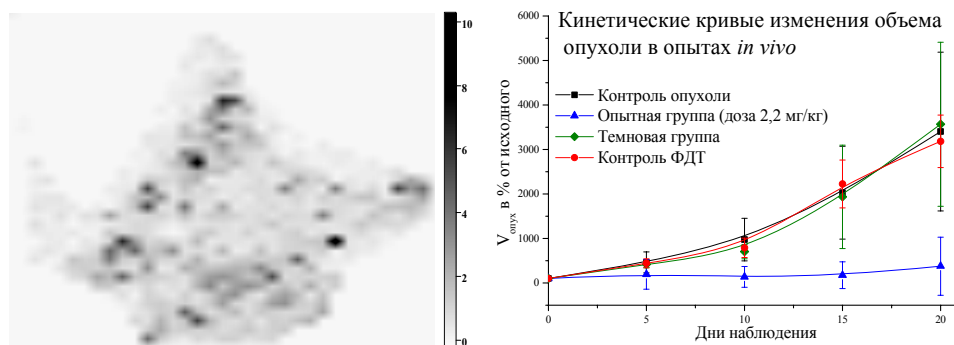
ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕТРАМЕТИЛТРИБЕНЗОТЕТРААЗАХЛОРИНА

А.П. Ластовой¹, А.А. Игнатова², Е.А. Мачинская¹, Г.В. Авраменко¹

¹Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, 20, РФ.

²Институт биоорганической химии
им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, РФ.
e-mail: a.p.lastovoj@mail.ru

Метод фотодинамической терапии (ФДТ) активно используется в клинической практике для лечения онкозаболеваний. $\beta,\beta,\beta',\beta'$ -Тетраметилтрибензотетраазахлорин ($H_2TBТАС$) - представитель нового класса гидрированных производных порфиразина; вызывает интерес как перспективный фотосенсибилизатор для ФДТ. Данное соединение является водонерастворимым и нуждается в эффективной системе доставки к клеткам опухоли. Такая система была создана путем солюбилизации $H_2TBТАС$ в растворах неионогенных ПАВ (НПАВ).



Внутриклеточное распределение
 $H_2TBТАС$ в клетках A549

Было исследовано накопление $H_2TBТАС$ в клетках A549 при добавлении в инкубационную среду его растворов в 10%-ом Cremophor EL (CrEL), 10% Tween 80 (Tw80), 4% Pluronic F68 (PIF68). $H_2TBТАС$ проникает в клетки A549 и концентрируется в гранулярных структурах в цитоплазме, а также слабо диффузно окрашивает цитоплазму. Накопление $H_2TBТАС$ из растворов в 10%-ом CrEL и Tw80, регистрируемое по его флуоресценции в клетках, практически не отличается, при этом оно в 10 раз выше, чем из 4%-го PIF68, что позволяет сделать вывод о прямой связи накопления со спектрально-люминесцентными свойствами растворов. Установлено, что нефлуоресцирующие агрегаты $H_2TBТАС$ при разбавлении его растворов в инкубационной среде не дезагрегируют. При увеличении концентрации $H_2TBТАС$ в инкубационной среде Синк наблюдается увеличение средней концентрации в цитоплазме клеток Сцит. Коэффициент накопления Сцит/Синк $H_2TBТАС$ на линейном участке зависимости Сцит = f (Синк) из растворов 10% CrEL и Tw80 равен $0,7 \pm 0,1$, а из 4% PIF68 не превышает 0,03. Насыщение внутриклеточного накопления наступает через 2 ч инкубации клеток с раствором $H_2TBТАС$ в 10% CrEL. Использование CrEL как солюбилизатора является предпочтительным, так как Tw80 обладает большей цитотоксичностью. Фотодинамическая активность $H_2TBТАС$ в 10% CrEL была подтверждена in vivo - торможение роста опухоли в отдельных опытах достигало 80%. Показано отсутствие «темновой» цитотоксичности $H_2TBТАС$.

АНАЛИЗ *IN SILICO* МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ

К.В. Ленская¹, П.М. Васильев¹, А.А. Спасов¹, В.А. Анисимова²

¹Волгоградский государственный медицинский университет,
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400131, Россия,
e-mail: kina81@mail.ru

²НИИ физической и органической химии Южного федерального университета,
пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия

Выполнен анализ *in silico* механизма действия нового гипогликемического соединения с применением нескольких систем компьютерного прогноза.

Вещество было изучено на гипогликемическую активность на интактных животных и на противодиабетическую активность на стрептозотоциновой модели диабета. По особенностям проявления фармакологических эффектов предположили, что новое соединение может действовать на следующие основные мишени: дипептидилпептидаза 4 (DPP-4); гликогенфосфоорилаза, мышечная и печеночная формы (PYGM, PYGL); гексокиназа 1 и 4 (HK-1, HK-4); рецептор глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1R); рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами, альфа, гамма и дельта (PPAR- α , PPAR- γ , PPAR- δ).

Компьютерный прогноз ингибирующей и антагонистической активностей нового гипогликемического соединения в отношении указанных биомишеней был выполнен с помощью программного комплекса ИТ «Микрокосм» 5.1, системы PASS 10.4, методом докинга в программе AutoDock Vina 1.1.1 и методом сходства к эталонам. Трехмерные модели белков-мишеней были взяты из баз данных PDB и ModBase. Структуры референсных препаратов получены из международных поисковых систем по фармакологически активным соединениям. В ИТ «Микрокосм» в качестве оценок уровня активности использовались значения функций принадлежности к классу активных соединений F_{Cons} , F_{Norm} , F_{Risk} , рассчитанные с помощью консервативной, нормальной и рискованной стратегий, соответственно. В системе PASS оценкой уровня активности служили вероятность проявления активности P_a и отношение вероятности проявления активности к вероятности ее отсутствия P_a/P_i . При докинге показателем аффинитета соединений являлась энергия образования комплекса «лиганд-белок» ΔE . В методе сходства к эталонам активность оценивали по среднему значению коэффициента сходства Танимото к референсным препаратам.

По данным консенсусного компьютерного прогноза, изучаемое вещество проявляет в отношении анализируемых мишеней следующую активность: DPP-4 – слабую; PYGM, PYGL – умеренную; HK-1, HK-4 – умеренную; GLP-1R – слабую; PPAR- α , PPAR- γ , PPAR- δ – отсутствие.

Таким образом, анализ четырьмя методами *in silico* уровня активности нового гипогликемического соединения в отношении девяти белков-мишеней, релевантных антидиабетической активности, позволил сформировать обоснованные заключения относительно возможных молекулярных механизмов действия указанного вещества.

НАНОРАЗМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ФТАЛОЦИАНИНОВ: ЭФФЕКТЫ АССОЦИИИ, ФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ И ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

А.В. Лобанов¹, О.О. Ударцева², Е.Р. Андреева², Л.Б. Буравкова²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук,
ул. Косыгина, 4, Москва, 119991, Россия;
e-mail: avlobanov@mail.ru

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Государственный научный центр Российской Федерации
Институт медико-биологических проблем Российской академии наук,
Хорошевское шоссе, 76 А, Москва 123007, Россия

Комплексы фталоцианинов с d^0 - и d^{10} -элементами II, III и IV групп (например, Mg, Zn, Al, Ga, Si) (MPc) обладают редкими долгоживущими (0.1-2 мс) триплетными возбужденными состояниями и поглощением в области прозрачности биотканей. Фотофизические и фармакологические свойства MPc существенно меняются при переходе мономер $\rightarrow$ димер $\rightarrow$ мультимер $\rightarrow$ наночастица). Управлять ассоциацией MPc возможно путем включения их в различные супрамолекулярные и наноразмерные системы. Надмолекулярные структуры на основе MPc в зависимости от состава могут быть использованы для фотодинамической терапии, люминесцентной диагностики очагов патологий или как очаг-нацеливающий фрагмент при биомаркировании активно пролиферирующих клеток.

Нами получены надмолекулярные комплексы MPc с белками (альбуминами, коллагенами), моноламелярными липосомами, гидрофильными биосовместимыми полимерами (поливинил-*N*-пирролидоном, полиэтиленгликолем) и нанокремнеземами. Выявлена зависимость типа фотоактивности MPc от способа агрегации. H-Агрегаты MPc проявляют селективную фотоактивность в переносе электрона на O₂ с образованием АФК (триплет-триплетный перенос энергии и флуоресценция невозможны). Мономеры и J-агрегаты MPc флуоресцируют, а также могут участвовать в триплет-триплетном переносе энергии с образованием ¹O₂. J-Агрегаты по спектральным свойствам ($\lambda_{\text{abs}}(\text{MPc}) = 740\text{-}830$ нм, $\tau(^1\text{MPc}) = 0.7$ мс) соответствуют требованиям к фотосенсибилизаторам. Показано, что J-агрегаты MgPc, ZnPc и AlClPc не оказывают темнового цитотоксического действия (апоптоз, некроз, пост-апоптотический некроз) и не приводят к изменению гранулярности лимфоцитов, проявляя в зависимости от состава интенсивную флуоресценцию и фотодинамическую активность.

Работа выполнена при поддержке стипендии Президента РФ СП-6775.2013.4, грантом РФФИ № 12-03-01081-а, программой Президиума РАН № 28 и Ведущей научной школой (грант № 6605.2012.3).

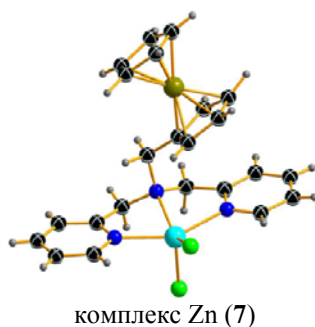
КОМПЛЕКСЫ ДИ-(2-ПИКОЛИЛАМИНОВ) КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРЫ

В.В. Мадуар¹, Д.Б. Шпаковский¹, Н.Н. Мелешонова¹,
Е.Ф. Шевцова², Е.Р. Милаева^{1, 2}

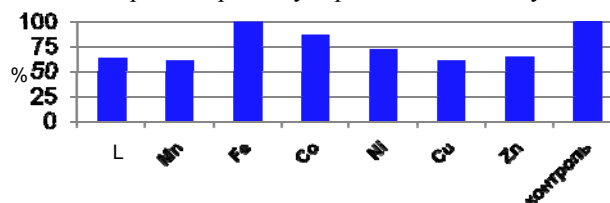
¹МГУ имени М.В.Ломоносова,
Ленинские горы, 1, стр. 3, ГСП-1, Москва, Российская Федерация,
e-mail: vvmaduar@gmail.com

²ИФАН РАН,
Северный проезд, 1, г. Черноголовка, Ногинский район, Московская обл,
Российская Федерация

Окислительный стресс участвует в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, в связи с чем задача поиска новых нейропротекторов антиоксидантного типа представляет собой важную и актуальную задачу. В работе получены и исследованы ферроценилметил-бис-(2-пиридилметил)амин (**1**) и новые комплексы биометаллов (Mn (**2**), Fe (**3**), Co (**4**), Ni (**5**), Cu (**6**), Zn (**7**)) на его основе.



Выживаемость нейронов при инкубировании с исследуемыми соединения-



ми

(инкубирование 24 ч, 37 °С, 1 μМ)

Комплексы **2-7** охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР и ИК, масс-спектрометрии и элементного анализа. Структура комплекса **7** определена методом РСА.

В работе исследовано влияние полученных соединений на пероксидное окисление липидов мозга крыс линии Wistar, индуцированное Fe^{III}, значения IC₅₀ лежат в области 0,3 – 2,3 мМ. Все соединения проявили достаточно высокую ингибиторную активность (ингибирование на 92-95 % при концентрации комплексов 30 μМ). Методом МТТ определена выживаемость нейронов коры головного мозга новорожденных крыс при инкубировании их с полученными соединениями. В условиях проводимого эксперимента выживаемость нейронов составила не менее 60 %, причем наименее токсичными оказались комплексы Fe (99 %) и Co (86 %). Благодаря достаточно низкой токсичности полученных соединений и их высокой ингибиторной активности в процессах пероксидного окисления липидов, все соединения являются перспективными антиоксидантами.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (№ 11-03-01134, 11-03-01165, 12-03-31624).

СОКРИСТАЛЛЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ: ДИЗАЙН, СКРИНИНГ, ПОЛУЧЕНИЕ

А.Н.Манин, А.П.Воронин, Г.Л.Перлович

*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН,
153045, г. Иваново, ул. Академическая, 1, Россия,
e-mail: alexnmanin@gmail.com*

Растворимость является одним из важнейших параметров, характеризующих биодоступность и эффективные терапевтические дозы препаратов. Именно поэтому, одной из важнейших задач в фармацевтической химии является разработка твердых растворимых форм активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). В настоящее время существует много методов и подходов для улучшения растворимости и скорости растворения АФИ с плохой растворимостью. Однако, в последнее время, все больший интерес, как способ модификации физико-химических свойств АФИ, приобретает метод получения сокристаллов лекарственных соединений. В отличие от солей и полиморфов, изменения свойств АФИ в сокристалле происходит без изменения фармацевтически-значимых свойств. Последняя особенность значительно ускоряет процесс выведения сокристалла на фармацевтический рынок.

Сокристалл – это кристалл, образованный молекулярным или ионным АФИ (плохо растворимым компонентом) и коформером (хорошо растворимое соединение, которое полностью усваивается организмом и участвует в ферментативных процессах) посредством нековалентных взаимодействий. Основным отличием сокристаллов от кристаллосольватов заключается в физическом состоянии изолированных компонентов: если один из них является жидкостью при нормальных условиях, то кристалл называют «кристаллосольватом»; если оба компонента находятся в твердом состоянии при комнатной температуре, то такой кристалл обозначается как «сокристалл». Хотя на первый взгляд это различие может показаться тривиальным, тем не менее, оно в значительной степени влияет на особенности получения и стабильность систем. Получение сокристаллов фармацевтического назначения с заданными свойствами – это вероятностный процесс, поэтому необходимо разработать четкие критерии и методы, позволяющие оперативно и эффективно фиксировать образование сокристалла и определять его физико-химические характеристики.

Целью нашей работы было изучение основных методов скрининга и получения сокристаллов. В качестве объектов исследования были выбраны производные бензамида и бензойной кислоты. Модифицируя известные косвенные скрининговые техники, мы разработали и провели апробацию комплексного многоступенчатого метода поиска сокристаллов. В результате работы были обнаружены четыре новых сокристалла. Выращены два монокристалла и полностью расшифрована их кристаллическая структура.

Работа была поддержана Федеральной целевой программой поддержки науки и инновации (N 02.740.11.0857) и Грантом Президента РФ (МК-7097.2012.3)

ИЗУЧЕНИЕ ФРАГМЕНТА АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА КАК РАДИОНУКЛИДНОГО НОСИТЕЛЯ ДЛЯ ^{99m}Tc

А.Я. Марук, О.Е. Клементьева, Е.И. Лесик, А.А. Ларенков, А.Б. Брускин, Г.Е. Кодина

ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, г. Москва,
e-mail: amaruk@list.ru

Альфа-фетопротеин (АФП) не вырабатывается во взрослом здоровом организме, как и рецепторы к нему. В то же время, наличие рецепторов к альфа-фетопротеину характерно для многих видов опухолевых клеток. Поскольку сам АФП весьма дорог и труднодоступен, то разумно использовать отдельные фрагменты его молекулы, особенно те, которые отвечают за его биологическое поведение.

Пептиды, используемые в данной работе, являются фрагментами 3-го домена АФП, который отвечает за связывание с рецепторами на поверхности клетки. Структура изученного синтетического пептида включает в себя аминокислотную последовательность TyrPyl-ValAsnPyl, которая соответствует связывающей части 3-го домена АФП, а специально введенная последовательность CysGlyCysGly не влияет на биологическую активность пептида, но может связывать радиометаллы, такие как ^{99m}Tc .

В ходе работы было изучено влияние различных факторов (природа буферного раствора, кислотность реакционной среды, концентрация восстанавливающего агента и пептида, продолжительность и температура реакции) на эффективность мечення пептидов технецием-99м. Для анализа реакционной смеси использовалась, в основном, тонкослойная хроматография.

Влияние природы буферной смеси на эффективность мечення была исследована при использовании фосфатного, бикарбонатного и цитратного буфера. Результаты показали, что использование цитратного буфера позволяет провести мечення пептида в слабокислых условиях, в интервале рН от 1,7 до 7,0.

В широком диапазоне концентраций количество дихлорида олова не оказывает заметного влияния на выход реакции мечення. Однако при снижении концентрации олова (II) ниже 10 мкг/мл доля невосстановленного пертехнетат-иона все же возрастает.

В целом были найдены условия, позволяющие получать препараты с радиохимической чистотой не ниже 95%.

Способность изученного пептида, меченного ^{99m}Tc , связываться с опухолевыми новообразованиями изучалась в *in vitro* экспериментах. Полученные данные убедительно показывают способность изученного радиофармпрепарата накапливаться в клетках аденокарциномы молочной железы и рака яичников человека. Будучи введенным в организм животных с экспериментальным опухолевым очагом, меченый пептид в достаточном количестве накапливается в опухолевой ткани, практически не аккумулируется в мышечной ткани, здоровой молочной железе и репродуктивных органах, что немаловажно для данного РФП. Препарат быстро покидает кровеносное русло и выводится из организма. Это позволяет предполагать возможность визуализации очагов злокачественных новообразований при проведении процедуры ОФЭКТ исследования с помощью изученного пептида.

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀ СНИЖАЮТ ТОКСИЧНОСТЬ И УСИЛИВАЮТ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ АКТИВНОСТЬ ДОКСОРУБИЦИНА

Д.В. Мищенко, Н.П. Коновалова, Е.Н. Климанова, Т.Е. Сашенкова,
У.Ю. Аллаярова, А.Н. Корнев, П.А. Трошин

*Институт проблем химической физики РАН,
142432, г. Черноголовка, Россия,
e-mail: mdv@icp.ac.ru*

Доксорубин – эффективный противоопухолевый препарат, который относится к группе антрациклиновых антибиотиков и широко используется в противоопухолевой химиотерапии. Однако применение доксорубина вызывает необратимую кардиомиопатию и нефропатию, что связано с образованием высокотоксичных свободных радикалов в результате его ферментативного восстановления под действием оксидаз, редуктаз и дегидрогеназ. Для снижения токсического действия и повышения специфической активности доксорубина разрабатываются лекарственные формы в виде микро- и наночастиц, наносомальных форм, липосом, полимерных мицелл и др.

Целью работы стало изучение токсического и противоопухолевого действия доксорубина модифицированного водорастворимыми производными фуллерена C₆₀ (KB-857).

В работе использовали доксорубин и KB-857. Цитостатики применяли в терапевтических дозах. Опыты проводили на мышах с лимфолейкозом Р388. Трансплантацию опухолей осуществляли внутрибрюшинно по стандартной методике. Оценку эффективности терапии проводили по средней продолжительности жизни животных (ILS%) и числу излеченных животных по истечению 60 суток.

Показано, что модификация доксорубина водорастворимыми производными фуллерена C₆₀ снижает его токсичность более чем вдвое. Применение KB-857 в терапевтической дозе увеличивает ILS до 113%, тогда как этот показатель для доксорубина составляет 58%. Также стоит отметить, что по истечению 60 суток при терапии KB-857 в живых оставалось 17% мышей, а при терапии доксорубином выживших животных не наблюдалось.

Таким образом, снижение токсичности и увеличение противоопухолевой активности антрациклинового антибиотика доксорубина отмечается при его модификации водорастворимыми производными фуллерена C₆₀, что, вероятно, связано с их антиоксидантными свойствами.

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ЭКСТРАКЦИОННОГО АФФИНАЖА ^{99}Mo

А.А. Наумов^{1,2}, Н.Д. Голецкий², А.С. Кудинов², Б.Я. Зильберман², В.И. Безносюк²,
Ю.Ю. Петров², Ю.С. Коряковский¹, Д.В. Рябков²

¹ СПбГТИ (ТУ),

Московский проспект, 26, 190013, Санкт-Петербург, Россия.

² ФГУП «НПО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина»»,

2-ой Муринский пр., 28, 194021 Санкт-Петербург, Россия

e-mail: tirael13@mail.ru

Для экстракционного извлечения Mo могут быть использованы гидроксамовые кислоты (ГК), растворенные в алифатических спиртах (Alk). Высокая селективность в отношении Mo обеспечивает его очистку от примесей более 10^4 за одну ступень без дополнительной промывки. Работа посвящена химии экстракции Mo растворами алифатических ГК и возможности их применения для экстракционного аффинажа ^{99}Mo медицинского назначения в силу их лучшей, по сравнению с ароматическими ГК, растворимостью в спиртах, что исключает потерю экстрагента с рафинатом и регенератом экстракционного цикла. Эксперименты выполнены с использованием «метки» ^{99}Mo , полученной в ФГУП НПО «Радиевый институт им. В.Г. Хлопина»

Экстракция Mo лаурилгидроксамовой кислотой (ЛГК) является медленным процессом и описывается уравнением реакции первого порядка относительно концентрации Mo в водной фазе. При этом равновесие устанавливается вдвое дольше, чем в аналогичной системе с бензилгидроксамовой кислотой (БГК).

Установлено, что в экстрагированном соединении мольное отношение $\text{Alk} : \text{Mo} = 1$, тогда как отношение $\text{ГК} : \text{Mo} = 0,5$, что требует дальнейшего исследования. Коэффициент распределения Mo (D_{Mo}) зависит от концентрации HNO_3 в степени -1,4. Увеличение длины углеводородного радикала спирта приводит к снижению экстракции HNO_3 и росту D_{Mo} . При концентрации Mo в равновесной водной фазе 10^{-7} - 10^{-5} моль/л D_{Mo} не изменяется, что свидетельствует об отсутствии олигомеров Mo в водной фазе.

Для реэкстракции Mo наиболее эффективны азотнокислые растворы H_2O_2 и ацетогидроксамовой кислоты (АГК).

Предложена компактная схема экстракционного аффинажа ^{99}Mo медицинского назначения из раствора, облученной уран-алюминиевой мишени с использованием в качестве экстрагента раствора 15-50 ммоль/л лаурилгидроксамовой кислоты в n -октиловом спирте. По расчету при работе схемы в непрерывном режиме возможно концентрирование Mo в 100-500 раз по отношению к исходному раствору при коэффициенте очистки от радиоактивных примесей не менее 10^6 и длительности переработки раствора мишени с 40000 Ки продуктов деления урана (1000 Ки ^{99}Mo на момент аттестации) менее 5 часов. Окончательная очистка Mo от примесей до норм, предъявляемых к РФП, может быть достигнута путем прокали и сублимации.

АНТИАМИЛОИДНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ТРИПТАМИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИРОДНОГО АЛКАЛОИДА — СЕКУРИНИНА

М.Е. Неганова, Е.Ф. Шевцова, Л.Н. Петрова, С.В. Афанасьева, С.Г. Клочков

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
г. Черноголовка, Россия,
e-mail: neganova83@mail.ru*

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной причиной старческого, или сенильного слабоумия (деменции). В течение почти 20 лет, основное внимание исследователей, изучающих БА было сосредоточено на гипотезе амилоидного каскада. Основной поиск лекарственных препаратов ведется по пути, как устранения токсичности бета-амилоидных бляшек, так и препятствовании образования наиболее токсичных олигомерных форм β -амилоида.

Ранее нами было показано, что ряд производных природного соединения – алкалоида секурина обладает высокими антиоксидантными и железохелатирующими свойствами [1], а также нейропротекторной активностью на первичной культуре нейронов коры головного мозга крыс при различных моделях нейротоксичности. При действии данных соединений увеличивается порог чувствительности митохондрий к кальцийиндуцированному скачку митохондриальной проницаемости (СМП).

Целью данной работы стало изучение влияния триптаминового производного алкалоида секурина - алломаргаритарина (АМ) на процесс агрегации бета амилоидного пептида и $A\beta$ опосредованную гибель нейронов и СМП.

При исследовании ранних стадий агрегации β -амилоида, а также фибриллизации при термостатировании (37°C, 5 часов, 23 часа) было показано, что АМ концентрационно-зависимо ингибирует агрегацию $A\beta$ [2].

Преинкубация изолированных митохондрий мозга крыс с АМ приводит к эффективному подавлению $A\beta$ -(Ca^{2+})-вызванной индукции СМП, а выживаемость первичной культуры нейронов коры мозга при действии 0,025 mM $A\beta$ увеличивается на 26% по отношению к контролю. Исходное же соединение секуринин в данных тестах активности не проявляет.

Таким образом, АМ может считаться потенциальной основой для создания лекарственных препаратов способных защищать нейроны головного мозга от токсического действия $A\beta$, а так же препятствовать агрегации данного пептида при патологических состояниях.

Литература

[1]. Неганова М.Е., Афанасьева С.В., Клочков С.Г., Шевцова Е.Ф. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011 г. Том 152., № 12. с.661-665

[2]. Fernanda G. De Felice¹, Marcelo N. N. Vieira, Leonardo M. Saraiva, J. Daniel Figueroa-Villar, José Garcia-Abreu, Roy Liu, Lei Chang, Willian L. Klein and Sérgio T. Ferreira¹ The FASEB Journal September 2004 vol. 18 no. 12 1366-1372

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ФЕНИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА

С.В. Никитин, О.С. Кузнецова, Л.П. Коваленко, А.В. Таллерова, А.Д. Дурнев

ФГБУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» РАМН,
125315, Балтийская ул., д.8, г. Москва, Россия,
e-mail: olgapharm@inbox.ru

Предшествующие результаты указывают на перспективность поиска соединений с иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами в группе фенилзамещенных производных 3-оксипиридина (3-ОП) [1,3].

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния ряда новых производных 3-ОП под шифрами ПиОН-755, ПиОН-915, ПиОН-920, ПиОН-922 на показатели гуморального и клеточного иммунного ответа, а также изучение их противовоспалительной активности в соответствии с методическими рекомендациями МЗСР РФ [2].

Соединения вводили животным в/б в дозах 25 мг/кг и 50 мг/кг. Выбор доз и кратность введения основывались на результатах предварительных исследований и в соответствии с методическими рекомендациями применительно к каждой модели [2].

Опыты выполнены на мышах самцах линий СВА и F1 (СВАхС57BL/6). Гуморальный иммунный ответ исследовали в тесте РПГА, антигенную стимуляцию осуществляли введением эритроцитов барана (ЭБ) однократно в/б в субоптимальной дозе 5×10^7 клеток. Клеточный иммунный ответ оценивали по реакции ГЗТ, антигенную стимуляцию проводили п/к ЭБ в дозе 1×10^7 . Соединения вводили мышам в/б однократно в течение трех дней. Оценка противовоспалительного эффекта соединений 3-ОП проводили в модели острого экссудативного воспаления у мышей на Кон А [2].

Анализ полученных результатов выявил тенденцию к увеличению антителообразования в РПГА у всех производных 3-ОП. Однако значимое ($p < 0,05$) увеличение иммунного ответа по сравнению с контролем установлено для ПиОН-915 и ПиОН-755 в дозе 25 мг/кг на 42,5% и 45%, соответственно. Значимое увеличение клеточного иммунного ответа на 20% в сравнении с контрольной группой выявлено при введении ПиОН-922 в дозе 50 мг/кг. Однократное в/б введение ПиОН-915, ПиОН-920, ПиОН-922 в дозе 50 мг/кг вызывало значимое уменьшение Кон А-индуцированной реакции воспаления на 51,8%, 42,9%, 51,8%, соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о наличии иммуномодулирующей и противовоспалительной активности у новых оригинальных фенилзамещенных производных 3-ОП, что определяет перспективы их дальнейшего исследования.

Литература

- [1]. Курбанов А.И., Самойлов Н.Н., Стратиев Е.Н., Катунина Н.П., Шабанов П.Д. Психофармакология и биологическая наркология, 2006, Том 6, Выпуск 1-2, Стр. 1164-1170.
- [2]. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, 2-изд., 2005.
- [3]. Ludmila D. Lukyanova, Yu I. Kirova, Elina L. Germanova. Intermittent Hypoxia and Human Diseases, 2012, pp. 239-252.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОВЕДЕНИЯ АВТОИНГИБИТОРНОГО ДОМЕНА АМФК

Д.С. Новикова, П.Б. Давидович, В.Г. Трибулович¹, Н.А. Барлев², А.В. Гарабаджиу,
Дж. Мелино

СПбГТИ(ТУ), НИЛ «Молекулярная фармакология»,
Московский пр., 26, Санкт-Петербург,
e-mail: dc.novikova@gmail.com

¹ФГБУ НИИ Гриппа, ул. проф. Попова, 15/17, Санкт-Петербург

²ФГБУН ИНЦ РАН, Тихорецкий проспект, 4, Санкт-Петербург

В настоящее время АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК) является актуальным объектом исследований. Активация данной киназы имеет терапевтическое значение в ряде социально значимых заболеваний, таких, как диабет, ожирение, онкологические заболевания. В связи с этим возможность широкого использования активаторов делает АМФК универсальной мишенью для разработки лекарственных препаратов.

Известные на сегодняшний день способы активации АМФК не нашли применения ввиду ряда недостатков, не позволяющих использовать эти пути для разработки лекарственных препаратов. Однако в последнее время выдвигается гипотеза, что возможен еще один способ активации АМФК, который заключается в предотвращении взаимодействия небольшого подвижного участка белка, входящего в состав автоингибиторного домена, с областью, непосредственно отвечающей за киназные свойства белка. Как известно, автоингибиторный домен обеспечивает поддержание белка в инактивной конформации [1], и блокирование внутримолекулярного белок-белкового взаимодействия может представлять собой потенциальный подход для разработки активаторов АМФК.

Ввиду особенностей строения белкового комплекса, его структура расшифрована не полностью. В наиболее полной модели АМФК, полученной на основе рентгеноструктурных данных, отсутствует участок автоингибиторного домена, ответственный за внутримолекулярное взаимодействие [2].

Основной целью работы является построение полной белковой модели. Нами было проведено компьютерное моделирование недостающего в существующей модели участка автоингибиторного домена, состоящего из 31 аминокислотных остатков. Для подтверждения выдвинутой гипотезы методом молекулярной динамики было исследовано поведение автоингибиторного домена относительно остальной части белка.

