

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ



**Отчетные материалы  
Научного совета РАН  
по медицинской химии  
за 2019 год**

Москва • 2020

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ

Отчетные материалы  
Научного совета РАН  
по медицинской химии  
за 2019 год

Москва • 2020

УДК 541.69:54(091)

ББК 24: 52.8

О-88

*Печатается по решению Научного совета РАН по медицинской химии*

*Составители:*

член-корр. РАН С.О. Бачурин

д.х.н. К.В. Балакин

*компьютерная верстка:*

к.х.н. Е.В. Бовина

**Отчетные материалы Научного совета РАН по медицинской химии за 2019 год.** Редакционно-издательский отдел ИПХФ РАН. 2020. – 84 с.

В настоящем издании Научного совета РАН по медицинской химии тезисно представлены разработки и достижения за 2019 год профильных научно-исследовательских институтов и университетов Российской Федерации, работающих в области медицинской химии и разработки лекарственных средств. Материал структурирован в соответствии с актуальными научными направлениями, включая разработку мишень-ориентированных лекарственных средств, новые синтетические и технологические подходы в медицинской химии, теоретические изыскания в области исследования биологических мишеней и механизмов действия лекарств, новые нанокompозиты и системы доставки, компьютерные методы дизайна лекарств. Рекомендуется в качестве научно-аналитического материала, демонстрирующего перспективные разработки российской медицинско-химической науки.

© ИФВ РАН, 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях	11
1.1. ЦНС-активные соединения	11
1.2. Антиинфекционные лекарственные кандидаты	18
1.3. Противоопухолевые лекарственные кандидаты	26
1.4. Антидиабетические лекарственные кандидаты	29
1.5. Лекарственные кандидаты для терапии сердечно-сосудистых заболеваний	31
1.6. Другие виды активности	36
2. Новые подходы к синтезу физиологически активных соединений	38
3. Теоретические изыскания в области исследования биологических мишеней и механизмов действия лекарств	55
4. Нанокomпозиты, системы доставки, новые материалы, средства диагностики	58
5. Компьютерные технологии в медицинской химии	80

## **ПОЛОЖЕНИЕ О НАУЧНОМ СОВЕТЕ РАН ПО МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ**

1. Научный совет по медицинской химии РАН (далее Совет) является научно-консультативным органом РАН, работающим на общественных началах при Отделении химии и наук о материалах РАН (далее Отделение) и руководствующимся в своей деятельности законами Российской Федерации, Уставом РАН, постановлениями и распоряжениями Президиума и Отделения РАН и настоящим Положением, разработанным на основе Типового Положения о Научном совете РАН.

2. Общее руководство деятельностью Совета осуществляет Бюро Отделения, которое утверждает Положение о Совете, структуру и состав Совета по представлению председателя Совета. Председатель Совета рекомендуется из числа членов РАН Бюро Отделения и утверждается Президиумом РАН не более чем на два пятилетних срока.

3. Структура Совета может включать Бюро Совета и секции, которые создаются по мере необходимости и согласуются с Бюро Отделения по представлению председателя Совета.

4. Бюро Совета состоит из председателя, заместителей председателя, ученого секретаря и членов Бюро Совета. На время отсутствия председателя Совета его обязанности и полномочия возлагаются на заместителя председателя Совета.

5. Состав Совета формируется из ведущих ученых и специалистов РАН, других академий, имеющих государственный статус, университетов, вузов и отраслевых научно-исследовательских учреждений, представителей научных и научно-технических обществ, министерств и ведомств, а также ведущих ученых стран СНГ, активно работающих в области медицинской химии.

6. Обновление состава Совета осуществляется не реже одного раза в пять лет.

7. Для решения кратко- и среднесрочных задач решением Бюро Совета могут образовываться экспертные группы и комиссии по направлениям работы Совета. Их состав утверждается решением Бюро Совета.

8. Совет может быть расформирован или реорганизован по решению Бюро Отделения.

9. Совет проводит свои сессии по мере необходимости, но не реже одного раза в год. Между сессиями Совета проводятся расширенные заседания Бюро Совета, посвященные актуальным проблемам медицинской химии.

10. Сессии созываются по решению Бюро Совета или председателя Совета, которые определяют место проведения сессий Совета, а также заседаний Бюро и расширенного Бюро Совета.

11. Совет правомочен принимать решения по рассматриваемым вопросам, если на заседании присутствует не менее половины его списочного состава. Решения принимаются открытым голосованием за исключением вопросов, связанных с рейтинговыми и профессиональными оценками деятельности организаций науки, ученых и специалистов, участвующих в развитии направления, подведении итогов научных конкурсов. Решение Совета считается принятым, если за него проголосовало более половины членов Совета, участвующих в заседании. Совет может простым большинством голосов принимать решение о проведении тайного голосования по любому вопросу, входящему в компетенцию Совета. Решения Совета носят рекомендательный характер и оформляются в виде постановлений и протоколов. Рекомендации и предложения Совета могут также реализовываться в форме постановлений Бюро Отделения или Президиума РАН.

12. Организационно-техническое обеспечение деятельности Совета и предоставление ему необходимого служебного помещения возлагается на Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН). На основании постановления Бюро Отделения Совету могут быть выделены необходимые средства для обеспечения его деятельности (сессии, пленарные заседания, конференции и семинары, в том числе с участием зарубежных учёных, издание информационных бюллетеней, участие в выставках и т.д.).

13. Совет выполняет следующие основные функции:

– Проводит анализ состояния и тенденций развития отечественной и мировой науки в области медицинской химии; по результатам анализа готовит рекомендации для Отделения или Президиума РАН, а также для заинтересованных органов государственной власти.

– Разрабатывает задачи и прогнозы основных направлений фундаментальных исследований в области медицинской химии; составляет координационные планы и научные программы; осуществляет координацию работ по этим направлениям, выполняемым в государственных научных организациях; рассматривает по поручению Бюро Отделения и Президиума РАН состояние материального обеспечения исследований и готовит рекомендации по этим вопросам.

– Подготавливает предложения по формированию новых академических и федеральных целевых программ научных исследований, включению новых проектов в существующие программы.

– Подготавливает предложения и рекомендации по использованию результатов научных исследований в различных областях государственной и хозяйственной деятельности.

– Принимает участие в подготовке предложений по экспертизе проектов и аттестации научных организаций по запросу Бюро Отделения, Президиума РАН, Минобрнауки РФ, Минпромторговли РФ и других заинтересованных министерств и ведомств.

– Выдвигает работы на соискание Государственных премий РФ, премий Правительства РФ, золотых медалей и премий РАН.

– Участвует в организации и координирует проведение национальных и международных научных конференций (семинаров, школ и пр.) по направлению медицинской химии, а также в подготовке и публикации их материалов. Дает рекомендации в соответствующие фонды по финансированию таких конференций.

– Способствует подготовке и изданию современных учебников и учебных пособий по медицинской химии для средних школ и вузов; активно участвует в совершенствовании послевузовского образования (аспирантура, докторантура, переподготовка и повышение квалификации кадров).

– Способствует изданию научной литературы, улучшению информационного обеспечения по медицинской химии.

– Содействует расширению международного сотрудничества по направлению, пропаганде результатов исследований российских ученых, изучению наследия выдающихся ученых России и популяризации научных достижений.

– Рекомендует кандидатов для направления в научные командировки за границу с целью изучения состояния науки и техники в области медицинской химии; рассматривает отчеты о командировках, осуществляемых по рекомендации Совета; участвует в разработке планов международных научных связей.

– Вносит предложения в Бюро Отделения и Президиум РАН по кандидатурам главных редакторов журналов по соответствующим направлениям.

– Формирует рекомендации об организации диссертационных советов и созданию новых специальностей ВАК по профилю Совета.

– Готовит предложения по поддержке научных школ и молодых талантливых ученых.

14. Для выполнения своих основных функций Совет имеет право:

– Знакомиться с состоянием исследований в научных учреждениях, министерствах и ведомствах, участвующих в разработке проблем, относящихся к областям компетенции Совета.

– Осуществлять необходимые контакты с неакадемическими научными учреждениями с целью координации научных исследований в наиболее актуальных областях медицинской химии.

15. Совет представляет Бюро Отделения и Президиуму РАН ежегодный отчет о своей деятельности, а также краткий отчет о наиболее важных достижениях российских ученых в области медицинской химии.

16. Совет имеет свой фирменный бланк и печать.

17. Совет имеет свою интернет-страницу на портале ИФАВ РАН для информирования научной общественности о своей деятельности.

**СОСТАВ НАУЧНОГО СОВЕТА РАН**  
**по медицинской химии**  
**Отделения химии и наук о материалах РАН**

- |                      |   |   |
|----------------------|---|---|
| 1. Бачурин С.О.      | член-корреспондент РАН,<br>директор ИФАВ РАН                        | председатель                                  |
| 2. Кучин А.В.        | член-корреспондент РАН,<br>Коми НЦ Уро РАН                          | Заместитель<br>председателя                   |
| 3. Салахутдинов Н.Ф. | Д.х.н., профессор<br>Новосибирский ИОХ<br>им. Н.Н. Ворожцова СО РАН | Заместитель<br>председателя                   |
| 4. Балакин К.В.      | д.х.н., г.н.с. ИФАВ РАН,<br>в.н.с. КФУ (Казань)                     | Ученый секретарь                              |
| 5. Алдошин С.М.      | Академик (ОХНМ)   | Президиум РАН,<br>ИПХФ                        |
| 6. Бубнов Ю.Н.       | Академик (ОХНМ)   | ИНЭОС РАН                                     |
| 7. Егоров М.П.       | Академик (ОХНМ)   | Президиум РАН,<br>ИОХ РАН                     |
| 8. Синяшин О.Г.      | Академик (ОХНМ)   | Каз. НЦ РАН                                   |
| 9. Трофимов Б.А.     | Академик (ОХНМ)   | ИИХ СО РАН<br>(Иркутск)                       |
| 10. Чарушин В.Н.     | Академик (ОХНМ)   | Президиум РАН,<br>УрО РАН                     |
| 11. Чупахин О.Н.     | Академик (ОХНМ)   | УрО РАН                                       |
| 12. Юнусов М.С.      | Академик (ОХНМ)   | ИХ УНЦ РАН                                    |
| 13. Габибов А.Г.     | Академик (ОБН)  | ИБХ РАН                                       |
| 14. Мясоедов Н.Ф.    | Академик (ОБН)  | Ин-т мол. генетики<br>РАН                     |
| 15. Стоник В.А.      | Академик (ОБН)  | ТИБОХ ДВО РАН                                 |
| 16. Угрюмов М.В.     | Академик (ОБН)  | Ин-т биологии<br>развития им.<br>Кольцова РАН |

17. Егоров А.М.	Академик (ОМН)	МГУ им. М.В. Ломоносова
18. Спасов А.А.	Академик (ОМН)	Волгоградский ГМУ
19. Фисенко В.П.	Академик (ОМН)	ММА им. Сеченова
20. Варфоломеев С.Д.	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИБХФ РАН
21. Калмыков С.Н.	член-корр. РАН (ОХНМ)	МГУ им. Ломоносова
22. Нифантьев Н.Э.	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИОХ РАН
23. Русинов В.Л.	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИОС УРО РАН
24. Федюшкин И.Л.	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИМХ РАН (Н. Новгород)
25. Ярославов А.А.	член-корр. РАН (ОХНМ)	МГУ им. Ломоносова
26. Попов В.О.	член-корр. РАН (ОБН)	Институт биохимии РАН
27. Гудашева Т.А.	член-корр. РАН (ОМН)	НИИ фармакологии РАН
28. Дурнев А.Д.	член-корр. РАН (ОМН)	НИИ фармакологии РАН
29. Покровский А.Г.	член-корр. РАН (ОМН)	Новосибирский ГУ
30. Гарабаджиу А.В.	Д.х.н., профессор	СПГТИ (СПб-Технический университет)
31. Зефирова О.Н.	Д.х.н., профессор	МГУ им. Ломоносова
32. Красавин М.Ю.	Д.х.н., профессор	СПб ГУ
33. Федоров А.Ю.	Д.х.н., профессор	Нижегородский ГУ
34. Милаева Е.Р.	Д.х.н., профессор	МГУ им. Ломоносова

35. Навроцкий М.Б.	Д.х.н., профессор РАН	Волгоградский ГТУ
36. Ненайденко В.Г.	Д.х.н., профессор РАН	МГУ им. Ломоносова
37. Поройков В.В.	Д.б.н., профессор	Ин-т биомеди- цинской химии им. Ореховича РАН

Секретарь Совета: Бовина Е.В., к.х.н., в.н.с. ИФАВ РАН

### **Контактная информация**

Сергей Олегович Бачурин, член-корр. РАН,  
председатель Научного совета РАН по медицинской химии.  
Институт физиологически активных веществ РАН.  
Тел.: +7 (496) 52-49-508, E-mail: bachurin@ipac.ac.ru

Константин Валерьевич Балакин, д.х.н., ученый секретарь  
Научного совета РАН по медицинской химии.  
Казанский (Приволжский) федеральный университет,  
Институт физиологически  
активных веществ РАН.  
Тел.: +7 (966) 119-4454, E-mail: balakin@ipac.ac.ru

# 1. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях

## 1.1. ЦНС-активные соединения

### Первое низкомолекулярное соединение, восстанавливающее поврежденные нейроны на моделях болезни Паркинсона

*Новосибирский институт органической химии СО РАН.*

Болезнь Паркинсона является одним из самых распространенных нейродегенеративных заболеваний, характеризующимся прогрессирующими тяжелыми двигательными и когнитивными расстройствами. Основной причиной болезни является необратимая потеря дофаминовых нейронов в некоторых отделах мозга. Все применяющиеся в настоящее время лекарства направлены на облегчение симптомов и не затрагивают причины болезни. Совместно с Институтом биотехнологии Университета Хельсинки, Финляндия, впервые обнаружена уникальная способность производного природного соединения повышать выживаемость дофаминовых нейронов *in vitro* и защищать эти нейроны от воздействия нейротоксинов. Впервые продемонстрировано, что применение нового агента позволяет восстановить плотность дофаминовых нейронов, поврежденных нейротоксином, на животной модели болезни Паркинсона. Таким образом, появляется фундаментальная основа для разработки действительно эффективной антипаркинсонической терапии, способной не только смягчить симптомы, но и влиять на причину болезни.



*Авторы:* Руководитель работ – член-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители: д.х.н. Волчо К.П., д.б.н. Толстикова Т.Г.

*Публикации:* ACS Chemical Neuroscience, 2019, 10, 4337.

## **Мультитаргетный механизм действия нового стимулятора когнитивных-функций**

*Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка.*

Успешно завершены доклинические испытания разработанного в ИФАВ соединения-лидера, обладающего уникальным мультитаргетным типом действия. Доказано, что вещество селективно ингибирует бутирилхолинэстеразу, блокирует НМДА-подтип глутаматных рецепторов, предотвращает индукцию проапоптотических процессов в митохондриях, стабилизирует структуру микротрубочек, обладает антиоксидантными свойствами и увеличивает кальциевую ёмкость синапсомальных митохондрий. Когнитивно-стимулирующий эффект IPAC-2015, превосходящий эффект мемантина, выявлен в тестах водный лабиринт Морриса и кондиционирования страха. IPAC-2015 оказывает нейропротекторный эффект на скополаминовой модели амнезии в отличие от мемантина, который, наоборот, усугубляет нейротоксичный эффект скополамина. Показано отсутствие острой токсичности (5 класс токсичности) и значимой токсичности при субхроническом и хроническом введении соединения IPAC-2015. Таким образом, установлен мультитаргетный механизм действия и подтверждена высокая когнитивно-стимулирующая активность данного препарата на фоне отсутствия сколько-нибудь заметной токсичности и побочных поведенческих эффектов на различных моделях *in vitro* и *in vivo*.

*Авторы:* Руководитель работ – член-корр.РАН С.О. Бачурин, ответственные исполнители: к.х.н. Аксиненко А.Ю., д.б.н. В.В. Григорьев, к.х.н. Махаева Г.Ф., к.б.н. Устюгов А.А., к.б.н. Шевцова Е.Ф.

*Публикации:* Chem Biol Interact. (Q1). 2019; 308:224-234.

## **Нейропротекторные соединения на основе бис- $\gamma$ -карболинов**

*Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка.*

Синтезирован и исследован ряд оригинальных бис- $\gamma$ -карболинов, являющихся бинарными гомобивалентными аналогами препарата Димебон. Показано, что объединение двух  $\gamma$ -карболиновых фрагментов существенно расширяет спектр фармакологической активности по сравнению с Димебоном и существенно зависит от структуры спейсера. Показано, что бис-гамма-карболины с триазольными спейсерами эффективно ингибировали холинэстеразы, связываясь как с каталитическим, так и с периферическим анионным сайтом фермента АХЭ, демонстрировали антиагрегантные свойства в отношении бета-амилоида и проявляли антиоксидантный эффект. Отобраны соединения-лидеры, для которых показан защитный эффект на модели эксайтотоксичности на культуре первичных нейронов коры мозга крыс и снижение подавления активности дыхательной цепи в условиях эксайтотоксично-

сти на кокультуре клеток коры мозга крыс, что делает эти вещества перспективным для дальнейшего исследования как нейропротекторов широкого спектра действия.

*Авторы:* Руководитель работ – член-корр. РАН С.О. Бачурин, ответственные исполнители: к.х.н. Аксиненко А.Ю., к.х.н. Махаева Г.Ф., к.б.н. Шевцова Е.Ф.

*Публикации:* Dokl Biochem Biophys. 2019, 84(1):1-5.

### **Новая трансгенная модель для изучения и отбора препаратов для фармакотерапии фронтотемпоральной деменции**

*Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка.*

Получена и валидирована новая линия мышей L-FUS[1-359] может рассматриваться в качестве оригинальной трансгенной модели фронтотемпоральной деменции (ФТД) и может быть использована для поиска терапевтических средств для лечения деменции, ассоциированной с патологией белка FUS. Новая линия выведена из животных, в геноме которых экспрессируется аберрантная форма белка FUS человека с удалённым сигналом ядерной локализации и нарушенным РНК-связывающим доменом. У вновь выведенной линии также геноме присутствует трансгенная кассета, кодирующую FUS[1-359], однако при этом у животных наблюдалось полное отсутствие фенотипа характерного для исходной линии. Проведённые исследования показали, что в результате спонтанной генетической перестройки трансгенная кассета была транслоцирована на другую хромосому, а патогенный белок FUS(1-359) накапливался в других областях нервной системы, в частности, в коре головного мозга. Поведенческое тестирование позволило выявить у этих животных снижение уровня тревожности, повышение импульсивности, нарушения формирования и угасания долговременной памяти, а также снижение социальных взаимодействий, что согласуется с показателями патологической агрегация белка FUS у человека ФТД.

*Авторы:* Руководитель работ – д.м.н., проф. Нинкина Н.Н., ответственные исполнители: к.б.н. Бухман В.Л., к.б.н. Кухарский М.С., Лыскова Е.А.

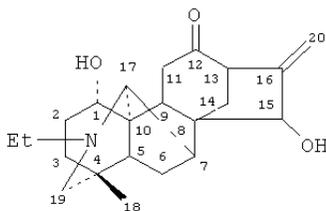
*Публикации:* Genes Brain Behav. (Q1). 2019 Nov;18(8):e12607.

### **Инновационное лекарственное средство для лечения нейродегенеративных заболеваний ЦНС на основе дитерпенового алкалоида зонгорина**

*НИИФирМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ*

Дитерпеновый алкалоид *зонгорин* получали из надземной части аконита байкальского (*Aconitum baicalense*) или аконита бородатого (*Aconitum barbatum*). Докли-

нические исследования зонгорина проводятся на базе НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. В настоящее время выполнены исследования спектра фармакологической активности *зонгорина*, частично установлены механизмы действия. Проводятся дальнейшие исследования специфической активности. Ведется поиск новых источников сырья для выделения *зонгорина*. Совместно с Национальным Исследовательским Томским Политехническим Университетом получена культура клеток, продуцирующая *зонгорин* и проведены исследования фармакологической активности вещества на разных моделях воспаления и анальгезии.



*Авторы:* Руководитель проекта: д.м.н., профессор Н.И. Суслов. Исполнители: Суслов Н.И., Поветьева Т.Н., Зюзьков Г.Н., Нестерова Ю.В., Афанасьева О.Г., Кульпин П.В.

### **Новый отечественный противоэпилептический лекарственный препарат ДИБУФЕЛОН®**

*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН*

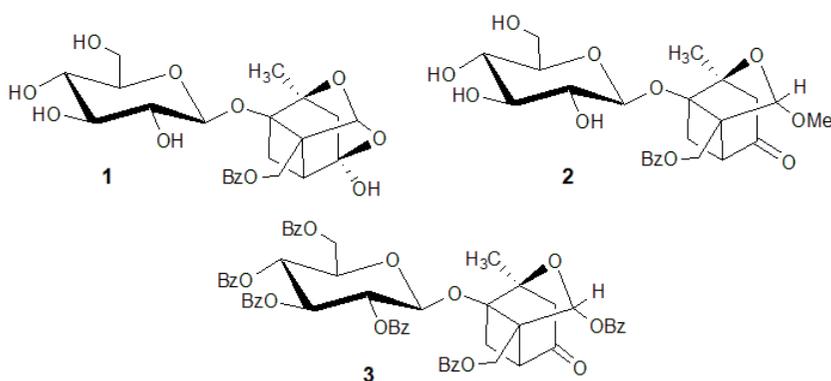
На основе разработанного в ИБХФ РАН антиоксидантного средства ФЕНОЗАН в сотрудничестве с российской фармацевтической компанией ООО «ПИК ФАРМА» создан новый отечественный лекарственный препарат ДИБУФЕЛОН®, одобренный Министерством здравоохранения Российской Федерации к применению в качестве противоэпилептического средства. По результатам проведенного клинического исследования установлена эффективность, безопасность и хорошая переносимость препарата ДИБУФЕЛОН®, применяемого в составе комбинированной противоэпилептической терапии у пациентов с парциальными приступами. В 2019 году препарат внесен в Государственный реестр лекарственных средств (ЛП-005332 от 31.01.2019). По данным ООО «ПИК ФАРМА») новый отечественный лекарственный препарат ДИБУФЕЛОН® появится в аптеках в начале 2020 года.

*Авторы:* ИБХФ РАН; рук. работы – д.м.н., проф. Д.Б. Корман, отв. исп. – д.б.н. Л.А. Островская, исп. – М.М. Фомина; Н.В. Блюхтерова, В.А. Рыкова; совместно с ООО «ПИК ФАРМА».

## Пеонифлорин и его производные как перспективные агенты коррекции болезни Альцгеймера

Уфимский институт химии УФИИЦ РАН.

Поиск новых биологически активных веществ с ноотропным действием среди растительных метаболитов и их производных является одним из перспективных подходов при разработке новых лекарственных средств коррекции болезни Альцгеймера. Основной целью данного исследования является химическая модификация и изучение ноотропной активности монотерпенового гликозида пеонифлорина (ПФ) (1), выделенного из корней пиона (*Paeonia anomala L.*), и его производных. Проведены химические модификации ПФ с получением простых и сложных эфиров.



Впервые изучена специфическая ноотропная активность ПФ и его производных в тесте выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) у старых крыс линии Вистар (имитация нарушений памяти, характерных для болезни Альцгеймера) в дозе 50 мг/кг в сравнении с пирацетамом (400 мг/кг). Фармакологические исследования показали, что химическая модификация ПФ оказывает существенное влияние на когнитивные функции старых крыс. Так, 4-оксо-9-О-метил-ПФ (2) и 4-оксо-9-О-бензоил ПФ (3) проявляют мнестическую активность, улучшая процесс обучения и сохранения памятного следа у старых животных эффективнее ПФ, и рекомендованы для расширенных биологических исследований в качестве ноотропных агентов.

*Авторы:* Руководитель работы: акад. Юнусов М.С., исполнители: д.х.н., проф. Балтина Л.А., к.б.н. Сапожникова Т.А., м.н.с. Габдрахманова С.Ф., м.н.с. Макара Н.С.

# Потенциальные лиганды M1-холинорецептора на основе производных гексагидропиримидина

Уфимский институт химии УФИЦ РАН.

На основании результатов биологических экспериментов показано, что новые производные гексагидропиримидина положительно влияют на выработку условного рефлекса пассивного избегания у крыс и на продолжительность жизни мышей в условиях гипоксии. Подобный ноотропный эффект соединений проявляется за счет их положительного влияния на работу мускариновых ацетилхолиновых рецепторов подтипа M1. Согласно данным молекулярного докинга исследуемые соединения связываются в ортостерическом сайте M1 холинорецептора, образуя ряд значимых стэкинговых взаимодействий с функциональными аминокислотами. Кроме того, предсказанные значения  $EC_{50}$  для двух соединений лидеров соизмеримы со значениями, характеризующими активность известных агонистов M1-рецепторов.

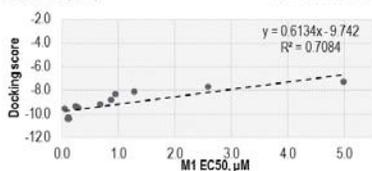


Рис.2. Регрессионная модель: зависимость результатов теоретических и экспериментальных исследований

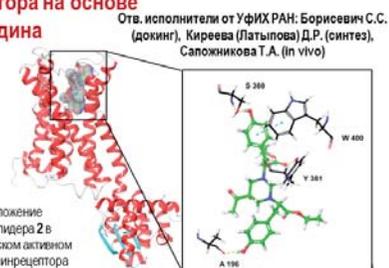


Таблица 1 Результаты молекулярного докинга в ортостерический сайт M1-рецептора

ID compound	$M_1 EC_{50}$ ( $\mu M$ ) exp	$M_1 EC_{50}$ ( $\mu M$ ) calc	Docking score
ML071	0.20	0.19	-9.6
1	–	4.60	-6.9
2	–	1.11	-9.2

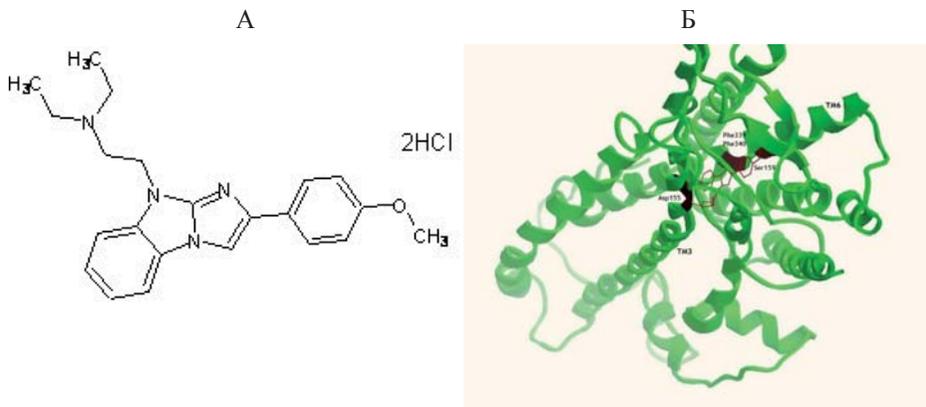
T. Sapozhnikova, S. Borisovich, D. Lатыпова, S. Gabdrakhmanova, R. Khasmutdinova, N. Makara, N. Gibadullina S. Khursan and F. Zarudi  
**Effects of novel hexahydropyrimidine derivatives as potential ligands of M1 muscarinic acetylcholine receptor of cognitive function, hypoxia-induced lethality, and oxidative stress in rodents**  
*Behavioural Brain Research* 373 (2019) 112109.

Авторы: Исполнители, докинг – к.х.н. С.С. Борисевич, синтез – к.х.н. Д.Р. Киреева, *in vivo* исследования – к.б.н. Т.А. Сапожникова.

## Лекарственное средство с 5-HT<sub>2</sub>-антагонистическим действием для лечения мигрени

Волгоградский государственный медицинский университет,  
НИИ физической и органической химии  
Южного федерального университета

В Волгоградском государственном медицинском университете в рамках государственного контракта №14.N08.11.0159 федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» завершен полный цикл доклинических исследований оригинального средства для лечения мигрени, действующего преимущественно на серотониновые рецепторы 2A типа, на основе соединения **I** - дигидрохлорида 9-(диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил) имидазо[1,2-а]бензимидазола, синтезированного в НИИ физико-органической химии Южного федерального университета.



А. Соединение **I** - 9-(диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил) имидазо[1,2-а]бензимидазола дигидрохлорид; Б. Модель сайта связывания 5-HT<sub>2A</sub>-рецептора с докированной молекулой соединения **I**.

Соединение демонстрирует выраженное противомигренозное действие на моделях серотониновых спазмов, уменьшает серотонинозависимые процессы активации и агрегации тромбоцитов, обладает собственной анальгетической активностью. По спектру и величине фармакологического действия превосходит наиболее близкие аналоги – препараты, ципрогептадин, метисергид. Подготовлен пакет документов о проведенных доклинических исследованиях, проект документов для регистрации и проведения I фазы клинических исследований.

*Авторы:* Руководители работ по фармакологии – академик РАН А.А. Спасов, д.м.н. Д.С. Яковлев; руководитель работ по химии – д.х.н. А.С. Морковник.

## 1.2. Антиинфекционные лекарственные кандидаты

### Противовирусное лекарственное средство

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

Успешно завершены доклинические исследования противовирусного лекарственного средства широкого спектра действия из группы триазидов для лечения гриппа и других вирусных инфекций, получены рекомендации НТС Минпромторга России и НКС ФЦП на проведение клинических испытаний лекарственного средства. Успешно завершена I фаза клинических испытаний нового противовирусного препарата «Триазид» из класса азолоазинов. Препарат защищает от широкого ряда вирусных эпидемиологических заболеваний, в том числе от особо опасных вирусных инфекций. Работа ведется совместно с УрФУ, компанией ПАО «Отисифарм», «Фармстандарт» (г. Москва), Институтом гриппа МЗ РФ (г. Санкт-Петербург) и Вирусологическим центром Министерства обороны (г. Сергиев Посад).

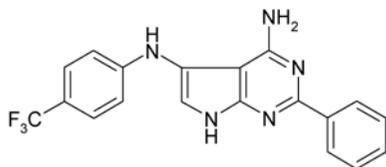
*Авторы:* академик О.Н. Чупахин, академик В.Н. Чарушин, член-корреспондент РАН В.Л. Русинов, к.х.н. Г.Л. Русинов.

### Исследование механизма действия противовирусного соединения OBR-5-340

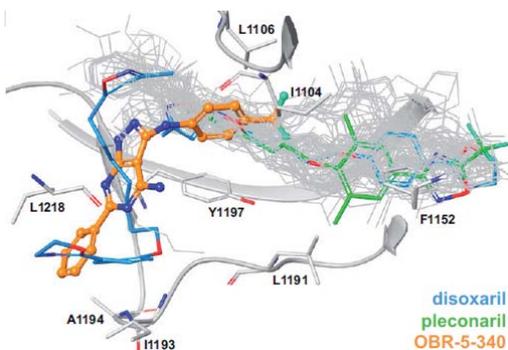
*ФИЦ Биотехнологии РАН, Институт биохимии им. А.Н. Баха*

Рино- и энтеровирусы рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae* инициируют самые различные заболевания. На сегодняшний день в мире не существует не только синтетического лекарственного препарата, способного подавлять репликацию вирусов, но и действенной вакцины. Нами синтезировано соединение OBR-5-340, эффективно ингибирующее репликацию как рино- так и энтеровирусов, при этом это соединение активно в отношении многих штаммов вирусов резистентных к другим известным ингибиторам пикорновирусов. Соединение OBR-5-340 предотвращает вирусную адсорбцию. Обнаружено, что активность OBR-5-340 *in vitro* зависело от температуры, что указывает на механизм стабилизации вирусного капсида. Так же показано, что аминокислотные замены в вирусных капсидных белках 1 и 3 (Y1201H в гидрофобном кармане и F3221L в соседнем протомере) влияли на восприимчивость вируса к OBR-5-340. Трехмерная крио-ЭМ структура 3,9 Å RV-B5, инкубированного с 1 mM OBR-5-340, показала четко определенную плотность, не учитываемую белком. Такая плотность отсутствовала в устойчивом к OBR-5-340 RV-A89, разрешенном с разрешением 3,1 Å при тех же условиях.

Анализ полученных данных выявил новый механизм молекулярного связывания. Интересно, что OBR-5-340 связывается ближе к месту ввода кармана, чем другие известные блокаторы вирусного капсида.



OBR-5-340



Строение OBR-5-340 (сверху). Расположение OBR-5-340, плеконарила и дезокса-рила в вирусном каньоне (снизу).

Авторы: Руководитель работы – д.фарм.н. Макаров В.А.; исполнители – к.х.н. О.Б.Рябова, С.Ю.Лепешкин, Н.С. Монахова, Д.Блаас (Университет Вены), М.Шмидтке (Университет Йены).

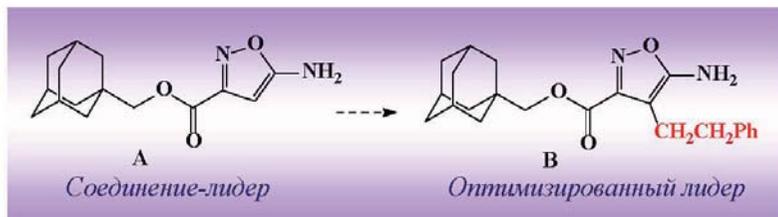
## Новый лекарственный кандидат против вируса клещевого энцефалита

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
(кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза),  
Институт физиологически активных веществ РАН,

Институт полиомиелита и вирусного энцефалита имени М.П. Чумакова РАМН.

Проведена оптимизация обнаруженного авторским коллективом соединения-лидера – 1-(5-аминоизоксазол-3-ил)-3-адамант-1-илпропан-1-она, проявившего активность против штамма вируса клещевого энцефалита в низком микромолярном интервале концентраций. Изучены вариации заместителей в адамантановой группировке и изоксазольном цикле, а также проведены вариации длины и конформационной подвижности линкерной цепи. Целевые соединения синтезированы по трехстадийной схеме, включающей в качестве ключевых стадий гетероциклизацию непредельных соединений в реакции с полинитрометанами с образованием замещенных 5-нитроизоксазолов с их последующим восстановлением до 5-аминоизоксазолов. Биотестирование полученной серии соединений показало, что многие из изученных модификаций приводят к уменьшению активности по отношению к штамму вируса клещевого энцефалита и другим флавивирусам. Однако, введение β-фенилэтильного заместителя в положение 4 изоксазольного цикла не только сохраняет заметную активность, но и значительно (в пять–шесть

раз) уменьшает токсичность по сравнению с соединением-лидером. Таким образом, терапевтический индекс модифицированного соединения оказывается наилучшим в изученной серии веществ.



Авторы: Работы проведены под руководством сотрудников Института физиологически активных веществ РАН Е.В. Авериной, В.А. Палюлина, О.Н. Зефировой и сотрудника Института полиомиелита и вирусного энцефалита имени М.П. Чумакова РАМН Д.И. Осолодкина. Основные исполнители: Д.А. Василенко, Л.И. Козловская.

Публикации: D.A. Vasilenko, E.V. Dueva, L.I. Kozlovskaya, N.A. Zefirov, Yu.K. Grishin, G.M. Butov, V.A. Palyulin, T.S. Kuznetsova, G.G. Karganova, O.N. Zefirova, D.I. Osolodkin, E.B. Averina. *Bioorganic Chemistry*, 2019, 87, 629.

### **Синтез конъюгатов пурина и его аналогов, потенциальных противовирусных и антибактериальных средств**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

Проводятся фундаментальные исследования по синтезу конъюгатов пурина и его аналогов, потенциальных противовирусных и антибактериальных средств. Синтезированы производные азотистых оснований пуринового ряда и их аналогов, имеющих в своем составе фрагменты аминокислот, коротких пептидов, азотсодержащих гетероциклов и других соединений. Изучена противотуберкулезная активность новых соединений *in vitro*, в том числе на штаммах, устойчивых к действию известных лекарственных средств. В 2020 -2021 г.г. планируется продолжение этих исследований (в том числе в рамках выполнения гранта РНФ) по поиску соединений, обладающих туберкулостатической активностью, перспективных для создания на их основе лекарственных средств нового поколения.

Авторы: доктор химических наук В.П. Краснов, доктор химических наук Г.Л. Левит.

## **Синтез эффективных и малотоксичных туберкулостатиков**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

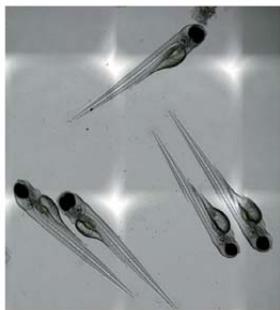
Разработаны методы направленного синтеза эффективных и малотоксичных туберкулостатиков, активных в отношении множественной лекарственной устойчивости штаммов микобактерий туберкулеза. Выявлены три соединения-лидера, которые рекомендованы для прохождения предклинических исследований. Получены фундаментальные результаты мирового уровня, созданы, с использованием реакций SNH и методологии мультикомпонентных реакций, и реализованы универсальные простые методы прямого построения связей C-C, C-N, C-O, C-P, C-S, C-Hal для успешного дизайна оригинальных туберкулостатиков.

*Авторы:* академик В.Н. Чарушин, кандидат химических наук Г.Л. Русинов, кандидат химических наук Р.И. Ишметова.