Работа осуществлена при поддержке гранта Правительства Российской Федерации № 11.G34.31.0069 от 21.10.2011.

Литература

[1]. Chen, L.; Jiao, Z.H.; Zheng, L.S. et al. Structural insight into the autoinhibition mechanism of AMP-activated protein kinase. *Nature*, 2009, 459(7250), 1146-1149.

[2]. Xiao, B.; Sanders, M.J.; Underwood, E. et al. Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP. *Nature*, 2011, 472(7342), 230-233.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ РУТЕНИВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ИНГИБИТОР ГЛИКОЛИЗА: НОВЫЙ ПОДХОД К НАПРАВЛЕННОМУ ДЕЙСТВИЮ НА РАКОВЫЕ КЛЕТКИ

Ю.Н. Носова¹, Т.П. Серкова², Е.Ф. Шевцова^{1,2}, А.В. Косых³, Е.А. Воротеляк³, О.В. Михалёв¹,
А.А. Лобас⁴, М.В. Горшков⁴, А.А. Назаров¹, Е.Р. Милаева^{1,2}

¹Кафедра органической химии, МГУ имени М.В.Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва, Россия,
e-mail: nosovayulia@yahoo.com

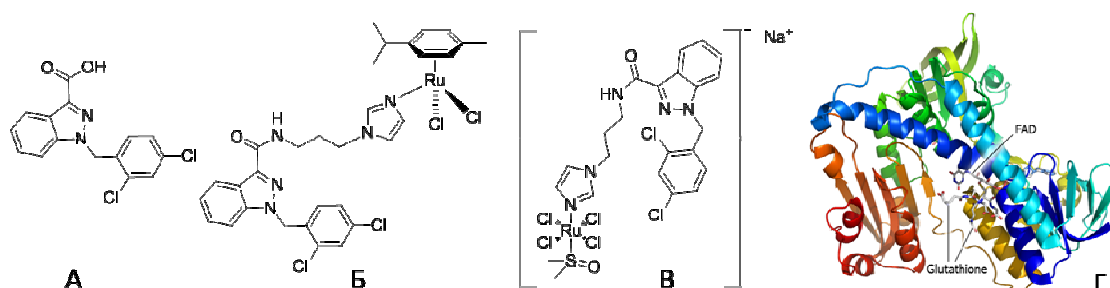
²Институт физиологически активных веществ РАН,
Северный проезд 1, Черноголовка, Россия

³Институт биологии развития им Н.К. Кольцова РАН,
ул. Вавилова 26, Москва, Россия

⁴Институт энергетических проблем химической физики РАН,
Ленинский проспект 38 к. 2, Москва, Россия

Появление цисплатина в арсенале противораковых химиотерапевтических средств и успех других платиновых лекарств открыло новую область медицинской химии: металлосодержащие противоопухолевые соединения. В последние годы два рутениевых комплекса, NAMI-A и KP-1019 проходят клинические испытания, показывая очень обнадеживающие результаты. Лонидамин (А) является селективным ингибитором гликолиза в раковых клетках и промотором гликолиза в нормальных клетках. Следовательно, комбинирование данного соединения с рутениевым фрагментом может привести к созданию высокоспецифичных противоопухолевых соединений.

В данной работе предложен подход к синтезу новых Ru(II) (Б) и Ru(III) (В) соединений содержащих остаток лонидамина, а также оценку их биологической активности.



Все новые соединения были охарактеризованы комплексом физико-химических методов. Полученные соединения показывают высокую токсичность против раковых клеточных линий в экспериментах *in vitro*, в особенности против рака головного мозга, для которого отсутствуют эффективные химиотерапевтические препараты. Комплекс типа (В) проявляют ингибирующую активность в отношении глутатионредуктазы, ответственной за поддержание редокс-статуса клетки.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ 13-03-00513, 11-03-01134, и 11-04-00515.

Литература

[1] Nazarov A. A., Gardini D., Baquie M., Juillerat-Jeannere L., Serkova T. P., Shevtsova E. P., Scopelliti R., Dyson P. J. *Dalton Trans.* 2013, 42, 2347-2350.

SYNTHESES, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF BINARY AND TERNARY FE(III) COMPLEXES OF DOXYCYCLINE WITH BIPYRIDINE AND PHENANTHROLINE: ANTIMICROBIAL AND DNA BINDING

Joshua A. Obaleye ^{a,*}, Olufunso O. Abosede ^a, Mercy O. Bamigboye ^a, Uche B. Eke ^a, Avinash S. Kumbhar ^b, Anupa A. Kumbhar ^b, Carmen de Kock ^c, Peter J. Smith ^c and Olusola N. Majolagbe ^d

^a *Department of Chemistry, University of Ilorin, P.M.B. 1515, Ilorin, Nigeria.*

^b *Department of Chemistry, University of Pune, Pune 411007, India.*

^c *Division of Pharmacology, Department of Medicine, University of Cape Town Medical School, Observatory 7925, South Africa.*

^d *Department of Pure and Applied Biology, Ladoke Akintola University of Technology, Ogbomoso, Oyo State, Nigeria.*

* *Corresponding: jobaleye@yahoo.com; jobaleye@unilorin.edu.ng*

Previous studies have reported the DNA strand breakage by tetracycline alone, dose dependent DNA damage with tetracycline derivatives and the role of metal ions in tetracycline-induced strand cleavage. The significant DNA damage potential, antitumoral potentials viz: DNA binding, cleavage and cytotoxicity of two new copper(II) complexes of 1,10-phenanthroline with doxycycline or tetracycline have also been reported. These significant biological potentials of tetracycline complexes have prompted us to synthesize three new iron(III) complexes of doxycycline namely $[\text{Fe}(\text{Dox})_2\text{Cl}]\text{Cl}_2$ (1), $[\text{Febpy}(\text{Dox})\text{Cl}]\text{Cl}_2$ (2) and $[\text{Fephen}(\text{Dox})\text{Cl}]\text{Cl}_2$ (3) where dox is doxycycline, bpy is 2,2'-bipyridine and phen is 1,10-phenanthroline. The complexes were characterized both in solid state and in solution by electronic absorption, FT-IR, elemental analysis and electrospray mass spectroscopy. In the three complexes doxycycline and the polypyridyl ligands behave as bidentate ligands, the polypyridyl ligands coordinating via the two diimine nitrogen atoms. The three complexes showed some activity against the strains of *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumonia*, and the presence of the ancillary polypyridyl ligands did not seem to contribute to the antimicrobial activities of the complexes. Detailed structural analysis of the complexes, their antiplasmodial activity and their interaction with CT DNA as evidenced by electronic titration of complexes 2 and 3 will be presented and discussed. Some other related novel drug metal complexes will be mentioned.

Keywords: doxycycline; metal complex; iron(III); diimine; antibacterial, DNA Binding

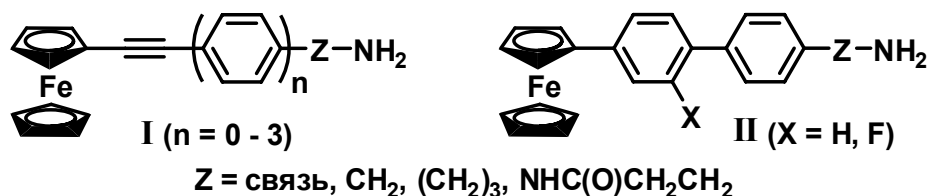
СИНТЕЗ ФЕРРОЦЕНСОДЕРЖАЩИХ МАРКЕРОВ ДЛЯ БИОСЕНСОРОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

В.Н. Окулов, В.П. Дядченко

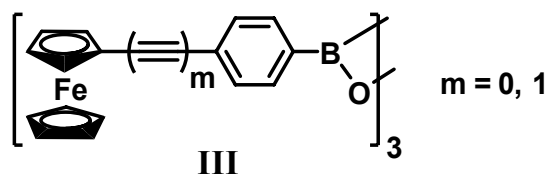
Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, химический факультет, 119992, Москва, ГСП-2, Ленинские горы, 1-3, Российская Федерация,
e-mail: vokulov@gmail.com

На сегодняшний день в неизотопном иммуноанализе актуальной задачей является конструирование ферроценосодержащих маркеров для гаптенов, безусловное достоинство которых – возможность электрохимического детектирования. При этом очень важно минимизировать влияние окислительно-восстановительных превращений ферроценильной группы на связывание трейсера с аналитом. Поэтому задача сводится к созданию таких маркеров, в молекулах которых ферроценильная группа пространственно удалена от группы-“якоря”, позволяющего связывать маркер с гаптеном.

Нами разработана методология синтеза маркеров нового поколения (**I** и **II**), структура которых включает жесткий стержнеобразный спейсер, состоящий из фениленовых групп и фрагментов ацетилена, и концевую аминогруппу в качестве “якоря”.



Для образования связи ферроценил-алкинил в соединениях типа **I** использована реакция ферроцена с терминальными алкинами [1]. Связь между ферроценильной и фенильной группами в соединениях типа **II** создавалась арилированием ферроцена солью арилдiazония. Дальнейшее наращивание стержнеобразного участка молекул проводилось с помощью кросс-сочетания между борксинами **III** и соответствующими *n*-иод- и *n*-бромзамещенными арил-, арил-алкил- или (2-арилкарбамоилэтил)аминами.



Галогензамещенные (2-арилкарбамоилэтил)амины синтезированы методами пептидного синтеза, исходя из β -аланина с применением защитных групп.

Литература

[1]. V. P. Dyadchenko, M. A. Dyadchenko, V. N. Okulov, D. A. Lemenovskii, *J. Organometal. Chem.*, 2011, v. 696, p. 468-472.

NEW INHIBITORS OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* PROTEIN KINASE PKNB FROM STRUCTURE-BASED VIRTUAL SCREENING

Dmitry I. Osolodkin [a], Ekaterina B. Mikhaylova [a],
Yulia N. Zhukova [b], Lubava L. Tyutyunnik [b], Victor V. Semenov [c], Vladimir A. Palyulin [a],
Nikolay S. Zefirov [a,c], Valery N. Danilenko [b]

[a] Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University,
Leninskie Gory 1/3, Moscow 119991, Russia.

[b] Vavilov Institute of General Genetics,
ul. Gubkina 3, Moscow 119991, Russia.

[c] Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Leninsky pr-t 47, Moscow 119991, Russia
e-mail: dmitry_o@qsar.chem.msu.ru

Eukaryotic-like serine/threonine protein kinases (ESTPKs) of bacteria are promising molecular targets for the design of antibacterial drugs [1]. These enzymes play a crucial role in the growth and development of pathogenic bacteria, and their inhibition leads to the termination of bacteria reproduction. In this work we have developed novel inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* ESTPKs with the help of structure-based virtual screening method.

Kinome of *M. tuberculosis* is represented by eleven ESTPKs, PknA to PknL (excluding PknC). X-ray structures of the active forms of catalytic domains are available only for PknG and PknB, and remaining enzymes were subjected to homology modelling based on PknB template due to substantial difference between PknG and other kinases [2].

Molecular docking was performed against ATP binding site of all *M. tuberculosis* ESTPKs. Libraries of available compounds were docked as well as Kinase SARfari database of known kinase inhibitors with the aim of possible drug repurposing. In vitro studies were performed for the selected compounds against PknB and PknG.

It was shown that two compounds belonging to thiazolodihydropyrimidinone class show PknB inhibitory activity comparable to that of standard inhibitor mitoxantrone. No compounds showed PknG inhibitory activity.

An experimentally validated virtual screening system was developed for PknB inhibitors using literature and experimental data on compound activity. Addition of novel experimental data to the system leads to more effective enrichment of the datasets by true inhibitors.

References

[1] V. N. Danilenko, D. I. Osolodkin, S. A. Lakatosh, M. N. Preobrazhenskaya, A. A. Shtil, *Curr. Top. Med. Chem.* 2011, 11, 1352-1369.

[2] N. V. Zakharevich, D. I. Osolodkin, I. I. Artamonova, V. A. Palyulin, N. S. Zefirov, V. N. Danilenko, *Prot. Struct. Funct. Bioinf.* 2012, 80, 1363-1376.

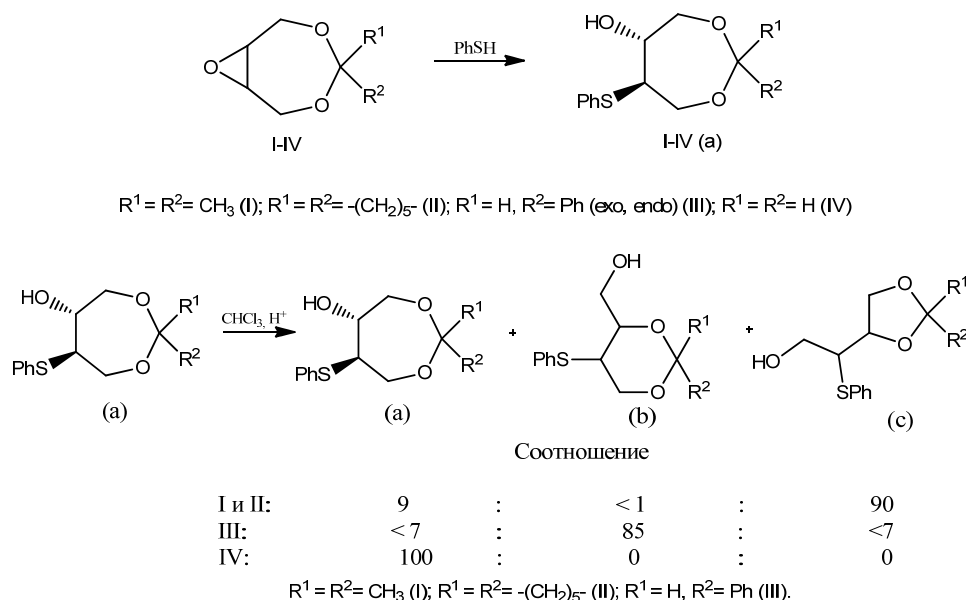
СИНТЕЗ И АНТИМИКОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГИДРОКСИСУЛЬФИДОВ НА ОСНОВЕ 3,5,8-ТРИОКСАБИЦИКЛО[5.1.0]ОКТАНОВ

Р.С. Павельев¹, Р.М. Вафина¹, С.А. Лисовская²

¹Научно-образовательный центр фармацевтики
ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
ул. Кремлевская, 18, Казань, Россия
e-mail: rpavelyev@gmail.com

²ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии»
ул. Б. Красная, 67, Казань, Россия

Гидроксисульфиды используются в синтезе соединений, обладающих фармакологической и (или) биологической активностью [1]. Тиолиз 3,5,8-триоксабицикло[5.1.0]октанов I-IV тиофенолом является рН-зависимым процессом и приводит к 5-7-членным циклическим ацеталам. Так в основных условиях образуются только семичленные ацетали I-IV(a). В кислой среде структуры I-III(a) изомеризуются с сокращением размера цикла в соответствующие 1,3-диоксолановые I-II(c) и 1,3-диоксановые III(b). Изомеризации спирта IV(a) не наблюдается. Компьютерное моделирование показало наличие противогрибковой активности у полученных соединений. Первичный скрининг данных веществ на противогрибковую активность в отношении грибов *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* и *Epidermophyton floccosum* показал перспективность синтезированных ацеталей. Ввиду того, что спирт IV(a) проявил максимальные противогрибковые свойства, было проведено его разделение на энантиомеры с использованием липазы PS. Антимикотическая активность данных оптических антиподов значительно отличается (более чем в 20 раз). К тому же, МИК правовращающего энантиомера на данных резистентных штаммах более чем на порядок меньше МИК флуконазола.



Литература

[1] Furutani T. *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 4599.

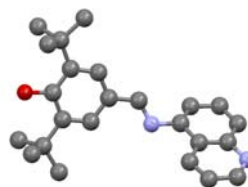
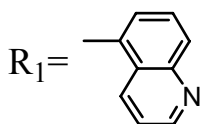
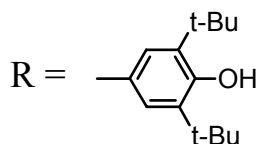
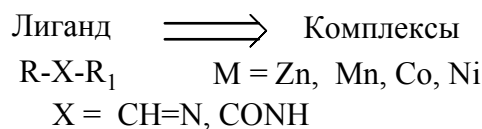
АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ МИМЕТИКОВ ТОКОФЕРОЛА И ИХ КОМПЛЕКСОВ С БИОМЕТАЛЛАМИ

М.Д. Парулава, О.В. Михалёв, Д.Б. Шпаковский, Ю.А. Грачева, Ю.Д. Голенко,
Д.А. Жаркова, Е.Р. Милаева

МГУ имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы, 1-3, Россия,
e-mail: omihalev@mail.ru

Производные 2,6-диалкилфенолов широко применяются в качестве антиоксидантов. Комплексы металлов на с фрагментами 2,6-ди-*трет*-бутилфенола являются полифункциональными антиоксидантами и могут служить моделями природных систем благодаря вовлечению иона металла в различные внутриклеточные редокс процессы [1,2].

В настоящей работе получены новые производные 2,6-ди-*трет*-бутилфенола, содержащие различные линкеры X, а также фрагмент 5-аминохинолина для координации с ионом металла. Синтезированы и охарактеризованы новые комплексы на основе Co, Ni, Mn, Zn, Sn.



Окисление соединений до соответствующих феноксильных радикалов изучено методом ЭПР. Приводятся данные о влиянии линкера, заместителя R₁ и природы металла на стабильность соответствующих радикалов. Оценена способность соединений к переносу электрона с использованием CUPRAC-теста. Активность соединений как ловушек свободных радикалов исследована в модельной реакции со стабильным свободным радикалом дифенилпикрилгидразилом (ДФПГ). Показана высокая антирадикальная активность, сопоставимая с известным антиоксидантом тролоксом.

Таким образом, соединения, содержащие антиоксидантные фрагменты, открывают возможность для поиска новых типов физиологически активных веществ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№ 11-03-01165, 13-03-00513, 12-03-31624).

Литература

[1] Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Gracheva Y.A., Orlova S.I., Maduar V.V., Tarasevich B.N., Meleshonkova N.N., Dubova L.G., Shevtsova E.F., Dalton Trans., 2013, v. 42, p. 6817-6828.

[2] Shpakovsky D.B., Banti C.N., Beaulieu-Houle G., Kourkouvelis N., Manoli M., Manos M.J., Tasiopoulos A.J., Hadjikakou S.K., Milaeva E.R., Charalabopoulos K., Bakas T., Butler I.S. and Hadjiliadis N., Dalton Trans., 2012, v. 41, p. 14568-14582.

СИНТЕЗ АДАМАНТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-НАФТОХИНОНА — ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

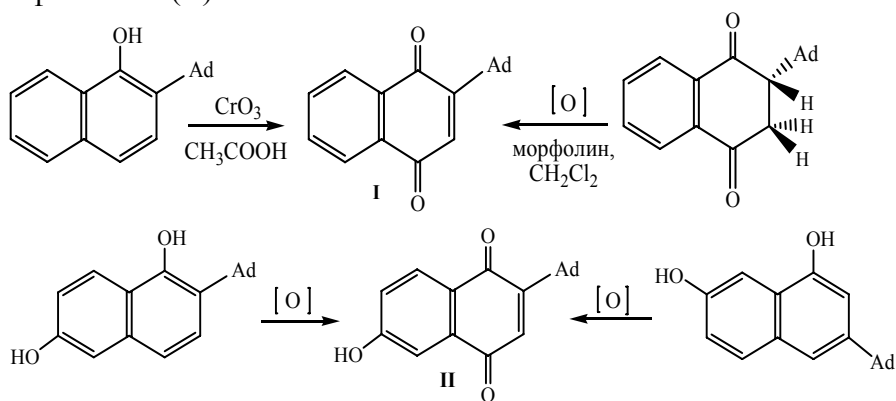
И.В. Петерсон^а, Н.М. Свирская^а, А.А. Кондрасенко^{а,б}, А.И. Рубайло^{а,б}

^а Институт химии и химической технологии СО РАН,
660036, Академгородок 50/24, Красноярск,
e-mail: Ivan.Peterson.Krsk@gmail.com

^б Сибирский федеральный университет,
660041, пр. Свободный, 79, Красноярск

Разнообразные производные адамантана и 1,4-нафтохинона обладают широким спектром биологической активности [1-2].

Нами синтезированы 2-(адамантил-1)-1,4-нафтохинон (I) и 2-(адамантил-1)-6-гидрокси-1,4-нафтохинон (II):



Оценка потенциальной биологической активности полученных соединений произведена с помощью программы «PASS online» [3], в сравнении с 2-метил-1,4-нафтохиноном (III), который известен в фармакологии как витамин-К3, а также обладает противораковым действиям [4].

В результате по критерию «противоопухолевое средство» в программе «PASS online», было установлено, что соединения I и II показывают большую вероятность обладания противораковой активностью по сравнению с соединением III, что может свидетельствовать о возможности их использовании как потенциальных лекарственных средств.

Работа выполнена при поддержке междисциплинарного интеграционного проекта фундаментальных исследований СО РАН №18.

Литература

- [1]. Морозов И.С. Фармакология адамантанов. Волгоград: ВМУ. 2001.
- [2]. www.reaxys.com
- [3]. www.pharmaexpert.ru/passonline
- [4]. Mizushina Yo. et al. Int. J. Mol. Med. 2011, 12, 1115-1132

АЛКИЛАММОНИЕВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 6-МЕТИЛУРАЦИЛА — КЛАСС СОЕДИНЕНИЙ, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ

К.А. Петров^{1,2}, В.С. Резник¹, В.В. Зобов^{1,3}, В.Э. Семенов¹, И.В. Галяметдинова¹,
А.Д. Никиташина^{1,2}, Е.Е. Никольский^{2,4}

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН,
420088, Казань, ул. Арбузова, 8;

²Казанский институт биохимии и биофизики КазНЦ РАН,
420111, Казань, ул. Лобачевского, 2/31;

³Казанский (Приволжский) Федеральный Университет,
420008, Казань, ул. Кремлевская, 18;

⁴Казанский Государственный Медицинский Университет,
420012, Казань, ул. Бутлерова, д.49;
e-mail: kpetrov2005@mail.ru

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) традиционно применяются при лечении патологической мышечной слабости и нейродегенеративных заболеваний, поскольку обладают способностью продлевать время действия нейромедиатора ацетилхолина. При терапии этих заболеваний подбираются такие дозы ингибиторов АХЭ, чтобы максимально купировались признаки заболевания, и минимально проявлялись побочные эффекты гиперактивации мускариновых рецепторов. Однако существующие на сегодняшний день антихолинэстеразные препараты одинаково эффективны в отношении АХЭ скелетных мышц, головного мозга и вегетативной нервной системы, поэтому их применение практически всегда сопровождается побочными эффектами (диарея, брадикардия и др.). Описанных недостатков могли бы быть лишены ингибиторы АХЭ, способные оказывать целевой эффект в дозах, значительно не затрагивающих активность АХЭ гладкой мускулатуры, миокарда и вегетативных ганглиев. При исследовании нового класса ингибиторов АХЭ – алкиламмониевых производных 6-метилурацила, нами были найдены соединения, значительно менее эффективные в синапсах гладкой мускулатуры и миокарда по сравнению с синапсами скелетных мышц, что позволило позиционировать их как потенциальные лекарственные средства для лечения синдромов патологической мышечной слабости. В докладе приводятся данные о способности некоторых производных 6-метилурацила уже при однократном ведении на длительное время устранять симптомы патологической мышечной слабости у крыс с синаптическим дефектом, вызванным иммунизацией синтетическим пептидом – участком основного иммунотипа никотиновых холинорецепторов мышечного типа (модель миастении Гравис). При этом признаков гиперактивации мускариновых рецепторов не наблюдается. В докладе рассматривается возможный молекулярный механизм, обеспечивающий органоспецифический эффект синтезированных нами новых ингибиторов АХЭ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНОВ В МОДЕЛЬНЫХ МЕМБРАНАХ С ПОМОЩЬЮ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ ЗОНДОВ

Д.А. Полетаева, Р.А. Котельникова, А.Б. Корнев, Е.А. Хакина,
П.А. Трошин, А.И. Котельников

*Институт проблем химической физики РАН,
Россия, Московская область, г. Черноголовка, проспект академика Семенова, 1,
e-mail:dapol@icp.ac.ru*

Фуллерены обладают многими интересными особенностями, связанными с уникальной структурой углеродного сфероида, и представляют огромный интерес для использования в медицинской химии. При исследовании биологического действия различных ксенобиотиков вопрос о механизмах их взаимодействия с биологическими мембранами в организме является одним из наиболее важных. Настоящая работа посвящена изучению мембранотропных свойств водорастворимых полизамещенных производных фуллеренов (ППФ), имеющих пять аддендов с заряженными группами.

Методами фосфоресценции и флуоресценции в работе изучалось взаимодействие ППФ с заряженными люминесцентными зондами: эозином Y, 2,7-Br-профлавином и рибофлавином, локализованными в полярной области мембраны фосфатидилхолиновых липосом. Также исследовалось взаимодействие ППФ с зондом пиреном в гидрофобной области липидного бислоя липосом. Было установлено, что эффективность тушения фосфоресценции зондов зависит от заряда на триплетном зонде и на аддендах ППФ. Также было показано, что введение в водный раствор зонда ППФ, имеющих противоположный зонду заряд, приводит к эффективному уменьшению амплитуды флуоресценции в результате образования долгоживущего комплекса [зонд]:[ППФ], в том числе благодаря взаимному электростатическому притяжению этих молекул. Прочность таких комплексов характеризуется величиной константы равновесия, этот параметр предложен нами для количественной оценки мембранотропности ППФ. Анализируя значения констант равновесия комплексов различных флуоресцентных зондов с ППФ можно установить локализацию ППФ в модельных мембранах.

КОМПЬЮТЕРНЫЕ МОДЕЛИ ВЗАИМОСВЯЗИ РАСТВОРИМОСТИ В ВОДЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ЛЕКАРСТВ В НЕИОНИЗИРОВАННОМ СОСТОЯНИИ С ИХ СТРУКТУРОЙ

Д.Е. Полианчик, О.Е. Раевская, О.А. Раевский

Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Черноголовка, Россия,
e-mail: danielpolian@yahoo.com

В настоящее время существует множество публикаций, посвященных построению, как классификационных, так и количественных моделей растворимости кристаллических веществ в воде. Однако, в большинстве из них не учитывается состояние ионизации, что делает саму постановку построения указанных моделей некорректной задачей.

В данной работе представлены результаты КССС моделирования водной растворимости соединений и лекарств в неионизированном состоянии ($\log S_{\text{uni}}$), основанного на структурном и физико-химическом сходстве.

В работе использованы данные по растворимости из базы данных, собранной Раевской и Schaper [1].

Ниже представлены результаты расчетов для 2615 соединений:

Выборка	Tс	Дескрипторы	N	R ²	SD	F	Q ²	SDcv	a ₀	a ₁
обучающая	0	AlogP, α	2093	0.820	0.97	9509	0.819	0.97	0.08	1.03
	0.3		1767	0.843	0.90	9450	0.842	0.90	0.08	1.02
	0.5		977	0.902	0.76	8997	0.902	0.77	0.10	1.02
внутренняя тестовая	0		522	0.853	0.86	3018	0.852	0.86	0.06	1.03
	0.3		435	0.870	0.83	2886	0.868	0.83	0.10	1.04
	0.5		249	0.924	0.67	3013	0.923	0.67	0.05	1.02
внешняя тестовая	0		43	0.653	0.96	77	0.617	1.01	-0.43	0.96

где AlogP – коэффициент распределения в системе октанол/вода, α – молекулярная поляризуемость, Tс – индекс Танимото, N – число соединений, R² – квадрат коэффициента корреляции, SD – среднее квадратичная ошибка, F – критерий Фишера, Q², SDcv – квадрат коэффициента корреляции и среднее квадратичная ошибка, рассчитанные при процедуре скользящего контроля с исключением по одному, a₀, a₁ – коэффициенты (1)

$$\log S_{\text{uni}}(\text{эксп}) = a_0 + a_1 \log S_{\text{uni}}(\text{расч}) \quad (1)$$

Результаты, приведенные в таблице, свидетельствуют, что построенная на основе структурного и физико-химического сходства КССС модель водной растворимости для кристаллических соединений обладает статистическими критериями сопоставимыми или лучше по сравнению с уравнением Ялковского [2]. При этом в представленном подходе используются не экспериментальные свойства, а теоретические дескрипторы, рассчитываемые коммерческими программами Dragon и HYBOT.

Литература

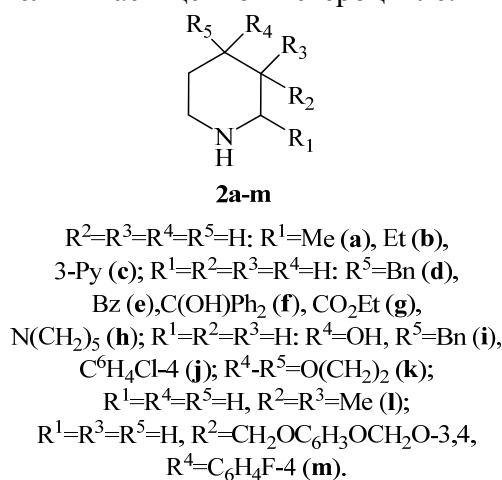
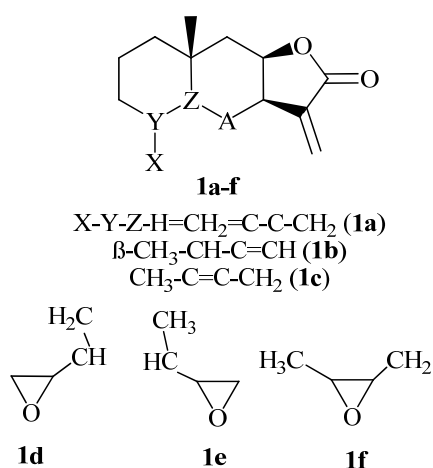
- [1] Raevsky O.A., Raevskaja O.E., Schaper K.-J., *QSAR Comb. Sci.*, **23**, 327–343 (2004).
[2] Y. Ran, N. Jain, S.H. Yalkowsky, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **41**(5), 1208–1217 (2001).