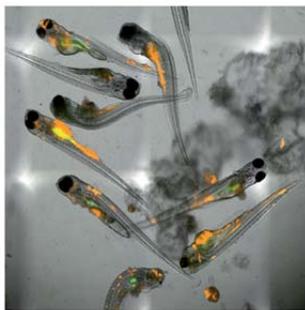
## **Разработка ингибиторов вирулентности *Mycobacterium tuberculosis* на основе производных бензотиазинов с перспективой создания противотуберкулезных препаратов с отсутствием развития резистентности**

*ФИЦ Биотехнологии РАН,  
Институт биохимии им. А.Н.Баха*

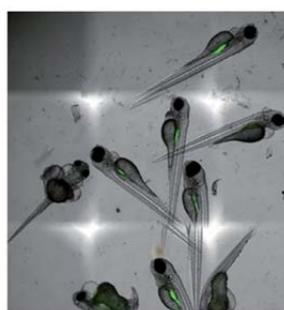
Для нормальной жизнедеятельности микобактерий туберкулеза необходимы системы секреции белков, такие как Sec, Tat и ESX, которые бактерии используют для выживания и вирулентности внутри клетки хозяина, в то время как в условиях роста *in vitro* эти факторы не являются существенными для выживания бактерий. Установлено, что белки вирулентности серии ESX схожи по строению между собой и теоретически возможно создание молекулы, ингибирующей как минимум два фактора вирулентности одновременно. На основании полученных нами ранее данных проведен дизайн и синтез новых производных в ряду бензотиазинов селективно ингибирующих белки вирулентности микобактерий туберкулеза ESX-1 и ESX-5 одновременно. Полученные соединения были последовательно изучены на способность подавлять рост микобактерий, их цитотоксичность в отношении макрофагов человека, способность защитить макрофаг от гибели под воздействием туберкулезной инфекции, токсичность в отношении рыбок Данио и эффективность соединений снижающих вирулентность бактерий в эксперименте с инфицированными рыбками Данио. Обнаружено 6 соединений, которые в наномолярных концентрациях эффективно защищают в *ex vivo* модели макрофаги от микобактериальной инфекции и защищают рыбок Данио от поражения туберкулезом. При этом активные вещества не подавляли рост микобактерий в опытах *in vitro*.



Не инфицированные



Инфицированные и  
обработанные ДМСО



Инфицированные и  
леченные соединением  
11826342

*Эффективность соединения 11826342 в отношении M. tuberculosis.*

Эффективность исследуемых соединений производных бензотиазина была изучена в эксперименте заражения рыбок Данио. Эмбрионы рыбок были заражены путем микроинъекции *M. marinum*, экспрессирующего белок mCherry. Количество флуоресцентного белка было пропорционально степени заражения. Таким образом, нами получены соединения, эффективно снижающие вирулентность микобактерий *in vivo* и защищающих рыбок Данио от туберкулеза.

*Авторы:* Руководитель работы – д.фарм.н. Макаров В.А.; исполнители – к.х.н. О.Б.Рябова, Н.А. Мастерова, А.Ю. Лепешкин, А. Спир и В. Биттер (Открытый Университет Амстердама).

### **Исследование механизма действия противотуберкулезного соединения TP053 активного в отношении как активно делящихся форм, так и в отношении персистирующих бактерий**

*ФИЦ Биотехнологии РАН,  
Институт биохимии им. А.Н.Баха*

Получено >150 оригинальных производных тиенопиримидина и проведены исследования по выявлению среди них соединений с противотуберкулезной активностью. Обнаружено, что соединения, имеющие в третьем положении нитрогруппу, обладают искомой биологической активностью. Проведены работы по исследованию взаимосвязи строения и активности в ряду тиенопиримидинов и получено соединение TP053, являющееся лидером. Данное соединение было использовано в качестве объекта для исследования механизма действия изучаемых соединений. Обнаружено, что TP053 является противотуберкулезным пролекар-

ством, активным как в отношении реплицирующихся, так и не реплицирующихся клеток *Mycobacterium tuberculosis*, что требует активации микотиолзависимой нитроредуктазы Mrx2. Исследование механизма действия TP053 показало, что Mrx2 высвобождает оксид азота из этого лекарственного средства как в ферментных анализах с очищенным Mrx2, так и в микобактериальных культурах, что может объяснить его активность в отношении нереплицирующихся бацилл, подобных препарату претоманиду. Кроме того, мы идентифицировали высокореактивный метаболит 2-(4-меркапто-6-(метиламино)-2-фенилпиримидин-5-ил)этан-1-ол, который способствует антимикобактериальному действию на реплицирующиеся клетки.

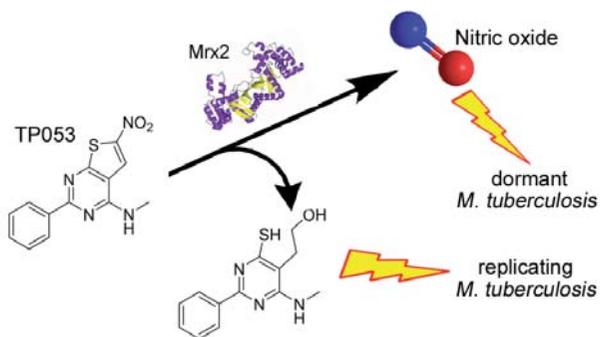


Схема механизма действия тиенопиримидина TP053.

Полученные результаты актуальны в контексте поиска препаратов, предназначенных для уничтожения нереплицирующихся *M. tuberculosis*, которые, как было нами показано, эффективно уничтожаются повышенным уровнем оксида азота. Данный подход может быть использован при разработке новых лекарственных препаратов для лечения туберкулеза.

*Авторы:* руководитель работы – д.фарм.н. Макаров В.А.; исполнители – к.б.н. Е.Г.Салина, к.х.н. О.Б.Рябова, С.Ю.Лепешкин, С.А.Савина, М.Паска (Университет Павии), К.Микусова (Комениус Университет, Братислава).

## Инновационный антибактериальный лекарственный кандидат KFU-03

*НОЦ фармацевтики Казанского федерального университета*

Успешно завершена доклиническая фаза исследований инновационного структурного аналога антибиотика фторхинолонового ряда для перорального применения. KFU-03 проявляет высокую антибактериальную активность *in vitro* в отношении

грамположительных бактерий, включая метициллин-резистентные штаммы *S. aureus*, сопоставимую с активностью ципрофлоксацина и значительно большую, чем у цефтриаксона и цефазолина. Безопасность KFU-03 по параметру как летальной дозы ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг), так и максимально переносимой дозы (МПД  $> 5000$  мг/кг), существенно превосходит все известные антибиотики. Наблюдалось отсутствие побочных эффектов в экспериментах по хронической токсичности на крысах и кроликах в течение 90 дней в дозах 400 мг/кг и 200 мг/кг, соответственно, а также отсутствие канцерогенности, мутагенности, иммунотоксичности и аллергизирующего действия. Основной механизм действия – ингибирование бактериального фермента ДНК-гиразы. Данные фармакокинетических исследований показали преимущественное распределение KFU-03 в легкие животных. Препарат имеет благоприятный профиль физических и физико-химических свойств и высокую стабильность при длительном хранении (3 года при температуре  $< 25$  °C).

Авторы: Штырлин Ю.Г., Штырлин Н.В., Иксанова А.Г., Сапожников С.В. и др.

*Публикации:* Штырлин Ю.Г. и соавт. Антибактериальные средства на основе производных ципрофлоксацина. Патент РФ 2636761, 2017, дата приоритета 13 ноября 2016. WO 2018/084747 A1; priority date 02.11.2016; PCT/RU2017/000807, application date 31.10.2017. Patents: US2019248802 (A1); CN110088090 (A); EA201900244 (A1); EP3517527 (A4); WO2018084747 (A1).

### **Трет-бутилзамещенные фенолы с антибактериальной активностью**

*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН*

Трет-бутилзамещенные фенолы, содержащие координирующий заместитель в одном из орто-положений кольца или способные генерировать такой заместитель *in situ*, обладают значительной антибактериальной активностью, связанной с блокированием металлов ферментных систем микроорганизма. Экспериментально подтверждены прогностические возможности структурных эффекторов антибактериальной активности на примере координирующих фенолов в присутствии внешних конкурентных добавок металлов, редуцирующих или полностью подавляющих проявление активности. Полученные результаты стимулировали развитие метода твердофазного орто-гидроксилирования ди-трет.бутилфенола закисью меди в условиях воздействия высокого давления в сочетании с деформацией сдвига.

*Авторы:* ИБХФ РАН; рук. работы – к.х.н. В.Б. Вольева, отв. исп. – к.х.н. Н.Л. Комиссарова, исп. - Овсянникова М.Н. Рыжакова А.В. Горбунов Д.Б., Курковская Л.Н.

## **Инновационный противогрибковый лекарственный кандидат KFU-04**

*НОЦ фармацевтики Казанского федерального университета*

KFU-04 – первый в своей структурной группе препарат для наружного применения с широким спектром противогрибковой активности в отношении наиболее распространенных и опасных грибковых и бактериальных патогенов, включая штаммы, способные к образованию биопленок и обладающие лекарственной устойчивостью. KFU-04 также подавляет способность патогенов к выработке лекарственной устойчивости. Препарат имеет высокую противогрибковую активность, превосходящую лучшие мировые аналоги, даже после длительного (8 дней) воздействия (условия, в которых вырабатывается лекарственная устойчивость). KFU-04 активен в отношении всех изученных штаммов *Candida albicans* (МИК ~6 мкг/мл), способных образовывать биопленки; по активности превосходит тербинафин и флуконазол и другие известные препараты. Наблюдалась очень высокая активность в отношении панели широко распространённых бактериальных патогенов с лекарственной устойчивостью (48 полирезистентных грамположительных и грамотрицательных клинических изолятов). Все 48 штаммов бактерий были восприимчивы к KFU-04 (МИК 0.25-64 мкг/мл). Основной механизм действия – дезорганизация цитоплазматической мембраны микроорганизмов, но наиболее вероятно, имеются внутриклеточные биомишени. Препарат отличаются низкой острой токсичностью на грызунах (перорально  $LD_{50} >2000$  мг/кг, на кожно  $LD_{50} >2000$  мг/кг), низкой подострой токсичностью, отсутствие мутагенности, высокая стабильность при длительном хранении.

*Авторы:* Штырлин Ю.Г., Штырлин Н.В., Иксанова А.Г., Сапожников С.В. и др.

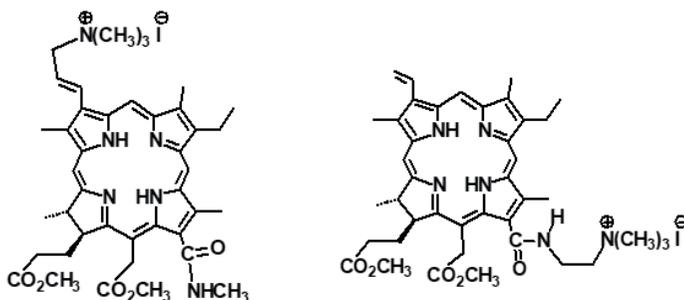
*Публикации:* Штырлин Ю.Г. и соавт. Патент РФ №266544 (Сентябрь 2018), дата приоритета 23.05.2018. International PCT application PCT/RU2019/000329, 13.05.2019.

### 1.3. Противоопухолевые лекарственные кандидаты

#### Новые монокатионные фотосенсибилизаторы для противоопухолевой фотодинамической терапии (ФДТ)

*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН*

Впервые получены, идентифицированы и изучены два новых монокатионных фотосенсибилизатора (ФС) для противоопухолевой ФДТ на основе производных хлорина  $e_6$ , содержащие фрагмент иона тетраметиламмония, который обеспечивает растворимость в биожидкостях и усиливает индукцию апоптоза в опухолевых клетках. Установлено выраженное фототоксическое действие обоих препаратов, при этом для одного соединения впервые для такого рода веществ доказана биологическая активность и селективность в отношении G-квадруплекса по сравнению с дуплексной ДНК. Молекулярные докингговые исследования показали предпочтительное связывание препарата с 3'-концом KRAS G-квадруплекса вследствие  $\pi$ - $\pi$ -стэкингговых взаимодействий, что открывает возможность использования данного соединения и как ФС и как потенциального цитостатика при лечении онкологических заболеваний.



*Авторы:* Кустов А.В., Белых Д.В., Березин Д.Б., Пылина Я.И., Concetta Giancola.

#### Оригинальный модулятор процесса сборки-разборки микротрубочек

*Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка.*

Важные результаты получены при исследовании влияния на сборку микротрубочек сложного эфира лиганда тубулина: 2-метоксистероида с двумя молекулами ДНК-алкилирующего агента хлорамбуцила – препарат МЕХ4, который создавался в качестве «тройного» совместного пролекарства для блокировки быстрого метаболизма исходного стероида. В отличие от ингибирующего эффекта препарата-прототипа хлорамбуцила, МЕХ4 концентрационно зависимо потенцирует ГТФ-

зависимую сборку микротрубочек нормальной структуры и практически не оказывает цитотоксического действия на опухолевые и условно нормальные клетки, не подвержено гидролизу и, таким образом, представляется перспективным для последующего исследования метаболической стабильности и токсикологического профиля в экспериментах *in vivo*.

*Авторы:* к.б.н. Шевцова Е.Ф., к.м.н. Шевцов П.Н.

**Липидные пролекарства на основе колхициноидов,  
включенные в наноразмерные липосомальные системы доставки**

*Национальный исследовательский Нижегородский государственный  
университет им. Н.И. Лобачевского,*

*Институт биоорганической химии*

*им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН.*

На основе аллоколхифолина и функционализированного дигидрофураноаллоколхициноида были разработаны и синтезированы фосфолипидные пролекарственные формы, содержащие остаток фосфатидилхолина. Полученные фосфолипидные конъюгаты были включены в состав терапевтических липосом в количестве 5% мольн. Полученные липосомы демонстрируют устойчивость в плазме крови, способны к энзиматическому расщеплению фосфолипазой A2, гиперэкспрессированной в очагах метастазирования и роста опухолей, и проявляют цитотоксическую активность в диапазоне  $IC_{50} = 80 - 200$  нМ по отношению к нескольким клеточным линиям рака поджелудочной железы.

*Авторы:* Федоров А.Ю., Щегравина Е.С., Болдырев И.А., Свирцевская Е.В.

*Публикации:* *Bioconjugate Chem.* **2019**, 30, 4, 1098-1113. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.9b00051.

**Новое противоопухолевое средство аурумакрил**

*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН*

В предыдущие годы в экспериментах *in vitro* и *in vivo* была впервые установлена высокая противоопухолевая активность нового для противоопухолевой химиотерапии агента – полиакрилат золота (аурумакрил), синтезированного в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. В отчетном году продолжено доклиническое изучение аурумакрила. В опытах на перевиваемых опухолях мышей при сравнительном изучении аурумакрила и стандартных цитостатиков различного механизма действия (алкилирующие агенты, антимаетаболиты, противоопухолевые антибиотики) установлено, что по противоопухолевой активности аурума-

крил не уступает этим препаратам. Обнаружено значимое усиление противоопухолевой активности при сочетании аурумакрила с доксорубицином.

*Авторы:* ИБХФ РАН; рук. работы – д.м.н., проф. Д.Б. Корман, отв. исп. – д.б.н. Л.А. Островская, д.х.н. В.А. Кузьмин).

### **Новый класс фотосенсибилизаторов, потенциально пригодный для применения в фотодинамической терапии**

*Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН*

Показано, что медные комплексы производных хлорофилла *a* способны к генерации синглетного кислорода при фотовозбуждении и обладают выраженной фототоксичностью, которая достаточна для фотодинамического уничтожения клеток HeLa. Эти свойства медных комплексов производных хлорофилла *a* позволяют рассматривать их как новый класс фотосенсибилизаторов, потенциально пригодный для применения в фотодинамической терапии.

*Авторы:* Руководители работы – д.х.н. Белых Д.В. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), д.х.н. А.А. Красновский (ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН); исполнители – к.х.н. И.С. Худяева (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), Я.И. Пылина (Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН); А.С. Козлов, А.С. Бендикис (ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН).

*Публикации:* D.V. Belykh, A.S. Kozlov, Y.I. Pylina, I.S. Khudyaeva, A.S. Bendikis, A.A. Krasnovsky. Макрогетероциклы / Macroheterocycles. 2019. 12(1). P. 68–74. DOI: 10.6060/mhc190128b.

### **Противоопухолевая активность доноров оксида азота, би- и моноядерной форм динитрозильных комплексов железа с различными тиол-содержащими лигандами**

*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН*

В развитие нового направления экспериментальных химиотерапевтических исследований, связанных с изучением противоопухолевой активности доноров оксида азота, проведена сравнительная оценка эффектов би- и моно-ядерной форм динитрозильных комплексов железа с различными тиол-содержащими лигандами. Впервые *in vivo* на моделях солидных опухолей мышей показана зависимость эффекта этих соединений от дозы, режима и пути введения. Достижимый максимальный эффект по торможению роста опухолей составлял 90%.

*Авторы:* ИБХФ РАН; рук. работы – д.м.н., проф. Д.Б. Корман, отв. исп. – д.б.н. Л.А. Островская, исп. - М.М. Фомина, Н.В. Блюхтерова, В.А. Рыкова.

## 1.4. Антидиабетические лекарственные кандидаты

### Ингибиторы неферментативного гликирования белков для профилактики и лечения осложнений сахарного диабета

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

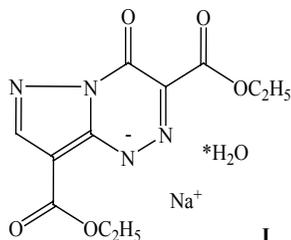
Совместно с Уральским федеральным университетом и Волгоградским государственным медицинским университетом в течение последних лет проводится работа по поиску ингибиторов неферментативного гликирования белков - важнейшего этиопатогенетического фактора развития поздних осложнений сахарного диабета. В результате установлено эффективное соединение АВ-19 (натриевая соль диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-3,8-дикарбоновой кислоты) В настоящее время заканчиваются доклинические исследования АВ-19 как лекарственного средства, действующего на конечные продукты гликирования коллагена (AGE) и рецепторы к ним (RAGE), для профилактики и лечения осложнений сахарного диабета.

*Авторы:* академик О.Н. Чупахин, академик В.Н. Чарушин, член-корреспондент РАН В.Л. Русинов.

### Лекарственное средство, действующее на конечные продукты гликирования коллагена (AGE) и рецепторы к ним (RAGE), для профилактики и лечения осложнений сахарного диабета

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

В рамках Государственного контракта № 14.N08.11.0204 ФЦП «Развитие медицинской и фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» завершен полный цикл доклинических исследований оригинального средства для профилактики и лечения отдаленных последствий сахарного диабета (нефропатии, ангиопатии, нейропатии), действующего на конечные продукты гликирования коллагена (КПГ) на основе соедине-



*натриевая соль диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1с]-1,2,4-триазин-3,8-дикарбоновой кислоты, моногидрата*

ния **I** натриевой соли диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидропиразоло[5,1с]-1,2,4-триазин-3,8-дикарбоновой кислоты, моногидрата, синтезированной в Уральском федеральном университете.

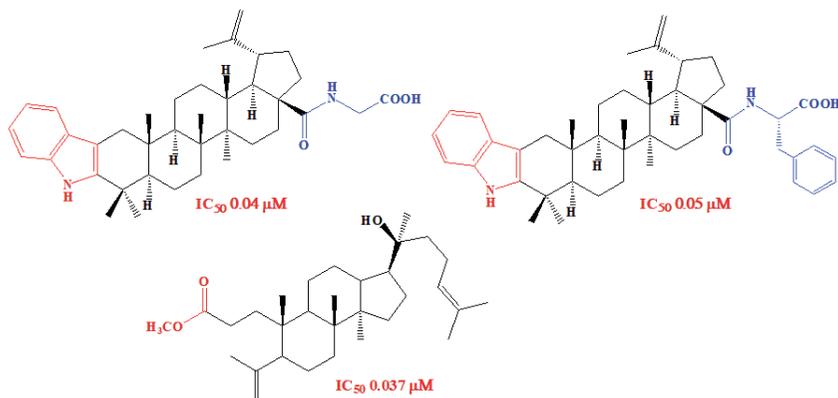
Соединение **I** снижает образование конечных продуктов гликирования коллагена в крови и почках, повышает растворимость долгоживущих белков коллагенового матрикса, оказывая нефропротективное, кардиопротективное и нейропротективное действие у животных с осложнениями сахарного диабета, превосходя по активности препарат сравнения амингуанидин. Исследована фармакокинетика и безопасность, разработана капсулированная лекарственная форма, оценена ее эффективность и безопасность. Подготовлен проект документов на регистрацию и прохождение 1 фазы клинических исследований лекарственного кандидата **I**.

*Авторы:* Руководители работ по фармакологии – академик РАН А.А.Спасов, профессор В.А.Косолапов. Руководитель работ по химии – профессор В.Л.Русинов, с.н.с. С.К.Котовская.

## Тритерпеноиды, ингибирующие альфа-глюкозидазу

*Уфимский институт химии УФИЦ РАН.*

Исследование антидиабетической активности тритерпеноидов ряда лупана и даммарана выявило три соединения-лидера: 28-*L*-фенилаланин и глицин амиды 2,3-индолобетулоновой кислоты и метил даммаренолоат, которые ингибируют фермент  $\alpha$ -глюкозидазу со значениями  $IC_{50}$  0.05  $\mu$ M, 0.04 и 0.037  $\mu$ M, что в 3700–5100 раз превышает активность известного ингибитора  $\alpha$ -глюкозидазы аркарбозы.



*Авторы:* Исполнители: д.х.н., в.н.с. Казакова О.Б., к.х.н., н.с. Хуснутдинова Э.Ф., к.х.н., н.с. Смирнова И.Е., м.н.с. Петрова А.В.

## **I.5. Лекарственные кандидаты для терапии сердечно-сосудистых заболеваний**

### **Антиагрегационные средства класса 5-замещенных 3-пиридилзоксазолов**

*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН*

В рамках темы «Регуляция ферментативных систем тромбоцитов. Исследование процессов агрегации тромбоцитов человека» проводится разработка новых антиагрегационных средств класса 5-замещенных 3-пиридилзоксазолов: синтезированы 4 новых соединения - 2 изоксазола и два 4,5-дигидропроизводных для изучения влияния объемных заместителей на антиагрегационную активность. Показано наличие антиагрегационной активности у 4 соединений под действием арахидоновой кислоты и у 2-х соединений – под действием U46619, миметика тромбксана А<sub>2</sub>. Влияние объемных заместителей в положении 5 изоксазольного кольца на антиагрегационную активность достаточно сильно и непредсказуемо. Проведена оптимизация выделения 3-(3-пиридил)изоксазолов со спиропирановым или антрильным фрагментом из реакционной смеси; синтезированы два соединения с кумариновым фрагментом. Изучены антиагрегационная активность в суспензиях отмытых тромбоцитов под действием арахидоновой кислоты и связывание с тромбоцитами 5 веществ с метками. Показано, что 5 веществ влияют на плазменное звено гемостаза, частично подавляя активацию тромбоцитов человека, вызванную тромбином или коллагеноподобным пептидом.

*Авторы:* ИБХФ РАН; рук. работы – чл.-корр. РАН С.Д. Варфоломеев, отв. исполнитель – д.х.н., О.В. Демина, исполнители: к.х.н. Н.Е. Беликов, д.х.н. А.А. Ходонов.

### **Ингибиторы индуцибельной изоформы синтазы оксида азота, обладающие продолжительным антигипотензивным и радиопротекторным действием**

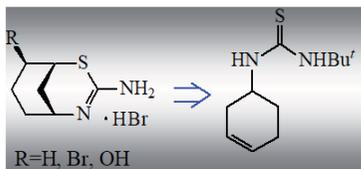
*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
(кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза),*

*Институт физиологически активных веществ РАН,*

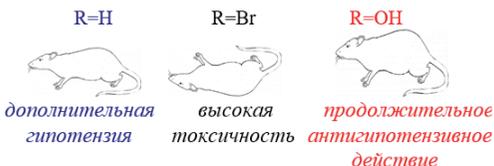
*Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба РАМН.*

Проведено исследование, направленное на создание ингибиторов индуцибельной изоформы синтазы оксида азота, обладающих продолжительным антигипотензивным и радиопротекторным действием. Для пролонгации действия увеличивали липофильность соединений-лидеров – моноциклических изотиомочевин – путем получения их мостиковых и каркасных аналогов. Реализован удобный в препаративном плане подход к получению мостиковых изотиомочевин путем

циклизации трет-бутилзамещенной циклогекс-3-ен-1-илтиомочевины, и получен 2-тиа-4-азабцикло[3.3.1]нон-3-ен-3-амин и его производные. Для одного соединения полученной серии доказана способность вызывать значительное и продолжительное антигипотензивное действие в экспериментах *in vivo*. Трициклические производные изотиомочевин с помощью такой синтетической стратегии получить не удалось. Однако, в ходе этих исследований было обнаружено интересное протекание реакции внутримолекулярной циклизации по атому азота с одновременным окислением серы и образованием каркасных производных мочевин, строение которых доказано методом рентгеноструктурного анализа.



Действие на крыс *Wistar* с ЛПС-индуцированным септическим шоком



*Авторы:* Руководитель работ: в.н.с., д.х.н. О.Н. Зефирова, Институт физиологически активных веществ РАН. Основные исполнители: к.х.н. Е.В. Нуриева (МГУ имени М.В. Ломоносова), д.б.н. М.В. Филимонова (Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба РАМН).

*Публикации:* А.А. Alexeev, E.V. Nurieva, K.A. Lyssenko, Yu.K. Grishin, O.N. Zefirova. *Structural Chem.* 2019, 30, 473. А.А. Alexeev, E.V. Nurieva, T.P. Trofimova, E.A. Chesnakova, Yu.K. Grishin, K.A. Lyssenko, M.V. Filimonova, O.N. Zefirova. *Mendeleev Commun.*, 2019, 29, 14.

## Антиаритмики на основе дитерпенового алкалоида лаппаконитина

*Уфимский институт химии УФИЦ РАН.*

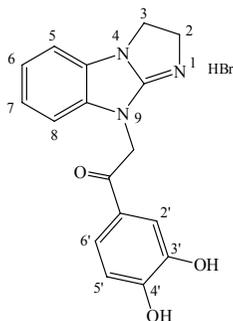
Дезацетиллаппаконитин (ДАЛ) – основной метаболит препарата аллапинин на большинстве моделей аритмий, по активности не уступает аллапинину, но менее токсичен, обладает большей терапевтической широтой, превосходит аллапинин по скорости развития антиаритмического эффекта. В рамках гранта РФФ (№ 19-13-00096) выполняется исследование по разработке технологичного метода получения ДАЛ из доступного лаппаконитина путем избирательного гидролиза последнего в кислой среде, изучена основность двух атомов азота в ДАЛ, разработаны методы получения монохлоргидратов и бромгидратов ДАЛ, наработано необходимое количество ДАЛ для проведения доклинических испытаний в ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова.

*Авторы:* Руководитель работ: академик Юнусов М.С. (УФИХ УФИЦ РАН), проведение доклинических испытаний: Крыжановский С.А. (ФГБНУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова).

**Антитромботическое лекарственное средство с комбинированным механизмом действия – блокатора  $P_2Y_{12}$  рецептора и ингибитора синтеза тромбоксана  $A_2$ , для профилактики тромбообразования**

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
НИИ Физической и органической химии Южного Федерального университета*

В Волгоградском государственном медицинском университете в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» по Государственному контракту № 14.N08.11.0160 от «02» июня 2017 г. на выполнение прикладных научных исследований и экспериментальных разработок для государственных нужд завершен полный цикл доклинических исследований оригинального средства для профилактики тромбообразования с двойным механизмом антиагрегантного действия - блокатора  $P_2Y_{12}$  рецептора и ингибитора синтеза тромбоксана  $A_2$ , на основе производного 9-дигидрофенацил-дигидроимидазобензимидазола, синтезированного в НИИ Физической и органической химии Южного Федерального университета.



*Гидробромид 9-(3,4-дигидроксифенацил)-  
2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола*

Проведен комплекс исследований специфической фармакологической активности соединения гидробромид 9-(3,4-дигидроксифенацил)-2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазола, демонстрирующий высокую антитромботическую активность на различных моделях артериальных и венозных тромбозов при пероральном введении, превосходящую препараты сравнения ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, подтвержден комбинированный механизм антиагрегантного действия, заключающийся в ингибировании синтеза тромбоксана  $A_2$  и блокаде  $P2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов, исследована фармакокинетика

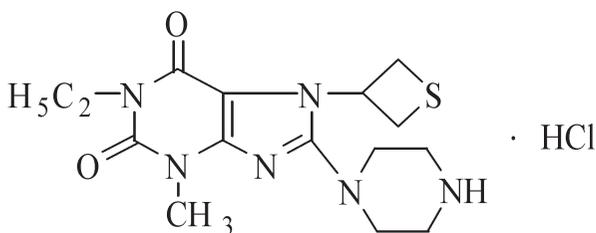
и безопасность, разработана таблетированная лекарственная форма, оценена ее эффективность и безопасность. Подготовлен проект документов на регистрацию и получение разрешения на прохождение 1 фазы клинических испытаний.

*Авторы:* Руководители работ от ВолгГМУ – академик РАН А.А. Спасов, профессор, д.м.н. А.Ф. Кучерявенко. Руководитель работ от НИИ ФОХ ЮФУ – главный научный сотрудник д.х.н. А.С. Морковник.

### **Ангипур – ингибитор гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов тромбоцитов**

*Волгоградский государственный медицинский университет,  
Башкирский государственный медицинский университет*

В Волгоградском государственном медицинском университете по заказу ООО «Компания ЭЛТА» завершен полный цикл доклинических исследований фармакологических и токсикологических свойств субстанции и лекарственной формы оригинального синтетического отечественного ингибитора гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов тромбоцитов препарата «Ангипур» для инфузионного введения на основе производного ксантина для лечения острого коронарного синдрома (в т.ч. нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда. Синтез активной фармацевтической субстанции 3-метил-8-(пиперазин-1-ил)-7-(тиетан-3-ил)-1-этил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-диона гидрохлорида и разработка на ее основе лекарственного препарата «Ангипур» в виде 0,02% концентрата для приготовления раствора для инфузий во флаконах по 50 мл осуществлены на кафедре фармацевтической химии Башкирского государственного медицинского университета (г. Уфа, Россия).



Проведен комплекс исследований специфической фармакологической активности нового синтетического антиагрегантного средства, демонстрирующий преимущество антитромботической активности при внутривенном введении перед зарубежными аналогами, так как на отечественном рынке отсутствуют синтетические ингибиторы данного подтипа рецепторов. Изучен механизм антиагрегантного действия, фармакокинетика и безопасность фармацевтической субстанции.

Проведена оценка эффективности и безопасности инфузионной лекарственной формы препарата «Ангипур». В настоящее время завершена I фаза клинических испытаний и подана заявка на проведение II фазы клинических испытаний.

Руководители работ по ВолгГМУ – академик РАН А.А. Спасов, профессор, д.м.н. А.Ф. Кучерявенко. Руководитель работ от БГМУ – профессор, д.х.н. Ф.А. Халиуллин.

## **1.6. Другие виды активности**

### **Стимуляторы посттравматической регенерации тканей на основе производных пиримидин-4-она для разработки отечественного инновационного лекарственного препарата**

*Уфимский институт химии УФИЦ РАН.*

Предложена фармацевтическая композиция на основе 1,3-диметил-5-карбоксиурацила и глицирризиновой кислоты с выраженным стимулирующим действием на репаративную регенерацию эпителиальной, нервной и костной тканей. Установлено, что стимулирующий эффект на посттравматическую регенерацию периферического нерва опосредован стимуляцией в чувствительных нейронах экспрессии P2Y<sub>6</sub> рецепторов, а на посттравматическую регенерацию костной ткани – усилением пролиферации и дифференцировки остеогенных клеток. На основании полученных результатов предположено, что композиция стимулирует репаративную регенерацию, ускоряет синтез нуклеиновых кислот и белков, способствует делению клеток, повышает активность нейтрофилов и макрофагов, стимулирует антителообразование и лейкопоэз.

*Авторы:* Исполнители: д.х.н. Ю.И. Муринов, д.х.н. Н.Н. Кабальнова, к.х.н. С.А. Грабовский (УФИХ УФИЦ РАН), И.С. Рагинов, Л.Р. Валиуллин, В.И. Егоров (ФГБНУ ФЦТРБЖ, г. Казань).

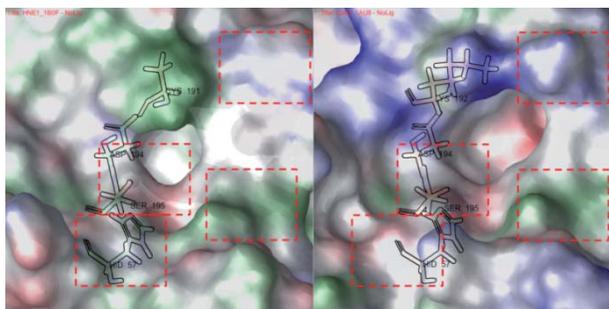
*Публикация:* патент РФ №2677327 от 16 января 2019 г.

### **Поиск и исследование новых низкомолекулярных агентов для таргетной терапии псориаза**

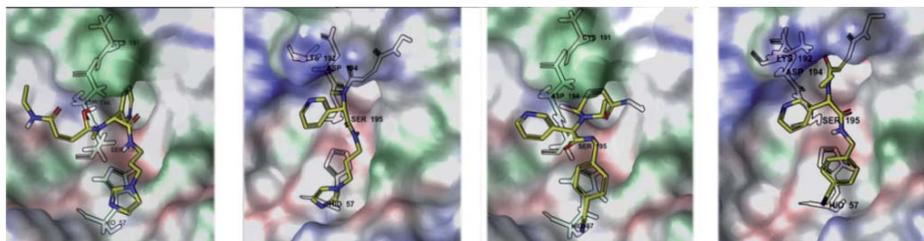
*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)*

Катепсин G и нейтрофильная эластаза 1, в норме, отвечают за процессинг интерлейкина-36, развитие каскада провоспалительных процессов, с последующей дегрануляцией нейтрофилов и выделением ряда цитокинов, формирующих «нейтрофильные ловушки», направленные на устранение активности патогенных микроорганизмов. При псориазе отсутствует третья стадия – воздействие на инородный биологический объект. При этом по-прежнему развивается интерлейкин-36-опосредованный каскад воспалительных реакций. Следовательно, в качестве мишени рассмотрена стадия активации интерлейкина-36 сериновыми протеазами, а именно – катепсином G (CatG) и нейтрофильной эластазой 1 (HNE1). Для эффективного подбора потенциально активных структур был проведён анализ характеристик поверхности белковых структур с расчётом локализации зарядов

и картированием характеристик. Таким образом, установлены несколько схожих по свойствам зон, идентичных для обоих белков. Проведённые расчёты и биологические испытания позволили выявить группу малых молекул, аффинных к рассматриваемым мишеням. Однако рассматриваемые структуры обладают ограниченным свойством мультитаргетности, что требует дополнительной оптимизации идентифицированных хитов.



*Поверхность активной полости со схожими характеристиками гидрофобности (зелёный), локализации положительных (синий) и отрицательных (красный) зарядов.*



A536945@HNE1  
Score = -7.316

A536945@CatG  
Score = -6.348

A544591@HNE1  
Score = -6.912

A544591@CatG  
Score = -6.163

*Укладка приоритетных структур в активной полости рассматриваемых мишеней, аффилированных с провоспалительными процессами при псориазе.*

*Авторы:* Руководитель от СПбГТИ(ТУ) – проф. Гарабаджиу А.В. Исполнители: Гуреев М.А., А.Ю. Пашкин, А.С. Жуков, В.Р. Хайрутдинов, А.В. Самцов.

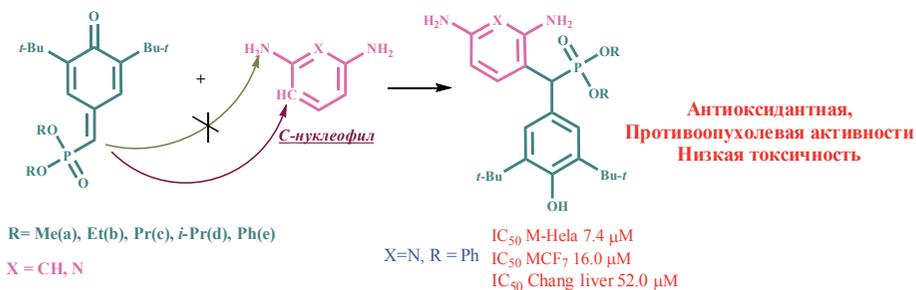
*Публикации:* Inhibition of Neutrophil Elastase and Cathepsin G As a New Approach to the Treatment of Psoriasis: From Fundamental Biology to Development of New Target-Specific Drugs / M. Y. Krasavin, M. A. Gureev, A. V. Garabadzhiu, et al. // Doklady. Biochemistry and biophysics. – 2019. – Vol. 487, № 1. – P. 272-276.

## 2. Новые подходы к синтезу физиологически активных соединений

### С-бензилфосфорилированные производные 2,6-диаминопиридинов и 1,3-диаминобензолов - новый класс перспективных противоопухолевых лекарственных средств

ИОФХ им. А.Е. Арбузова -  
обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

Получены представители нового класса соединений - С-бензилфосфорилированные производные 2,6-диаминопиридинов и 1,3-диаминобензолов. Среди них выявлены соединения, проявляющие противоопухолевую активность, сравнимую с коммерческим препаратом доксорубицин, при значительно меньшей цитотоксичности в отношении нормальной клеточной линии человека Chang liver. Синтез этих соединений базируется на неизвестной ранее реакции 2,6-диаминопиридинов и 1,3-диаминобензолов с диалкил/дифенил(3,5-ди-трет-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-диенилиден)-метилфосфонатами, позволяющей получать целевые продукты с выходами, близкими к количественному. Присутствие в синтезированных соединениях двух первичных аминогрупп открывает широкие перспективы их целенаправленной модификации.



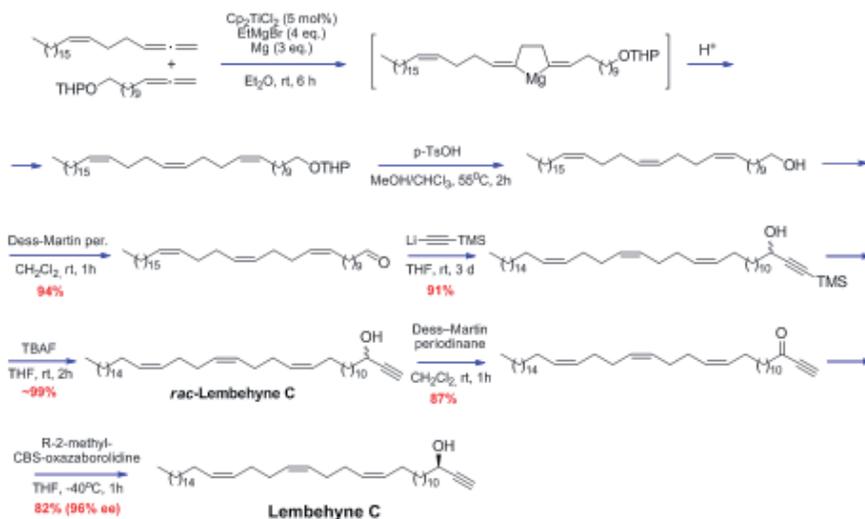
Авторы: Руководитель работы – д.х.н., проф. А.Р. Бурилов А.Р., отв. исп. – к.х.н. Э.М. Гибадуллина.