СИНТЕЗ, СТРУКТУРА И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ КОНЬЮГАТОВ ПИПЕРИДИНОВ С СЕСКВИТЕРПЕНОВЫМИ ЛАКТОНАМИ

С.А. Пухов, А.Б. Ерматова, С.В. Афанасьева, С.Г. Ключков

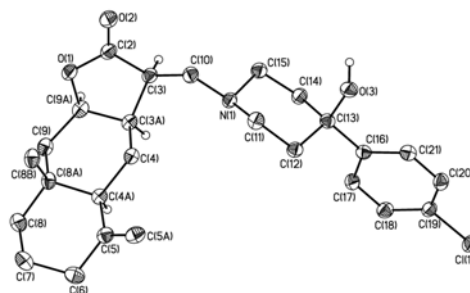
ФГБУН Институт физиологически активных веществ РАН,
Северный проезд, 1, г. Черноголовка, Россия,
e-mail: klochkov@ipac.ac.ru

Сесквитерпеновые лактоны, обнаруженные во многих растениях семейства Asteraceae, обладают различными видами биологической активности [1]. Для получения новых производных лактонов мы использовали аза-реакцию Михаэля с участием экзометиленовой группы в лактоне цикле. Объектами исследования служили электронодефицитные алкены, выделенные из растения *Inula helenium*: изоалантолактон (**1a**), алантолактон (**1b**), аллоалантолактон (**1c**) и их эпоксипроизводные (**1d-e**), которые были получены окислением неактивированной двойной связи в природных лактонах. В качестве NH-нуклеофилов выступали фармакофорные пиперидины, содержащие различные заместители в насыщенном гетероцикле.



Реакции лактонов (**1a-f**) с пиперидинами (**2a-m**) протекали стереоспецифично: при смешении реагентов в мягких условиях образовывались соответствующие продукты присоединения в виде одного диастереомера. Строение аддуктов, в частности *R*-конфигурация нового асимметрического центра, было установлено спектральными методами и в ряде случаев подтверждено с помощью РСА.

Все синтезированные соединения при тестировании на культурах бактерий *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli*. Все они показали умеренную антибактериальную активность.



Литература

[1]. Park E.J., Kim J. *Planta Medica*, 1998, 64(8), 752-754.

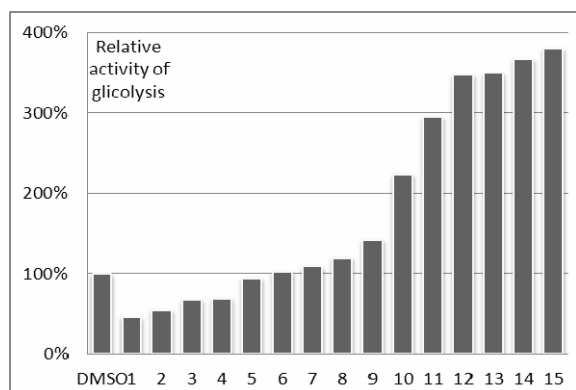
SAR MODEL OF NEW LIGANDS OF PHOSPHOFRUCTOKINASE-2 WITH BIVALENT ACTIVITY

Timothy V. Pyrkov [b], Andrei A. Vinnik [b], Peter O. Fedichev [a,b]

^a Moscow Institute of Physics and Technology,
141700, Institutskiy Pereulok 9, Dolgoprudny, Moscow region, Russia

^b Quantum Pharmaceuticals LLC,
125171, Kosmonavta Volkova 6A, 1205, Moscow, Russia

Improper functioning of phosphofructokinase-2 (PFK-2) leads to dysregulation of glycolysis. On the one hand, glycolysis is the main source of energy cancer cells, therefore inhibition of glycolysis is a promising anticancer therapy [1]. On the other hand, activation of glycolysis may be applied in treatment of ischemic cell damage [2].



The aim of this study is to search for new compounds with high affinity for PFK-2 that are capable of modulating the rate of cell glycolysis. To do that we have carried out virtual screening approximately 4 million commercially available compounds for both the kinase and the phosphatase active sites of the enzyme. The study was performed using the in-house software package QUANTUM. Compounds with high predicted affinity to both sites of the protein were then tested *in vivo* for inhibition of cancer cell proliferation and inhibition of glycolytic flux in a model system of rat muscle cell lysate [3].

We discovered a new chemical class of highly active compounds. In this series, depending on the nature of the substituents, we identified both inhibitors and activators of glycolytic flux. Analysis of the structural features and SAR model suggested that being an inhibitor or activator depends on the interplay of binding affinity of a compound to kinase or phosphatase active site of PFK-2.

[1] Vander Heiden M. G., *Nat. Rev. Drug Discov*, 2011, 10, 671-684.

[2] Wang Q., Donthi R. V., Wang J., Lange A. J., Watson L. J., Jones S. P., Epstein P. N., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*, 2008, 294, H2889-H2897.

[3] Pyrkov T. V., Sevostyanova I. A., Schmalhausen E. V., Shkoporov A. N., Vinnik A. A., Muronetz V. I., Severin F. F., Fedichev P. O., *ChemMedChem*, in press.

EXPERIMENTAL TICK-BORNE ENCEPHALITIS UNDER TREATMENT WITH SEVERAL ANTIBIOTICS

Y.V. Rogova^a, L.I. Kozlovskaya, D.I. Osolodkin^{a,b}, E.V. Dueva^{a,b}, V.A. Palyulin^b,
N.S. Zefirov^b, G.G. Karganova^a

^a FSBI "Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitides" RAMS,
Moscow, 142782 Russia,
e-mail: karganova@bk.ru

^b Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry,
Leninskiye Gory 1/3, Moscow, 119991 Russia

Ticks in nature are co-infected with several pathogens, causing severe human diseases, like tick-borne encephalitis virus (TBEV), various bacterial agents, including borrelia, rickettsia, ehrlichia, etc. The percent of borrelia contamination of the ticks can reach even 40%, depending to the region. Doxycycline is one of the commonly used and most effective antibiotics used against most of the tick-borne bacterial pathogens as treatment or just prophylactic drug. Previously it has been shown that use of some antibiotics can worsen the tick-borne encephalitis (TBE) prognosis. The data of doxycycline treatment during TBE infection is rather controversial. Based on virtual screening for Dengue virus E protein it has been shown that doxycycline and some other tetracycline derivatives can bind the hydrophobic pocket, occupied in some structures by detergent molecule, and inhibit the conformational switch of the envelope protein molecule into the fusogenic state, and these findings were confirmed in in vitro experiments [1].

According to *in silico* analysis of the TBEV E protein structure and molecular docking study, doxycycline fits well to the hydrophobic pocket, although forms fewer hydrogen bonds than in the case of Dengue virus.

During experiments in vitro in porcine embryo kidney (PEK) cells and in vivo in BALB/c mice we did not achieve protective effect after doxycycline and amoksiklav (as comparative drug) use in different doses. Doxycycline showed dose-dependent inhibition of viral reproduction in cell line. After subcutaneous inoculation of sublethal dose of TBEV mortality rate did not increase significantly upon peroral antibiotics treatment. Inhibition effect in vivo depended on both virus dose and doxycycline dose, although was not enough to protect against TBEV infection. Therefore, both antibiotics, used for treatment of tick-borne bacterial infections, did not worsen the course of TBEV infection in mice.

Literature

[1] Castro J.E., Vado-Solis I., Perez-Osorio C., Fredeking T.M. Modulation of cytokine and cytokine receptor/antagonist by treatment with doxycycline and tetracycline in patients with dengue fever. *Clin. Dev. Immunol.* 2011, 2011:370872.

ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ПРЕОДОЛЕНИЯ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ИЗАТИНА

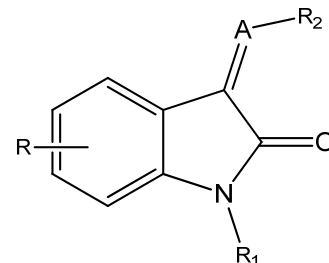
Т.А. Розен, П.Б. Давидович, В.Г. Трибулович¹, Н.А. Барлев², А.В. Гарабаджиу, Дж. Мелино

Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет),
190013, СПб, Московский пр, 26, Россия,
e-mail: rozentatiana@gmail.com

¹ФГБУ НИИ Гринпа, СПб, 197376, ул. проф. Попова, 15/17, Россия

²ФГБУН ИНЦ РАН, СПб, 194064, Тихорецкий проспект, 4, Россия

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) представляет собой высокоселективный фильтр, поддерживающий электролитный и биохимический гомеостаза мозга, и при лечении нейродегенераций и новообразований преодоление ГЭБ становится одним из необходимых свойств препарата. В данной работе методами *in silico* и *in vitro* исследовалось изменение способности преодолевать ГЭБ в ряду производных изатина. Результаты, полученные нашей лабораторией, показали, что представители этого класса являются потенциальными эффективными ингибиторами взаимодействия белков семейства p53 и их E3-лигаз, определяющих активность разрушения этих белков протеасомой. Регулирование уровня этих белков в клетке является одним из наиболее исследуемых способов лечения онкологических и нейродегенеративных заболеваний.



Ввиду особенностей строения барьера, вещество, не имеющее собственной транспортной системы, должно обладать способностью проникать в мозг путем диффузии непосредственно сквозь клеточную мембрану эндотелиоцитов [1]. Поэтому, для *in silico* оценки влияния заместителей на способность производных изатина проникать в мозг была разработана трехмерная компьютерная модель липидного бислоя на основании данных о химическом составе и строении клеточной мембраны эндотелиальных клеток, валидация которой осуществлялась с использованием модифицированного метода PAMPA (parallel artificial membrane permeability assay), основанного на количественном определении вещества, перешедшего сквозь слой искусственной липидной мембраны аналогичного состава, нанесенной на твердую проницаемую подложку. Сравнение полученных двумя методами результатов позволило сделать выводы об адекватности созданной компьютерной модели и получить зависимость способности производных изатина преодолевать ГЭБ от наличия и структуры заместителей.

Работа осуществлена при поддержке гранта Правительства Российской Федерации № 11.G34.31.0069 от 21.10.2011.

[1]. Lee, G.; Dallas, S.; Bendayan, R. Drug transporters in the central nervous system: brain barriers and brain parenchyma considerations. *Pharmacol. Rev.*, 2001, 53(4), 569-596.

СИНТЕЗ И МЕМБРАНОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ТЕТРА-(МЕЗО-АРИЛ)-ПОРФИРИНОВ С ФРАГМЕНТАМИ СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫХ ФЕНОЛОВ

Т.К. Рочева^а, Д.В. Белых^{а@}, Е.В. Буравлёв^а, И.Ю. Чукичева^а, О.Г. Шевченко^{б@}, А.В. Кучин^а

^аИнститут химии Коми научного центра УрО РАН, Россия,
167982, г.Сыктывкар, ул. Первомайская, 48;

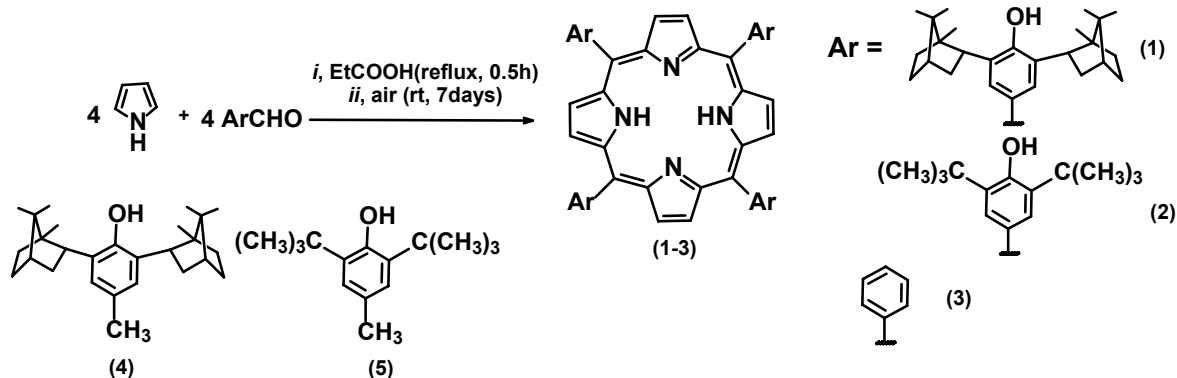
e-mail: belykh-dv@mail.ru

^бИнститут биологии Коми научного центра УрО РАН.

Сыктывкар, Россия, 167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, 28;

e-mail: shevchenko@ib.komisc.ru

Перспективным с точки зрения конструирования новых гибридных антиоксидантов является сочетание алкилфенольных единиц с порфириновым макроциклом. В настоящей работе исходя из 3,5-диизоборнил-4-гидроксibenзальдегида, 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксibenзальдегида получены соответствующие тетра-(мезо-арил)-порфирины (**1**, **2**) и исследована их мембранопротекторная (МП) и антиоксидантная (АО) активность в сравнении с тетрафенилпорфином (**3**), 2,4-диизоборнил-4-метилфенолом (**4**) и ионолом (**5**).



МП и АО активность соединений (**1-5**) оценивали *in vitro* по способности ингибировать H_2O_2 -индуцированный гемолиз эритроцитов крови, тормозить накопление вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окисление оксигемоглобина. По мембранопротекторной активности исследованные соединения располагаются в следующем ряду: (**5**) = (**4**) = (**2**) > (**1**) > (**3**). Порфирины с фенольными фрагментами (**1**, **2**) с одинаковой эффективностью ингибировали ПОЛ и накопление продуктов окисления оксигемоглобина. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о наличии выраженной МП и АО активности новых соединений, превосходящей активность порфирина (**3**), не содержащего фрагментов стерически затрудненного фенола. Следует отметить, что умеренная МП активность (**1**) в данном модельном эксперименте может быть обусловлена его низкой мембранотропностью.

Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект № 12-Т-3-1020

СВЯЗЬ СТРУКТУРА–СВОЙСТВО ПРИ ИЗУЧЕНИИ КРИСТАЛЛОВ СУЛЬФОАМИДОВ

А.М. Рыжаков^{1,3}, В.В. Ткачёв², Г.Л. Перлович^{1,3}

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

²*Институт проблем химической физики РАН,
пр. академика Семёнова, 1, Черноголовка, Россия*

³*Институт физиологически активных веществ РАН,
Северный проезд, 1, Черноголовка, Россия
e-mail: Ryzhakov37@yandex.ru*

Особенности кристаллической структуры имеют решающее значение в фармацевтической промышленности. Как известно энергетика и архитектура упаковки молекул в кристаллической решётке во многом определяет поведение соединения в биологических средах и задаёт его транспортные свойства. В связи с этим исследование молекулярных кристаллов потенциальных кандидатов лекарственных соединений, а также поиск соединений с минимальными значениями энергии кристаллической решётки является неотъемлемой составляющей разработки биодоступных препаратов.

Сульфонамидная группа ($-\text{SO}_2\text{NH}-$) часто используется в медицинской химии для разработки новых лекарственных средств с улучшенными фармакологическими характеристиками. Несмотря на длинную историю сульфо-препаратов пик их патентования приходится на 2008-2012 года. По данным на 2011 год сульфонамидный мотив встречается в 111 одобренных лекарственных соединениях различного терапевтического действия и агентах клинических испытаний.

В наших предыдущих работах были исследованы кристаллы и растворы производных сульфонамида. Полученные данные показали, что рассматриваемые соединения плохо растворимы в водных средах. Анализ же кристаллического состояния указывает на наличие в структурах различных центров водородного связывания, что предполагает возможность получения полиморфных и псевдополиморфных форм, более растворимых в водных средах.

В данной работе были впервые получены термодинамические характеристики процессов сублимации для некоторых производных сульфонамида. Разработана модель для прогнозирования термодинамических функций процессов сублимации данного класса соединений с использованием физико-химических дескрипторов и метода ближайшего соседа.

Выращены монокристаллы соединений, проведен их рентгеноструктурный анализ с расшифровкой кристаллических структур. Выявлена закономерность изменения энергии вандер-ваальсовых фрагментарных вкладов от плотности упаковки молекул в кристалле. Обнаружено, что для большинства сульфонамидов главный вклад в энергию кристаллической решётки определяется взаимодействием между идентичными фенильными фрагментами смежных молекул. Установлено, что такие взаимодействия хорошо описывают процессы плавления изучаемых соединений.

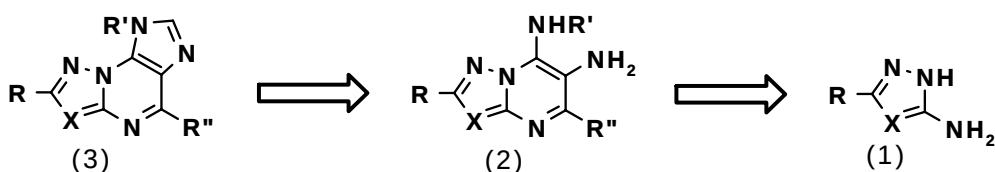
6-АРИЛАЗОТРИАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНЫ КАК АКТУАЛЬНЫЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ТРИАЗОЛОПУРИНОВ

К.В. Саватеев, С.С. Борисов, Е.К. Воинков, В.В. Федотов, Е.Н. Уломский,
В.Л. Русинов, О.Н. Чупахин

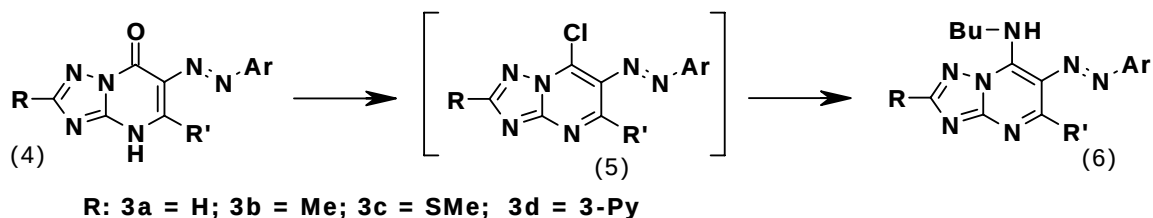
ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира 19, Российская Федерация,
e-mail: i-krafttt@yandex.ru

Триазоло[5,1-b]пурины являются малораспространенными структурными аналогами природных нуклеозидов и нуклеиновых оснований пуринового ряда. В то же время, известные представители азолопуринов проявляют широкий спектр противовирусного действия, действие (активность) в отношении ревматоидного артрита, псориаза, болезней Альцгеймера, Паркинсона и проч. [1] Несмотря на практическую ценность, азоло[b]пурины чрезвычайно скупо представлены в химической литературе, что обусловлено сложностью их синтеза.

Нами предложена схема синтеза предшественников пуринов на основе простых реагентов по следующей ретросхеме:



Использование 6-арилазотриазолопиримидинов (4) для синтеза ближайших предшественников триазолопуринов представляется перспективным направлением. Хлордексигенирование 6-арилазотриазолопиримидинов (4) и последующее аминодехлорирование приводит к 6-арилазо-7-аминотриазолопиримидинам (6) с удовлетворительными выходами при почти количественной конверсии исходного материала.



Гидрофобность полученных соединений ряда 2-R-6-арилазо-7-бутиламинотриазолопиримидинов (6) является препятствием для восстановления дитионитом натрия в водной среде. Тем не менее, мы уверены, что восстановление водородом в последующем приведет к перспективным предшественникам триазолопуринов – 5,6-диаминотриазоло[1,5-a]пиримидинам.

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ 13-03-00867.

Литература

[1]. WO 2005/011609 A2. 10.02.2005.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 18 β H-ГЛИЦИРРЕТОВОЙ КИСЛОТЫ

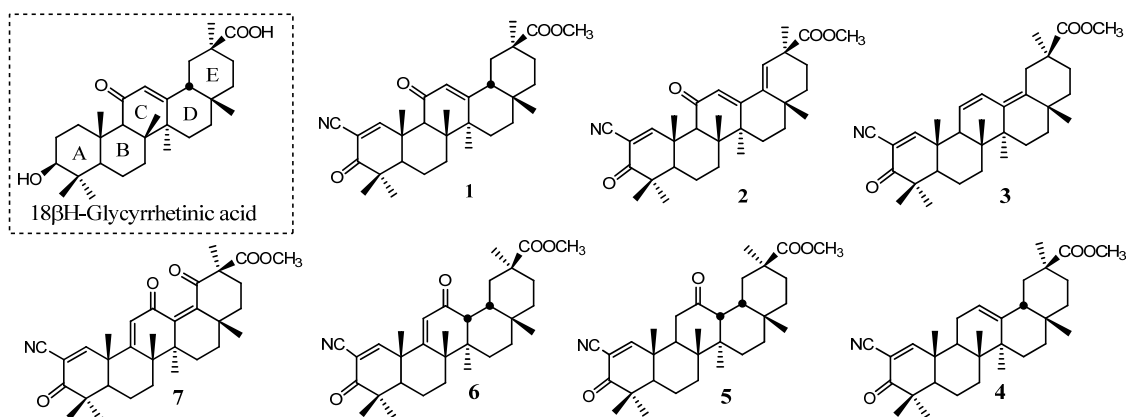
О.В. Саломатина¹, Е.Б. Логашенко², А.В. Марков², Д.В. Корчагина¹, М.А. Зенкова²,
В.В. Власов², Г.А. Толстиков¹, Н.Ф. Салахутдинов¹

¹НИОХ СО РАН, 630090, просп. акад. Лаврентьева 9, Новосибирск, Россия,
e-mail: o_salomatina@mail.ru

²ИХБифМ СО РАН, 630090 просп. акад. Лаврентьева 8, Новосибирск, Россия

Одним из важных направлений медицинской химии, позволяющим получать новые, эффективные препараты, является использование синтетических трансформаций растительных метаболитов [1]. 18 β H-Глицирретовая кислота является одним из соединений с ярко выраженными биологически-активными свойствами, в том числе противовоспалительной, противовирусной, гепатопротекторной, противоопухолевой и иммуномодулирующей [2]

Путем направленной модификации пентациклического остова 18 β H-глицирретовой кислоты нами был получен ряд соединений (1-7), содержащий известный 2-циано-3-оксо-1(2)-еновый фрагмент в кольце А и различные функциональные группы в кольцах С, D и E.



Исследования цитотоксичности полученных соединений проводилось с помощью МТТ-теста на различных линиях опухолевых клеток, а оценка противовоспалительного потенциала основана на способности соединений подавлять наработку одного из важных медиаторов воспаления NO. В результате проведенных исследований были найдены «соединения-лидеры». Соединение 6 проявляет высокую противоопухолевую активность в отношении широкого спектра опухолевых клеток, включая линии клеток, обладающую фенотипом множественной лекарственной устойчивости. Соединение 7 эффективно снижает уровень NO в наномолярных концентрациях, что делает данное соединение перспективным для дальнейших исследований в качестве противовоспалительного агента.

[1] Newman D. J., Cragg G. M. *J. Nat. Prod.* 2012, 75, 311–335)

[2] A M. N. Asl, H. Hosseinzadeh, *Phytother. Res.*, 2008, 22, 709–724

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОСТЬ ОБРАЗОВАНИЯ C(20)-ХИРАЛЬНОГО ЦЕНТРА В ТРИФТОРТЕВИНОЛАХ

И.В. Сандуленко, Е.С. Ковалева, И.С. Бушмаринов, С.К. Моисеев, В.Н. Калинин

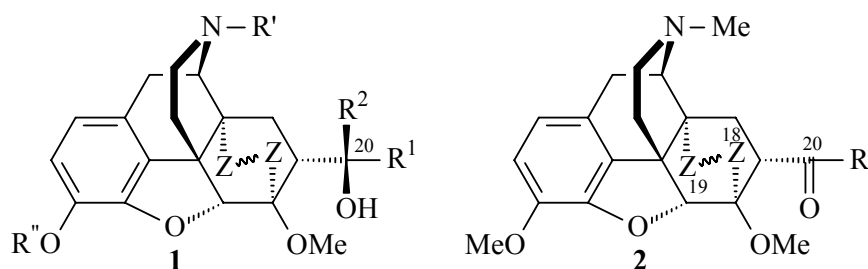
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова

Российской академии наук

ул. Вавилова 28, В-334, Москва, 119991, Россия

e-mail: ira17.rock@mail.ru

Физиологическая активность орвинолов (**1**, $R'' = H$; $Z \sim Z = CH=CH, CH_2CH_2$), одного из важнейших типов лигандов опиоидных рецепторов, зависит от абсолютной конфигурации при атоме углерода C(20). В процессе многостадийного синтеза орвинолов данная конфигурация закладывается на стадии получения соответствующего тевинола (**1**, $R'' = Me$; $Z \sim Z = CH=CH, CH_2CH_2$). Удобными ключевыми соединениями в синтезе впервые полученных нами фторсодержащих тевинолов (**1**, R^1 или $R^2 = CF_3$; $R'' = Me$; $Z \sim Z = CH=CH, CH_2CH_2$) являются тевинон (**2**, $R = Me$; $Z \sim Z = CH=CH$), 18,19-дигидртевинон (**2**, $R = Me$; $Z \sim Z = CH_2CH_2$) и 21,21,21-трифтортевинон (**2**, $R = CF_3$; $Z \sim Z = CH=CH$). В работе исследована стереоселективность реакций присоединения по C(20)-карбонильной группе в кетонах **2**, которые приводят к образованию фторированных тевинолов (**1**, R^1 или $R^2 = CF_3$; $R' = R'' = Me$; $Z \sim Z = CH=CH, CH_2CH_2$), и факторы, влияющие на эту стереоселективность.



Взаимодействие кетонов **2** ($R = Me$; $Z \sim Z = CH=CH, CH_2CH_2$) с Me_3SiCF_3 приводит с очень высокой диастереоселективностью к 20*R*-изомерам фторированных тевинолов **1** ($R^1 = CF_3$; $R^2 = R' = R'' = Me$; $Z \sim Z = CH=CH, CH_2CH_2$). Реакция фторированного кетона **2** ($R = CF_3$; $Z \sim Z = CH=CH$) с $MeMgI$, $PhMgBr$ приводит к образованию смеси C(20)-эпимерных спиртов **1** (R^1 или $R^2 = CF_3$; $R' = R'' = Me$; $Z \sim Z = CH=CH$), причем на соотношение эпимеров влияют добавки галогенидов и алкоголятов металлов. Например, реакция с $MeMgI$ в эфире в присутствии MgI_2 приводит к смеси 20*R*- и 20*S*-эпимерных спиртов в соотношении 1:1, что делает синтетически доступной серию производных с 20*S*-конфигурацией.

Взаимодействие фторированного кетона **2** ($R = CF_3$; $Z \sim Z = CH=CH$) с Li- и Mg-органическими соединениями, содержащими β -водородные атомы, часто приводит к вторичным C(20)-эпимерным спиртам – продуктам восстановления карбонильной группы исходного кетона.

НОВЫЕ ГИДРОКСИПРОИЗВОДНЫЕ ТРАНС-СТИЛЬБАЗОЛА — СТРУКТУРНЫЕ АНАЛОГИ РЕСВЕРАТРОЛА

А.В. Семенов, И.В. Пяткин, С.С. Вакаева, Е.В. Семенова

ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарёва»,

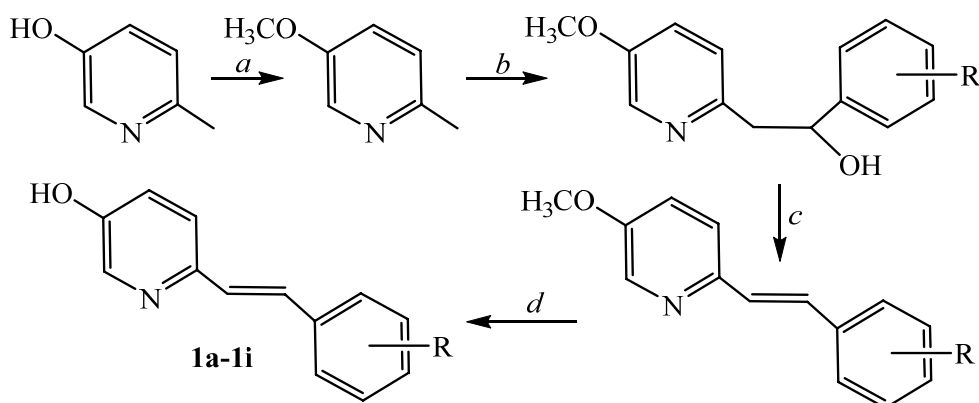
г. Саранск, Россия,

e-mail: salexan@mail.ru

Природный фитоалексин – ресвератрол – соединение с высоким терапевтическим потенциалом, для которого выявлен широкий спектр фармакологических эффектов (включая противоопухолевую, противовоспалительную, гипогликемическую и кардиопротекторную активность), обусловленных как непосредственным лиганд-рецепторным взаимодействием с белками-мишенями, так и антиоксидантным эффектом полифенольной структуры [1].

Проведенный ранее квантово-химический анализ ряда гидроксилсодержащих *транс*-стильбазолов (**1**), структурных аналогов ресвератрола, полученных на основе биоизостерной замены бензольного кольца пиридиновым фрагментом, показал, что соединения (**1b**), (**1d**) и (**1i**) должны обладать большей антиоксидантной активностью, чем природный антиоксидант – ресвератрол [2].

Нами предложен способ синтеза соединений (**1b**), (**1d**) и (**1i**) исходя из коммерчески доступного 6-метилпиридинола-3:



a. CH₂N₂; *b.* 1. BuLi/hexane, 2. ArCOH/THF; *c.* H⁺/AcOH, t; *d.* BBr₃/CH₂Cl₂

R = H (**a**); 4-OH (**b**); 3,5-(OH)₂ (**c**); 3,4-(OH)₂ (**d**); 3,4,5-(OH)₃ (**i**)

Полученные соединения, биоизостерные ресвератролу и обладающие по сравнению с ним потенциально более высокой антиоксидантной активностью, представляют интерес для оценки их кардиопротекторного, противоопухолевого и гипогликемического потенциала, и других фармакологических эффектов, присущих их прототипу.

Литература

[1]. Baur J.A. Sinclair D.A. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2006, 5, 493-506.