Публикации: *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, 184, No. 1117352; *Rus. J. Org. Chem.*, 2018, 54, 530–536. 036; *Med. Chem. Commun.*, 2018, 9, 2106–2120; *Russ. Chem. Bull.*, 2014, 63, 1455–1456.

**Первый пример полного синтеза природного лембехина С -  
эффективного индуктора апоптоза,  
инициируемого по митохондриальному пути**

*Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)*

Разработан оригинальный Z-стереоселективный полный синтез природного алкинола - лембехина С, с применением на ключевой стадии синтеза новой реакции Ti-катализируемого кросс-цикломагнирования O-содержащих и алифатических 1,2-диенов с помощью доступных реактивов Гриньяра. Исследования противоопухолевых свойств лембехина С показали, что это соединение проявляет умеренную цитотоксическую активность в отношении опухолевых линий Jurkat, K562, U937, HL60, которая обусловлена иницированием митохондриального пути апоптоза и ингибированием ряда важных сигнальных путей роста и пролиферации клеток, даже в случае p-53 дефицитной опухолевой линии. Таким образом, лембехин С представляет собой кандидат в лекарственный препарат с высоким противоопухолевым потенциалом.

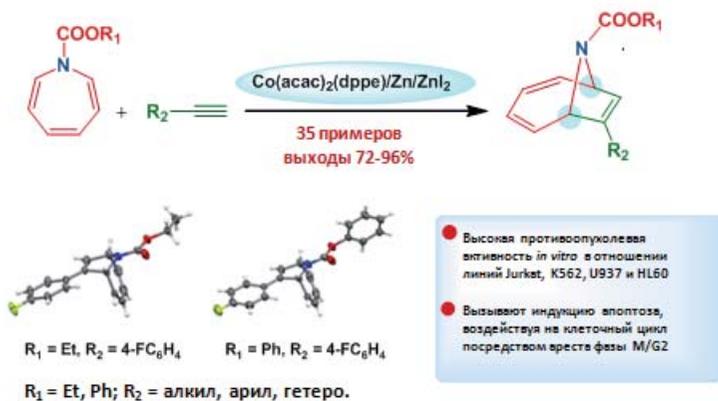


*Авторы:* Руководители работы – чл.-корр. РАН, д.х.н. Джемилев У.М., проф. РАН, д.х.н. Дьяконов В.А., д.м.н. Джемилева Л.У.; исполнители – к.х.н. А.А. Макаров, к.х.н. Макарова Э.Х.

**Co(I)-катализируемое [6π+2π]-циклоприсоединение алкинов к N-замещенным азепинам в направленном синтезе нового класса азотгетероциклов - 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов – высокоэффективные противоопухолевые препараты**

*Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)*

Впервые разработан эффективный одnoreакторный метод синтеза широкого спектра замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов на основе каталитического циклоприсоединения алкинов к N-карбоэтоксиязепину и N-карбофеноксиязепину. Обнаружено, что [6π+2π]-циклоприсоединение O-, N-, Hal-, S-содержащих терминальных алкинов к N-карбоэтоксиязепину и N-карбофеноксиязепину под действием трехкомпонентной каталитической системы – Co(acac)<sub>2</sub>(dppe)/Zn/ZnI<sub>2</sub> проходит с образованием замещенных 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов с выходами 75-96% в виде двух N-(CO)OR ротамеров, возникающих в результате ограниченного вращения заместителя вокруг C-N связи. Для ряда 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триенов обнаружена высокая противоопухолевая активность *in vitro* в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat, K562, U937 и HL60. Синтезированные 9-азабицикло[4.2.1]нона-2,4,7-триены вызывают гибель опухолевых клеток через дозозависимую индукцию апоптоза, воздействуя на клеточный цикл посредством ареста фазы M/G2, что открывает перспективы для создания на их основе нового поколения противоопухолевых препаратов.

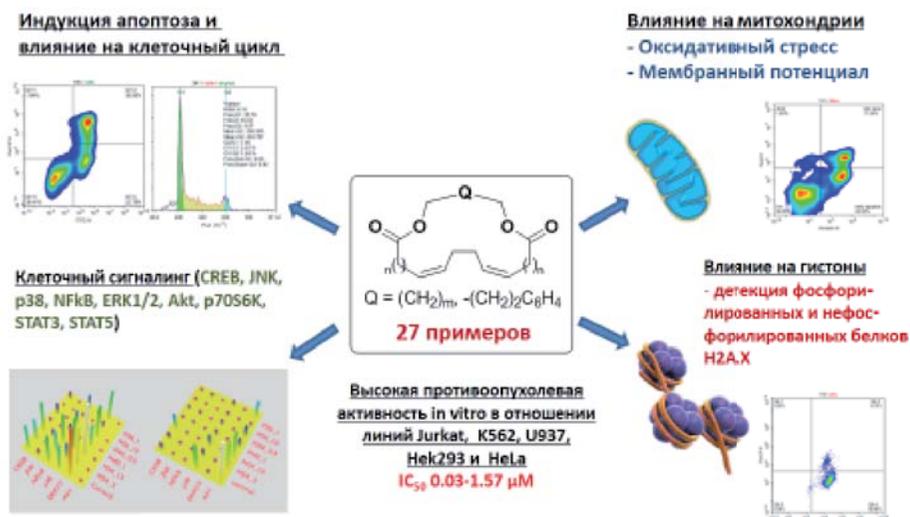


*Авторы:* Руководители работы – проф. РАН, д.х.н. Дьяконов В.А., чл.-корр. РАН, д.х.н. Джемилев У.М., д.м.н. Джемилева Л.У.; исполнители – к.х.н. Кадикова Г.Н., асп. Насретдинов Р.Н.

## Каталитический синтез и изучение противоопухолевой активности новых 1Z,5Z-диеновых макродиолидов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

Разработана оригинальная стратегия синтеза новых непредельных макродиолидов, содержащих 1Z,5Z-диеновый фрагмент, межмолекулярной этерификацией  $\alpha,\omega$ -диолов с  $\alpha,\omega$ -алка-nZ,(n+4)Z-диендикарбоновыми кислотами, под действием трифлата гафния  $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ . Синтезированные макродиолиды проявили высокую цитотоксическую активность *in vitro* в отношении опухолевых клеточных линий Jurkat, K562, U937, Hek293 и HeLa. На клетках линии Jurkat показано, что эти соединения инициируют апоптоз по митохондриальному пути и эффективно подавляют процессы фосфорилирования Akt, p38 киназ и транскрипционного фактора CREB.



Авторы: Руководители работы – д.м.н. Джемилева Л.У., чл.-корр. РАН, д.х.н. Джемилев У.М., д.х.н., проф. РАН Дьяконов В.А.; исполнитель – к.х.н. Исламов И.И.

## Стереоселективный синтез новых синтетических производных природных 5Z,9Z-диеновых кислот - высокоэффективные ингибиторы человеческой топоизомеразы I

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

Разработан стереоселективный метод получения синтетических аналогов природных 5Z,9Z-диеновых кислот реакциями этерификации алифатических и аромати-

ческих спиртов и карбоновых кислот с (5Z,9Z)-1,14-ундека-5,9-диендикарбоной кислотой и (5Z,9Z)-1,14-ундека-5,9-диендиолом. Установлено, что синтезированные кислоты проявляют высокий цитотоксический эффект в отношении ряда опухолевых и нормальных клеточных линий (Jurkat, HL-60, K562, U937, Fibroblasts), приводя к гибели клеток через апоптоз, вызывая арест клеточного цикла в фазе G1/S. Синтезированные кислоты оказывают ингибирующее действие на топоизомеразу I. Кроме того, с применением многопараметрического анализа MAGPIX в результате попарного сравнения фосфорилированной и нефосфорилированной фракции киназ опухолевых клеток Jurkat, обработанных кислотами, установлено, что основные изменения соотношения этих двух фракций выражены для сигнальных путей Akt, p70S6K, ERK1/2, NfκB и CREB.

*Авторы:* Руководители работы – д.м.н. Джемилева Л.У., чл.-корр. РАН, д.х.н. Джемилев У.М., д.х.н., проф. РАН Дьяконов В.А., исполнители – к.х.н. Макаров А.А., асп. Салимова А.Р.

### Синтез amino- и гуанидиний-функционализированных производных природных тритерпеновых кислот с высокой бактериостатической и противогрибковой активностью

*Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)*

Синтезирована серия из 34 новых amino- и гуанидиниевых производных бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот в качестве антибактериальных и противогрибковых агентов. При первичном антимикробном скрининге в отношении четырех бактериальных штаммов (*Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* (MRSA)) и двух грибковых штаммов (*Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*), все новые производные тритерпеновых кислот показали высокую бактериостатическую активность про-



тив устойчивого к метициллину штамма *S. aureus* (MRSA). Наиболее активные соединения (MICs  $\leq 0.25 \mu\text{g/ml}$  или  $0.4\text{-}0.5 \mu\text{M}$ ) превзошли по своему антибактериальному действию клинически используемый антибиотик ванкомицин (MIC,  $1 \mu\text{g/ml}$  или  $0.7 \mu\text{M}$ ). Наряду с антибактериальной активностью амино- и гуанидиневые производные тритерпеновых кислот проявили высокую противогрибковую активность в отношении *Cryptococcus neoformans* с величинами MICs ниже  $0.25 \mu\text{g/ml}$  ( $0.4 \mu\text{M}$ ) и были в 65 раз активнее известного противогрибкового препарата флуконазола. Наиболее перспективные соединения-лидеры, наряду с высоким бактериостатическим эффектом, показали низкую цитотоксичность в отношении здоровых клеток млекопитающих HEK293 и высокую гемолитическую селективность.

*Авторы:* Руководитель работы – к.х.н. Спивак А.Ю.; исполнители – к.х.н., Халитова Р.Р., к.х.н. Недопёкина Д.А.

### **Новые бис-азоловые скаффолды с акилсульфанильными линкерами – перспективные ингибиторы альфа-амилазы**

*Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)*

На основе мультикомпонентной реакции ацетилацетона с формальдегидом,  $\alpha,\omega$ -дитиолами HS-X-SH ( $X = \text{C}_2\text{H}_4$ ;  $\text{C}_3\text{H}_6$ ;  $\text{C}_4\text{H}_8$ ;  $\text{C}_5\text{H}_{10}$ ;  $\text{C}_6\text{H}_{12}$ ;  $\text{C}_4\text{H}_8\text{S}$ ;  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$ ) и моно замещенными гидразинами ( $R = \text{H}$ ; Me; *t*-Bu; Ph; Bn; 4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4$ ; 4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4$ ) синтезировано 12 новых N-замещенных бис-(1,2-пиразол-4-ил)метилсульфанилов, связанных алкильными, диэтиленсульфидным и триэтилендиоксидным спейсерами. Впервые синтезированные серосодержащие пиразолы являются перспективными ингибиторами альфа-амилазы. Исследования *in-vitro* полученных соединений на ингибирование фермента  $\alpha$ -амилазы показали, что бис-пиразолил метилсульфанилэтан и его водорастворимый аддукт с HCl ингибируют фермент по конкурентному типу, тогда как для бис-изооксазолилметилсульфанилэтана и его гидрохлорида ингибирование альфа-амилазы проходит по неконкурентному типу. Молекулярным докинггом лигандов определена высокая комплементарность исследуемых молекул к ферменту. Бис-пиразолил метилсульфанилэтан и его гидрохлорид при позиционировании в активном центре  $\alpha$ -амилазы образуют два близко расположенных кластера, что и объясняет эффект ингибирования фермента.

*Авторы:* Руководитель работы – д.х.н. Ахметова В.Р.; исполнитель – к.х.н. Ахмадиев Н.С.

## Образование новой гетероциклической системы на основе природного алантолактона

*Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка.*

При проведении реакции эпоксиалантолактона – вторичного метаболита растений семейства *Inula* с первичными аминами – фрагментами лекарственных препаратов впервые зафиксировано образование новой гетероциклической системы – гидрированных бензо[*g*]фуоро[4,3,2-*cd*]индолонов. Проведенное исследование их антипролиферативной активности на ряде опухолевых клеточных линий выявило наличие веществ с высокой цитотоксичностью (на уровне  $10^{-8}$  -  $10^{-9}$  М), для которых методами проточной цитометрии была показана активация каспазного пути апоптоза. Эти соединения также останавливают клеточный цикл в G2/M фазе и влияют на формирование актинового цитоскелета клеток. К настоящему времени соединений, обладающих таким спектром активностей, в мировой литературе не представлено. Наиболее активные соединения этого ряда могут быть предложены для проведения доклинических испытаний и создания на их основе инновационных мультитаргетных противоопухолевых препаратов.

*Авторы:* Руководитель работ: Клочкин С.Г., ответственные исполнители: С. Афанасьева, М. Неганова, С.Пушков.

*Публикации:* Front. Chem. (Q1), 2019, DOI: 10.3389/fchem.2019.00655.

## Синтез новых координационных соединений триэтанолamina с биоактивными солями меди (II), кобальта (II) и цинка (II) – потенциальных соединений противомикробного действия

*Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН.*

Разработаны методы синтеза и синтезированы новые координационные соединения триэтанолamina с биоактивными солями меди (II), кобальта (II) и цинка (II) – потенциальные соединения противомикробного действия, изучена их кристаллическая структура, термическая устойчивость и противомикробная активность. Взаимодействие триэтанолamina с циннатом и салицилатом меди (II) привело к образованию биядерных смешанно-лигандных комплексов –  $[\text{Cu}_2(\text{TEA})_2(\text{C}_6\text{H}_4(\text{OH})\text{CO}_2)_2](\text{H}_2\text{O})$  и  $[\text{Cu}_2(\text{TEA})_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{CO}_2)_2)](\text{H}_2\text{O})$ , а взаимодействие с сукцинатом меди (II) – к образованию катионного моноядерного комплекса –  $[\text{Cu}(\text{TEA})_2](\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4)$ . Синтезированные соединения триэтанолamina проявили высокую и селективную активность к бактерии *Staphylococcus aureus*.

*Авторы:* Кочина Т.А., Кондратенко Ю.А. (ФГБУН Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН).

*Публикации:* Y. Kondratenko, A. A. Zolotarev, I. Ignatyev, V. Ugolkov, T. Kochina. Synthesis, crystal structure and properties of copper(II) complexes with triethanolamine and carboxylic acids (succinic, salicylic, cinnamic) // Transition Metal Chemistry. 2019. DOI: 10.1007/s11243-019-00359-7.

### **Синтез новых физиологически активных производных кумарина**

*Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН*

Впервые синтезированы кумарины с терпеновыми (изоборнилным, изокамфильным) и *трет*-бутильным заместителями в бензопирановом кольце. Обнаружено, что алкилпроизводные 4-метилкумарина с объемными заместителями в бензопирановом кольце проявляют высокие антиоксидантные свойства. Наиболее активным веществом оказался кумарин с двумя изоборнильными заместителями. Гидроксикумарины представляют интерес в качестве фармакологически активных соединений, обладающих противоопухолевым, противовоспалительным, противовирусным и антиоксидантным действием.

*Авторы:* Руководитель работы – член-корр. РАН, д.х.н. Кучин А.В.; исполнители – к.х.н. Попова С.А., д.х.н. Чукичева И.Ю. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН); Шевченко О.Г. (Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН).

*Публикации:* S.A. Popova, O.G. Shevchenko, I.Y. Chukicheva, A.V. Kutchin. Chem. Biodiversity. 2019. 16, e1800317. DOI: 10.1002/cbdv.201800317; Попова С.А., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. Патент РФ № 2707103, приор. 15.06.2019. Опубл. 22.11.2019. Бюл. № 33.

### **Способ получения экстракта из корней астрагала, потенциального лекарственного и профилактического биостимулятора**

*Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН*

Впервые экологически безопасным эмульсионным способом экстракции получен экстракт из корней астрагала, который может быть использован в качестве лекарственного и профилактического биостимулятора.

*Авторы:* Руководитель работы – член-корр. РАН, д.х.н. Кучин А.В.; исполнители – к.х.н. Хуршкайнен Т.В., Скрипова Н.Н. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН).

*Публикации:* Хуршкайнен Т.В., Скрипова Н.Н., Кучин А.В. Патент РФ № 2706697, дата приоритета 28.12.2018. Опубл. 20.11.2019 Бюл. № 32.

## Синтез новых сульфен- и сульфиниминов на основе 10-гидроксиизопинокамфил тиола и 4-карантиола

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН

Впервые осуществлен синтез сульфен- и сульфиниминов на основе 10-гидроксиизопинокамфил тиола и 4-карантиола. Установлена антиоксидантная и мембранопротекторная активность при низкой токсичности полученных соединений.

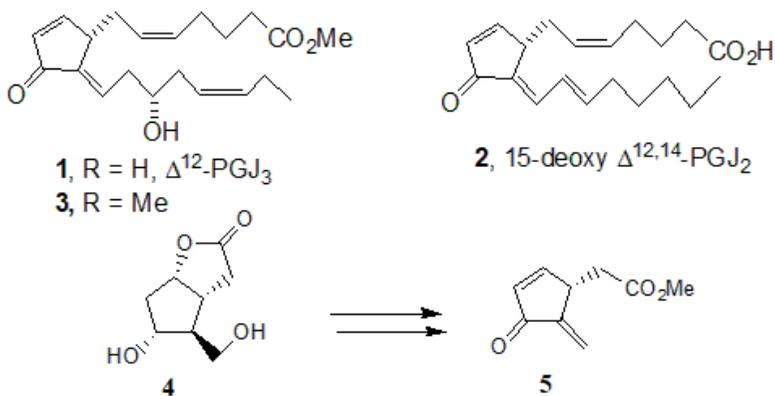
*Авторы:* Руководитель работы – член-корр. РАН, д.х.н. Кучин А.В.; ответственный исполнитель: д.х.н. Рубцова С.А.; исполнители – к.х.н. Судариков Д.В., Крымская Ю.В. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН); Шевченко О.Г. (Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН).

*Публикации:* D.V. Sudarikov, Y.V. Krymskaya, O.G. Shevchenko, P.A. Slepukhin, S.A. Rubtsova, A.V. Kutchin, Synthesis and Antioxidant Activity of Carane and Pinane Based Sulfenimines and Sulfinimines, *Chem. Biodiversity*. 16 (2019) e1900413. Судариков, Д. В.; Рубцова, С. А.; Крымская, Ю. В.; Кучин, А. В.; Ильченко, Н. О. Способ получения хиральных монотерпеновых сульфинамидов. Патент РФ, № RU2650681 (С1), Бюлл. №11, 17.04.2018.

## Метил (S)-(+)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)ацетат как упрощенной структуры легкодоступный биоизомер кросс-сопряженных циклопентеновых простагландинов (суPG)

Уфимский институт химии УФИЦ РАН.

Разработан эффективный переход из лактондиола Кори 4 в оригинальный блок 5 в рацемическом и хиральном вариантах. Как видно, (+)-5 имеет подобное суPG пе-



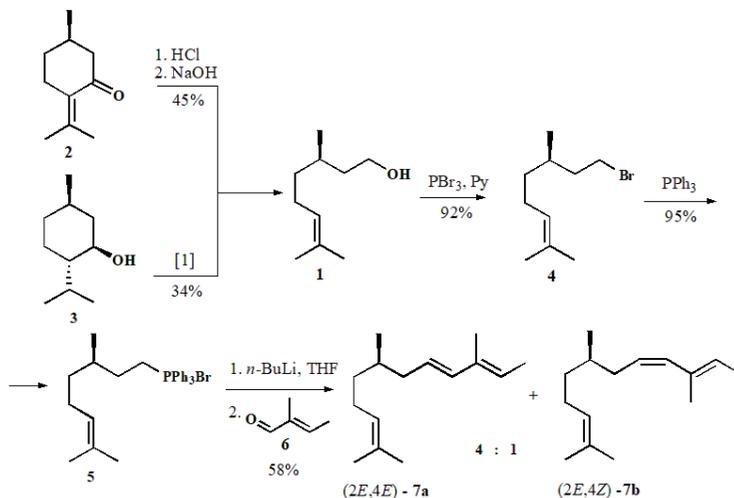
рекрестное сопряжение карбонила и двойных связей в кольцевой части, содержит корректной стереохимии с нативными суPG C-3-хиральный центр и возможности проявления ими цитотоксичности вполне ожидаемо. Цитотоксичность (+)-**5** ( $IC_{50}$   $0.83 \pm 0.24 \mu M$ ) сопоставима с таковой метилового эфира  $\Delta^{12}$ -PG<sub>3</sub> **3**, и он более активен в сравнении с  $\Delta^{12}$ -PG<sub>3</sub> **1** в тесте с НЕК 293.

*Авторы:* Руководитель работ - г.н.с., зав. лаб., д.х.н., проф. Мифтахов М.С., исполнители: к.х.н., с.н.с. Востриков Н.С., асп. Загитов В.В.; исследование цитотоксичности – под. руков. член-корр. РАН, зав. лаб. ИБГ УФИЦ РАН Ю.В. Вахитова.

### Стереоселективный синтез природного (+)-капарратриена

*Уфимский институт химии УФИЦ РАН.*

Исходя из *R*-(+)-цитронеллола (**1**), доступного из природных *R*-пулегона (**2**) (*ee* 100%) или *l*-ментола (*ee* 100%) (**3**) [1], осуществлен короткий и стереоселективный синтез природного (+)-капарратриена (**7**) с известной противораковой активностью [ $IC_{50} = 3,0 \pm 0,5 \times 10^{-6}$  М против клеток лейкемии СЕМ] в виде смеси (4:1) *2E,4E*- и *2E,4Z*-стереоизомеров с использованием на ключевой стадии олефинирования по Виттигу тиглинового альдегида (**6**) трифенилфосфораном (**5**), генерированным из (*R*)-(-)-цитронеллилбромида (**4**), с общим выходом 51%.



*Авторы:* исполнители: д.х.н. Ишмуратов Г.Ю., д.х.н. Яковлева М.П., д.с.-х.н. Ишмуратова Н.М., к.х.н. Выдрина В.А., м.н.с. Кравченко А.А.

*Публикации:* [1] Vydrina V.A., Kravchenko A.A., Yakovleva M.P., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Yu. Stereoselective synthesis of the antileukemic sesquiterpene (+)-caparratriene from l-menthol and tiglic aldehyde. // *Chem. Nat. Compd.* – 2018. – V. 54, N 3. – P. 461-463. doi: 10.1007/s10600-018-2379-y.

### **Технологичный способ синтеза 5-гидрокси-6-метилурацила**

*Уфимский институт химии УФИЦ РАН.*

Препарат «Оксиметилурацил» (Иммурег) – известный иммуностимулятор пиримидинового ряда с поливалентным действием и низкой токсичностью. Проведенные обширные доклинические и клинические исследования показали перспективность его использования в различных областях медицины, в том числе в онкологии для снижения осложнений химиотерапии, а также в качестве гепато-, радио-, панкрео- и нефропротекторного средства. Однако широкому использованию «Оксиметилурацила» в медицинской практике в настоящее время препятствует отсутствие налаженного производства субстанции, а также устаревшая технология ее получения с низким суммарным выходом целевого продукта (25%). Предложена практическая схема синтеза, позволяющая получить целевой 5-гидрокси-6-метилурацил с общим выходом до 80%. Разработан лабораторный регламент.

*Авторы: Руководители работ:* д.х.н. И.Б. Абдрахманов, д.х.н. А.Г. Мустафин; *исполнители:* к.х.н. А.Р. Гимадиева, м.н.с. Ю.З. Хазимуллина (*УФИХ УФИЦ РАН*).

*Публикации:* Патент РФ № 2700687.

### **Синтез и цитотоксическая активность функционализированных 2,3-алленоатов**

*Уфимский институт химии УФИЦ РАН.*

Получена серия новых фталимид- и малеопимаримид производных 2,3-диеноатов (алленоатов) и впервые исследовано их цитотоксическое действие в отношении клеточных линий опухолевого (HepG2, Jurkat) и нормального происхождения (НЕК293). Большинство из изученных соединений проявляют цитотоксическую активность в отношении исследованных клеточных линий. Наименьшей цитотоксической активностью обладают аллены с метильной группой в альфа-положении к сложноэфирному фрагменту. Наиболее выраженный эффект в отношении клеток опухолевого происхождения проявляют алленоаты, полученные на основе N-малеопимаримидзамещенных глицина, аминвалериановой и аминоксепановой

кислот. Наибольшую чувствительность к данным соединениям проявляют клетки лимфобластной лейкемии Jurkat.

*Авторы:* Руководители работы: академик М.С. Юнусов (УФИХ УФИЦ РАН), член-корр. РАН Ю.В. Вахитова (ИБГ УФИЦ РАН); исполнители: к.х.н. И.М. Сахаутдинов (УФИХ УФИЦ РАН), к.б.н. У.Ш. Кузьмина (ИБГ УФИЦ РАН), М.А. Максимова (ИБГ УФИЦ РАН), Р.Н. Маликова (УФИХ УФИЦ РАН).

## Синтез и биологическая активность производных 2-аминопиримидин-4(3H)-она

*ПСПБГМУ им. акад. И.П.Павлова*

В продолжение исследований, направленных на поиск биологически активных соединений в ряду производных 2-аминопиримидин-4(3H)-она и его аналогов, разработан способ синтеза 2-аминопиримидин-4(3H)-тиона **1**, осуществлено его S-алкилирование различными алкилирующими агентами и оценена биологическая активность продуктов этой реакции **2-5** по отношению к биообъектами бактериальной (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*), микобактериальной (*Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium tuberculosis*) и грибковой (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*) природы (схема 1). В основу синтеза тиона **1** положен щелочной гидролиз соли **6**, которая образуется путем трансформаций соединений **7-9** (схема

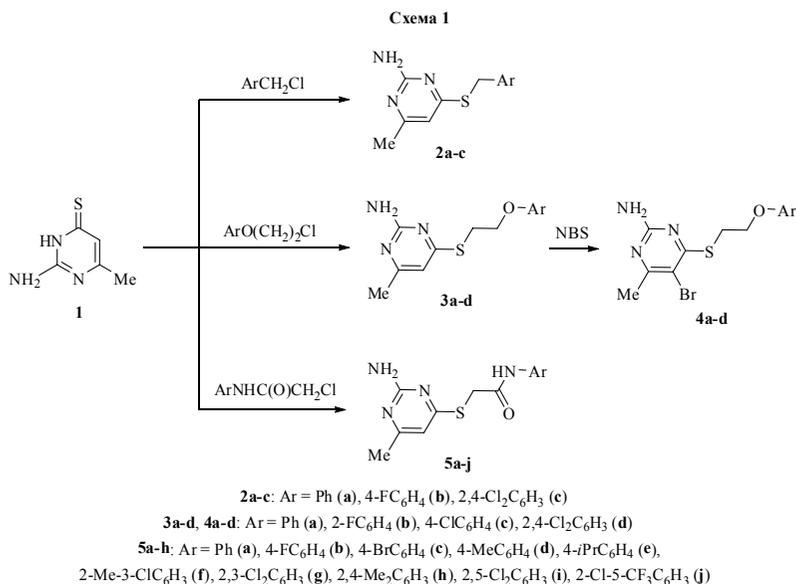
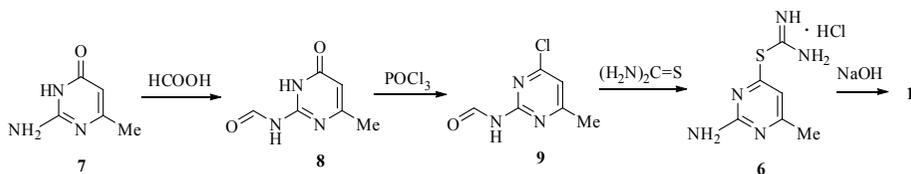


Схема 2



2). Несмотря на многостадийность, этот способ практически лишен многих недостатков (например, наличия конкурирующих реакций, необходимости проведения реакции в гетерогенной фазе, неустойчивости используемых реагентов), присутствующих известным до настоящего времени способам.

Результаты биологического тестирования *in vitro* показывают, что гидрохлориды тиоэфиров **2a-c** в отличие от свободных оснований проявляют выраженную активность в отношении грибов *Candida albicans* (штамм 15) [минимальная ингибирующая концентрация (МИК), обеспечивающая 100%-ное угнетения роста биообъекта, составляет 25 мкг/мл]. Гидрохлориды бромпроизводных **4a,b** также угнетают рост указанной культуры (МИК<sub>100</sub> 25 и 50 мкг/мл соответственно). Наконец, ариламида **5e,i,j** оказываются активными по отношению к культуре *Mycobacterium tuberculosis* H37R<sub>v</sub> (МИК<sub>100</sub> 1.5 мкг/мл).

*Авторы:* руководители работ: д.х.н., проф. В.И. Крутиков, д.м.н., проф. В.В. Тец (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова); отв. исп.: к.х.н., доцент А.В. Еркин.

*Публикации:* *Russ. J. Gen. Chem.*, **2019**. Vol. 89. N 1. P. 14-18. *Russ. J. Org. Chem.*, **2019**. Vol. 55. N 3. P. 392-394.

## Синтез, антимикробная и фунгицидная активность 2-аминотиазолов, содержащих дитерпеновый фрагмент

Уфимский институт химии УФИЦ РАН.

Предложен эффективный синтез замещенных 2-амино-1,3-тиазолов, содержащих дитерпеноидный фрагмент малеопимаровой (МПК) и *N*-фенилимидмалеопимаровой кислот. На основе химических трансформаций по гидроксильной функции с образованием  $\alpha$ -бромкетонов и последующей реакцией Ганча с мочевидами и тиомочевидами осуществлен синтез замещенных 2-амино-1,3-тиазолов, содержащих дитерпеноидный фрагмент. Установлено, что все полученные соединения в концентрации 50 мкг/мл ингибировали жизнедеятельность штаммов: *St.aureus*, *Str. Pyogenes*, *E.coli*, *P.Vulgaris*, *K.pneumoniae*, *Ent.aerogenes*, *E.cloacae*, *Ps.aeruginosa*, *C. albicans*. Выраженной противомикробной (МИК 0,39 – 12,5 мкг/мл) и противогрибковой (МИК 0,195–0,78 мкг/мл) активностью обладали производное МПК и 2-фенилмалеопимаримид, содержащие в положении 6

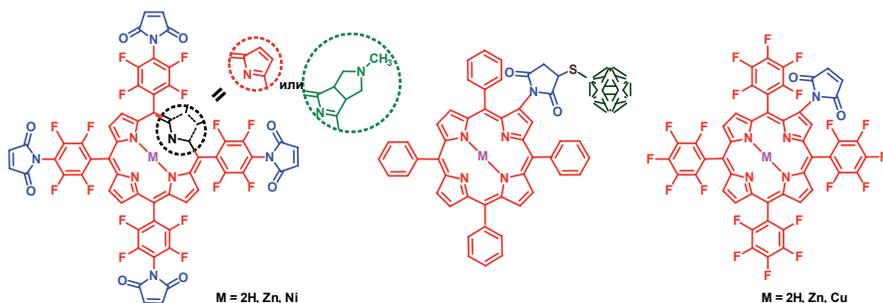
дитерпенового фрагмента, соответственно, 2-*N*-аллиламино- и 2-*N*-(*o*-толил)аминотиазольный фрагмент.

*Авторы:* Ответственный исполнитель: д.х.н., проф. Р.М. Султанова.

### Синтез новых $\beta$ - и мезо-малеимидзамещенных арилпорфиринов и хлоринов для использования в ФДТ

*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН*

Серия новых  $\beta$ - и мезо-малеимидзамещенных арилпорфиринов и хлоринов с целью использования в ФДТ получена при ацилировании аминогрупп соответствующих порфиринов/хлоринов малеиновым ангидридом с последующей конденсацией полученных моноамидов малеиновой кислоты. Было показано, что тетрапиррольные малеимидные конъюгаты легко взаимодействуют с *S*-нуклеофилами (меркаптокарбораны, цистеин) в условиях реакции Михаэля, давая соответствующие сукцинимидные производные с количественными выходами. Новые соединения продемонстрировали низкую темную токсичность, способность образовывать синглетный кислород с выходами 70% и более при фотоактивации в клеточных системах, а также давать стабильные комплексы с альбумином, основным переносчиком лекарств в организме. Полученные результаты позволяют считать их перспективными для дальнейших исследований в качестве потенциальных агентов для ФДТ, БНЗТ, а также для биоконъюгации с белками путем модификации боковых цепей цистеина.



*Авторы:* Руководитель темы – к.х.н. Ольшевская В.А., исп. – к.х.н. Зайцев А.В., асп. Алпатова В.М. (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН).

*Публикации: Dyes Pigments 171 (2019) 107760. Beilstein J. Org. Chem. 15 (2019) 2704-2709. Заявка на патент РФ № 2019121379 от 09.07.2019. Заявка на патент РФ № 2019122194 от 15.07.2019.*

### **Синтез 3-оксо-2-толилгидразинилиден-4,4,4-трифторбутаноатов, содержащих высшие или природные спиртовые фрагменты**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

Разработан эффективный подход к синтезу 3-оксо-2-толилгидразинилиден-4,4,4-трифторбутаноатов, содержащих высшие или природные спиртовые фрагменты. С помощью ферментативной кинетики и молекулярного докинга установлено, что все синтезированные соединения являются обратимыми и селективными ингибиторами карбоксилэстеразы свиньи (CES). Для эфиров гераниола и адамантола выявлена высокая наномолярная активность и селективность в отношении человеческой карбоксилэстеразы 2 (hCES2), тогда как эфиры борнеола и изоборнеола оказались более активными и селективными против изомерной формы 1 этого фермента (hCES1). Найдено также, что все исследуемые соединения обладают радикал-связывающими свойствами и низкой острой токсичностью. Таким образом, эфиры этой серии имеют большой потенциал как ингибиторы hCES1 и hCES2 для биомедицинских применений.

*Авторы:* Н.А.Елькина, кандидат химических наук Е.В.Щегольков, доктор химических наук Я.В.Бургарт, член-корреспондент РАН В.И.Салоутин (совместно с ИФАВ РАН, г. Черноголовка).

### **Новая автокатализируемая трехкомпонентная циклизация для получения 3-алкиламино-5-гидрокси-5-полифторалкилциклогексенонов**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

Найдена новая автокатализируемая трехкомпонентная циклизация коммерчески доступных полифторалкил-3-оксоэфиров, метилкетонов и алкиламинов как результативный метод для получения 3-алкиламино-5-гидрокси-5-полифторалкилциклогексенонов. Обнаруженный способ позволяет широко варьировать алкильные, алкиламиновые и полифторалкильные заместители в карбоцикле. Для продуктивного синтеза аминоклогексенонов необходимы безводные условия, тогда как в присутствии воды наблюдается конкурентное образование алкиламмониевых солей кето-гидроксикарбоксилатов. Дегидратация аминоклогексенонов использована для синтеза 3-алкиламино-5-трифторметилфенолов, которые проявили умеренную противогрибковую активность в отношении восьми патогенных штаммов грибов.

*Авторы:* кандидат химических наук М.В. Горяева, С.О. Куш, кандидат химических наук О.Г. Худина, доктор химических наук Я.В. Бургарт, член-корреспондент РАН В.И. Салоутин, академик О.Н. Чупахин.

### **Новые мультифункциональные реагенты - 3-бензоилполифторфлавоны**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

Получены новые мультифункциональные реагенты - 3-бензоилполифторфлавоны. При исследовании их реакций с аминокислотами и биогенными аминами в сравнении с 3-ацетил-2-метилполифторхромоном найдено, что для хромонов предпочтительны реакции по центру С2, которые приводят к раскрытию пиринового кольца и образованию N-замещенных аминокетонов, тогда как для флавонов основным маршрутом является нуклеофильное ароматическое замещение атома фтора по положению С7. Эти гетероциклы реагируют одинаковым образом с дофамином, давая аминокетоны, и с пролином, образуя 7-замещенные хромен-4-оны. При этом почти все превращения сопровождаются дезацилированием за исключением взаимодействия флавонов с пролином. Среди синтезированных аминокетонов обнаружены соединения с высоким антифунгицидным и антибактериальным действием.

*Авторы:* кандидат химических наук К.В. Щербаков, М.А. Артемьева, доктор химических наук Я.В. Бургарт, член-корреспондент РАН В.И. Салоутин, академик О.Н. Чупахин (совместно с УрНИИ дерматовенерологии и иммунопатологии, г. Екатеринбург).

### **Синтез новых 4-циклоаминозамещенных полифторсалициловых кислот, их эфиров и амидов**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

Серия новых 4-циклоаминозамещенных полифторсалициловых кислот, их эфиров и амидов синтезирована взаимодействием алкил полифторсалицилатов с морфолином, N-метилпиперазином, пирролидином и пролином. При этом эфиры полифторсалициловых кислот при длительном нагревании с аминами подвергаются одnoreакторному нуклеофильному замещению фтора и кислотному гидролизу за счет внутримолекулярного катализа. Согласно расчетам ADME синтезированные соединения пригодны для разработки лекарственных препаратов. Установлено, что 4-(N-метилпиперазинил)-замещенные полифторсалициловые кислоты обладают хорошей анальгетической активностью, в то время как 4-морфонилсодержащие аналоги проявляют умеренное противовоспалительное действие. Кроме того, ве-

дение аминного фрагмента в полифторсалицилаты снижает острую токсичность по сравнению с незамещенными полифторсалициловыми кислотами.

*Авторы:* И.В.Щур, кандидат химических наук Е.В. Щегольков, доктор химических наук Я.В. Бургарт, член-корреспондент РАН В.И. Салоутин (совместно с ПНИПУ, г. Пермь).