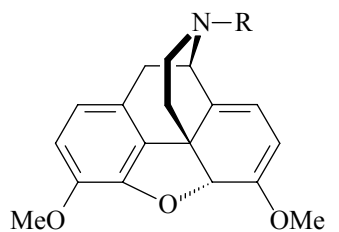
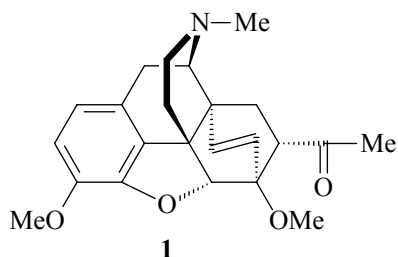
[2]. Семенов А.В., Петров П.С., Вакаева С.С., Семенова Е.В. Материалы XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2011, 632.

DIELS-ALDER ADDUCTS OF THEBAINE DERIVATIVES WITH FLUORINATED ALKYNYL KETONES AND THEIR REARRANGEMENT TO BENZAZOCINES

D.V. Semenova, I.V. Sandulenko, S.K. Moiseev, A.B. Koldobskii,
P.V. Petrovskii, I.S. Bushmarinov, V.N. Kalinin

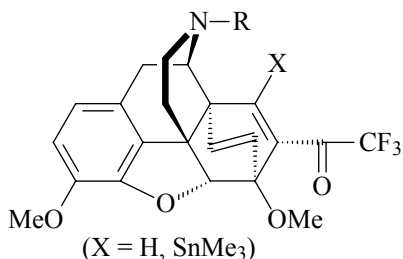
*A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds,
Russian Academy of Sciences,
Vavilova St. 28, V-334, Moscow 119991, Russian Federation,
e-mail: da.semenova@mail.ru*

It is well known that the introduction of fluorine into organic molecules often leads to the significant changes in their biological activity. Thevinone (**1**), the Diels-Alder adduct of thebaine (**2a**) with methyl vinyl ketone is very important as starting compound for the preparation of orvinols, one of the main groups of opioid receptor ligands. Here we report on the [4+2]-cycloaddition reactions of the thebaine derivatives with ethynyl trifluoromethyl ketones.

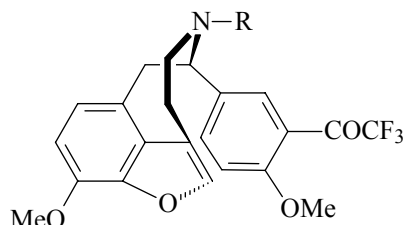


2b: R = COOBu^t

2c: R = CO-C₃H₅-cyclo



4b: R = CO-C₃H₅-cyclo



5b: R = CO-C₃H₅-cyclo

Thebaine *N*-substituted derivatives **2b,c** readily react with highly active fluorinated dienophiles HC≡C-CO-CF₃ (**3a**) or Me₃SnC≡C-CO-CF₃ (**3b**) [1] giving fluorinated thevinone derivatives **4a,b** as the main products along with benzazocines **5a,b**. The last ones are the retro-Diels-Alder reaction products of compounds **4a,b** (accomplished by the loss of Me₃Sn group in the case of X = SnMe₃). Further transformations of compounds **5a,b** are also discussed.

Literature

[1]. Tsvetkov N.P., Koldobskii A.B., Korznikova I.V., Peregudov A.S., Kalinin V.N. Dokl. Akad. Nauk, 2006, 408, 481

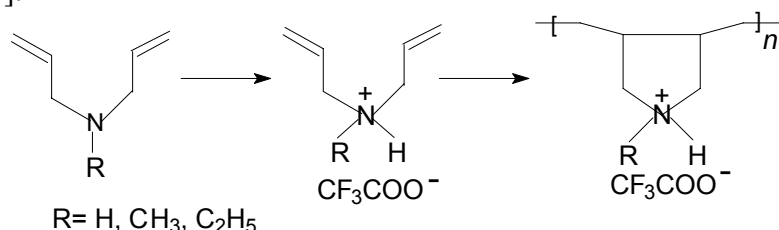
MECHANISM OF SYNTHESIS OF NONQUATERNARY POLYDIALLYLAMINES — NOVEL POLYMERS WITH STRONG ANTIMICROBIAL ACTIVITY COMPRISING *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Yu.A. Simonova^a, N.A. Kleshcheva^a, M.O. Shleeva^b, L.M. Timofeeva^a

^a*A.V. Topchiev Institute of Petrochemical Synthesis, Russian Academy of Sciences
Leninsky pr., 29, Moscow, Russia,
e-mail: timofeeva@ips.ac.ru*

^b*A.N. Bach Institute of Biochemistry, Russian Academy of Sciences
Leninsky pr., 33, Moscow, Russia*

The synthesized novel polymers, protonated secondary/tertiary polydiallylamines (PDAAs), are of great interest due to revealed high biocidal activity with respect to a representative set of bacteria and fungi, unlike their quaternary counterparts [1]. These PDAAs have been recently showed to exert also strong biocidal effect on *M. smegmatis* and *M. tuberculosis* that distinguishes PDAAs from the known biocides [2].



There were known difficulties in the radical polymerization of allyl/diallyl monomers caused by degradative chain transfer to monomer, which leads to obtaining of only low-molecular-weight oligomers. The authors have shown that, when monomers of the diallylamine series are in protonated form, competitive ability of the chain transfer reaction diminishes and the chain transfer allyl radical transforms into the propagation radical [3]. The nonquaternary polymers have been obtained of PDAA series and their properties have been studied [4,5]. In the report, the mechanism of synthesis of protonated PDAAs are considered and the data on antimicrobial activity in different conditions are demonstrated.

References

- [1] Timofeeva L.M., Kleshcheva N.A., Moroz A.F., Didenko L.V. *Biomacromolecules*, 2009, 10, 2976.
- [2] Timofeeva L.M., Kleshcheva N.A., Kaprelyants A.S., Shleeva M.O., (TIPS RAS), RU Patent 2415679, 2011.
- [3] Timofeeva L.M., Vasilieva Y.A., Kleshcheva N.A., Gromova G.L., Topchiev D.A. *Int. J. Quantum. Chem.*, 2002, 88, 531.
- [4] Timofeeva L.M., Vasilieva Y.A., Kleshcheva N.A., Gromova G.L., Timofeeva G.I., Rebrov A.I., Topchiev D.A. *Macromol. Chem. Phys.*, 2002, 203, 2296.
- [5] Timofeeva L.M., Vasilieva Y.A., Kleshcheva N.A., Gromova G.L., Timofeeva G.I., Filatova M.P. *Polym. Sci. Ser. A*, 2005, 47, 273.

CONTINUOUS INDICATOR FIELDS IN 3D QSAR MODELLING

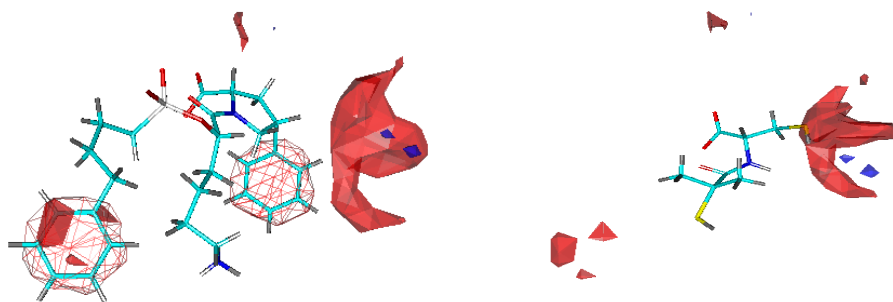
G.V. Sitnikov¹, I.I. Baskin², N.I. Zhokhova²

*M.V. Lomonosov Moscow State University, ¹Department of Chemistry, ²Department of Physics, 119991, Moscow, Russia,
e-mail: gleb_sitnikov@in.com*

In the framework of the Continuous Molecular Fields (CMF) approach [1] for building 3D-QSAR models continuous functions are used for the description of molecular fields instead of finite sets of molecular descriptors (such as interaction energies computed at grid nodes) commonly applied for this purpose (in CoMFA, CoMSIA, GRID, etc.). In this work, a novel type of molecular fields, Continuous Indicator Fields (CIFs), is suggested to provide 3D structural description of molecules. The values of CIFs are calculated as the degree to which a point with 3D coordinates belongs to an atom of a certain type. CIFs can be considered as a 3D analog of atom-centered fragment descriptors.

This approach is applied to building 3D-QSAR models of pIC₅₀ for datasets of ligands for 8 pharmacologically important targets. It is shown that even in the simplest form this method provides either comparable or enhanced predictive performance of models in comparison with state-of-the-art 3D-QSAR methods based on interaction molecular fields of physico-chemical nature.

Graphical analysis of 3D-QSAR models based on the use CIFs shows the preferable positions (in physical 3D space) of structural features important for strong binding of ligands to proteins. This allows for a clear interpretation of 3D-QSAR models by visualizing the overlap between the fields of regression coefficients specifying the preferable positions of atoms with CIFs describing their actual position for a given molecule. This directs the process of lead optimization towards the better overlap between them. The following picture depicts the overlap between the fields of regression coefficients (shown as solid surfaces) with CIFs (shown as meshes) describing positions of aromatic carbon atoms for ligands with strong (left) and weak (right) binding to angiotensin-converting enzyme.



Литература

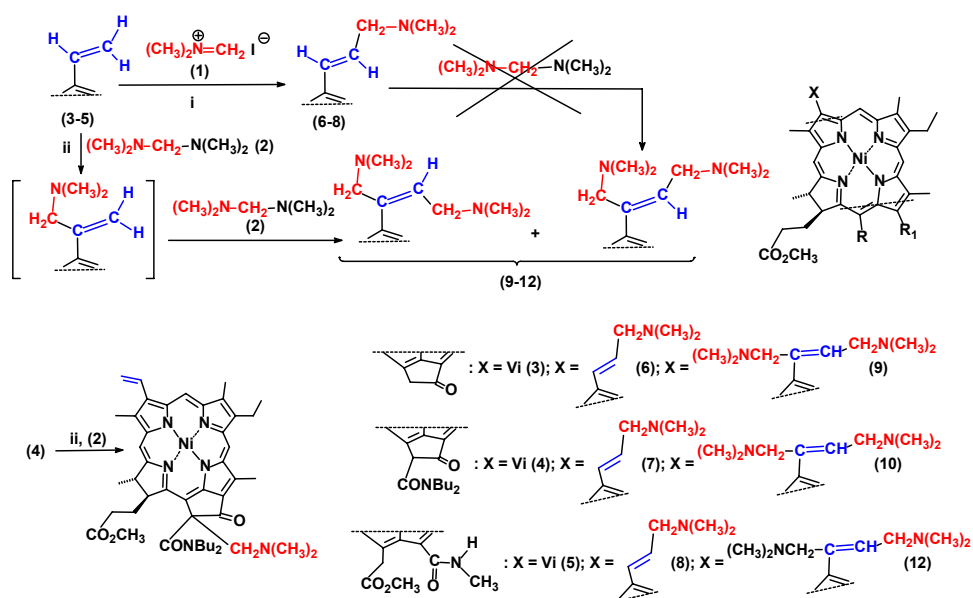
[1]. Baskin I.I., Zhokhova N.I., *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, 2013, DOI 10.1007/s10822-013-9656-4.

АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ NI-КОМПЛЕКСОВ ПРОИЗВОДНЫХ ХЛОРИНОВ А-РЯДА

О.М. Смирнова, И.С. Тарабукина, Д.В. Белых, А.В. Кучин

ФГБУН Институт химии Коми научного центра УрО РАН,
167000, ул. Первомайская, 48, г. Сыктывкар, Россия
e-mail: om_smirnova@mail.ru, belykh-dv@mail.ru

С целью разработки новых методов химической модификации производных хлорофилла *a* для синтеза новых биологически активных соединений нами исследовано аминометилирование никелевых комплексов производных хлорофилла *a* при действии иодида диметилметиленаммония («реагента Эшенмозера», **(1)**) [1] и бис(*N,N*-диметиламино)метана **(2)** [2]. Нами было показано, что при действии **(1)** происходит моноаминометилирование винильной группы, а при действии **(2)** происходит внедрение двух диметиламинометильных заместителей в винильную группу. Попытка провести реакцию моноаминометилированных производных с **(2)** не приводит к внедрению второй диметиламинометильной группы. Это позволяет предположить, что при действии **(2)** первая диметиламинометильная группа внедряется в положение 3(1). В случае аминометилирования комплекса **(4)** действием **(2)** в качестве побочной реакции происходит аминометилирование экзоцикла с образованием соединения **(13)**.



i: $(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}_2\text{I}$, CH_2Cl_2 ; ii: $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, THF, AcOH

Работа выполнена при поддержке программы фундаментальных исследований УрО РАН, проект № 12-Т-3-1020.

[1] Pandey R.K., Shiao F.U., Smith N.N., Dougherty D.J., Smith K.M. // *Tetrahedron*. 1992. V. 48. № 36. P. 7591-7600.

[2] Dmitri V. Belykh, Irina S. Tarabukina, Ivan V. Gruzdev, Mikhail I. Kodess, and Aleksandr V. Kutchin. // *J. Porphyrins and Phthalocyanines*. 2009 V. 13. P. 949-956.

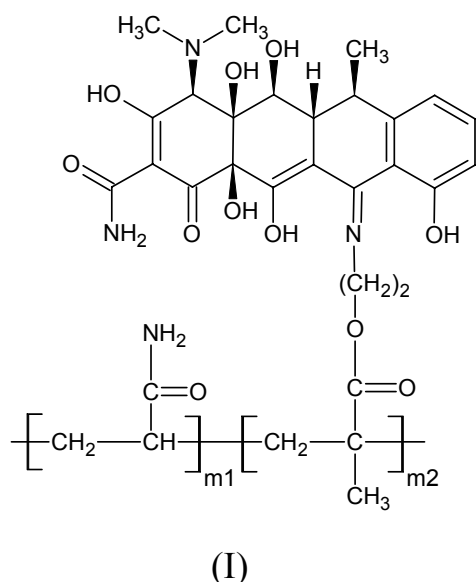
НОВЫЕ ПОЛИМЕРЫ С ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОЙ (АНТИМИКРОБНОЙ И ИММУНОСУПРЕССОРНОЙ) БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

М.Ю. Смирнова, М.В. Соловский

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук,
199004, В. О. Большой пр., 31, Санкт-Петербург
e-mail: smirnova_mariann@list.ru

Доксициклин — эффективный антибиотик тетрациклинового ряда, незаменимый при лечении пневмоний нестрептококковой этиологии, сифилиса, гонореи, и, обладающий при этом рядом побочных эффектов. Включение антибиотика в структуру полимера посредством ковалентной связи может обеспечить снижение его токсичности и, кроме этого, придать иммуномодулирующую активность полученному полимерному конъюгату, содержащему фенольные фрагменты в боковой цепи.

Цель работы: снижение токсичности доксициклина путём синтеза его полимерных кетиминовых производных, исследование их антибактериальной и иммуномодулирующей активности.



Впервые путём конденсации сополимеров акриламида с 2-аминоэтилметакрилатом [1], с гидрохлоридом доксициклина получены его водорастворимые полимерные кетиминовые производные (I), содержащие 30.2—32.7 мас. % присоединённого антибиотика, их строение подтверждено спектральными методами. Полимерные кетимины в 2.5 раза менее токсичны, чем доксициклин, значения LD_{50} на мышах при в/б введении составляют соответственно 1200 и 512 мг/кг и обладают высокой активностью как в отношении *Staph. aureus* (МПК = 1.8 мкг/кг), так и *E. coli* (МПК = 30 мкг/мл). Полимерные кетиминовые производные доксициклина проявляют выраженную иммуносупрессорную активность: коэффициент иммунного ответа на введённый антиген (I) при дозе 10 мг/кг составляет 0.4.

Полученные низкомолекулярные (18–33 кДа) малотоксичные полимеры, сочетающие антимикробную и иммуносупрессорную активность в биологических средах, перспективны для использования в медицине, в частности при трансплантации органов, нередко сопровождающейся бактериальной инфекцией.

Литература

[1]. Соловский М. В., Смирнова М. Ю., Захарова Н. В., Тарабукина Е. Б. ЖОХ. 2012. Т. 82. С. 1650-1655.

КОМПЬЮТЕРНЫЕ КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ МОДЕЛИ ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРЫ ЛЕКАРСТВ И ИХ СПОСОБНОСТИ ПРОНИКАТЬ В ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

С.Л. Солодова, О.А. Раевский, О.Е. Раевская, Р. Манхольд

*Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1
e-mail: slsolodova@mail.ru*

Для успешной терапии ряда широко распространенных заболеваний (болезнь Альцгеймера, опухоли мозга, инсульты и др.) необходимо обеспечить высокую проницаемость через ГЭБ препаратов, действующих на центральную нервную систему (ЦНС) [1].

Способность лекарственных соединений проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и действовать на ЦНС, обозначенная как ЦНС+ и ЦНС–, является одним из важнейших свойств соединений. В работе представлены результаты по построению классификационной модели проницаемости лекарственных веществ через ГЭБ путем пассивного транспорта на основе рассмотрения данных для 1513 химических соединений и лекарств [2]. Для указанного ряда веществ 1276 были отнесены к ЦНС+ и 237 к ЦНС–. Компьютерное моделирование взаимосвязи структура-активность осуществлялось по двум направлениям: метод структурной аналогии ("read-across") и линейный дискриминантный анализ (ЛДА) на основе физико-химических дескрипторов. Главным параметром, определяющим проницаемость через ГЭБ, оказался полный водородносвязанный потенциал (ΣCad), который позволяет произвести классификацию ЦНС+/- с точностью 97%. Таким образом создана устойчивая прогностическая модель взаимосвязи структуры лекарств и их способности проникать через ГЭБ и действовать на ЦНС.

[1] W.M. Pardridge, *Brain drug development and brain drug targeting*, *Pharm. Res.* **9**, 1729-1732 (2007).

[2] Adenot M., Lahana R.J., *Blood-Brain Barrier Permeation Models: Discriminating between Potential CNS and Non-CNS Drugs Including P-Glycoprotein Substrates* *Chem. Inf. Comput. Sci.* **44**, 239-248 (2004).

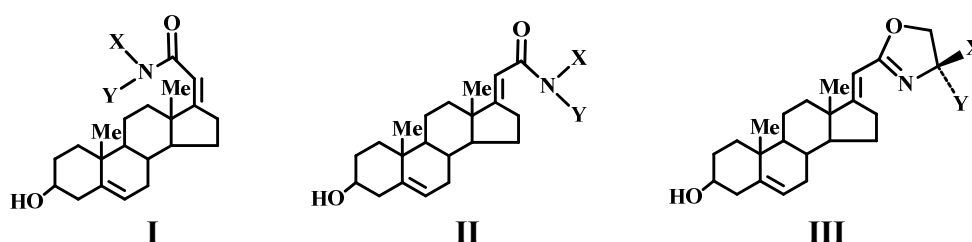
СИНТЕЗ 21-АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕГНА-5,17(20)-ДИЕНОВ

С.В. Стулов¹, Р.А. Новиков², В.П. Тимофеев², А.Ю. Мишарин¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича»
Российской академии медицинских наук, 119121, Москва, Россия
e-mail: sergey.v.stulov@gmail.com;

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук,
119991, Москва, Россия.

Разработана новая простая и экономичная трехстадийная схема синтеза 21-азотсодержащих производных прегна-5,17(20)-диена, обладающих биологической активностью (соединения **I** – **III**, где X и Y различные заместители).



В основе синтетической схемы лежит новая перегруппировка 20-кетостероидных 17,21-дигалогенидов под действием аммиака, первичных или вторичных аминов приводящая к 17(20)Z- и 17(20)E-прегна-5,17(20)-диен-21-оиламидам. Проведено разделение 17(20)Z- и 17(20)E-изомеров, определена конфигурация заместителей при 17(20)-двойной связи в прегна-5,17(20)-диен-21-оиламидах **I** и **II**. Исследована циклизация 17(20)Z- и 17(20)E-прегна-5,17(20)-диен-21-оил-(2'-гидроксиэтил)-амидов в 2'-{[(E)-андрост-5-ен-17-илиден]-метил}-оксазолины; установлено, что циклизация и 17(20)Z-амидов (**I**) и 17(20)E-амидов (**II**) приводит к единственному термодинамически выгодному 17(20)E-оксазолину (**III**). Проведен синтез восьми 2'-{[(E)-андрост-5-ен-17-илиден]-метил}оксазолинов, в том числе четырех 4'-замещенных оксазолинов с хиральным центром при C4'. Проведено структурное исследование и молекулярное моделирование синтезированных соединений. Для ряда соединений показана способность регулировать пролиферацию андроген-зависимых клеток в культуре, биосинтез холестерина и триглицеридов в клетках гепатомы человека линии Hep G2 и активировать ядерный рецептор LXR.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 09-04-00454-а; 11-04-01537-а; 12-04-31075-мол_а).

[1] Stulov S.V. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 5495–5498.

[2] Stulov S.V. et al., *Steroids*, 2012, 77, 77–84.

[3] Stulov S.V. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, 23, 2014–2018.

[4] Stulov S.V. et al., *Steroids*, 2013, 78, 521–527.

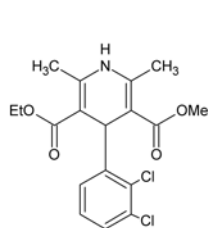
СТРУКТУРНЫЕ И ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

А.О. Суров, Г.Л. Перлович

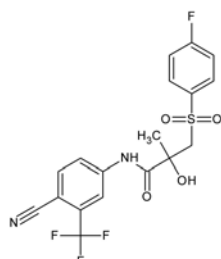
Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН,
153045, ул. Академическая, д. 1, Иваново, Россия,
e-mail: aos@isc-ras.ru

Полиморфизм - это способность вещества существовать в двух или более различных кристаллических структурах. Хорошо известно, что полиморфные модификации лекарственных соединений обладают различными физико-химическими свойствами, такими как растворимость, скорость растворения, биодоступность, температура плавления, стабильность при хранении и т.д. [1]. Этим объясняется пристальный интерес к явлениям полиморфизма со стороны фармацевтических компаний и фармацевтической промышленности в целом. Более того, в современной биофармации полиморфизм лекарственных веществ рассматривается как один из важнейших физических факторов, определяющих эффективность и стандартизованность фармацевтической продукции.

Данная работа посвящена исследованию кристаллического строения, физико-химических свойств и термодинамических аспектов полиморфных модификаций лекарственных соединений, принадлежащим к различным фармакологическим группам. Фенаматы (диклофенак, флуфенамовая, толфенамовая и мефенамовая кислоты) принадлежат к группе нестероидных противовоспалительных средств, которые широко применяются в клинической практике. Фелодипин относится к фармакологической группе блокаторов кальциевых каналов и применяется для понижения артериального давления и в качестве противоишемического средства. Бикалутамид является соединением с антиандрогенной активностью и применяется для лечения рака предстательной железы. Выбор данных веществ обусловлен их низкой растворимостью, конформационной подвижностью молекул, а также наличием нескольких полиморфных форм, описанных в литературе.



Фелодипин



Бикалутамид

В работе обсуждаются результаты комплексного исследования новых и уже известных полиморфных модификаций указанных лекарственных соединений, полученные с применением широкого набора экспериментальных методов: рентгеноструктурный анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, калориметрия растворения, растворимость, кинетика растворения и т.д.

Работа была поддержана грантом МК-7097.2012.3.

Литература

[1] Bernstein J. *Polymorphism in Molecular Crystals*, Clarendon Press: Oxford, U.K., 2002.

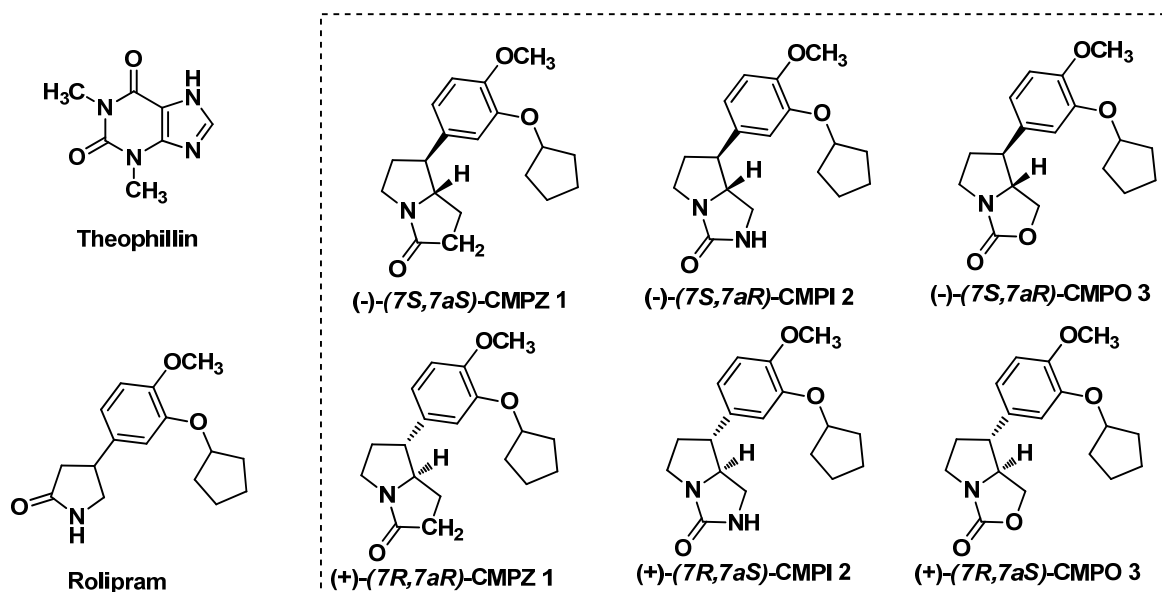
АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ИНГИБИТОРОВ ФДЭ 4В — ВЫСОКОАКТИВНЫХ АНАЛОГОВ БРОНХОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ТЕОФИЛЛИН

А.Ю. Сухоруков, Я.Д. Бойко, П.А. Жмуров, С.Л. Иоффе, В.А. Тартаковский

ФБГУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,
119991, Москва, Ленинский проспект, 47,
e-mail: sukhorukov@ioc.ac.ru

Ингибиторы фосфодиэстеразы подтипа 4В рассматриваются в качестве инновационных препаратов для терапии тяжелых заболеваний легких, таких как астма и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В 2010 году этот класс препаратов был включен в стандарты международной ассоциации GOLD как эффективный метод лечения ХОБЛ [1].

В докладе обсуждается первый полный асимметрический синтез трех ингибиторов ФДЭ 4В CMPZ **1**, CMPI **2** и CMPO **3** (Рисунок), предложенных ранее компанией GlaxoSmithKline как высокоактивных аналогов препарата Теофиллин [2]. Разработанная стратегия их синтеза основана на использовании оригинального процесса силилирования оптически чистых шестичленных циклических нитронатов.



Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ 11-03-00737а и программы ОХНМ-9.

Литература

[1] J.M. Michalski, G. Golden, J. Ikari, S.I. Renard, *Clin. Pharm. Ther.*, **2012**, 91, 134.

[2] A.Yu. Sukhorukov, Y. D. Boyko, Y. V. Nelyubina, S. Gerard, S.L. Ioffe, V.A. Tartakovsky, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 5465.

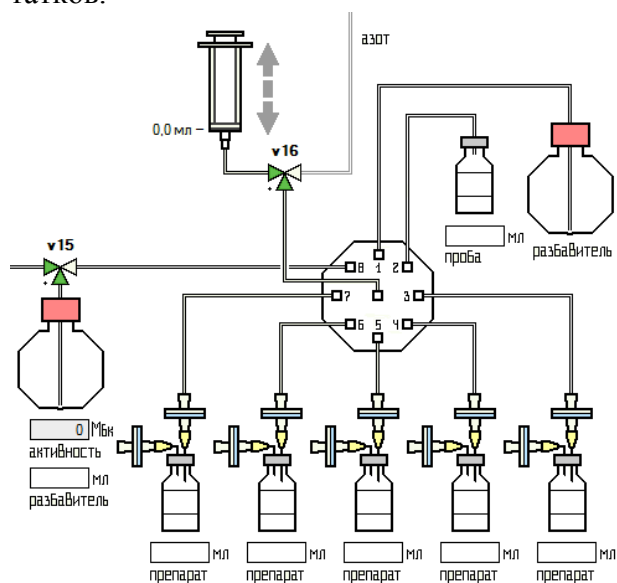
УСТРОЙСТВО ДЛЯ КОНТРОЛИРУЕМОГО РАЗБАВЛЕНИЯ И ФАСОВКИ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

Д.С. Сысоев, В.В. Зайцев, Н.С. Алексеев, М.И. Мостова

Российский Научный Центр Радиологии и Хирургических Технологий,
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70, Россия,
e-mail: dssysyoev@mail.ru

Наиболее широко используемым радиофармпрепаратом (РФП) для позитронно-эмиссионной томографии является 2-[^{18}F]-2-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза, ФДГ. Экономически выгодным является производство максимального количества доз препарата (максимальной радиоактивности) за один акт производства, при этом объемная активность препарата может достигать 4000 МБк/мл и более, что делает препарат непригодным для непосредственного введения пациенту. Препарат требует дополнительного контролируемого разбавления и деления на несколько флаконов.

В мировой практике для контролируемого разбавления и фасовки РФП во флаконы используются специальные устройства – диспенсеры, например, Scintomics InViala (Германия) или Comescr Theodorico (Италия). Данные приборы крайне дороги и не лишены недостатков.



В РНЦРХТ был разработан, испытан и запатентован прибор, позволяющий производить контролируемое разбавление ФДГ в широких пределах и его фасовку во флаконы, соответствующий правилам GMP. Прибор, благодаря малым размерам (250*250*220 мм), может быть установлен в одну камеру с модулем синтеза ФДГ. Разбавление и распределение РФП по флаконам или шприцам происходит волуметрически (по объему) с помощью шприцевого насоса и многоходового крана-переключателя. Общая активность препарата определяется датчиком активности модуля синтеза, объемная активность и степень разбавления рассчитывается программой в автоматическом режиме.

Устройство прошло клиническую апробацию в РНЦРХТ в течение 2 лет непрерывной работы (более 300 синтезов). Достигнута высокая точность разбавления и распределения (погрешность по объему менее 0.5 %, по активности – менее 5 %).

МОДЕЛИРОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В МОЛЕКУЛЕ ФОСФОПАНТЕТЕИН АДЕНИЛИЛТРАНСФЕРАЗЫ ИЗ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* ПРИ СВЯЗЫВАНИИ АТФ

В.И. Тимофеев¹, Д.Д. Подшивалов¹, Л.А. Чупова², Р.С. Есипов², И.П. Куранова¹

¹Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова РАН, Москва
e-mail: tostars@mail.ru

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

Фосфопантетеин аденилилтрансфераза из *Mycobacterium tuberculosis* (PPAT Mt) представляет собой гексамер из идентичных субъединиц и катализирует предпоследнюю реакцию пятистадийного биосинтеза коэнзима А (CoA): перенос аденилильной группы АТФ на 4'-фосфопантетеин с образованием дефосфокофермента А (ДФСоА) и пирофосфата. Катализируемая PPAT реакция является ключевой для биосинтеза CoA — метаболита, необходимого для жизнедеятельности микобактерии, поэтому PPAT Mt представляет собой подходящую мишень для синтеза антитуберкулёзных препаратов.

Из данных рентгеноструктурного анализа (РСА) [1] известно, что при связывании таких лигандов, как АТФ и ДФСоА данным ферментом, молекула фермента претерпевает значительные конформационные изменения. Однако данные РСА дают представление только о начальном и конечном состоянии системы. Используемый в данном исследовании метод молекулярной динамики позволил создать временную модель конформационного изменения при связывании лиганда.

На основе имеющихся структурных данных (PDB ID: 4E1A, 3UC5) была построена модель гексамера PPAT Mt в комплексе с АТФ с использованием координат свободного фермента. С использованием полученной модели в качестве начальной был разработан протокол молекулярной динамики для моделирования конформационного изменения, сопровождающего связывание АТФ. Проведено моделирование динамики молекулы от начального до конечного состояния. Получена временная модель конформационного изменения. Полученная информация будет полезной при разработке инновационных противотуберкулёзных лекарств.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант 12-02-12053-офи_м.

[1]. Timofeev, V. I., Smirnova, E. A., Chupova, L. A., Esipov, R. S. & Kuranova, I. P. (2012) *Crystallography Reports*. 57, 96–104.

АДЬЮВАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ НИТРОКСИПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНОВ C₆₀ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ЦИТОСТАТИКАМИ

И.И. Файнгольд, Р.А. Котельникова, Н.П. Коновалова, *В.С. Романова

*Институт проблем химической физики РАН,
Московская область, г. Черноголовка, проспект академика Семенова 1, Россия*
**Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
г. Москва, ул. Вавилова, 28, Россия*
e-mail: ifaingold@mail.ru

Одной из главных проблем онкологии при химиотерапии опухолей является высокая токсичность применяемых препаратов и быстро развивающаяся к ним резистентность. Эту задачу удастся решить с помощью создания адьювантов, введение которых позволяет снизить терапевтические дозы противоопухолевых препаратов и при этом значительно повысить терапевтический эффект их действия. Активно развивающаяся в последние годы химия фуллеренов, а также данные о широком спектре их фармакологической активности (в том числе и адьювантной иммуномодулирующей), позволяют исследовать их в качестве адьювантов в комбинированной химиотерапии.

В данной работе в качестве потенциальных адьювантов терапевтического действия противоопухолевых препаратов изучались нитроксипроизводные фуллерены C₆₀ (НПФ): фуллеренилпролинмононитрат (ФПМН) и фуллеренилпролиндинитрат (ФПДН).

Исследование противоопухолевого эффекта циклофосфида (ЦФ) при комбинированной терапии с НПФ проводили на самцах-гибридах BDF1 с лимфоцитарной лейкемией Р-388. При комбинированной терапии все НПФ приводили к повышению противоопухолевого эффекта ЦФ и излечению части животных. Максимальный терапевтический эффект проявлялся излечением 65% и 80% животных при сочетанном применении ЦФ с ФПМН и ФПДН, соответственно.

Антиметастатическую активность НПФ и их комбинаций с адриамицином (АДР) исследовали на мышях BDF1 со спонтанно метастазирующей опухолью – карциноме легких Льюис. Обнаружено повышение антиметастатической эффективности АДР при его комбинированной терапии с НПФ. Максимальный ингибирующий эффект отмечен при совместном применении адриамицина и ФПДН, индекс ингибирования метастазов при этом составил 40%.

Полученные в работе данные, свидетельствуют о возможности применения нитроксипроизводных фуллеренов C₆₀ в качестве адьювантов, повышающих противоопухолевую и антиметастатическую эффективность клинических цитостатиков при комбинированной химиотерапии.

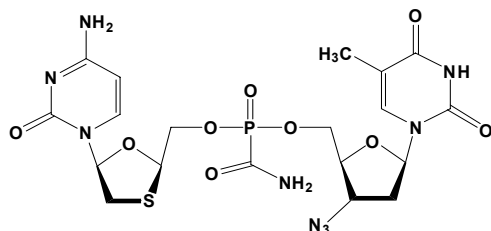
Исследования поддержаны грантом РФФИ № 12-04-31678 мол_a

ДВОЙНОЙ УДАР ПО ВИЧ: НОВАЯ ДЕПО-ФОРМА ЗИДОВУДИНА И ЛАМИВУДИНА

С.Ю. Фролова, И.Л. Карпенко, А.Л. Хандажинская

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта
Российской академии наук (ИМБ РАН)
119991, г. Москва, ул. Вавилова, дом 32;
e-mail: frolovas@list.ru

На сегодня в терапии СПИДа используется более 20 препаратов. Наибольшее распространение получили нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы: 3'-азидо-3'-дезокситимидин (AZT, зидовудин), (-)-β-L-2',3'-дидезокси-3'-тиацитидин (ЗТС, ламивудин), (-)-β-L-2',3'-дидезокси-3'-тиа-5-флуоро-цитидин (L-ФТС, эмрицитабин) и др. Но фармакокинетические свойства и низкая эффективность внутриклеточных превращений приводят к необходимости использования высоких доз, приводящих к повышению токсичности препарата. Качество терапии снижается также из-за развития вирусной резистентности. Для повышения эффективности лечения применяют коктейли противовирусных препаратов, например «Комбивир», таблетки которого содержат 150 мг ЗТС и 300 мг AZT. Другим способом повышения эффективности лекарств, стало создание депо-форм. Первой депо-формой AZT, утвержденной в качестве лекарственного препарата стал Никавир (Н-фосфонат AZT). Следующим этапом в развитии депо-форм стали аминокарбонилфосфонаты AZT и ЗТС. Данная работа посвящена оптимизации условий синтеза, выделения и очистки *O*-(L-2',3'-дидеокси-3'-тиацитидин-5'-ил)-*O'*-(3'-азидо-3'-дезокситимидин-5'-ил)аминокарбонилфосфоната:



Это соединение является депо-формой двух анти-ВИЧ препаратов AZT и ЗТС, подавляет репродукцию вируса иммунодефицита человека в культуре клеток МТ-4, обеспечивает защиту клеток от цитопатогенного действия вируса и не проявляет токсичности в отношении хозяйских клеток вплоть до крайне высоких концентраций.

ЭНЕРГЕТИКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АКТИНОМИЦИНА С ПУРИНОВЫМИ И ПИРИМИДИНОВЫМИ КЛАСТЕРАМИ И ФРАГМЕНТИРОВАННОЙ ДНК

М.М. Хайретдинова, Н.Л. Векшин

ФГБУН Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Россия
e-mail: meteorita-87@mail.ru

Актиномицин Д (АМД) – антибиотик применяемый в лечении опухолевых заболеваний [1-3]. Механизм действия АМД основан на образовании комплексов с ДНК, ингибировании РНК-полимеразной реакции и подавления биосинтеза белка [3-5]. АМД проявляет цитотоксичность к опухолевым клеткам в очень низких концентрациях, но плохо проникает в опухолевые ткани. Для решения этой проблемы ранее в нашей лаборатории был создан наноконкомплекс гетероциклического АМД с олигонуклеотидом НР-1 [6].

В данной работе наша задача состояла в образовании комплекса антибиотика с рядом переносчиков, которые спонтанно образовывали кластеры в водных растворах при миллимолярных концентрациях. В работе произведен анализ физико-химических взаимодействий полученных комплексов АМД с рядом веществ.

Результаты и выводы. Изучены механизмы взаимодействия АМД с фрагментированной ДНК, пуриновыми и пиримидиновыми кластерами, с помощью спектрофотометрических методов. В случае образования комплексов АМД с фрагментированной ДНК наблюдаются сильные изменения спектра, коэффициента экстинкции и сдвиг спектра в длинноволновую область, что соответствует энергии связи 3,9 Ккал/М. А в случае взаимодействия АМД с пуриновыми и пиримидиновыми кластерами изменения спектра гораздо менее выражены. Проведенные расчеты энергии взаимодействия АМД и переносчиков: аденозина, гуанозина, кофеина и липосом, равны 5,0 Ккал/М, 5,2 Ккал/М, 4,7 Ккал/М, 4,7 Ккал/М и 0,4 Ккал/М соответственно. Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее сильное взаимодействие наблюдается в комплексе гуанозин/АМД, также можно сделать вывод, что выбранные вещества можно использовать для доставки антибиотика в опухолевые ткани.

Литература

- [1]. Егоров Н.С., Силаев А.Б., Катруха Г.С. Антибиотики-полипептиды. М.: МГУ, 1987.
- [2]. Гаузе Г.Ф., Дудник Ю.В. Противоопухолевые антибиотики. М.: Медицина, 1987.
- [3]. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика М.: Мир, 1991. С. 210-270.
- [4]. Rill R.L., Hecker K.H. // *Biochemistry*. 1996. V. 35. P. 3525-3533.
- [5]. Jeeninga R.E., Huthoff H.T., Gulyaev A.P., Berkhout B. // *Nucleic Acids Research*. 1998. V. 26. P. 5472–5479.
- [6]. Векшин Н.Л., Савинцев И.В. // *Биофизика*. 2009. т.54, № 6, с. 1037-1041.

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МОДЕЛИРОВАНИЯ МЕХАНИЗМА ФЕРМЕНТАТИВНОЙ РЕАКЦИИ

М.Г. Хренова^{1,2}, А.В. Немухин¹, А.П. Савицкий²

¹ *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Москва,*

² *Институт биохимии имени А.Н. Баха РАН, Москва*

Взаимодействие между клетками и межклеточным матриксом играет важную роль в нормальном развитии и дифференциации клеток организма. Постоянство состава внеклеточного матрикса обеспечивает нормальное функционирование организма, а нарушение баланса приводит к различным патологиям: болезни Альцгеймера, артриту, образованию опухолей и метастаз. Состав межклеточного матрикса контролируется группой протеолитических ферментов, функция которых заключается в расщеплении различных белков, являющихся компонентами матрикса. Матриксные металлопротеиназы (ММР) представляют основную группу этих регуляторных ферментов.

В качестве объекта исследований нами был выбран комплекс каталитического домена фермента ММР-2 с полипептидным субстратом Ace-Gln-Gly-Ile-Ala-Gly-Nme. Так как модельная система насчитывала несколько тысяч атомов, для моделирования использовался комбинированный метод квантовой и молекулярной механики. Квантовая подсистема включала фрагмент субстрата, аминокислотные остатки активного сайта, а также ион цинка и каталитическую молекулу воды и описывалась в приближении теории функционала электронной плотности с гибридным функционалом B3LYP в базисе 6-31G**. Остальная часть модельной системы описывалась с помощью силового поля AMBER. На основании выполненного молекулярного моделирования описан механизм ферментативного гидролиза пептидов в ММР, получены геометрии и энергии стационарных точек на поверхности потенциальной энергии. Лимитирующей является стадия нуклеофильной атаки, ее энергетический барьер составляет 12.3 ккал/моль.

Предложенный механизм реакции дает представление о структурных изменениях активного сайта в ходе каталитической реакции.

Работа выполнена при поддержке фонда «Династия» и стипендии Президента РФ.

STRUCTURE-BASED DESIGN OF NEW INHIBITORS OF CYSTATHIONINE β -SYNTHASE AND CYSTATHIONINE γ -LYASE AND ITS ABILITY TO OVERCOME ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Dmitry V. Shishov [a,b], Timothy V. Pyrkov [b], Andrei A. Vinnik [b], Peter O. Fedichev [b]

*a Department of Chemistry, M. V. Lomonosov Moscow State University,
119991, GSP-1, Leninskie Gory, Moscow, Russian Federation,*

e-mail: dima@stud.chem.msu.ru

*b Quantum Pharmaceuticals LLC,
125171, Kosmonavta Volkova 6A, 1205, Moscow, Russia*

Infections caused by antibiotic-resistant bacteria, especially *Staphylococcus aureus*, continue to increase in frequency and cause significant morbidity and mortality. New approaches to antimicrobial therapy are actual challenge modern medicinal chemistry. Inhibition of H₂S formation is a universal method to overcome drug resistance that has been discovered recently [1]. It opens the way to efficient combination therapies.

The aim of this study is to design inhibitors of cystathionine β -synthase and cystathionine γ -lyase based on known X-ray structural data. These two proteins are a major source of H₂S in the most pathogenic bacterial (Mycobacterium, Streptococcus, Staphylococcus, etc).



Pharmacophoric analysis of the active sites of these targets showed high similarity which suggests that it is possible to design ligands capable of targeting both these enzymes. Novel computational method of fragment-based virtual screening yielded several series of compounds with the potential affinity to active sites of both targets. In our investigation we developed new comprehensive approach, based on clustering and filtering by physicochemical properties, to select most potent molecules of each series for further *in vitro* tests. We demonstrate the efficiency of this approach by the discovery of high activity compounds. A number of new molecules exhibit a significant decrease in MIC of four different antibiotics used in clinical practice. Further we plan to develop the SAR study and investigate H₂S inhibitory activity of the identified chemical scaffolds.

[1]. Shatalin K., Shatalina E., Mironov A., Nudler E., *Science*, 2011, 334, 671-684.

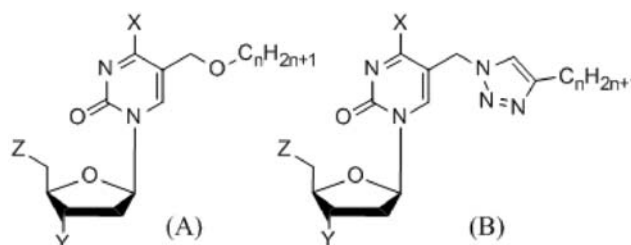
INHIBITION OF *M. TUBERCULOSIS* BY A SET OF PYRIMIDINE NUCLEOSIDE DERIVATIVES BEARING EXTENDED SUBSTITUENTS

E.R. Shmalenyuk^a, L.N. Chernousova^b, I.N. Karpenko^a, S.N. Kochetkov^a, T.G. Smirnova^b,
S.N. Andreevskaya^b, L.A. Alexandrova^a

^aEngelhardt Institute of Molecular Biology RAS,
Vavilova 32, Moscow 119991, Russia

^bCentral Tuberculosis Research Institute RAMS,
Yauzskaya Alley 2, Moscow 107564, Russia

The onset emergence of drug resistant strains of *M. tuberculosis* makes the development of new antitubercular agents actually topical. We synthesized two sets of pyrimidine nucleoside derivatives bearing extended alkyloxymethyl or alkyltriazaolidomethyl substituents at position 5 of the nucleic base and studied the impact of modifications at 3'- and 5'-positions of the carbohydrate moiety on the antimycobacterial activity and cytotoxicity *in vitro* [1].



(A) X=OH, NH₂, Y=OH, N₃, NH₂, NHEt, NEt₂, Z = OH, I, N₃, NH₂, n=10—14
(B) X=OH, NH₂, n=8, 10, 12

Antimycobacterial activity of the synthesized compounds was studied by the determination of their bacteriostatic activity against two *M. tuberculosis* strains: H37Rv and MS-115 (resistant to five first line antituberculosis drugs), using an automated Bactec MGIT 960 system [2]. The highest effect was shown for 5-dodecyloxymethyl-2'-deoxyuridine, 5-decyltriazaolidomethyl-2'-deoxyuridine, and 5-dodecyltriazaolidomethyl-2'-deoxycytidine. They completely inhibited the *in vitro* growth of both strains, H37Rv (MIC₉₉=20, 10, and 20 µg/mL, respectively) and MDR MS-115 (MIC₉₉=50, 10, and 10 µg/mL, respectively) and were not cytotoxic at concentrations up to 200 µg/ml in *Vero* cell line. We showed that modifications at 3'- or 5'-positions of the carbohydrate moiety only slightly affected the antitubercular activity. However, the introduction of an amino group or its derivatives considerably increased the cytotoxicity.

The inhibitory properties of the synthesized nucleoside derivatives toward both MDR and laboratory drug-sensitive *M. tuberculosis* strains comparable with those of ofloxacin make them potential prototypes for design of new antituberculosis drugs.

Acknowledgment. The study was supported by grant RFBR 11-04-00603

References

- [1]. Alexandrova L.A. et al. *Acta Naturae*, 2010, 2, 84.
- [2]. Franzblau S.G. et al. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 362

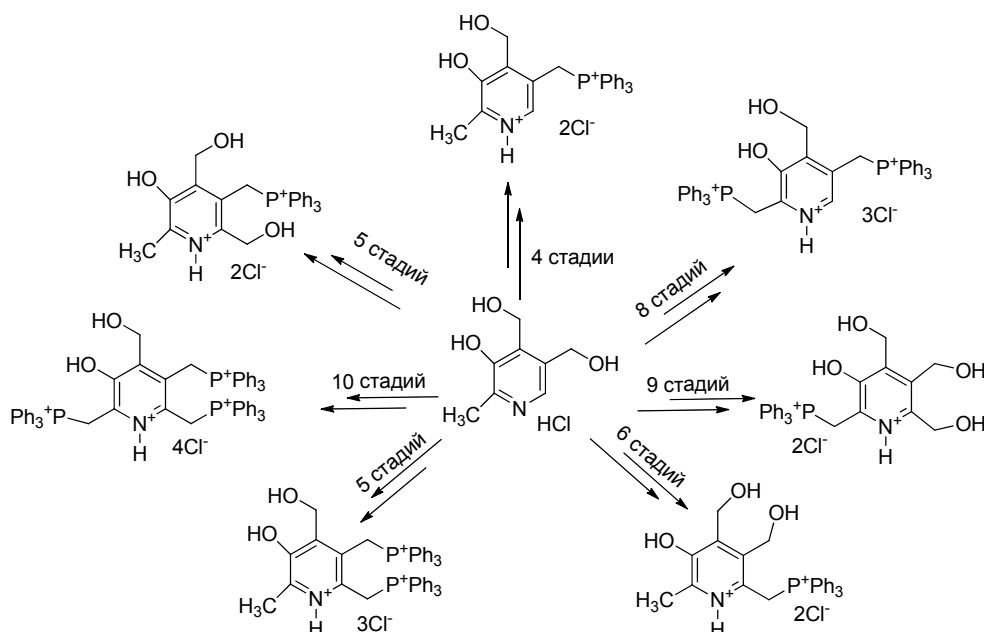
СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ФОСФОНИЕВЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПИРИДОКСИНА

Н.В. Штырлин, М.В. Пугачев, Ю.Г. Штырлин

Казанский (Приволжский) федеральный университет,
ул. Кремлевская 18, Казань, Россия,
e-mail: NikitaShtyrlin@gmail.com

Одним из важнейших подходов к созданию новых лекарственных препаратов является функционализация природных соединений. В качестве объекта исследования для создания антибактериальных агентов был выбран витамин В₆ (пиридоксин), производные которого обладают многими видами биологической активности. В роли фармакофорных фрагментов выступали четвертичные фосфониевые соли, некоторые из которых обладают антибактериальным действием [1-3].

Для получения целевых продуктов была осуществлена селективная функционализация пиридоксина по различным положениям пиридинового кольца с образованием моно-, бис- и трисфосфониевых солей согласно нижеприведенной схеме.



Исследование антибактериальной активности полученных фосфониевых солей *in vitro* на штаммах грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов показало, что ряд соединений обладает высокой антибактериальной активностью по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, относящихся к числу наиболее резистентных штаммов микроорганизмов.

Литература

- [1]. Taladriz A. J. Med. Chem., 2012, 55, 2606.
- [2]. Kanazawa A. Antimicrob. Agents Chemother., 1994, 38, 945.
- [3]. Chang H.-I. Reactive & Functional Polymers., 2010, 70, 944.

СИНТЕЗ α -АМИНОФОСФОНАМИДОВ — СТРУКТУРНЫХ ФРАГМЕНТОВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФОСФОНОПЕПТИДОВ

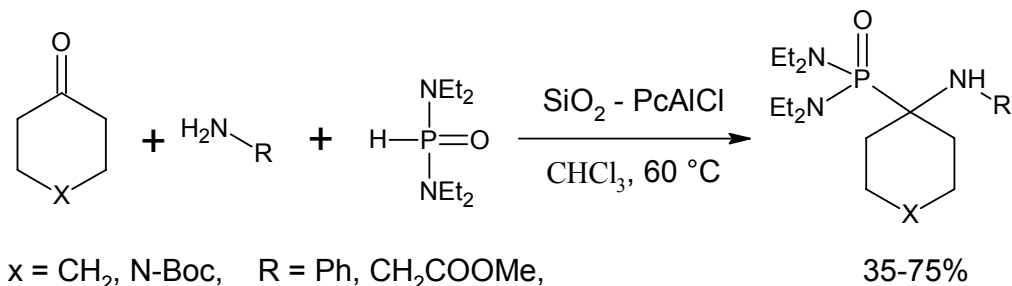
М.В. Шувалов, Е.Д. Матвеева, Н.С. Зефиров

МГУ им. М.В. Ломоносова, Химический факультет,
119991, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1, Москва, Россия.
e-mail matveeva@org.chem.msu.ru

α -Аминофосфоновые кислоты являются биоизостерными аналогами α -аминокислот и проявляют широкий спектр биологической активности, выступая в роли ингибиторов ферментов и рецепторов. Благодаря низкой токсичности и устойчивости к ферментативному гидролизу, производные фосфоновых кислот успешно используются при лечении разнообразных вирусных заболеваний, в том числе ВИЧ, в качестве антибактериальных средств, а также при терапии рака.

Установлено, что амиды и диамида фосфоновых кислот в ряде случаев проявляют большую активность, чем аналогичные эфиры или незамещенные фосфоновые кислоты [1]. Помимо этого, амиды фосфоновых кислот могут служить удобными мономерами при синтезе фосфопептидов, биоизостерных аналогов олигопептидов, обладающих противовирусными и антибактериальными свойствами [2].

Настоящая работа посвящена синтезу пептидомиметиков, объединяющих аминокислотный и фосфонамидный фрагменты. Для этого мы воспользовались предложенным ранее нами “one-pot” трехкомпонентным методом синтеза α -аминофосфонатов [3] при катализе фталоцианиновыми комплексами алюминия иммобилизованными на мезопористых молекулярных ситах (МСМ-41) [4]. Впервые показано, что тетраэтилфосфонамид вступает в трехкомпонентную реакцию с кетонами и анилином а также с эфирами природных аминокислот с образованием α -аминофосфонамидов с выходами от 35 до 75%.



Литература

- [1] Jansa P., Baszczyński O., Dracínský M., Votruba I., Zidek Z., Bahador G., Stepan G., Cihlar T., Mackman R., Holý A., Janeba Z. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, V. 46, 3748-3754.
- [2] Yang K.-W., Cheng X., Zhao Ch., Liu Ch.-Ch., Jia Ch., Feng L., Xiao J.-M., Zhou L.-Sh., Gao H.-Zh., Yang X., Zhai L. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011, V. 21, № 23, 7224-7227.
- [3] Матвеева Е.Д., Подругина Т.А., Присяжной М.В., Русецкая И.Н., Зефиров Н.С. *Изв. РАН, Сер. Химическая*, 2007, Т.56, N 4, С 768-774.
- [4] Матвеева Е.Д., Шувалов М.В., Зефиров Н.С. *Изв. РАН, Сер. Химическая*, 2011, N 2, С 237-243.

СИНТЕЗ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ ТИОАЗОЛЬНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ СИСТЕМ — КАК НОВЫЙ СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

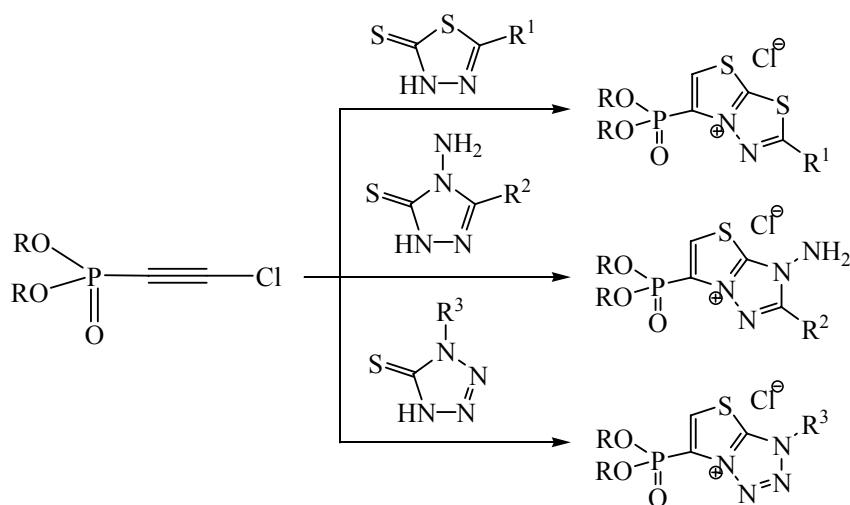
Е.Б. Эрхитуева¹, Н.И. Свиницкая¹, А.В. Храмчихин¹, Д.М. Егоров¹, Ю.Л. Питерская¹,
А.В. Догадина¹, В.В. Белахов², Б.И. Ионин¹

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(Технический университет), Санкт-Петербург, Россия;

²Технион – Израильский институт технологии (химический факультет), Хайфа, Израиль

Пятичленные гетероциклы с двумя или тремя гетероатомами, такие как имидазолы, тиозолы, триазолы и другие являются важными структурными фрагментами многих лекарственных препаратов. Развивая исследования по синтезу новых фосфорорганических гетероциклов, содержащих азотистые основания, нами изучены реакции хлорацетиленфосфонатов с различными тиазольными реагентами.

Было установлено, что хлорацетиленфосфонаты взаимодействуют с тиазольными производными хемоселективно с образованием конденсированных ароматических структур с высоким выходом. Реакции проходят в абсолютном ацетонитриле при эквимольном соотношении реагентов при перемешивании при комнатной температуре с образованием соответствующих фосфорилированных хлоридов тиазоло[2,3-*b*][1,3,4]тиадиазол-4-илия, тиазоло[3,2-*b*][1,2,4]триазол-7-илия, тиазоло[5,1-*d*][1,2,3,4]тетразол-7-илия с высоким выходом 90-95%.



R = Me, Et, *i*-Pr; R¹ = NH₂, Me, NHC(O)Et;
R² = Me, Et, Pr, (o-MeO)Ph; R³ = Me, Ph, NH₂

Таким образом, синтез новых фосфорорганических гетероциклов, содержащих различные азотистые основания в своей структуре, представляет несомненный научный интерес для медицинской химии и является новым направлением для поиска биологически активных соединений.

THE ANTIOXIDANT AND CHELATING PROPERTIES OF BIS- AND TRIS-PHOSPHONATES WITH 2,6-DI-TERT-BUTYL-4-METHYLPHENOL FRAGMENTS USING CYCLIC VOLTAMMETRY

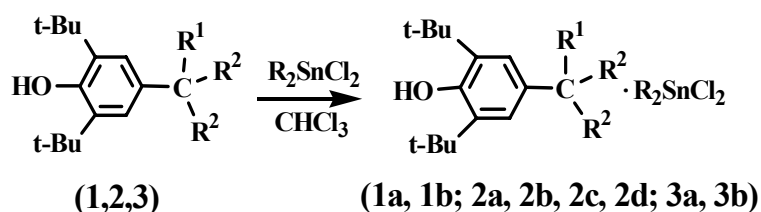
Yaohuan Wu^a, V.Yu. Tyurin^a, A.A. Prishchenko^a, D.B. Shpakovsky^a, Yu.A. Gracheva^a,
E.R. Milaeva^{a,b}

^a*M.V. Lomonosov Moscow State University,
119991, Leninskie Gory 1-3, Moscow, Russia, e-mail: tyurin@org.chem.msu.ru*

^b*Institute of Physiologically Active Compounds of RAS,
142432, Chernogolovka, Russia, e-mail: milaeva@org.chem.msu.ru*

The complexes of R_2SnCl_2 with bis- and tris-phosphonates containing antioxidant 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl pendants were synthesized and their electrochemical properties were studied using cyclic voltammetry.

The complexes **1a-3b** were obtained by the reaction of equimolar amounts of R_2SnCl_2 (R= Me, Et, Bu, Ph) and ligands **1-3** refluxing in chloroform during 15 min.



1: $R^1 = OSiMe_3$, $R^2 = PO(OEt)_2$, R=Me(**1a**), Et(**1b**); **2:** $R^1 = H$, $R^2 = PO(OEt)_2$, R= Me(**2a**), Et(**2b**), Bu(**2c**), Ph(**2d**); **3:** $R^1 = R^2 = PO(OEt)_2$, R=Me(**3a**), Et(**3b**).

The antioxidant activity of these compounds was estimated using novel electrochemical method based on the reaction with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) (Fig. 1). The data derived by DPPH-test were confirmed by the results obtained using the biological objects in the peroxidation of Wistar rat liver homogenates (Fig. 2).

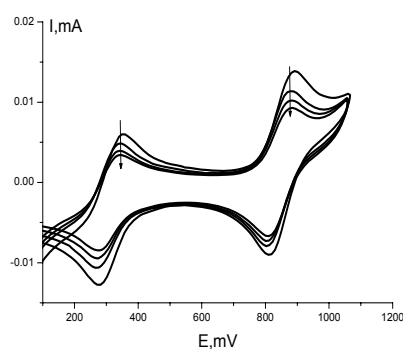


Fig. 1. Voltammograms of DPPH in the presence of compound **1** (CH_3CN , Pt, Ag/AgCl/KCl, 0.05 M TBABF₄, 1 mM, ratio [DPPH]/[**1**] = 1:1).