### **3. Теоретические изыскания в области исследования биологических мишеней и механизмов действия лекарств**

#### **Переход в другое состояние закрепления кинетохора на концах микротрубочек регулируется белками, не способными самостоятельно прикрепляться к концам микротрубочек**

*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН*

Сегрегация хромосом сопровождается переходом от латерального прикрепления кинетохора к микротрубочке к прочному прикреплению кинетохора к динамическому плюс-концу микротрубочки. В данной работе процесс перехода воспроизводился в условиях *in vitro*, с использованием двух компонентов кинетохора: плюс-направленный кинезин CENP-E и кинетохорный комплекс Ndc80, иммобилизованные на поверхности микрошарика. Вместе эти белки обеспечивают надежное соединение шарика с плюс-концом микротрубочки в течение нескольких циклов динамики микротрубочек, в отсутствие каких-либо специализированных белков, связывающихся непосредственно с концом трубочки, или регуляторных белков. Используя броуновскую динамическую модель, в работе показано, что переход между двумя состояниями закрепления является новым свойством мультимолекулярных ансамблей белков, связывающихся со стенкой микротрубочки, чья подвижность характеризуется высокой чувствительностью к прилагаемой силе.

*Авторы:* Тарасовец Е.В., Зайцев А.В., Годзи М., Атауллаханов Ф.И.

*Публикации:* Chakraborty M, Tarasovets EV, Zaytsev AV, Godzi M, Figueiredo AC, Ataullakhanov FI, Grishchuk EL. Microtubule end conversion mediated by motors and diffusing proteins with no intrinsic microtubule end-binding activity. *Nature Communications* 2019 Apr 11;10(1):1673. doi: 10.1038/s41467-019-09411-7. IF 11,8.

#### **Связывание зимогена фактора свертывания крови XIII с активированными субпопуляциями тромбоцитов**

*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН*

Фактор XIIIa (fXIIIa) играет решающую роль в стабилизации фибринового сгустка и регуляции фибринолиза. Известно, что данный фактор связывается с прокоагулянтными тромбоцитами. Напротив, взаимодействие его зимогена – фактора XIII – с тромбоцитами изучено плохо. В данной работе было показано, что фактор XIII связывается с активированными прокоагулянтными тромбоцитами, в то время как его связывание с активированными проагрегантными или покоящимися тромбоцитами незначительно. Связывание фактора XIII является кальций-независимым, линейным процессом без достижения насыщения в широком диапазоне концен-

траций. Фактор XIII взаимодействует с тромбоцитами не напрямую, а через фибрин (фибриноген), который, в свою очередь, связывается с тромбоцитарным интегрином  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  или удерживается на поверхности тромбоцитов путем кросс-линкинга и полимеризации.

*Авторы:* Котова Я.Н., Подоплелова Н.А., Обыденный С.И., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А.

*Публикации:* Kotova YN, Podoplelova NA, Obydennyy SI, Kostanova EA, Ryabykh AA, Demyanova AS, Biriukova MI, Rosenfeld MA, Sokolov AV, Chambost H, Kumskova MA, Ataulakhanov FI, Alessi MC, Pantelev MA. Binding of Coagulation Factor XIII Zymogen to Activated Platelet Subpopulations: Roles of Integrin  $\alpha\text{IIb}\beta 3$  and Fibrinogen. *Thrombosis and Haemostasis* 2019 Jun;119(6):906-915. doi: 10.1055/s-0039-1683912 IF 4,9.

### **Эритроциты как биореакторы для снижения концентрации избыточного аммония в крови**

*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН*

Повышенные концентрации аммония в крови вызывают неврологические осложнения. Существующие препараты не всегда достаточно эффективны. В данном исследовании были разработаны и проанализированы математические модели эритроцитов-биореакторов на основе реакций гликолиза и различных ферментов, использующих аммоний. Теоретическое исследование помогло ответить на вопросы о стабильности работы таких эритроцитов-биореакторов и рассчитать скорости удаления аммония *in vitro*. Была предложена и экспериментально реализована новая ферментная система на основе одновременного включения в эритроциты ферментов глутаматдегидрогеназы и аланинаминотрансферазы, что обеспечит длительную работу таких эритроцитов-биореакторов и позволит на порядок увеличить скорость удаления аммония, обеспечиваемую стандартной терапией.

*Авторы:* Протасов Е.С., Борсакова Д.В., Атауллаханов Ф.И., Синауридзе Е.И.

*Публикации:* Protasov ES, Borsakova DV, Alexandrovich YG, Korotkov AV, Kosenko EA, Butylin AA, Ataulakhanov FI, Sinauridze EI. Erythrocytes as bioreactors to decrease excess ammonium concentration in blood. *Scientific Reports* 2019 Feb 6;9(1):1455. doi: 10.1038/s41598-018-37828-5 IF 4,0.

### **Метаболизм фолиевой кислоты в печени крысы может обеспечить независимое функционирование связанных метаболических путей**

*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН*

Метаболизм фолата в клетках млекопитающих важен для множества жизненно важных процессов, включая синтез пурина и пиримидина, катаболизм гистидина,

рециркуляцию метионина и утилизацию муравьиной кислоты. Однако остается неизвестным, влияют ли эти процессы друг на друга через метаболизм фолатов или могут функционировать независимо, исходя из потребностей клетки. В данной работе использовалась количественная математическая модель метаболизма фолатов в печени крыс. Варьирование скоростей метаболических процессов, связанных с метаболизмом фолата, в модели показало, что метаболизм фолата позволяет активировать или ингибировать каждый индивидуальный процесс независимо от метаболических потоков в других.

*Авторы:* Мартынов М. В., Витвицкий В. М., Атауллаханов Ф.И.

*Публикация:* Zaitsev AV, Martinov MV, Vitvitsky VM, Ataulakhanov FI. Rat liver folate metabolism can provide an independent functioning of associated metabolic pathways. *Scientific Reports* 2019 May 21; 9(1):7657. doi: 10.1038/s41598-019-44009-5. IF 4,0.

### **Тонкая структура и динамика связывания EB3 зоны на микротрубочках в клетках фибробластов**

*Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН*

Многие клеточные процессы, включая клеточное деление, миграцию и поляризацию, зависят от динамической нестабильности - уникального свойства микротрубочек, проявляющегося в их спонтанном переключении между фазами роста и укорочения. Ранее было показано, что белки EB распознают концы растущих микротрубочек, но информация о дополнительных зонах связывания EB на микротрубочках была ограничена. В данной работе экспериментально было показано, что зоны связывания EB в фибробластах мыши не ограничиваются концами микротрубочек, прикрепление EB также может происходить на «теле» микротрубочки. Расположение таких EB-«островков» возле растущего конца микротрубочки может создавать дополнительную стабилизирующую зону, что предположительно обеспечивает более точное позиционирование концов микротрубочки при приближении к полюсам деления клетки.

*Авторы:* Мустяца В.В., Атауллаханов Ф.И., Гудимчук Н.Б.

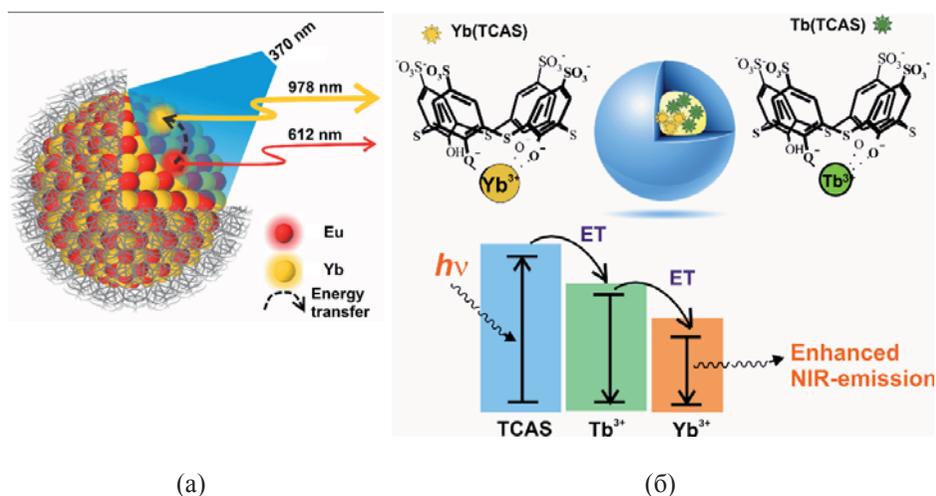
*Опубликовано:* Mustyatsa V. V., Kostarev A. V., Tvorogova A. V., Ataulakhanov F. I., Gudimchuk N. B., Vorobjev I. A. Fine structure and dynamics of EB3 binding zones on microtubules in fibroblast cells. *Molecular Biology of the Cell*. 2019 Aug 1; 30(17):2105-2114. doi: 10.1091/mbc.E18-11-0723 IF 3,5.

#### 4. Наноконпозиты, системы доставки, новые материалы, средства диагностики

Полиэлектролитные и силикатные наночастицы – перспективные оптические эмиссионные метки, люминесцирующие в зеленой, красной и в ближней инфракрасной области спектра.

ИОФХ им. А.Е. Арбузова -  
обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

Впервые установлены особенности морфологии гетеролантанидных наночастиц, обеспечивающие оптимальное расстояние между комплексами Eu-Yb и Tb-Yb для эффективного переноса энергии Eu→Yb и Tb→Yb, приводящие к сенсбилизации ближней ИК-люминесценции комплексов Yb. Низкая токсичность, эффективная интернализация в клетки и люминесценция как в видимом диапазоне (красный, 612 нм или зеленый, 545 нм), так и в ближнем ИК (950 нм) диапазоне, относящемся к первому “окну прозрачности” биологических тканей (800-1100 нм), делает гетеролантанидные наночастицы перспективными клеточными маркерами для применения как *in vitro*, так и *in vivo*.



Гетеролантанидные Eu-Yb (а) и Tb-Yb наночастицы (б) и механизм переноса энергии между лантанидными блоками.

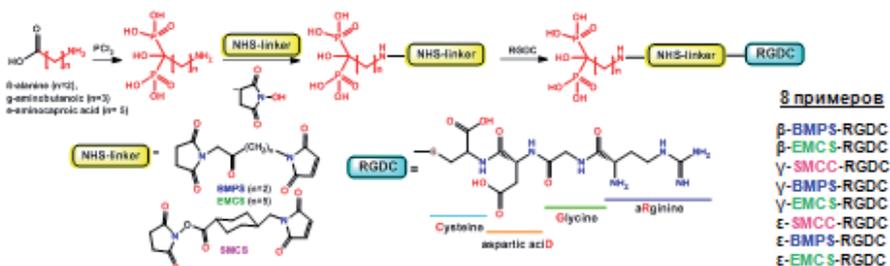
Авторы: Руководитель работы – д.х.н., доц. А.Р. Мустафина, отв. исп. – к.х.н. Р.Р. Заиров, к.х.н. С.В. Федоренко, к.б.н. Волошина А.Д.

Публикации: *Mater. Sci. Engineer. C.*, 2019, 105, art. num. 110057; *J.Mater. Sci.*, 2019, 12, 9140-9154; *Mater. Sci. Engineer. C.*, 2019, 95, 166-173.

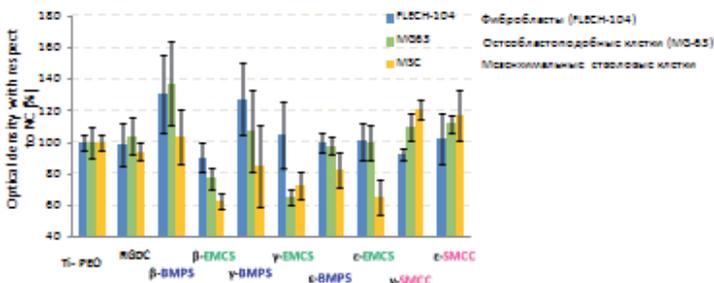
## Биосовместимые органические покрытия для титановых имплантатов на основе RGD-модифицированных производных фосфоновой кислоты

*Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)*

С целью разработки интегрин-активных органических покрытий для ПЭО-модифицированных титановых имплантатов осуществлен синтез новых RGD-производных на основе аминоксифосфонатов β-аланина, γ-аминомасляной и ε-аминокапроновой кислот, содержащих в своем составе различные линкеры (BMPS, EMCS, SMCC). На основе исследования *in vitro* пролиферации и жизнеспособности фибробластов, мезенхимальных стволовых клеток и остеобластоподобных клеток показана зависимость биологической активности молекул от структуры бифосфонатного якоря и линкера. RGD-модифицированные аминоксифосфонаты β-аланина, γ-аминомасляной кислот, содержащие BMPS и SMCC линкеры, могут быть рекомендованы для дальнейших исследований *in vivo*.



### Адгезия и пролиферация клеток на Ti-ПЭО с органическим покрытием



*Авторы:* Руководитель работы – д.х.н. Парфенова Л.В.; исполнители – м.н.с. Галимшина З.Р., асп. Гильфанова Г.У.

## **Комбинированный алюмосиликатный энтеросорбент, обладающий высокой сорбционной способностью и антимикробной активностью**

*Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН,  
Институт экспериментальной медицины.*

В результате комплексного междисциплинарного подхода предложен состав комбинированного алюмосиликатного энтеросорбента, обладающего высокой сорбционной способностью и антимикробной активностью. Изобретение относится к медицине, биотехнологии и может быть использовано в качестве средства для удаления токсинов из организма при лечении кишечных инфекций различной этиологии у человека и животных. В разработке используются уникальные структурные особенности цеолитов, пористая структура которых позволяет стабилизировать в ней наночастицы и кластеры серебра. Препарат готовится путем смешения синтетического слоистого алюмосиликата - монтмориллонита и цеолита, модифицированного наночастицами и кластерами серебра в количестве 5 масс.%, с заданным соотношением, равным 3:1. Изобретение обеспечивает получение энтеросорбента со специфической антимикробной активностью без изменения сорбционной способности.

*Авторы:* Голубева О.Ю., Ульянова Н.Ю. (ФГБУН Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН), Шамова О.В. (ФГБНУ Институт экспериментальной медицины).

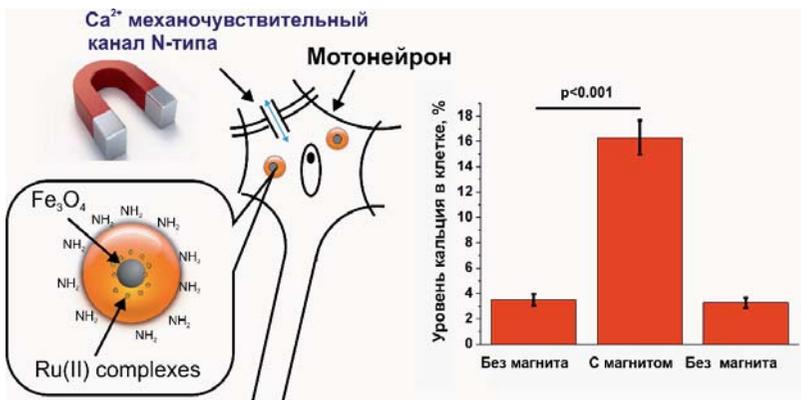
*Публикации:* Заявка на получение патента на изобретение (заявка №201913374/066667) от 22.10.2019.

## **Силикатные наночастицы для лечения нейродегенеративных заболеваний и травм позвоночника**

*ИОФХ им. А.Е. Арбузова -  
обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН,  
Казанский институт биохимии и биофизики ФИЦ КазНЦ РАН,  
Институт твёрдого тела и материалов научного общества Лейбница,  
Германия*

Впервые показано, что локализация двойных магнитно-люминесцентных силикатных наночастиц в цитоплазме мотонейронов и их движение под воздействием постоянного магнитного поля приводит к усилению активности мотонейронов за счет увеличения кальциевого потока через механочувствительные кальциевые каналы N-типа, что в перспективе открывает возможности использования таких наночастиц в лечении нейро-дегенеративных заболеваний и травм позвоночника.

*Авторы:* руководитель работы – д.х.н., доц. А.Р. Мустафина, отв. исп.: к.х.н. С.В. Федоренко С.В., д.б.н. Мухитов А.Р. и проф. Мендес Р.

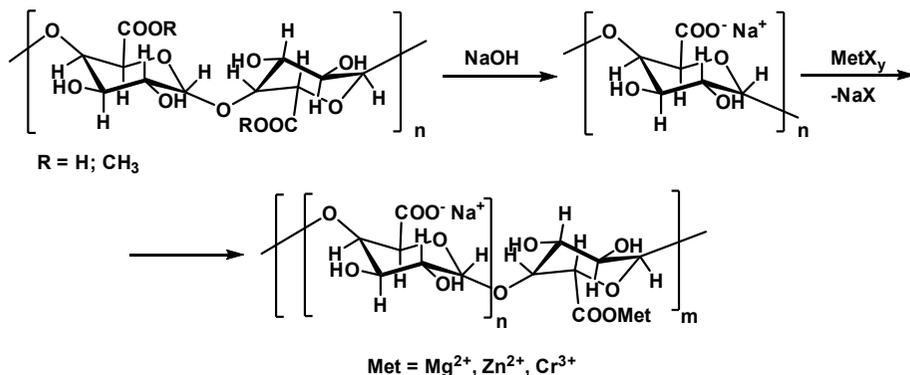


Публикации: *Nanoscale*, 11(2019) 16103-16113; *Colloids & Surfaces A: Physicochem. Engineer. Asp.*, 559 (2018) 60-67; *J. Chem. Sci.* 130 (2018) No. 125; *Chem. Papers*, 73 (2019) 2715-2722.

### Фармакологическая композиция для терапии микроэлементозов и обеспечения физиологической потребности организма в магнии, цинке и хrome

ИОФХ им. А.Е. Арбузова -  
 обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

Разработана новая фармакологическая композиция на основе пектинового полисахарида, содержащая макроэлемент (Mg) и микроэлементы (Zn и Cr), предназначенная для терапии микроэлементозов и обеспечения физиологической потреб-



ности организма в магнии, цинке и хrome. Тестированием *in vivo* показано, что разработанное средство характеризуется низкой токсичностью (ЛД50 более 20 г/кг), биодоступностью и в дозах 50-100 мг/кг обладает выраженным свойством повышать адаптационные возможности организма в условиях физических нагрузок.

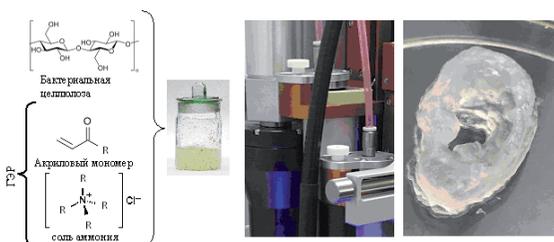
*Авторы:* Руководитель работы – д.х.н., доц. В.А. Милуков, отв. исп. – к.б.н. С.Т. Минзанова.