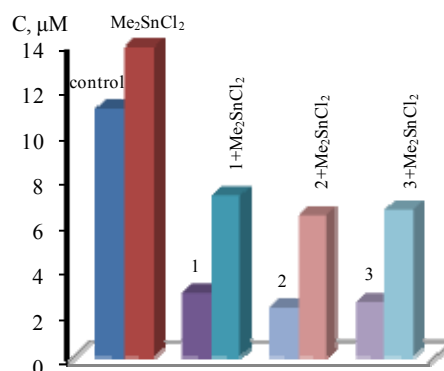


Fig. 2. TBARS products content in Wistar liver homogenates without additives and in the presence of compounds **1-3** and Me_2SnCl_2 (0.1 mM, 65°C).

Acknowledgement: The financial support of RFBR (12-03-00937, 12-03-00776, 11-03-01134), Program “Medicinal Chemistry” of RAS is gratefully acknowledged.

ПОИСК ИНГИБИТОРОВ Na^+/H^+ -ОБМЕННИКА СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛЬНЫХ СИСТЕМ

Н.А. Гурова, А.А. Спасов, В.А. Анисимова, А.С. Тимофеева,
В.Ю. Федорчук, А.А. Желтова

ГБОУ ВПО ВолгГМУ,
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, Россия, 400131;
НИИ ФОХ ЮФУ,
ул. Большая Садовая, 105/42, Ростов-на-Дону, Россия, 344006,
e-mail: gurova.vlgmed@mail.ru

В эксперименте *in vitro* на тромбоцитах кролика по методу D. Roskopf et al. (1991) в модификации K. Kusumoto (2002) было изучено 24 производных имидазо[1,2-а]бензимидазола на наличие ННН-1-ингибирующей активности в концентрации $1 \cdot 10^{-6}$ М/л в сравнении с зонипоридом. Для исследования были выбраны соединения этого трицикла, у которых в положении N^9 находились диалкиламиноэтильные группы. При этом в положении C^2 присутствовали либо незамещенный фенил, либо имеющий в положениях 4 или 3,4 фенильного ядра такие заместители, как гидроксиг-, дигидроксиг-, метоксиг-, диметоксиг-, хлор-, фтор- или бром-. Проведен анализ зависимости ингибирующей активности в отношении Na^+/H^+ -обменника от радикалов в положениях N^9 и C^2 . Было показано, что в ряду изученных гетероциклических соединений наблюдается увеличение ННН-ингибирующей активности при наличии в положении N^9 морфолиноэтильного заместителя, а в положении C^2 фенильного, метоксифенильного или бромфенильного радикалов.

По ННН-ингибирующему эффекту в исследованиях *in vitro* на тромбоцитах кролика 9-морфолиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазолы с 4-гидроксифенил-, 4-метоксифенил-, фенил- и 3,4-метилendioксифенил- заместителями в положении 2 оказались активнее зонипорида и превосходили его как по величине IC_{50} в 19,7; 12,1; 3,34; 2,1 раза, так и по терапевтическому индексу – в 35; 9,8; 1,7; 1,3 раза, соответственно.

В эксперименте *in vivo* на крысах в условиях 60-ти минутной перевязки левой коронарной артерии, с последующей 60-ти минутной реперфузией изучены кардиопротекторные свойства соединений, превосходивших зонипорид по величине IC_{50} . Было показано, что эти соединения при внутривенном введении в дозе 1 мг/кг статистически достоверно в 1,5; 1,6; 1,3 и 1,5 раза, соответственно, снижали размеры зоны некроза миокарда по отношению к контролю и незначительно превосходили зонипорид. Изучаемые вещества ограничивали рост уровня тропонина I в крови по отношению к контролю с ишемией/реперфузией и снижали вероятность развития постреперфузионных нарушений ритма.

Все статистические расчеты проводили с применением пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (США).

Литература:

1. Kusumoto K. et al. *In vitro and in vivo pharmacology of a structurally novel Na^+/H^+ exchanger inhibitor, T-162559*, British Journal of Pharmacology, 2002, №135, p.1995-2003.

МОДЕЛИРОВАНИЕ И НАПРАВЛЕННЫЙ СИНТЕЗ КАППА-ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ БЕЗ НАРКОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА

О.Ю. Гречко¹, П.М. Васильев¹, А.А. Спасов¹, В.А. Анисимова²

¹Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, пл. Павших борцов, 1, Волгоград, Россия,
e-mail: olesiagrechko@mail.ru

²Научно-исследовательский институт физической и органической химии
Южного Федерального университета,
344090, пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, Россия,
e-mail: anis@ipoc.sfedu.ru

Доклад посвящен проблемам направленного конструирования и синтеза структурно новых веществ со свойствами каппа-рецепторных лигандов как основы для создания нового поколения мультитаргетных обезболивающих средств без побочных эффектов, характерных для клинического профиля мю-, дельта- и каппа-опиоидных агонистов.

Разработаны принципиально новые подходы для оптимизации компьютерного прогноза структур с высокой новизной и потенциально высоким уровнем каппа-опиоидной активности, сочетающих свойства каппа-агонистов и опиоидных анальгетиков без специфических каппа-опосредованных аверсивных реакций, существенно ограничивавших клиническую значимость, продвижение каппа-селективных препаратов первого поколения [1].

Предлагаемый комплексный подход включает исследования *in vitro*, *in vivo* и *in silico* с использованием компьютерных технологий: методов оценки влияния гетероциклической системы, подструктурного анализа влияния заместителей и частотного анализа влияния физико-химических свойств бензимидазолов на уровень каппа-агонистической активности, методов сходства, 3D-молекулярного моделирования, докинг в сайты связывания 3D-модели каппа-рецептора и различных доменов нейрональной α р38 МАРК, стимул-специфическая активация которой высокоселективно запускает каскад реакций, инициирующих нейротоксические эффекты каппа-опиоидных лигандов [2].

Выявленные в результате комплексной оценки закономерности позволили уточнить ряд известных положений о лиганд-рецепторных взаимодействиях, каппа-опосредованных внутриклеточных каскадах и формировании специфического клеточного ответа, а также установить структурно-функциональные особенности строения каппа-опиоидных агонистов со свойствами ингибиторов α р38 МАРК бензимидазольной природы. Полученные данные явились основанием для разработки 3D-модели фармакологически значимых фармакофоров и практических рекомендаций по дизайну и направленному синтезу потенциальных каппа-опиоидных анальгетиков без побочных эффектов, типичных для мю-, дельта- и каппа-агонистов, включающих наркотический потенциал, респираторную депрессию и дисфорию.

[1]. Lemos, J.C. *Kappa-opioid receptor function* / J.C. Lemos, C. Chavkin // *Opiate receptors edited by Pasternak G.W.* - 2011. - P.226-305.

[2]. Bruchas, M.R. *J. Psychopharm.* - 2010. - Vol.210. №2. - P.137-147.

КОНСЕНСУСНЫЙ ПОДХОД В ПОИСКЕ *IN SILICO* НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

П.М. Васильев¹, А.А. Спасов¹, В.А. Косолапов¹, О.Ю. Гречко¹, А.Ф. Кучерявенко¹,
Л.В. Науменко¹, Н.А. Гурова¹, Н.И. Чепляева¹, В.А. Кузнецова¹,
Д.С. Яковлев¹, В.А. Анисимова²

¹*Волгоградский государственный медицинский университет,
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400131, Россия,
e-mail: pmv@avtlg.ru*

²*НИИ физической и органической химии Южного федерального университета,
пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, 344090, Россия*

Выполнен поиск *in silico* новых фармакологически активных веществ с использованием консенсуса QSAR-зависимостей, полученных с применением нескольких систем компьютерного прогноза.

Парадигмой исследования является комплексная методология прогноза свойств органических соединений, одним из компонентов которой является консенсусный подход к прогнозированию. Использовались базы данных по структуре примерно 15 тыс. известных лекарственных веществ и более 1,5 тыс. новых производных конденсированных азолов по 29 видам фармакологической активности. Компьютерный прогноз активности новых соединений выполнен с помощью программного комплекса ИТ «Микрокосм» 5.1, системы PASS 10.4 и методом докинга в программе AutoDock Vina 1.1.1. 3D-модели фармакологически релевантных белков-мишеней взяты из банка данных PDB. Построение 3D-моделей новых соединений проводили методом молекулярной механики MM2 и квантово-химическим методом PM6.

Использованы пять способов формирования консенсусных решающих правил: 1) частичный консенсус прогнозных оценок, полученных по трем стратегиям в ИТ «Микрокосм»; 2) полный консенсус трех прогнозных оценок ИТ «Микрокосм»; 3) частичный консенсус оценок ИТ «Микрокосм» и оценок PASS; 4) полный консенсус оценок ИТ «Микрокосм» и оценок PASS; 5) полный консенсус оценок ИТ «Микрокосм», оценок PASS и оценки, полученной в результате докинга. Робастный «коэффициент обогащения» в виртуальном консенсусном скрининге колебался от 7.6 до 142.5 раза, при среднем значении 31.5 раза. При повышении степени комплементарности консенсусных решающих правил точность прогноза высокой активности возрастает в среднем на 9.7%. По данным экспериментального тестирования, точность консенсусного прогноза высокого уровня активности изменялась от 44% до 100%, при среднем значении 66%. Эффективность консенсусного поиска высокоактивных соединений варьировалась от 1.95 до 4.21 раза, при среднем значении 2.67 раза, в сравнении с некомпьютерным «интуитивным» прогнозом. Найдены вещества, существенно превышающие по активности референсные препараты.

Таким образом, использование консенсусных методов как составной части комплексной методологии компьютерного прогноза фармакологической активности химических соединений позволяет существенно повысить эффективность поиска *in silico* новых лекарственных веществ.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА

В.А. Косолапов¹, А.А. Спасов¹, П.М. Васильев¹, В.А. Анисимова², И.Е. Толпыгин²

¹*Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, пл. Павших борцов, 1, Волгоград, Россия,
e-mail: vad-ak@mail.ru;*

²*Научно-исследовательский институт физической и органической химии
Южного федерального университета,
344090, пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону, Россия,
e-mail: anis@ipoc.sfedu.ru*

Поиск новых химических соединений с антиоксидантными свойствами остается актуальным. На основе таких веществ могут быть созданы лекарственные средства для лечения свободно-радикальных патологий, таких как ишемические поражения мозга, нейродегенеративные заболевания, сосудистые осложнения при сахарном диабете, синдром гипервязкости крови и др.

В ВолгГМУ и НИИ ФОХ ЮФУ длительное время ведется совместная работа по изучению антиоксидантных и антирадикальных свойств новых химических соединений [1]. Разработана и апробирована многоуровневая система поиска и тестирования антиоксидантных соединений среди конденсированных гетероциклических веществ, которая позволяет прогнозировать наличие этого вида активности у химического вещества по его физико-химическим свойствам и наличию в молекуле структурных дескрипторов активности, выявлять антиоксидантные вещества методами *in vitro*, изучать молекулярные механизмы и спектр антирадикальной активности, а также их фармакологические свойства на моделях свободно-радикальных патологий.

В результате, среди производных бензимидазола (БИ), которые относятся к т.н. «привилегированным» молекулам, было выявлено высокоактивное антиоксидантное вещество РУ-185 из ряда N⁹-имидазо[1,2-а]БИ. Доклинические фармакологические исследования показали его высокую церебропротекторную, гемобиологическую активность.

Дальнейшие исследования в ряду замещенных БИ позволили выявить другой ряд соединений с высокой частотой встречаемости активных антиоксидантов – производные пирроло[1,2-а]БИ. Такая модификация гетероцикла позволяет создавать вещества с несколькими антирадикальными центрами. Были выявлены высокоактивные соединения РУ-642 и РУ-792 [2]. Установлена их эффективность при экспериментальных свободно-радикальных патологиях – гипобарической, гемической гипоксии, ишемии головного мозга, а также токсическом гепатите.

Таким образом, с помощью многоуровневой системы поиска среди производных БИ было выявлено несколько перспективных высокоактивных антиоксидантных веществ.

Литература

[1]. Анисимова В.А., Спасов А.А., Косолапов В.А. и др. Синтез и биологическая активность 9-диалкиламиноэтил-2-окси(диокси)фенилимидазола-[1,2a]бензимидазола // Хим.-фарм. журнал. –2006. –Т.40, №10. –С.3-10.

[2]. Косолапов В.А., Ельцова Л.В., Спасов А.А., Анисимова В.А. Антиоксидантные свойства производного пирролобензимидазола - соединения РУ-792 - в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -2013. –Т.155, №4. -С.453-457.

СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.А. Спасов

*Волгоградский государственный медицинский университет,
пл. Павших борцов, 1, Волгоград, 400131, Россия,
e-mail: aspasov@mail.ru*

Фундаментальные открытия в области стереохимии позволили создать технологии получения чистых хиральных соединений. Как следствие этих достижений, за последние десятилетия количество лекарственных препаратов, разработанных на основе биологически активных веществ рацемического происхождения, сократилось более чем в пять раз, при значительном росте числа используемых лекарственных средств на основе хиральных молекул.

Обязательным требованием к изучению хиральных молекул является выделение и изучение (идентификация, разработка метода количественного определения в биоматериалах, изучение возможности хиральной инверсии, фармакодинамика) всех изомеров. К сожалению это усложняет исследования и повышает их стоимость.

В докладе будут приведены данные по разработке стереоселективного лекарственного средства «Аспаркам-L» (K, Mg-L-аспарагинат), который отличается от препарата сравнения «Панангин» (K, Mg-D, L-аспарагинат) отсутствием в структуре D-аспарагиновой кислоты. Для определения роли стереоизомерии хелатирующего фактора (аспарагиновой кислоты) были синтезированы соли K и Mg на основе D и L-форм, и рацемата аспарагиновой кислоты. На доклиническом этапе исследований установлено, что комплекс на основе L-формы аминокислоты быстрее устраняет дефицит магния и калия у животных, находящихся на безмагниевой диете, при фуросемидной и дигоксиновой интоксикации, менее токсично и более эффективно при аконитиновой, оубаиновой и хлорид кальциевой аритмиях, оказывает меньшую ксенобиотическую нагрузку на организм. Установлено, что K, Mg-L-аспарагинат является эвтомером, а K, Mg-D-аспарагинат дистомером.

На клиническом этапе исследований на больных с инфарктом миокарда «Аспаркам-L» превосходит «Панангин» по улучшению качества жизни больных (опросник SF-36, миннесотский), снижает показатели ишемии миокарда (частоту приступов стенокардии, величину подъема сегмента ST электрокардиограммы) и количество суправентрикулярных и желудочковых аритмий, нормализует содержание в крови калия и магния.

Таким образом, при выявлении в составе хиральных соединений изомеров с высокой фармакологической активностью (эвтомеров), будет рациональным переходить от использования рацематов к применению энантиомеров в создании лекарственных препаратов.

Литература

[1]. Спасов А.А., Йежица И.Н., Васильев П.М., Озеров А.А. *Фармакология стереоизомеров лекарственных веществ*, Изд-во ВолгГМУ, 2011.

5-HT_{2A} - АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА

Д.С. Яковлев, Д.В. Мальцев, А.А. Спасов

*Волгоградский государственный медицинский университет,
400131, Волгоград, Российская Федерация,
e-mail: dypharm@list.ru*

В основе многих известных лигандов, блокирующих действие серотониновых рецепторов 2 типа, лежат азотсодержащие гетероциклические структуры, в том числе производные бензимидазола.

Целью работы явилось изучение различных подклассов бензимидазола, разделенных на 7 групп в зависимости от базовой структуры ядра молекулы и расположения основных заместителей, на наличие 5-HT_{2A} блокирующей активности.

Всего было изучено 204 производных бензимидазола. Из них 88 соединений – N⁹-замещенные имидазобензимидазола, 35 – N¹-замещенные имидазобензимидазола, 20 соединений производных 2,3-дигидро-1H-бензимидазола, 16 производных пиримидобензимидазола, 19 производных 1H-бензимидазола, 9 N¹-замещенных 2,3-дигидроимидазобензимидазола и 17 N⁹-замещенных 2,3-дигидроимидазобензимидазола. Изучение 5-HT_{2A} серотониноблокирующей активности производили на модели серотонин-индуцированной активации тромбоцитов методом малоуглового светорассеивания [1].

В ходе экспериментальной части исследования установлено 5-HT_{2A} антагонистическое действие для изученных соединений различной степени выраженности. Среди N⁹-замещенных имидазобензимидазола найдены вещества превосходящие, либо соответствующие по уровню 5-HT_{2A} блокирующего действия препарату сравнения кетансерину [2]. В результате проведенного подструктурного анализа, установлено что, производные имидазобензимидазола, с заместителями в N⁹ положении, имели наибольшие показатели по частоте встречаемости соединений с высоким 5-HT_{2A}-блокирующим действием. Для производных 2,3-дигидро-1H-бензимидазола и пиримидобензимидазола, а так же группы N¹-замещенного имидазобензимидазола показано отсутствие высокоактивных соединений исследуемого типа действия.

Таким образом, установлено, что исследованные вещества производные бензимидазола обладают 5-HT_{2A} блокирующей активностью. Наибольшая частота встречаемости соединений с высокой 5-HT_{2A} антагонистической активностью была отмечена в группе N⁹-замещенных имидазобензимидазола.

Литература

- [1]. Деркачев Э.Ф., Миндукшев И.В., Кривченко А.И., Крашенинников А.А. Патент РФ №2108579, Бюл. изобрет., №10, 1998.
- [2]. Спасов А.А., Анисимова В.А., Яковлев Д.С., Петров В.И., Минкин В.И. Патент РФ №2465901, Бюл. изобрет., №31, 2012.

HISTORY OF THE MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH ON ADENOSINE RECEPTORS AT THE FERRARA UNIVERSITY

Pier Giovanni Baraldi, Mojgan Aghazadeh Tabrizi, Delia Preti,
Giulia Saponaro, Stefania Baraldi, Romeo Romagnoli, Pier Andrea Borea^a

Dipartimento di Scienze Farmaceutiche,

*^aDipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale-Sezione di Farmacologia
Università di Ferrara, 44121 Ferrara Italy*

Adenosine is released from metabolically active cells and is generated by the degradation of released ATP. The action of adenosine occurs through the stimulation of the purinergic receptors that were classified as P1 receptors, whereas the receptors activated by nucleotides like adenosine 5' triphosphate (ATP) were classified as P2 receptors[1].

P1 Receptors: *A₁* adenosine receptors. In this lecture we will describe the synthesis and biological evaluation of a novel series of 2-amino-3-aryl-thiophenes, with variable modifications at the 4- and 5-position [2]. ***A_{2A}* adenosine receptors.** From the initial work on SCH 58261, we have prepared several compounds series, bearing substitution at the pyrazole nitrogen, such as SCH 63390 and their oxygenated derivatives [3]. ***A₃* adenosine receptors.** In the past years we have synthesized an extensive series of pyrazolotriazolopyrimidines bearing different substitutions on the phenylcarbamoyl moieties at the N5 position, being highly potent and selective human *A₃* adenosine receptor antagonists[4], we obtained [³H]MRE3008, a new selective and potent human *A₃* receptor antagonist radioligand. ***A_{2B}* adenosine receptors.** In this lecture will be presented medicinal chemistry studies on the synthesis and biological evaluation of 8-heterocycle-substituted xanthines as potent and selective *A_{2B}* adenosine receptor antagonists[5].

References

- [1] Fredholm, B. B.; *Pharmacol Rev.*, **2001**, 53, 527-552.
- [2] Baraldi, P. G.; Romagnoli, R.; Pavani, M. G.; Nunez, M. C.; Tabrizi, A. M.; Shryock, J. C.; Leung, E.; Moorman, A. R.; Merighi, S.; Borea, P. A. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 794-809
- [3] Baraldi, P. G.; Cacciari, B.; Romagnoli, R.; Spalluto, G.; Monopoli, A.; Ongini, E.; Varani, K.; Borea, P. A. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 115-126
- [4] Baraldi, P. G.; Preti, D.; Varani, K.; Borea, P. A., *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 5676-5703.
- [5] Baraldi, P. G.; Tabrizi, M. A.; Gessi, S.; Borea, P. A., *Chem. Rev.* **2008**, 108, 238-263.

INTERACTIONS BETWEEN THE STEM HELICES AND ECTODOMAINS OF THE FLAVIVIRUS ENVELOPE PROTEINS

Alexey A. Orlov, Dmitry I. Osolodkin, Vladimir A. Palyulin, Nikolay S. Zefirov

Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia,
e-mail: rnase@qsar.chem.msu.ru

Flaviviruses are causative agents of such important and severe diseases as Dengue fever, West Nile fever, tick-borne encephalitis, etc. Envelope protein E forms the outer shell of the viral particle and participates in the infection process, thus being an attractive target for drug discovery against flaviviral diseases. Two states of this protein were studied by means of crystallography, dimeric prefusion state and trimer postfusion state. Both states can be targeted by small molecule compounds to prevent viral infection [1]. So called stem region plays an important role in the process of conformational rearrangement of the dimer into trimer, and preventing its interaction with the trimer is viable drug discovery strategy.

We have constructed homology models of the envelope proteins in the trimeric state for tick-borne encephalitis virus (TBEV), Omsk haemorrhagic fever virus (OHFV), and Powassan virus (POWV) on the basis of X-ray structures of the stemless E proteins of Dengue virus serotype 2, TBEV and St. Louis encephalitis virus along with E protein of DENV serotype 1 containing the stem region. We have studied the interactions between the stem and nearby residues that allowed us to suggest the pharmacophore hypothesis for development of compounds interacting with this region.

Docking study was performed for antiviral peptides [1]. The same interaction pattern was observed, validating the suggested hypothesis.

References:

[1]. Schmidt A., Proscilla Y., Harrison S. (2010) Peptide inhibitors of Dengue-virus entry target a late-stage fusion intermediate. *PLoS Pathog* 6(4): e1000851.

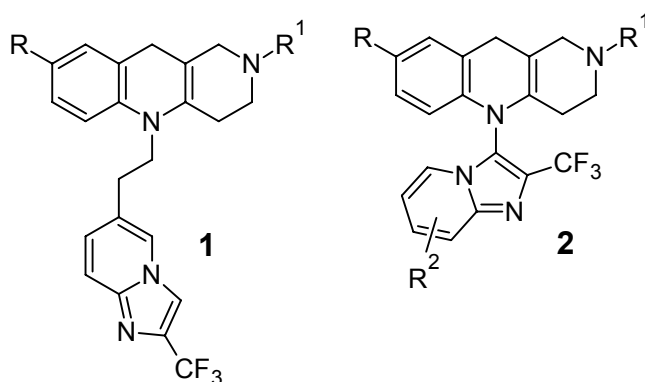
МОДИФИКАЦИЯ ГАММА-КАРБОЛИНОВ ФТОРСОДЕРЖАЩИМИ ИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИДИНОВЫМИ КЛАСТЕРАМИ

В.Б. Соколов, А.Ю. Аксиненко, Т.А. Епишина, Т.В. Горева, В.В. Григорьев, В. Л. Замойский, А. В. Габрельян, С.О. Бачурин

Институт физиологически активных веществ РАН,
Северный пр-д. 1, Черноголовка, Российская Федерация, 142432
e-mail: alaks@ipac.ac.ru

Проведена модификация гамма-карболинов фторсодержащими имидазо[1,2-*a*]пиридиновыми фрагментами и изучено связывание синтезированных соединений **1,2** с модуляторным участком NMDA рецепторов в опытах *in vitro* в диапазоне концентраций 10^{-9} — 10^{-4} моль·л⁻¹.

Имидазо[1,2-*a*]пиридиновый фрагмент соединений **1** получен циклоконденсацией 2-амино-5-бромпиридина с бромтрифторацетоном, соединений **2** дефторциклизацией замещенных пирид-2-илиминов гексафторацетона.



Полученные результаты по связыванию соединений **1** и **2** [1,2] с модуляторным участком NMDA рецепторов показали увеличение сродства этих соединений к участку связывания ифенпродила, расположенному на NR2B-субъединице NMDA рецептора, по сравнению с димебоном, что позволяет рассматривать модифицированные гамма-карболины в качестве потенциальных нейропротекторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 11-03-00480-а, 12-03-00828-а и 13-03-1030-а.

[1] Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Григорьев В.В., Бачурин С.О., Изв. АН. Сер. хим., 2013, 200.

[2] Соколов В.Б., Аксиненко А.Ю., Епишина Т.А., Горева Т.В., Григорьев В.В., Замойский В.Л., Габрельян А.В., Бачурин С.О., Изв. АН. Сер. хим., 2013, 566.

ИТТРИЙ-90 ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЕЙ

С.В. Ткачев, Н.А. Нерозин, Н.Р. Тогаева, С.В. Хамьянов, В.В. Шаповалов

*ГНЦ РФ физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского,
пл.Бондаренко, 1, Обнинск, Россия,
e-mail:hotlab@ippe.ru*

Иттрий-90 находит применение в ядерной медицине для терапии злокачественных опухолей, ревматоидных артритов и других заболеваний [1-3].

В ГНЦ РФ-ФЭИ создан участок по выделению иттрия-90, основанный на разделении равновесной смеси стронция-90 (материнский изотоп) и иттрия-90 [4].

Выделение иттрия-90 осуществляется на колонках с твердым экстрагентом на основе ди-2-этилгексилфосфорной кислоты, а последующая очистка от неактивных примесных катионов – на колонке с твердым экстрагентом на основе октил (фенил)-N, N – диизобутилкарбамоилметилфосфиноксида в трибутилфосфате (RE Resin), а затем на катионообменной смоле.

Выход конечного продукта составляет $65\div 75\%$ на момент выделения, содержание стронция-90: $(1\div 2)\cdot 10^{-8}$. Из катионов, которые лимитируются Государственной фармакологией обнаруживаются только Pb и Mo в количествах 0,8 и 0,01 мкг/мл соответственно. Включение иттрия-90 в хелатную группу соединения ДОТАТОК составляет 98% и более.

Литература

- [1] Кодина Г.Е., Корпусов Г.В., Филянин А.Т. *Радиохимия*, 2002, т.44, №1, с.61-64.
- [2] Dietz M.L., Horwitz E.P. *Appl. Radiat. Isot.*, 1992, v.43, №1, p.1093-1101.
- [3] Bray L.A., Wester D.W. *US Patent 5512256*, 1996.
- [4] Ермолов Н.А., Котовский А.А., Нерозин Н.А. и др. *Патент RU 2385754*, 2010.
- [5] *Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа*, М.: Медицина, 1987, 11-е изд., Вып. 1, с.332.

НОВЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА МОКЛОБЕМИДА

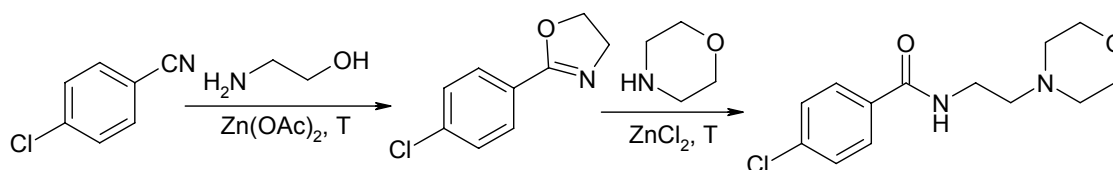
С.В. Попков, М.Н. Скворцова, П.А. Бахтин

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

e-mail: popkovsv@rctu.ru

Значительную долю на рынке фармпрепаратов занимают антидепрессанты. Одним из обратимых селективных ингибиторов МАО-А является такой замещенный бензамид, как моклобемид [1]. Его получают двумя основными способами: ацилированием 2-аминоэтилморфолина 4-хлорбензоилхлоридом или алкилированием морфолина N-(2-хлорэтил)-4-хлорбензамидом [2]. Для получения ключевых прекурсоров и в том и в другом случае используют высокотоксичный 2-хлорэтиламин, который в основной среде в качестве побочного продукта превращается в еще более токсичный азиридин. Современные тенденции внедрения принципов «зеленой химии» в тонкий синтез лекарственных веществ требуют перехода к высокоэффективным малоотходным методам синтеза лекарственных субстанций [3].

С учетом этого, аналогично синтезу N-(2-азолилэтил)-алканамидов и –аренамидов [4], предложен двухстадийный способ получения моклобемид из доступных реагентов. На первой стадии конденсацией 4-хлорбензонитрила с этаноламином в присутствии ацетата цинка с высоким выходом получают ключевой 2-(4-хлорфенил)-4,5-дигидро-1,3-оксазол. Раскрытие промежуточного оксазолина морфолином при катализе кислотами Льюиса при нагревании в автоклаве в отсутствие растворителя позволяет с выходом 90% получить целевой 4-хлор-N-(2-морфолин-4-илэтил)бензамид (моклобемид).



Разработанный новый эффективный двухстадийный метод синтеза моклобемид из доступных реагентов позволяет повысить атомную эффективность при его производстве, отказаться от использования высокотоксичных реагентов, снизить затраты на сырье.

Литература

- [1]. Машковский М. Д. *Лекарственные средства*. - М. : Новая Волна, Умеренков, 2010.
- [2]. Пат. GB 1512194 (Великобритания), 1976. / *Chem/ Abstrs*, 1982, 88, 121196u.
- [3]. Шелдон Р.А. *Российский хим. журн.*, 2000, 44, 9.
- [4]. Popkov S.V., Skvortsova M.N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2006, 55, 1848.

МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ДЛЯ ИННОВАЦИОННЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

А.В. Душкин¹, Метелева Е.С.¹, Евсеенко В.И.¹, Т.Г.Толстикова²,
Хвостов М.И.², Поляков Н.Э.³

¹Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН,
Новосибирск, ул. Кутателадзе 18, 630128, Россия.
e-mail: dushkin@solid.nsc.ru

²Новосибирский институт органической химии им Н.И.Ворожцова СО РАН,
Новосибирск, пр. акад М.И.Лаврентьева, 9, 630090, Россия.
e-mail: tg_tolstikova@mail.ru

³Институт химической кинетики и горения СО РАН,
Новосибирск, ул. Институтская 3, 630090, Россия;
e-mail: polyakov@kinetics.nsc.ru

Разработан твердофазный механохимический путь повышения водорастворимости мало-растворимых активных фармацевтических субстанций (АФС). Суть технологии заключается в получении твердых дисперсий АФС с вспомогательными веществами различной химической природы.

При этом высвобождение АФС в водный раствор из механохимически полученных дисперсий происходит в виде водорастворимых солей, комплексов, а также в иммобилизованном виде на наночастицах-носителях. Аморфизованное и молекулярно-диспергированное состояние АФС также резко увеличивает растворимость и скорость растворения.

Увеличение водорастворимости при применении механохимической технологии может достигать величин 10-1000 раз. При этом традиционные «жидкофазные» методы получения аналогичных материалов менее эффективны. Фармакологические испытания на лабораторных животных продемонстрировали возможность существенного улучшения фармакологических характеристик модифицированных АФС относительно традиционных лекарственных форм на их основе.

Литература

- [1] Dushkin A.V. Mechanochemical synthesis of organic compounds and rapidly soluble materials : in High-energy ball milling. Mechanochemical processing of nanopowders. – Woodhead Publishing Limited, Oxford, 2010. – p. 249-273.
- [2] A.V.Dushkin, T.G.Tolstikova, M.V.Khvostov, G.A.Tolstikov Complexes of polysaccharides and glycyrrhizic acid with drug molecules. mechanochemical synthesis and pharmacological activity // in book «The Complex World of Polysaccharides», ed.by Dr. D.N.Karunaratn. - Publisher: InTech. – 2012. – p.573-602.
- [3] Dushkin, A.V., Gaidul K.V., Evseenko V.I. et al. Antimicrobial activity of mechanochemically synthesized composites of antibiotics and nanostructured silicon dioxide // Biochemistry, Biophysics and Molecular Biology, 2012. vol. 443, pages 61-63.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀

А.В. Смолина¹, Д.А. Полетаева¹, И.И. Файнгольд¹, А.Ю. Рыбкин¹, А.В. Болкунов²,
Г.И. Ванькин², В.Л. Замойский², П.А. Трошин¹, В.В. Григорьев²,
Р.А. Котельникова¹, А.И. Котельников¹

¹*Институт проблем химической физики РАН,
142432, пр-т Академика Семенова, 1, г. Черноголовка, Россия;*

²*Институт физиологически активных веществ РАН,
142432, Северный проезд, 1, г. Черноголовка, Россия;
e-mail: ansmolina@gmail.com*

В настоящее время в связи с увеличением в структуре населения доли лиц пожилого и старческого возраста нейродегенеративные заболевания, приводящие к тяжелой физической и психической инвалидизации, занимают доминирующее место среди различных форм патологий. Сейчас в медицинской практике используется крайне ограниченное число препаратов, обладающих рядом побочных действий. Работа посвящена изучению молекулярных механизмов нейропротекторного действия водорастворимых полизамещенных производных фуллерена C₆₀ (ВППФ), обладающих широким спектром биологической активности, с целью создания на их основе препаратов нового поколения для лечения нейродегенеративных заболеваний. Исследование проводится комплексно, с применением биохимических методов, электрофизиологического метода patch-clamp и поведенческих тестов.

Важнейшими критериями при экспресс скрининге химических соединений для разработки и создания на их основе лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний являются: антиоксидантная активность и ингибирующее действие на каталитическую активность митохондриального фермента окислительного дезаминирования биогенных аминов - моноаминоксидазы В (МАО-В). В работе исследована антиоксидантная и антирадикальная активность ряда ВППФ, а также их влияние на каталитическую активность МАО-В и МАО-А. Для дальнейших исследований на нейропротекторную активность отобраны ВППФ KB-452, TP-1107, обладающие антиоксидантными и антирадикальными свойствами. Показано, что KB-452, ингибирующее каталитическую активность как МАО-В, так и МАО-А, вызывает увеличение амплитуды каинат-вызванных токов АМРА рецепторов в нейронах Пуркинье мозжечка крыс и оказывает когнитивно-стимулирующее действие, улучшая память животных при введении ВППФ в малой дозе - 1 мг/кг. TP-1107, ингибирующее МАО-В и активирующее МАО-А, также вызывает увеличение амплитуды каинат-вызванных токов АМРА рецепторов и в дозе 1 мг/кг улучшает память животных. Полученные результаты позволяют предложить ВППФ KB-452 и TP-1107 для углубленных исследований в качестве нейропротекторных препаратов.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 12-04-31678 мол_а, Программы ОХНМ - 09 "Медицинская химия".

НАНОСТРУКТУРЫ ФУЛЛЕРЕН-КРАСИТЕЛЬ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

А.Ю. Рыбкин, Н.С. Горячев, А.Ю. Белик, И.И. Файнгольд, Г.В. Костюк,
А.А. Терентьев, А.Б. Корнев, П.А. Трошин, А.И. Котельников.

Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия
e-mail: alryb@icp.ac.ru

Фотодинамическая терапия представляет собой новый активно развивающийся неинвазивный метод лечения онкологических заболеваний. Производные фуллерена представляют интерес для применения в данной терапии, так как способны при возбуждении светом генерировать активные частицы, которые способны привести к повреждению ДНК, белков, мембран опухолевых клеток. Однако эффективность фотодинамического действия фуллеренов ограничивается их слабым поглощением в красной области спектра, наиболее удобной для фотодинамической терапии.

Значительно повысить фотодинамическое действие фуллеренов можно за счет создания гибридных наноструктур путем присоединения к фуллерену красителя, эффективно поглощающего в видимой области спектра.

В данной работе были исследованы ковалентные диады на основе полизамещенных производных фуллерена (ППФ) и красителей: ППФ-флуоресцеин, ППФ-рубоксил, а также комплексы ППФ+эозин, ППФ+Фотосенс. Фотодинамическая активность диад оценивалась по генерации супероксид анион-радикала в присутствии NADH и NBT.

Методами абсорбционной спектроскопии, флуориметрии и кинетической флуоресцентной спектроскопии показано, что в структуре исследуемых диад происходит эффективная дезактивация синглетных и триплетных возбужденных состояний красителя за счет переноса возбуждения или электрона на фуллерен. Это является причиной значительного увеличения фотодинамической активности ППФ и красителя в структуре диады при возбуждении такой диады в полосе поглощения красителя.

Способность диад вызывать повреждение ДНК исследовали на плазмидной ДНК pET, выделенной из *Escherichia coli*. Было обнаружено, что ППФ-рубоксил и ППФ-флуоресцеин вызывают разрыв цепочки ДНК при облучении светом в полосе поглощения красителя и в присутствии NADH.

Наблюдаемый эффект увеличения фотодинамической активности и способность вызывать повреждение ДНК показывает перспективность подобных гибридных наноструктур на основе фуллеренов и красителей как новых эффективных фотосенсибилизаторов для применения в медицине.

Исследования поддержаны грантами РФФИ (№ 10-03-00687; № 12-04-31678 мол_а) и Программой Президиума РАН №24.

ПОЛИСУКЦИНИМИД – ПРЕПАРАТ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

С.Д. Варфоломеев, Л.А. Островская, Д.Б. Корман, В.М. Гольдберг, Н.В. Блюхтерова,
М.М. Фомина, В.А. Рыкова

ФГБУН Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН,
Россия, Москва 119334, ул. Косыгина, 4.
e-mail: larros@list.ru

Исследован препарат полисукцинимид - полимер аспарагиновой кислоты, биодegradация которого приводит к освобождению аспарагиновой кислоты.

Предполагается, что полисукцинимид, обладая относительно невысокой полярностью, является мембранотропным полимером, способным достаточно легко проникать в опухолевые клетки, вызывать блокирование основных ферментативных путей метаболизма и апоптоз опухолевых клеток [1, 2].

Проведено изучение противоопухолевой активности полисукцинимидов на моделях перевиваемых опухолей животных (лейкоз Р-388, карцинома Льюис, аденокарцинома Акатол, меланома В-16) и оценка влияния препарата на уровень рН в опухоли в условиях *in vitro* и *in vivo* (лейкоз Р-388, аденокарцинома Акатол).

Установлена значительная противоопухолевая активность полисукцинимидов, вызывающего ингибирование роста солидных опухолей мышей (карцинома Льюис, аденокарцинома Акатол, меланома В-16) на 80% по сравнению с контролем, как при однократном, так и при многократном интратуморальном и внутрибрюшинном применении в диапазоне доз 100-500 мг/кг.

Показано, что полисукцинимид, обладающий уровнем рН, равным 4,6 (в растворе 25% ДМСО), не вызывает существенного сдвига значений рН опухоли в область кислых значений.

Полученные данные свидетельствуют о том, что противоопухолевый эффект полисукцинимидов не связан с влиянием препарата на уровень рН в опухолевых клетках, а, по-видимому, обусловлен иными механизмами действия на опухоль.

Обнаруженная высокая противоопухолевая активность полисукцинимидов в отношении моделей солидных опухолей животных свидетельствует о целесообразности дальнейшего углублённого изучения противоопухолевой эффективности препарата и механизма его действия.

Литература

[1]. Гольдберг В.М., Ломакин С.М., Тодинова А.В., Щеголихин А.Н., Варфоломеев С.Д. «Кинетический анализ твёрдофазной поли-конденсации аспарагиновой кислоты». //Докл. Акад. Наук, Серия химическая, 2008, т. 423, №5, с. 423-427.

[2]. В.М. Гольдберг, С.М. Ломакин, А.В. Тодинова, А.Н. Щеголихин «Регулирование поликонденсации L-аспарагиновой кислоты». //Докл. Акад. Наук, Серия химическая, 2009, т. 429, №5, с. 627-630.

ПОЛИАКРИЛАТЫ БЛАГОРОДНЫХ МЕТАЛЛОВ – ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ НА МОДЕЛЯХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ МЫШЕЙ

М.Г. Воронков*, Л.А. Островская, Д.Б. Корман, Н.В.Блюхтерова, М.М. Фомина,
В.А. Рыкова, К.А. Абзаева*, Л.В. Жилицкая*

ФГБУН Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН,
Россия, Москва 119334, ул. Косыгина, 4. e-mail: larros@list.ru

* ФГБУН Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского СО РАН,
Россия, Иркутск 664033, ул. Фаворского, 1

Исследование зависимости «структура-эффект» в новой для онкологии группе соединений – металлопроизводных полиакриловой кислоты – позволило выявить преимущественную эффективность веществ, содержащих благородные металлы – серебро (Ag-акрил), золото (Au-акрил), платину (Pt-акрил) [1-3]. На моделях солидных опухолей животных (карцинома лёгких Льюис, меланома В-16, адено-карцинома Са-755, аденокарцинома Акатол) установлена высокая ростигибирующая активность препаратов, вызывающих в ряде случаев торможение роста ряда опухолей на 80-90% по сравнению с контролем (таблица).

Противоопухолевая активность металлополиакрилатов на моделях солидных опухолей животных.

Препарат	Доза (мг/кг)	Карцинома Льюис	Аденокарцинома Акатол
		Торможение роста опухоли (%)	
Ag-акрил	2	90	55
Au-акрил	20	80	90
Pt-акрил	4	45	60

Обнаруженная значительная противоопухолевая эффективность золота (Au-акрил) и серебра (Ag-акрил) содержащих металлополиакрилатов свидетельствует о целесообразности дальнейшего углублённого изучения этих препаратов.

Литература

[1].Воронков М.Г., Абзаева К.А., Жилицкая Л.В., Островская Л.А., Корман Д.Б., Фомина М.М., Блюхтерова Н.В., Рыкова В.А. «Противоопухолевый препарат, относящийся к группе металлоорганических производных полиакриловой кислоты» //Патент РФ № 2372091, 2009. // Бюл. Изобр. 2009. № 31.

[2].Ostrovskaya L.A., Voronkov M.G., Korman D.B., Fomina M.M., Bluhterova N.V., Rikova B.A., Abzaeva K.A., Zhilitskaya L.V. «Experimental Study of Antitumor Activity of Polymetalacrylates against Animal Trasplantable Tumors»

// J. of Cancer Therapy, 2010, v.1, № 2, p. 59-65.

[3].Абзаева К. А., Воронков М. Г., Жилицкая Л. В., Островская Л. А., Фомина М. М., Блюхтерова Н. В., Рыкова В. А. «Противоопухолевый эффект полиметаллоакрилатов - гемостатиков нового поколения» //Химико-фармацевтический журнал, 2012, 46 (4), 11-13.

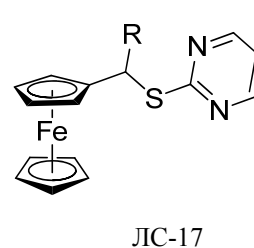
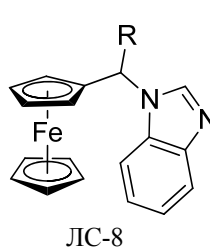
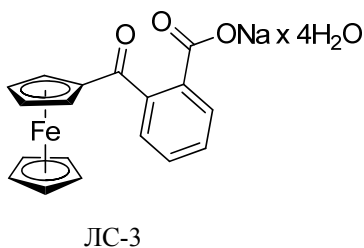
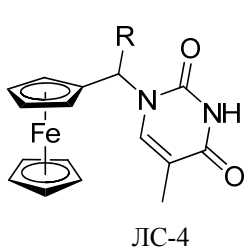
ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ФЕРРОЦЕНСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Л.А. Островская, Л.В. Снегур*, Н.В. Блюхтерова, М.М. Фомина, В.А. Рыкова,
А.А. Сименел*, С.И. Зыкова*

*ФГБУН Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН,
Россия, Москва 119334, ул. Косыгина, 4.
e-mail: larros@list.ru*

** ФГБУН Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН,
Россия, Москва 119334, ул. Вавилова, 28.
e-mail: Snegur@ineos.ac.ru*

Уникальные свойства соединений ферроценового ряда, такие, как высокая окислительно-восстановительная активность, хорошая проницаемость через липидные мембраны, низкая токсичность, способность к лёгкой химической модификации, создают основу для поиска различных видов биологической активности среди препаратов этой группы [1]. Нами разработаны препаративные подходы и синтезированы ферроценовые производные азолов (ЛС-8), пуриновых и пиримидиновых оснований (ЛС-4), тиопиримидинов (ЛС-17), аминокислот (ЛС-3). Задача данной работы состояла в оценке противоопухолевой активности ферроценсодержащих соединений, имеющих представленные ниже структуры, с целью отбора наиболее эффективных препаратов для дальнейших углублённых исследований.



Противоопухолевый эффект препаратов изучен в кинетике на моделях солидных опухолей (карцинома лёгких Льюис, аденокарцинома Са-755, меланома В-16). Показателем ростингибирующей активности соединений служил коэффициент торможения роста опухоли (ТРО%). Установлено, что наибольшую противоопухолевую активность среди изученных соединений проявляют препараты ферроценилметил тимин (ЛС-4) и ферроценил(этил)-2-тиопиримидин (ЛС-17), вызывающие ингибирование роста указанных солидных опухолей на 70% по сравнению с контролем.

Таким образом, обнаружены ферроценсодержащие соединения, обладающие значительной противоопухолевой активностью (ЛС-4, ЛС-17), намечены пути рационального синтеза новых производных, показана целесообразность дальнейшего углублённого изучения препаратов данной группы в онкологическом эксперименте.

Литература

[1]. Снегур Л.В., Бабин В.Н., Сименел А.А., Некрасов Ю.С., Островская Л.А., Сергеева Н.С. «Противоопухолевая активность соединений ферроцена» //Известия Академии наук. Серия химическая, 2010, № 12, с.2113-2124.

ФИЗИКОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ АКТИВНЫХ ГАЗОВЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ СМЕСЕЙ И ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА

А.А. Фомкин, А.Ю. Цивадзе

*ФГБУН Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН
119071, Ленинский проспект, 31, стр. 4 Москва, Россия,
e-mail: fomkinaa@mail.ru*

Изменение состава вдыхаемого воздуха при нахождении человека в экстремальных ситуациях, влияет на его физическое состояние и здоровье. Насыщаемость кислородом крови пульмонологических больных может быть увеличена за счет изменения физико-химических свойств дыхательной смеси, получаемой при адсорбционном разделении воздуха на молекулярных ситах. Совместно с ГНЦ РФ ИМБП РАН под руководством академика А.И. Григорьева, разработан новый процесс и созданы установки для получения кислорода из воздуха методом КБА на молекулярных ситах, с составом: 90%O₂ + 10%Аг. Эксперименты, проведенные на эмбрионах японского перепела в среде адсорбционного кислорода показали, что они развиваются быстрее и патологических отклонений меньше, чем при использовании кислорода, получаемого криогенным способом.

Для поддержания дыхательной функции пульмонологических больных, в том числе страдающих социально значимыми заболеваниями (например, астма), разработаны адсорбционные аккумуляторы кислорода и кислород-аргоновых газовых смесей, которые превосходят в 10-ки раз содержание компримированного кислорода.

Существующие анестезиологические препараты часто влияют на деятельность высшей нервной системы, системы дыхания и других системы человека. Инертный газ ксенон является «мягким» анестетиком, у которого отсутствуют негативные последствия применения, однако он дорог. Совместно с ООО «Акела-Н» проведены исследования и разработан макетный вариант адсорбционной системы улавливания ксенона и проведены его испытания непосредственно в комплекте стандартного анестезиологического оборудования.

Для ранней диагностики заболевания диабетом, разработаны новые селективные нанопористые адсорбенты и проведены исследования основных закономерностей селективной сорбции компонентов выдыхаемого воздуха. Показана перспективность развиваемого подхода к ранней диагностике социально значимых заболеваний.

СОЗДАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ВЕЩЕСТВ ХИМИЧЕСКОГО КЛАССА АЗОЛТЕТРАЗИНОВ

О.Б. Беккер¹, Г.Л. Русинов², С.Н. Андреевская³, Л.Н. Черноусова³, Д.А. Маслов¹,
В.Н. Чарушин², В.Н. Даниленко¹

¹ ФГБУН «ИОГен РАН», Москва, Россия

² «ИОС им.И.Я. Постовского УроРАН», Екатеринбург, Россия

³ ФГБУ «ЦНИИТ РАМН» Москва, Россия

e-mail: obekker@yandex.ru

Одной из основных задач современной фармацевтики является обнаружение высокоспецифичных терапевтических мишеней, позволяющих проводить эффективную разработку новых лекарственных веществ. В качестве потенциальных биомишеней рассматриваются бактериальные серин-треониновые протеинкиназы эукариотического типа (СТПК). Гены СТПК обнаружены в геномах множества прокариот, в том числе патогенных микобактерий туберкулезного комплекса. Этапы разработки противотуберкулезного препарата ТАТ-395 включали в себя: химический синтез ряда соединений класса азолтетразинов; биоинформатический анализ и аннотация генов СТПК в геноме *Mycobacterium smegmatis* и их сравнение с генами СТПК *Mycobacterium tuberculosis*, показавший возможность использования *M. smegmatis* в качестве рабочей модели для отбора ингибиторов микобактериальных СТПК; докинг новой библиотеки низкомолекулярных веществ в отношении пространственной структуры PknB *M. tuberculosis*; предварительный скрининг синтезированных веществ в тест-системах *M. smegmatis* и *M. smegmatis* ARHVIII+ (критерий отбора в тест-системе *M. smegmatis* МИК исследуемого вещества <10 нмоль/диск). Тест-система *M. smegmatis* ARHVIII+ позволила отобрать ингибиторы микобактериальных СТПК эукариотического типа. В ходе предварительного скрининга были отобраны хит-соединения для изучения воздействия на *M. tuberculosis*. Исследованы бактериостатическое и бактерицидное действия «хит»-соединений в отношении чувствительного и лекарственно-устойчивого штаммов *M. tuberculosis*. В дальнейшем, в рамках доклинических исследований, было определено цитотоксическое действие хит-соединений по отношению к перитониальным макрофагам мыши. Выбрано лидерное вещество ТАТ-395. Определена МИК препарата по отношению к чувствительному штамму *M. tuberculosis* в зараженных макрофагах мыши (5 мкг/мл). Исследована острая и хроническая токсичность препарата на мышах линии BalbC и крысах линии Wistar. Фармакокинетические исследования показали доступность ТАТ-395 для всех органов и тканей, его быстрое поступление в организм животных и наличие значительного многочасового периода всасывания. Были получены высокие значения AUC для печени, почек, крови, легких, селезенки, костного мозга. Выявлена специфическая противотуберкулезная активность препарата ТАТ-395 в системе *in vivo* на мышах линии BalbC. Хорошая переносимость и заметный лечебный эффект позволяют предложить ТАТ-395 в качестве кандидата в противотуберкулезные лекарства.

СОЗДАНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ

О.Б. Беккер¹, О.А. Лузина², С.Н. Андреевская³, М.В. Зайчикова¹, Д.Н. Соколов,
Л.Н. Черноусова³, Н.Ф. Салахутдинов², В.Н. Даниленко¹

¹ФГБУН «ИОГен РАН», Москва, Россия

²ФГБУН «НИОХ СО РАН», Новосибирск, Россия

³ФГБУ «ЦНИИТ РАМН» Москва, Россия

e-mail: obekker@yandex.ru

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом – важнейшая социальная задача в России и мире. Одной из причин трудности лечения этой болезни является возникновение у возбудителя туберкулеза *Mycobacterium tuberculosis* множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) к традиционным противотуберкулезным лекарствам. Задача современной фармацевтики - разработка лекарственных средств, действующих на новые биомишени, важные для жизнедеятельности *M. tuberculosis*. Усниновая кислота и ее полусинтетические производные ингибируют окислительное фосфорилирование в клетке. Недостатком природной усниновой кислоты, как потенциального противотуберкулезного препарата, является относительно низкая эффективность по сравнению с существующими препаратами первого ряда и слабая растворимость, как в воде, так и в органических растворителях. Проведен поиск противотуберкулезного средства на основе производных усниновой кислоты. Исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе, осуществлено выделение усниновой кислоты и химический синтез ее производных. Затем проведен скрининг веществ в тест-системе *M. smegmatis* дисковым методом. Метаболизм непатогенной микобактерии *M. smegmatis* во многом сходен с метаболизмом *M. tuberculosis*, однако скорость роста значительно выше. Критерием отбора в тест-системе на основе *M. smegmatis* является минимальная ингибирующая концентрация (МИК) исследуемого вещества (<10 нмоль/диск). Отобранные «хит»-соединения исследованы на бактериостатическое и бактерицидное действия с определением МИК в отношении штаммов *M. tuberculosis*, чувствительного ко всем противотуберкулезным лекарствам, и МЛУ-штамма. Отбирались вещества с величиной МИК менее 10 мкг/мл. На следующем этапе было исследовано цитотоксическое действие «хит»-соединений по отношению к макрофагам мыши и отобрано «лидерное» соединение. В рамках доклинических исследований для него проведена фармакокинетика и исследована острая и хроническая токсичность на мышах линии BalbC и крысах линии Wistar. Вещество признано нетоксичным. Оно быстро всасывается, накапливается в легких и выводится через 24 часа после введения. Далее вещество проверено на специфическую противотуберкулезную активность в системе *in vivo* на мышах линии BalbC. В результате исследований в качестве противотуберкулезного средства предложен препарат USN-14 на основе полусинтетических производных усниновой кислоты.

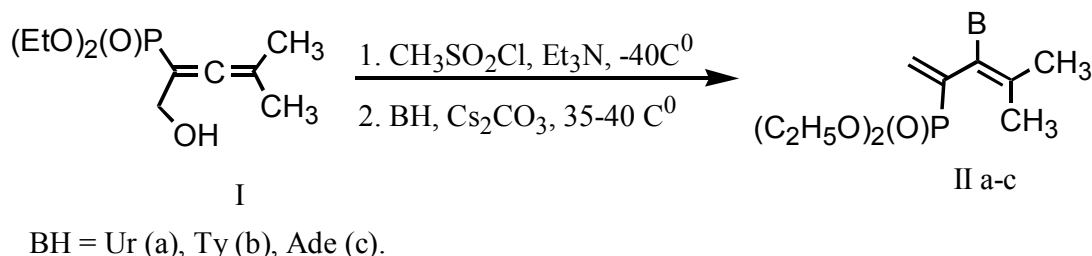
СИНТЕЗ 1,3-АЛКАДИЕНИЛФОСФОНУКЛЕОТИДОВ

Ю.И. Гудкова, В.К. Брель

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432 г. Черноголовка, Северный проезд д.1, Россия,
e-mail: brel@ipac.ac.ru

Разработка простых методов синтеза новых фосфонукулеотидов, является важной задачей медицинской химии, направленной на создание эффективным противовирусных препаратов с широким спектром действия. На настоящий момент известно большое количество ациклических аналогов фосфоно нуклеотидов, однако соединения, в которых роль карбогидратного фрагмента играют 1,3-алкадиенильные заместители, остаются неизвестными и труднодоступными.

Продолжая наши исследования в области синтеза физиологически активных фосфонатов, нами впервые разработан синтез фосфонатных аналогов нуклеотидов с 1,3-алкадиеновым фрагментом. Подход, основанный на использовании 1,2-алкадиенилфосфоната (I) в качестве building block, является новым, имеет большой синтетический потенциал, и ранее, для синтеза фосфонукулеотидов (II а-с) не использовался.



В качестве исходного соединения был использован диэтил 4-метил-3,4-пентадиенил-1-ол фосфонат (I). 1,3-Алкадиенилфосфонаты (II а-с) были получены в две стадии: взаимодействием фосфоната (I) с метансульфанилхлоридом в присутствии триэтиламина, согласно стандартной процедуре; и затем, после удаления растворителя, реакцией с цезиевой солью пуриновых или пиримидиновых оснований, в среде ДМФА. Строение фосфонукулеотидов с 1,3-алкадиеновым углеродным скелетом установлено с помощью ^1H , ^{13}C , ^{31}P ЯМР спектроскопии, а также рентгено-структурного анализа. Полученные данные, а также детали синтеза будут представлены в докладе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (проект № 12-03-00162).

[1] Brel V. K. *Heteroatom Chemistry*, 2006, 17, 547

ВЛИЯНИЕ ЭНКАДА НА ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЛИМФОЦИТОВ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ У БОЛЬНЫХ С ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Е.Ф. Васильева, Ю.Е. Шилов, М.Е. Шабанова, Л.Н. Петракова, В.Г. Каледа,
М.А. Омельченко, Е.Д. Богданова, О.С. Брусов, Г.И. Коляскина

*ФГБУ «НЦПЗ» РАМН, Москва, Россия,
e-mail: el_vasiliyeva@mail.ru*

Лимфоциты натуральные киллеры (НК) относят к важной системе защиты организма человека от разного рода чужеродных воздействий. Известно, что у больных шизофренией (Ш) уровень цитотоксической активности (ЦА) НК существенно снижен по сравнению со здоровыми. Связано ли это снижение с моментом первой манифестации болезни (ППБ) или оно развивается постепенно, пока не выяснено. Естественно встает вопрос о возможности восстановления нарушенных функций НК. В связи с этим изучали *in vitro* влияние на ЦА НК иммуномодулятора энкада (Э), представляющего из себя продукт гидролиза дрожжевой РНК.

ЦА НК оценивали у больных шизофренией и отдельно у больных с психическими отклонениями на стадии ПМБ. Контролем (К) служили психически здоровые лица того же возраста, что и больные. Исследования проводили в культуре моноклкерных клеток, выделенных из периферической крови больных и здоровых. Э в концентрации 10^{-5} и 10^{-6} % добавляли в культуры клеток перед постановкой цитотоксического теста.

Показано, что без добавления Э уровень ЦА НК как у больных шизофренией, так и у больных на стадии ПМБ был существенно снижен по сравнению со здоровыми. Э в 10^{-5} % достоверно повышал уровень ЦА НК до его значения у здоровых в обеих обследованных группах больных.

Таким образом, полученные результаты выявили сниженный уровень ЦА НК у больных уже на стадии ПМД, при этом выраженное стимулирующее действие энкада на ЦА НК у больных является свидетельством того, что нарушения в системе НК лимфоцитов при шизофрении обратимы, и, что уровень ЦА НК может быть восстановлен с помощью иммуномодулятора.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

A

Abakumova T.O., 226
Adekenov S.M., 9
Aleksashkin A.D., 192
Alexandrova L.A., 68, 275
Aliev G., 14
Andreevskaya S.N., 68, 275
Antonova N.A., 144
Anufrieva N.V., 199
Artico M., 105
Aybushev A., 155, 161

B

Bachurin S.O., 86
Balasanyan M.G., 60
Baraldi P.G., 285
Baraldi S., 285
Baskin I.I., 261
Batuev E.A., 199
Baurina M.M., 181
Berberova N.T., 144
Boltneva N.P., 86
Borea P.A., 285
Bushmarinov I.S., 259
Buzykin B.I., 95
Bychkov D.A., 226

C

Charushin V.N., 36
Chekhonin V.P., 226
Chernousova L.N., 68, 275

D

Danilenko V.N., 95, 242
Demidkina T.V., 199
Demina G.R., 52
Dmitriev A., 135
Dotsenko V.V., 217
Druzhilovsky D., 129
Dueva E.V., 217, 251

E

Este J.A., 105

F

Fedichev P.O., 250, 274
Filimonov D., 129, 135

G

Garaev R.S., 95
Gastreich M., 39
Gawande Dinesh, 129
Goel Rajesh Kumar, 129
Gracheva Yu.A., 279

Grigoryan S.H., 60
Gruzdev D.A., 36

I

Ivanov M.A., 68

K

Kabanov A.V., 192, 226
Kalinin V.N., 259
Kaprelyants A.S., 52
Karganova G.G., 133, 217, 251
Karpenko I.N., 275
Kataev V.E., 95
Keppler B.K., 72
Kleshcheva N.A., 260
Klyachko N.L., 192
Kochetkov S.N., 168, 275
Koldobskii A.B., 259
Kozlovskaya L.I., 133, 217, 251
Krasnov V.P., 36
Kukhanova M.K., 168
Kuznetsov I.I., 226

L

Lagunin A., 129, 135
Levit G.L., 36
Lizunov A.Y., 199
Lozinskaya N.A., 212
Lushchekina S.V., 86
Luzhnova S.A., 144

M

Maga G., 105
Mai A., 105
Makarov V.A., 137
Makhaeva G.F., 86
Malakhov D., 155, 161
Maldov D.G., 133
Manickam D.S., 192
Menshikova A.A., 36
Mikhaylova E.B., 242
Milaeva E.R., 279
Mironov V.F., 95
Moiseev S.K., 259
Morozova E.A., 199

N

Nikitushkin V.D., 52
Nikonorov S.I., 181
Nukolova N.V., 192, 226

O

Orlov A.A., 286
Osipova V.P., 144

Osolodkin D.I., 217, 242, 251, 286

P

Palyulin V.A., 217, 242, 251, 286
Pasca M.R., 137
Patchev V., 117
Pellicciari R., 118
Pentkovski V.M., 217
Petroni A., 121
Petrovskii P.V., 259
Pier G.B., 122
Pimenov Yu.T., 144
Poddel'sky A.I., 144
Polshakov V.I., 199
Popov S.A., 147
Poroikov V.V., 129, 135
Preti D., 285
Prishchenko A.A., 279
Proshin A.N., 86
Proskurnina M.V., 212
Pyrkov T.V., 249, 273

R

Richardson R.J., 93
Rogova Y.V., 133, 250
Romagnoli R., 285
Rosenkranz A.A., 134
Rotili D., 105
Rudik A., 129, 135
Ryabova O.B., 52
Ryabova S.Yu., 137

S

Salina E.G., 137
Sandulenko I.V., 258
Saponaro G., 285
Semenov V.V., 241
Semenova D.V., 258
Serebryakova O.G., 86
Serkov I.V., 86
Sevinyan N.S., 60
Shabanova M.E., 181
Shishov D.V., 273
Shleeva M.O., 52, 259
Shmalenyuk E.R., 68, 274
Shpakovsky D.B., 278
Simonova Yu.A., 259
Sitnikov G.V., 260
Slastnikova T.A., 134
Smirnova T.G., 68, 274
Smolyaninov I.V., 144
Smolyaninova S.A., 144
Sobolev A.S., 134
Sorokina I.V., 147
Sosonyuk S.E., 212

T

Tabrizi M.A., 285
Tarasov D., 155, 161
Timofeeva L.M., 259
Tkachenko S.E., 160
Tolstikov G.A., 147
Tolstikova T.G., 147
Tovbin D., 155, 161
Tyurin V.Yu., 278
Tyutyunnik L.L., 241

U

Usanov N.N., 168

V

Vanpouille C., 63
Vigorov A.Yu., 36
Vinnik A.A., 249, 273
Volkova M.S., 212

W

Wu Yaohuan, 278

Y

Yanvarev D.V., 168

Z

Zaytsev V.V., 62
Zaytseva N.B., 62
Zefirov N.S., 212, 216, 241, 250, 286
Zhamharyan A.G., 60
Zhokhova N.I., 260
Zhukova N.A., 147
Zhukova Yu.N., 241

A

Абакумов М.А., 191
Абакумова Т.О., 191
Абзаева К.А., 294
Авраменко Г.В., 227
Агафонова-Мороз М.С., 43
Айсина Р.Б., 10, 103
Аксиненко А.Ю., 11, 211, 287
Александрова Г.П., 12, 13
Алексахина Е.Л., 150
Алексеев Н.С., 267
Алиев Р.А., 83
Алинкина Е.С., 97, 193
Аллаярова У.Ю., 74, 233
Алтухов К.С., 196
Альбов Д.В., 96
Андреев В.А., 221
Андреева Е.Р., 229
Андреевская С.Н., 297, 298
Андропова Н.В., 109, 110
Анисимова В.А., 15, 82, 107,
218, 224, 228, 279, 280, 281, 282
Анохин А.Г., 16
Антонова М.М., 198
Антонова М.О., 194

Аньков С.В., 164
Апаликова И.Ю., 153
Апратина К.В., 195
Ардашов О.В., 37
Артамонова Л.Д., 17
Архипов И.А., 171
Аунг Тун Вин, 34
Афанасьева С.В., 235, 248

Б

Бабакова М.Н., 148, 151
Бабкин В.А., 166
Баев Д.С., 162, 196
Байдер Л.М., 202
Балакин К.В., 34
Балакина А.А., 197
Баранец А.А., 16, 70
Баранов В.В., 19, 198
Баранов И.А., 18
Баранова Н.М., 20
Барлев Н.А., 237, 251
Баулин В.Е., 21, 22, 44, 200
Баулин Д.В., 21
Бауман В.Т., 186
Баурин П.В., 201
Бахтин П.А., 289
Бачурин С.О., 23, 77, 211, 287
Безнос О.В., 103
Безносюк В.И., 234
Беккер О.Б., 87, 297, 298
Белахов В.В., 55, 124, 277
Белик А.Ю., 76, 292
Беликов Н.Е., 215
Белов Д.С., 30
Белых Д.В., 24, 252, 261
Берберова Н.Т., 177
Блажева И.В., 43
Блюхтерова Н.В., 293, 294, 295
Богатыренко В.Р., 202
Богатыренко Т.Н., 202
Богданова Е.Д., 300
Богдашев Н.Н., 73
Бодряков А.И., 98
Божевольнов В.Е., 109, 110
Бойко Я.Д., 266
Болдырев В.В., 113
Болдырев П.П., 203
Болдырева Е.В., 113
Болкунов А.В., 291
Болтнева Н.П., 25, 187
Большит Н.М., 26
Боначева В.М., 204
Бондарев А.А., 142
Борисов С.С., 205, 254
Боровитов М.Е., 40
Ботиров Э.Х., 169, 204
Бохян А.Ю., 110
Брель В.К., 27, 299
Брускин А.Б., 28, 29, 226, 232
Бруссов О.С., 300

Брылев К.А., 223
Бугров К.В., 43
Буданова У.А., 152
Бумагин Н.А., 30, 130, 183
Бунев А.С., 31, 206
Буравкова Л.Б., 229
Буравлёв Е.В., 252
Бургарт Я.В., 187
Бурлакова Е.Б., 97, 193
Бурнышева К.М., 207
Буткалюк И.Л., 208
Буткалюк П.С., 208
Бушмаринов И.С., 256
Буянов А.Л., 221
Бычков Д.А., 191

В

Ваваева А.В., 167
Вагида М.С., 91, 158
Важев В.В., 32
Важева Н.В., 32
Вакаева С.С., 257
Валуев-Эллистон В.Т., 33, 92
Ванькин Г.И., 291
Варламова Н.В., 140, 141
Варфоломеев С.Д., 10, 103,
108, 215, 293
Васильев А.В., 219
Васильев А.Н., 83
Васильев П.М., 15, 107, 218,
224, 228, 280, 281, 282
Васильева Е.Ф., 300
Васильева Т.М., 34
Васина Л.В., 40
Вафина Р.М., 242
Вахитова Ю.В., 35
Векшин Н.Л., 271
Велешко А.Н., 209
Велешко И.Е., 209
Веремеева П.Н., 210
Веселкина О.С., 40
Веселов И.С., 30, 130
Витязева С.А., 12
Власов В.В., 255
Возняковская Е.В., 87
Воинков Е.К., 205, 254
Волков С.В., 30
Волошина А.Д., 139
Волчо К.П., 37, 115
Воробьева А.К., 193
Воронин А.П., 231
Воронков М.Г., 294
Воротеляк Е.А., 238
Ворошилов Ю.А., 21, 43
Выстороп И.В., 74

Г

Габдрахманова С.Ф., 179
Габрельян А.В., 287
Газзаева Р.А., 38

Гайворонский А.В., 26
 Гайдун К.В., 163
 Галайко Н.В., 213
 Галенко А.В., 40
 Галяметдинова И.В., 245
 Гарабаджиу А.В., 41, 214, 237, 251
 Гейсман А.Н., 33, 42
 Герасимов Е.Н., 105
 Герасимова Г.К., 110
 Гершкович К.Б., 10
 Гиниятуллин Р.Х., 139
 Глушков А.Н., 170
 Глушков Р.Г., 50
 Глущенко О.Ю., 126
 Голанцов Н.Е., 30, 130
 Голенко Ю.Д., 243
 Голецкий Н.Д., 43, 234
 Головаченко В.А., 203
 Голощапов А.Н., 97, 193
 Гольдберг В.М., 293
 Гольдшлегер Н.Ф., 44
 Гомзина Н.А., 45
 Гопин А.В., 109, 110
 Горева Т.В., 11, 287
 Горшков М.В., 238
 Горячев Н.С., 76, 292
 Грачева Ю.А., 46, 243
 Грецкая И.Б., 47
 Гречко О.Ю., 15, 148, 151, 280, 281
 Григоренко Б.Л., 108
 Григорьев В.В., 77, 287, 291
 Гришина И.В., 210
 Гришко В.В., 213
 Грищенко Л.А., 13
 Грошикова А.Р., 128
 Груздев Д.А., 79
 Губенко М.А., 32
 Гудашева Т.А., 48
 Гудкова Ю.И., 299
 Гулин Д.А., 10, 103
 Гуляев А.Е., 22, 49
 Гуреев М.А., 214
 Гурова Н.А., 148, 151, 279, 281

Д

Давидович П.Б., 237, 251
 Давыдова Н.К., 50
 Даниленко В.Н., 87, 88, 185, 297, 298
 Деев С.М., 203
 Деженкова Л.Г., 87, 158
 Дейгин В.И., 51
 Демидова М.А., 220
 Демина О.В., 215
 Демихов Ю.Н., 53, 54
 Демьянович В.М., 183, 184
 Денькина С.В., 151
 Диваева Л.Н., 98
 Догадина А.В., 55, 124, 277
 Донцов А.Е., 56
 Дребущак В.А., 113

Дренин А.А., 169
 Дубова Е.А., 26
 Дубровина В.И., 12
 Дурнев А.Д., 236
 Дуфлот В.Р., 26
 Душкин А.В., 126, 163, 171, 174, 180, 290
 Дыгай А.М.,
 Дябина А.С., 142
 Дядченко В.П., 57, 177, 240
 Дядченко М.А., 57

Е

Евсеев Р.А., 221
 Евсеенко В.И., 171, 290
 Егоров Д.М., 55, 124, 277
 Егорова Б.В., 217
 Епишина Т.А., 11, 287
 Ерматова А.Б., 248
 Ермолаев С.В., 58, 59, 83
 Ершов Ю.А., 175
 Есипов Р.С., 268
 Ефременко Е.Н., 89

Ж

Жаркова Д.А., 243
 Жданов В.В., 182
 Желтова А.А., 279
 Жижин К.Ю., 61
 Жилицкая Л.В., 294
 Жмуров П.А., 266
 Жуйков Б.Л., 59, 83
 Жукова Н.А., 162
 Жукова Ю.Н., 185

З

Загребельная О.В., 218
 Загрядский В.А., 203
 Зайнуллина Л.Ф., 35
 Зайцев В.В., 59, 267
 Зайчикова М.В., 298
 Закирова Н.Ф., 63
 Закусило Д.Н., 219
 Замоиский В.Л., 77, 287, 291
 Зарубаев В.В., 81, 98, 145
 Зарудий Ф.С., 64, 179
 Захаров А.С., 203
 Захаров Н.В., 20
 Захарова Е.К., 105
 Зевак Е.Г., 113
 Зенкова М.А., 255
 Зефилов Н.А., 65
 Зефилов Н.С., 93, 106, 116, 131, 183, 184, 210, 276
 Зефилова О.Н., 65, 66
 Зильберман Б.Я., 43, 234
 Зобов В.В., 139, 245
 Зубенко А.А., 98
 Зуев М.Г., 67
 Зыкова С.И., 295

И

Иванов В.Т., 51
 Иванова И.С., 200
 Игнатова А.А., 227
 Ильвес В.Г., 67
 Ильяков А.В., 113
 Ильина И.В., 37
 Ильина И.Г., 69
 Ильинская О.Н., 207
 Ионин Б.И., 55, 124, 277
 Иоффе С.Л., 266

К

Кабанов А.В., 191
 Казайшвили Ю.Г., 220
 Казак Е.В., 70
 Казаченко В.П., 120, 136
 Калашникова И.П., 22, 44
 Каледа В.Г., 300
 Калинин В.Н., 256
 Каля О.Л., 110
 Калмыков С.Н., 83, 217
 Капрельянц А.С., 157
 Карпенко И.Л., 172, 270
 Карпинская Л.А., 81, 98
 Касанов К.Н., 221
 Кебец А.П., 71
 Кебец Н.М., 71
 Киреев Н.В., 57
 Киреева Н.В., 200
 Киреева Е.Г., 211
 Кирилова И.А., 223
 Киселев О.И., 81, 145, 166
 Кислякова Ю.Э., 69
 Кlementьева О.Е., 28, 29, 226, 232
 Клецков А.В., 130
 Клещева Н.А., 157
 Климанова Е.Н., 74, 202, 233
 Клименко А.И., 98
 Клочков С.Г., 235, 248
 Ковалева Е.С., 256
 Ковалева Н.В., 187
 Коваленко Л.П., 236
 Коваленко О.В., 21
 Коваленко Ю.Е., 113
 Ковальская А.В., 35, 64, 179
 Коган Б.М., 110
 Кодина Г.Е., 28, 29, 226, 232
 Козаченко А.И., 97
 Колесов Б.А., 113
 Колобродова Н.А., 148, 151
 Колоскова О.О., 152
 Коляскина Г.И., 300
 Комарова О.А., 73
 Комлева Н.В., 222
 Кондрасенко А.А., 244
 Коничев А.А., 201
 Коновалова Н.П., 74, 202, 233, 269
 Корман Д.Б., 293, 294
 Корнев А.Б., 76, 246, 292
 Корнев А.Н., 233

Королев А.М., 87, 88
Коромыслова А.Д., 56
Корсунский В.Н., 28, 29
Корчагина Д.В., 255
Корягин А.С., 102
Коряковский Ю.С., 234
Косолапов В.А., 15, 148, 151,
281, 282
Костыро В.В., 75
Костыро Я.А., 75
Костюк Г.В., 292
Косых А.В., 238
Котельников А.И., 76, 246,
291, 292
Котельникова Р.А., 77, 246,
269, 291
Кочетков С.Н., 33, 63, 172
Кравченко А.Н., 198
Красикова Р.Н., 78
Красильникова А.А., 223
Краснов В.П., 79
Кретова О.В., 207
Криволапов С.В., 224
Криштоп В.В., 150
Кубасова Т.С., 91
Кудинов А.С., 43, 234
Кудрявцев К.В., 80
Кузнецов А.А., 149
Кузнецов Н.Т., 61
Кузнецов Р.А., 208
Кузнецов С.А., 65
Кузнецова В.А., 107, 151, 224, 281
Кузнецова О.С., 236
Кузьменко В.В., 47
Кузьменко Т.А., 47
Кузьмина Е.Г., 149
Кузьмина Н.В., 153
Кузьмичева Г.М., 194
Кулик Н.В., 139
Куранова И.П., 268
Курбатов С.В., 81, 154
Куроптева З.В., 202
Куханова М.К., 146, 172
Кучерявенко А.Ф., 15, 82, 148,
151, 281
Кучин А.В., 252, 261

Л

Лакатош С.А., 185
Лаптева В.Л., 210
Лапшина Е.В., 83
Лапшина М.А., 222
Ларенков А.А., 28, 29, 226, 232
Ларионов Л.П., 153
Ластовой А.П., 227
Лахвич Ф.А., 176
Лебедева И.Ю., 153
Левин П.П., 215
Левит Г.Л., 79
Леменовский Д.А., 57
Ленская К.В., 228

Леонов А.И., 49
Лепехова С.А., 75
Лесик Е.И., 28, 29, 232
Лесничая М.В., 13
Лёшина Т.В., 127
Лещинская А.П., 128
Ливанцов М.В., 30
Липеева А.В., 84
Лисовская С.А., 242
Лобанов А.В., 229
Лобас А.А., 238
Логашенко Е.Б., 255
Логунов М.В., 43
Лузина О.А., 85, 298
Лукин А.Ю., 215
Лущкина С.В., 25, 108
Лысенко О.Б., 53, 54
Лысенкова Л.Н., 87, 88
Лягин И.В., 89

М

Мадуар В.В., 230
Макара Н.С., 64
Макаров А.А., 207
Макаров М.В., 90
Макаров О.Н., 43
Максименко А.В., 167
Максимов А.С., 175
Мальцев Д.В., 148, 151, 284
Мамаева А.В., 65
Маметнабиев Т.Э., 41
Мамонов А.Н., 22, 49
Манакон А.Ю., 113
Манин А.Н., 231
Манхольд Р., 263
Марахова А.И., 201
Марголис Л.М., 172
Марков А.В., 255
Маркова А.А., 91
Марук А.Я., 28, 29, 232
Маслов М.А., 91
Маслов Д.А., 297
Матвеева С.В., 164
Матвеева Е.Д., 276
Матюгина Е.С., 92
Махаева Г.Ф., 25, 93, 187
Махнева Е.А., 84
Мачинская Е.А., 227
Медведева И.Б., 97
Мелешонок Н.Н., 230
Мелино Дж., 41, 214, 237, 251
Мелихов И.В., 110
Мельников Н.А., 16
Метелева Е.С., 290
Милаева Е.Р., 46, 94, 96, 106,
150, 177, 230, 238, 243
Минкин В.И., 15, 81
Миронов М.Е., 173
Мирошников С.А., 105
Митина Т.М., 148, 151
Митькевич В.А., 207

Михайлов А.С., 139
Михалёв О.В., 96, 238, 243
Михальченко О.С., 115
Мишарин А.Ю., 97, 193, 264
Мишарина Т.А., 97, 193
Мищенко Д.В., 74, 77, 233
Моисеев С.К., 256
Морковник А.С., 98
Морозкина С.Н., 99, 100
Морозов П.Г., 154
Морозова Е.А., 101
Морозова Н.Г., 91
Мостова М.И., 59, 267
Мостовая О.А., 178
Мочалов С.С., 38
Мочалова А.Е., 18, 102, 195
Мумятова В.А., 197
Мурзин А.А., 43
Мухамадиева Г.Р., 25
Мухаметова Л.И., 10, 103
Мухатова Е.М., 46
Мухин В.Е., 191
Муштуков А.А., 99
Мызь С.А., 113
Мясоедов Н.Ф., 104

Н

Навроцкий М.Б., 105
Назаров А.А., 96, 106, 238
Насирзаде М., 45
Науменко Л.В., 107, 148, 151, 281
Наумов А.А., 234
Неганова М.Е., 235
Немухин А.В., 108, 272
Нерозин Н.А., 149, 288
Нестеров Е.А., 140, 141
Низамов И.С., 156, 178
Никиташина А.Д., 245
Никитин С.В., 236
Николаев А.Е., 139
Николаев А.Л., 109, 110
Николаев В.И., 203
Никольский Е.Е., 245
Нифантьев Н.Э., 111
Новаков И.А., 105
Новиков М.С., 33, 92
Новиков Р.А., 264
Новиков С.Н., 112
Новикова Д.С., 237
Носова Ю.Н., 238
Нуколова Н.В., 191
Нуриева Е.В., 65
Нуртдинов Р.Ф., 203

О

Овчинников М.В., 29
Овчинникова С.И., 200
Огенко В.М., 30
Огиенко А.А., 113
Огиенко А.Г., 113
Окулов В.Н., 240

Омельченко М.А., 300

Онищук А.А., 164

Орлинсон Б.С., 105

Орлов А.П., 114

Орлова М.А., 114

Осипова В.П., 177

Осипова Е.Ю., 114

Остапенко В.С., 83

Остапенко Г.И., 206

Островская Л.А., 293, 294, 295

Островский М.А., 56

Ощепков М.С., 217

П

Павельев Р.С., 242

Павлова А.В., 37, 115

Палюлин В.А., 93, 116, 131, 210

Панарин Е.Ф., 128

Парулава М.Д., 96, 243

Патрушев С.С., 186

Переверзева Т.Б., 185

Переверзева Э.Р., 87, 185

Перлович Г.Л., 119, 120,
231, 253, 265

Петерсон И.В., 244

Петкевич С.К., 130

Петракова Л.Н., 300

Петров В.И., 15

Петров К.А., 245

Петров Ю.Ю., 234

Петрова Л.Н., 235

Петрушанко И.Ю., 207

Пивень Ю.А., 176

Писарев О.А., 123, 128

Питерская Ю.Л., 124, 277

Плоскирева А.А., 125

Плявник Н.В., 91

Подшивалов Д.Д., 268

Поздеев В.В., 20

Покидова О.В., 138

Покровский М.А., 84, 173

Полетаева Д.А., 77, 246, 291

Полианчик Д.Е., 247

Поляков Н.Э., 126, 127, 180, 290

Полякова И.В., 128

Попков С.В., 289

Попов В.А., 221

Попов Д.А., 57

Попов Н.С., 220

Потехин К.А., 184

Поткин В.И., 130

Прасолов В.С., 63

Преображенская М.Н., 87, 88,
158, 185

Пригорелов Г.А., 16, 73

Прокофьева М.М., 63

Прошин М.А., 203

Пугачев М.В., 275

Пухов С.А., 248

Пяткин И.В., 257

Пятова Е.Н., 200

Р

Рабинович Э.З., 29

Радченко Е.В., 93, 131

Раевская О.Е., 247, 263

Раевский О.А., 132, 136, 247, 263

Разбаш А.А., 22, 49

Рамш С.М., 143

Раннуг У., 143

Резник В.С., 245

Рогов А.С., 140, 141

Рогова Н.М., 149

Розен Т.А., 251

Романов В.Е., 186

Романов Е.Г., 208

Романова В.С., 77, 269

Рочева Т.К., 252

Рубайло А.И., 244

Рудакова Е.В., 93

Рудакова Я.И., 31

Руденко В.И., 194

Рудин В.Н., 109

Румянцев С.А., 114

Румянцева Е.В., 209

Русинов В.Л., 205, 254

Русинов Г.Л., 297

Русова С.С., 197

Рыбалкина Е.Ю., 90

Рыбкин А.Ю., 76, 291, 292

Рыжаков А.М., 136, 253

Рыкова В.А., 293, 294, 295

Рябков Д.В., 234

Рябухин Д.С., 219

Рязанов В.В., 194

С

Саватеев К.В., 205, 254

Савицкий А.П., 272

Садкин В.Л., 140, 141

Салазникова О.А., 82

Салахутдинов Н.Ф., 37, 85, 115,
145, 255, 298

Салимгареева М.Х., 35

Саломатина Е.В., 102

Саломатина О.В., 255

Салоутин В.И., 187

Сандуленко И.В., 256

Санина Н.А., 138

Сапожникова Т.А., 64

Сафронов Б.Г., 150

Сашенкова Т.Е., 74, 202, 233

Свинцицкая Н.И., 277

Свирская Н.М., 244

Себякин Ю.Л., 152

Севастьянов Ю.Г., 49

Северин А.В., 109

Селиванов С.И., 99

Семенов А.В., 257

Семенов В.Э., 139, 245

Семенова А.А., 149

Семенова Е.В., 257

Сень В.Д., 197, 222

Сенько О.В., 89

Середенин С.Б., 48

Серкова Т.П., 238

Сименел А.А., 295

Симоненко О.В., 207

Сипягин А.М., 222

Сироткина М.С., 89

Скворцов В.Г., 17

Скворцова М.Н., 289

Скульский Н.А., 53, 54

Скуридин В.С., 140, 141

Смирнов И.В., 142

Смирнова А.В., 143

Смирнова Л.А., 18, 102, 195

Смирнова М.Ю., 262

Смирнова О.М., 261

Смирнова О.Н., 195

Смолина А.В., 77, 291

Снегур Л.В., 295

Соботович Э.В., 53, 54

Соковнин С.Ю., 67

Соколов В.Б., 11, 211, 287

Соколов Д.Н., 85, 298

Соколова А.С., 145

Соловский М.В., 262

Солодова С.Л., 263

Сольев П.Н., 146

Сорокина И.В., 162, 164

Сороцкий Д.В., 224

Сосин Д.В., 207

Спасов А.А., 15, 47, 82, 107, 148,
151, 218, 224, 228, 279, 280,
281, 282, 283, 284

Станкевич В.К., 75

Старова Г.Л., 99

Старовойтова Т.П., 12

Стасюк Е.С., 140, 141

Стацюк В.Е., 31, 206

Степченков Д.В., 149

Страхова Н.Н., 120, 136

Стрекалов И.М., 67

Стрекова Л.Н., 125

Стрельников А.И., 150

Стулов С.В., 264

Суздалев К.Ф., 148, 151

Сумина А.М., 152

Суров А.О., 265

Суслов Н.И., 182

Сухарев Ю.И., 153

Сухов Б.Г., 12, 13

Сухоносорова Е.В., 31, 206

Сухоруков А.Ю., 266

Сырцова Л.А., 138

Сысоев Д.С., 267

Т

Тавунова Ю.П., 154

Таллерова А.В., 236

Тарабукина И.С., 24, 261

Тарасов В.А., 208

Тарковская Л.Р., 40

Тартаковский В.А., 266
Татаров А.В., 154
Татарский В.В., 158
Татарский мл. В.В., 91
Теренжев Д.А., 156
Терентьев А.А., 197, 222, 292
Тимофеев В.И., 268
Тимофеев В.П., 264
Тимофеев Г.А., 91
Тимофеева А.С., 279
Тимофеева Л.М., 157
Титорович О.В., 175
Тихомиров А.С., 158
Ткачёв В.В., 253
Ткачев С.В., 288
Ткаченко С.Е., 159
Тогаева Н.Р., 288
Толмачева И.А., 213
Толпыгин И.Е., 15, 282
Толстиков Г.А., 162, 163, 174, 255
Толстикова Т.Г., 37, 101, 115, 162,
163, 164, 174, 180, 196, 290
Томилова И.К., 150
Трепалин С.В., 159, 165
Трещалин И.Д., 87, 185
Трещалина Е.М., 109, 110
Трибулович В.Г., 214, 237, 251
Трофимов Б.А., 12, 13, 75
Трофимов Н.А., 113
Трофимова Н.Н., 166
Трофимова Т.П., 114
Трошин П.А., 76, 77, 233, 246,
291, 292
Турашев А.Д., 167
Турчин К.Ф., 87, 88
Тютин Л.А., 59
Тютюнник Л.Л., 91, 185

У

Ударцева О.О., 229
Удут В.В., 142
Уломский Е.Н., 205, 254
Усманова Г.А., 169
Усолкин А.Н., 21
Устинов В.А., 170

Ф

Фадеева Т.В., 13
Файнгольд И.И., 77, 269, 291, 292
Фаткуллина Л.Д., 97, 193
Федоров Б.С., 202
Федоров Ю.В., 217
Федорова О.А., 217
Федоровский Н.Н., 201
Федорчук В.Ю., 279

Федотов А.Н., 38
Федотов В.В., 254
Фетисов Л.Н., 98
Фидаров А.Ф., 99
Филимонова М.В., 114
Филоненко Д.В., 109
Фирсов А.А., 185
Фомина М.М., 293, 294, 295
Фомкин А.А., 296
Фролова С.Ю., 172, 270
Фролова Т.С., 84

Х

Хайретдинова М.М., 271
Хакина Е.А., 246
Хаков Е.М., 20
Халиков С.С., 171
Халиуллин Ф.А., 107
Хамьянов С.В., 149, 288
Хандажинская А.Л., 92, 172, 270
Харитонов Ю.В., 173
Хаустова Т.А., 28, 29
Хвостов М.И., 163, 164, 174,
180, 290
Хейдоров В.П., 175
Хирманов В.Н., 128
Хисамутдинова Р.Ю., 179
Хлебникова Т.С., 176
Ходонов А.А., 215
Храмцова М.С., 177
Храмчихин А.В., 124, 277
Хренова М.Г., 272
Хрипунов А.К., 221
Хусаинова Н.Г., 156, 178

Ц

Цивадзе А.Ю., 21, 22, 44, 200, 296
Цыпышева И.П., 35, 64, 179

Ч

Чалый Г.Ю., 175
Чарушин В.Н., 79, 297
Чекунова Л.Н., 69
Чепляева Н.И., 218, 281
Черкасов Р.А., 156, 178
Чернов А.В., 47
Черноусова Л.Н., 297, 298
Черняк А.В., 44
Чеснокова Н.Б., 103
Чехонин В.П., 191
Чистяченко Ю.С., 180
Чувиллин Д.Ю., 203
Чудаков В.М., 59
Чукичева И.Ю., 252
Чулаков Е.Н., 79

Чупахин О.Н., 205, 254
Чупова Л.А., 268
Чуриков Н.А., 207

Ш

Шабанова М.Е., 300
Шавва А.Г., 99, 100
Шаповалов В.В., 288
Шаранда Л.Ф., 30
Шатик С.В., 59
Швец А.А., 81
Швец В.И., 215
Шевцова Е.Ф., 46, 211, 230,
235, 238
Шевченко О.Г., 24, 252
Шестопалов М.А., 223
Шестопалова Л.В., 233
Шилина А.С., 17
Шилов Ю.Е., 300
Шилова И.В., 182
Шипицын А.В., 63, 146
Широкова Е.А., 172
Шишкина И.Н., 183, 184
Шлеева М.О., 157
Шпаковский Д.Б., 46, 177,
230, 243
Штиль А.А., 87, 91, 158, 185
Штырлин Н.В., 275
Штырлин Ю.Г., 275
Шувалов М.В., 276
Шульц Э.Э., 84, 101, 173, 186

Щ

Щегольков Е.В., 187
Щекотихин А.Е., 158
Щичко А.С., 194

Э

Эпштейн Н.Б., 17
Эрхитуева Е.Б., 124, 277

Ю

Юзихин О.С., 219
Юнусов М.С., 35, 64, 179
Юсубалиева Г.М., 191

Я

Яковлев Д.С., 148, 151, 282, 284
Яковлев Н.Г., 21, 43
Январев Д.В., 172
Яровая О.И., 145
Ярославов А.А., 210
Ясько М.В., 146, 172
Яшин Ю.А., 203