*Публикация:* ChemistrySelect. 4 (2019) 4331-43381; *Патент РФ № 2564949.*

### 3D-печать гидрогелей для замены хрящевой ткани

*Институт высокомолекулярных соединений РАН*

С целью развития новых персонафицированных подходов в изготовлении гидрогелевых имплантов в 2019 году в лаборатории полимерных биоматериалов и систем ИВС РАН начаты исследования по разработке методов 3D-печати гидрогелевых имплантов на основе целлюлозы. В рамках данных исследований разработан новый одностадийный способ получения нановолокон бактериальной целлюлозы (БЦ) с помощью глубоких эвтектических растворителей (ГЭР) на основе акриловых мономеров и четвертичной соли аммония, способных частично разрушать сеть межмолекулярных водородных связей целлюлозы. Показано, что большое осевое отношение полученных диспергированием в ГЭР нановолокон БЦ (>20) обеспечивает системе ГЭР-БЦ необходимые для 3D печати реологические свойства. Наличие в составе ГЭР акриловых мономеров придает системе способность сшиваться под действием УФ-облучения. В перспективе разрабатываемая технология позволит персонафицировано воссоздавать по данным компьютерной томографии элементы для замещения хрящевых тканей, утраченных вследствие травмы или болезни.



*3D печать модели ушной раковины с использованием фотоотверждаемого состава на основе бактериальной целлюлозы и глубокого эвтектического растворителя*

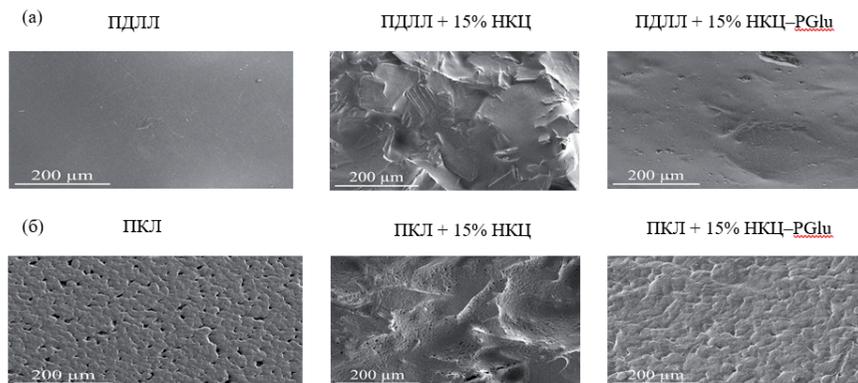
*Авторы:* Руководитель работы – член-корр. РАН, д.ф.-м.н. С.В. Люлин, ответственный исполнитель – с.н.с., к.х.н. М.А. Смирнов; исполнители – м.н.с., асп. В.К. Воробьев, н.с. Н.В. Боброва, вед. инж. З.Ф. Зоолшоев.

*Публикации:* Способ получения нановолокон бактериальной целлюлозы / Смирнов М.А., Воробьев В.К., Боброва Н.В., Смирнов Н.Н., Люлин С.В.; Патент РФ № 2019118267; заявл. 13.06.2019).

## Композиционные материалы для регенеративной медицины

*Институт высокомолекулярных соединений РАН*

Разработан метод модификации нанокристаллической целлюлозы (НКЦ) поли(глутаминовой кислотой) (PGlu). Получены композиционные пленки на основе поли(D,L-лактида) (ПДЛЛ) и поли(ε-капролактона) (ПКЛ), содержащие в качестве наполнителя различное количество чистой и модифицированной НКЦ. Методом сканирующей электронной и атомно силовой микроскопии подтверждено более однородное распределение модифицированного наполнителя в матричном полимере, по сравнению с исходной НКЦ. Модуль Юнга для композиционных материалов, содержащих модифицированную НКЦ, был на уровне исходного полимера или выше, в то время как использование исходной НКЦ приводило к его значительному снижению. В экспериментах по минерализации в модельных средах показано преимущество композиционных материалов, содержащих НКЦ, модифицированную поли(глутаминовой кислотой). Тестирование полученных композиционных материалов *in vitro* позволило установить отсутствие цитотоксического эффекта у всех композиционных материалов, а также отсутствие воспаления в экспериментах *in vivo* для всех образцов, содержащих модифицированную



*Микрофотографии СЭМ, полученные для ненаполненных и композиционных пленок на основе ПДЛЛ (а) и ПКЛ (б) (500×)*

НКЦ. Таким образом, модификация целлюлозы поли(глутаминовой кислотой) улучшает механические и биологические свойства, а также индуцирует минерализацию полученных композиционных материалов. Разработанные материалы имеют перспективы для применения в области регенеративной медицины.

*Авторы:* Руководитель работы – д.х.н. М. Карттунен, ответственный исполнитель – в.н.с., к.х.н. Е.Г. Коржикова-Влах; исполнители – с.н.с., к.х.н. И.В. Гофман, н.с., к.х.н. М.А. Степанова, н.с., к.х.н. А.Л. Николаева, м.н.с. И.В. Аверьянов (Институт высокомолекулярных соединений РАН).

*Публикации:* I.V. Averianov et. al. Chemical modification of nanocrystalline cellulose for enhanced interfacial compatibility with poly(lactic acid), Mendeleev Communications, 2019, V. 29, P. 220-222. M. Stepanova et. al. PGlu modified nanocrystalline cellulose improves mechanical properties, biocompatibility and mineralization of polyester-based composites. Materials, 2019, V.12, P. 3435.

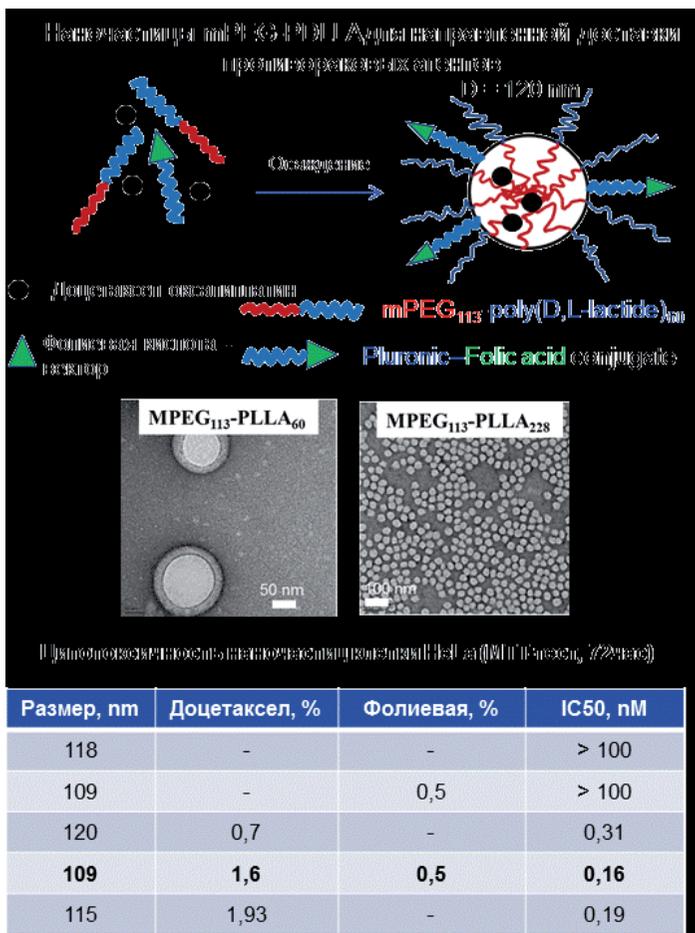
### **Биосовместимые катализаторы полимеризации циклических сложных эфиров, обеспечивающие получение биоразлагаемых полимеров с регулируемой структурой**

*Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН*

Получены новые биосовместимые катализаторы полимеризации циклических сложных эфиров, обеспечивающие получение биоразлагаемых полимеров с регулируемой структурой для различных биомедицинских применений. Разработана наносомальная лекарственная форма противоракового агента оксалиплатина на основе биоразлагаемых полимерных контейнеров. Исследования *in vitro* показали, что по сравнению с обычным препаратом, разработанная форма обладает высокой эффективностью (в 3 раза более низким значением IC<sub>50</sub>) и селективностью действия на раковые клетки. Коэффициент селективности вырос с 1,3 для обычного препарата оксалиплатина до 3,3-3,5 для наночастиц с оксалиплатином. Исследования проведены совместно с НИЦ «Курчатовский институт» и МГУ им. М.В. Ломоносова.

*Авторы:* отв. исп. с.н.с. Седуш Н.Г., исп. Калинин К.Т., исп. Пучков А.А., исп. Кадина Ю.А., исп. м.н.с. Демина В.А., рук. работ г.н.с., чл.-корр. РАН Чвалун С.Н.

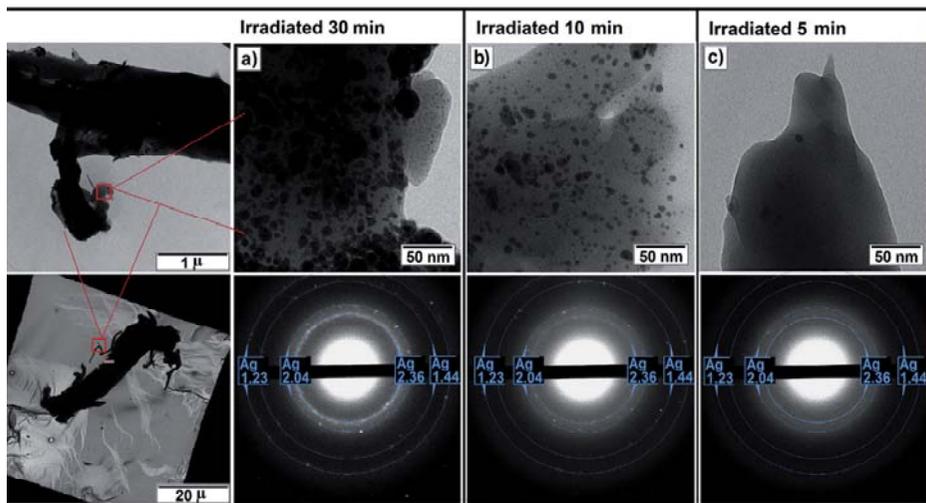
*Публикации:* O. A. Romanova, T. H. Tenchurin, T. S. Demina, E. V. Sytina, A. D. Shepelev, S. G. Rudyak, O. I. Klein, S. V. Krashennnikov, E. I. Safronova, R. A. Kamyshinsky, V. G. Mamagulashvili, T. A. Akopova, S. N. Chvalun, A. A. Panteleyev. Non-woven bilayered biodegradable chitosan-gelatinpoly lactide scaffold for bioengineering of tracheal epithelium, Cell Proliferation, 2019, e12598, DOI: 10.1111/cpr.12598.



## Металлополимерные наноконкомпозиты для медицинских материалов

*Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН*

Впервые путем радиационно-индуцированного восстановления ионов серебра в ультратонких покрытиях интерполиэлектролитных комплексов, нанесенных на волокна хлопка, были получены металлополимерные наноконкомпозиты. Использование электронной микроскопии показало, что размеры наночастиц серебра, иммобилизованных в комплексах полиакриловая кислота – полиэтиленимин, составляют 5-15 нм. Обнаружено, что полученный с применением рентгеновского излучения материал обладает антибактериальной активностью, которая сохраняется



после пятикратного цикла стирок. Используемый подход обеспечивает высокую чистоту нанокомпозитов, что актуально для получения медицинских материалов. Исследования проведены совместно с МГУ им. М.В. Ломоносова

*Авторы:* рук. работ г.н.с., д.х.н. Зезин А.А., отв. исп. м.н.с. Климов Д.И.

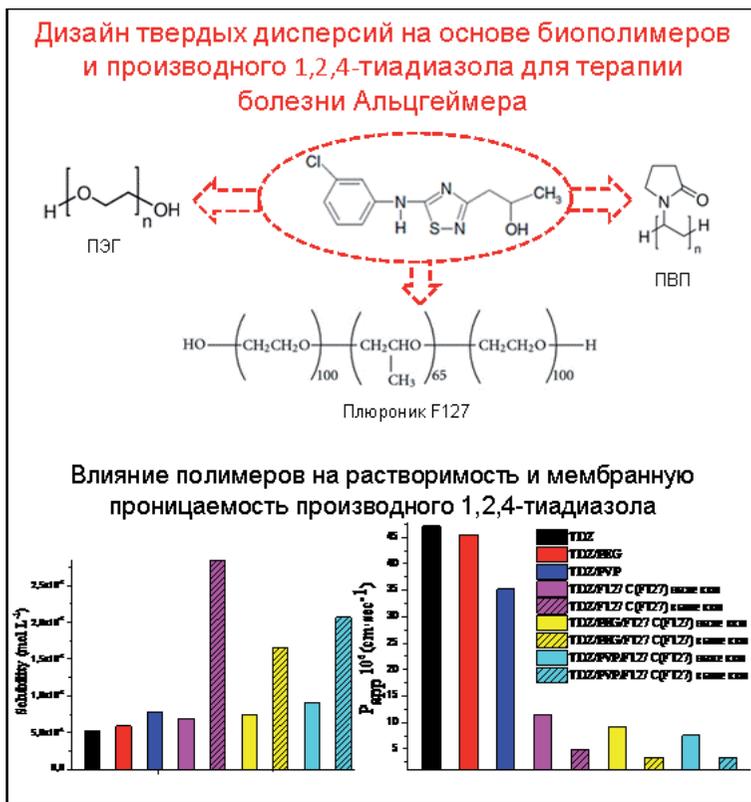
*Публикации:* Dmitry I. Klimov, Elena A. Zezina, Vitali C. Lipik, Sergey S. Abramchuk, Alexander A. Yaroslavov, Vladimir I. Feldman, Andrey V. Sybachin, Vasily V. Spiridonov, Alexey A. Zezin. Radiation-induced preparation of metal nanostructures in coatings of interpolyelectrolyte complexes // *Radiation Physics and Chemistry* 162 (2019) 23–30.

### **Водорастворимые формы производного 1,2,4-тиадиазола: дизайн и свойства**

*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН,  
Институт физиологически активных веществ РАН*

Производные 1,2,4-тиадиазола, являясь перспективными лекарственными соединениями нейротекторного действия, имеют низкую растворимость в водной среде, что приводит к снижению их биодоступности и терапевтической эффективности. С целью получения новых водорастворимых форм были разработаны твердые дисперсии производного 1,2,4-тиадиазола с различными полимерами фармацевтического назначения (ПЭГ, ПВП, плуроник F127). Проанализировано влияние строения полимеров и их комплексообразующей способности на степень проявления солюбилизующего эффекта. Установлено, что плуроник F127 является

наиболее подходящим солюбилизатором, поскольку образует в водном растворе мицеллы, в которые способна включаться молекула тиадиазола. Обнаружено, что в присутствии полимеров происходит понижение коэффициента проницаемости производного 1,2,4-тиадиазола через модельную липофильную мембрану, что необходимо учитывать при выборе концентраций солюбилизаторов.



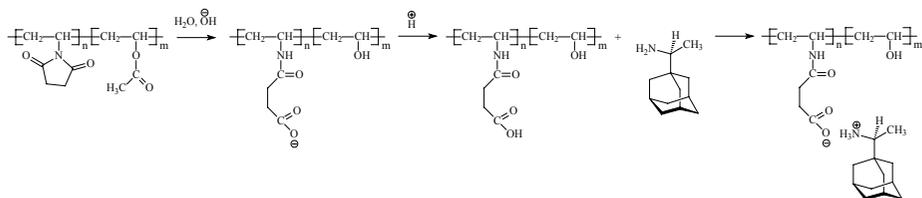
*Авторы:* Терехова И.В., Волкова Т.В., Числов М.В., Прошин А.Н., Доманина Е.Н.

*Публикации:* Volkova T., Domanina E., Chislov M., Proshin A., Terekhova I. J. Therm. Anal. Calorim. 2019. ( <https://doi.org/10.1007/s10973-019-08947-6>).

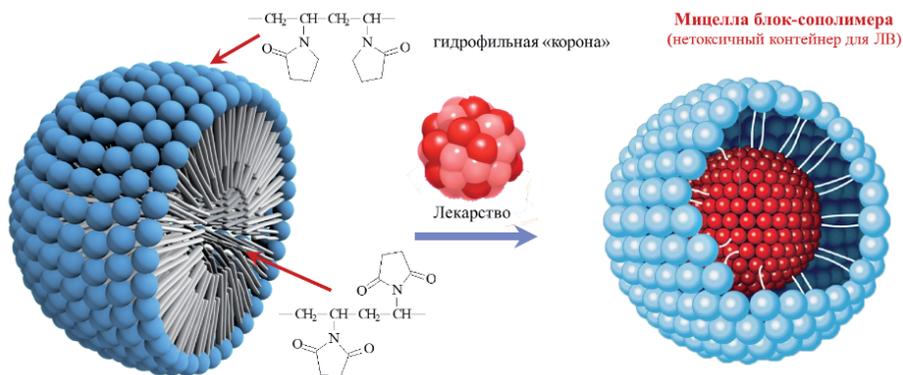
## Синтез новых полимеров-носителей физиологически активных веществ

СПбГТИ (ТУ)

Впервые успешно использован метод RAFT полимеризации для синтеза полимерных матриц, способных к связыванию ФАВ. Получена водорастворимая форма римантадина на основе сополимера N-виниламидоэтантарной кислоты с виниловым спиртом:



Проведение полимеризации в контролируемом режиме позволило заключить молекулярно-массовые характеристики в узкие пределы, чтобы избежать наличия в препарате высокомолекулярных фракций, вывод из организма которых проблематичен. Впервые синтезированы амфифильные сополимеры N-винилсукцинимидов с N-винилпирролидоном и 5-винилтетразолом блочной и градиентной архитектуры. Благодаря самоорганизации в водных растворах они могут служить контейнерами для хранения и доставки ФАВ:



Авторы: Руководитель от СПбГТИ (ТУ) – проф. Сивцов Е.В. Исполнители: Гостев А.И., Григорьев Д.В., Крыгина Д.М.

## **Биоразлагаемые медицинские материалы**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

Совместно с ООО «Медин-Н» ведутся работы по производству биоразлагаемых медицинских материалов (хирургических нитей и других изделий). Небиоразлагаемые полимеры получают из очень дешевого сырья, в некоторых случаях которое является отходом, например этилен, пропилен при процессах крекинга. По стоимости мономеры для биоразлагаемых полимеров никогда не превзойдут непредельные углеводородные мономеры. Именно по этой причине они не получили широкого бытового использования. Но сегодня в органической химии получили развитие новые подходы и методы синтеза лактонов и циклических карбонатов, появилась и расширилась для их синтеза сырьевая альтернатива, что в сочетании с принципиальной биоразлагаемостью создает и экономическое преимущество.

*Авторы:* кандидат химических наук А.В. Пестов, кандидат химических наук В.А. Кузнецов.

## **Технология создания низкотемпературного фосфата кальция – октакальциевого фосфата**

*ИМЕТ РАН*

Разработана технология создания низкотемпературного фосфата кальция – октакальциевого фосфата (ОКФ). Установлены физико-химические, механические, структурные и биологические свойства материала. Получено регистрационное удостоверение № РЗН 2018\7972 от 29 декабря 2018 года на медицинское изделие «Материал остеопластический на основе октакальциевого фосфата для замещения и регенерации костной ткани Октофор» по ТУ 32.50.22-001-02698772-2018. «Октофор» - новый синтетический остеоиндуктивный керамический материал для замещения костных тканей на основе октакальциевого фосфата. Материал может применяться в регенеративной медицине и быть компонентом в составе биоинженерной конструкции.

*Авторы:* чл.-корр. РАН Комлев В.С., чл.-корр. РАН Баринов С.М., к.т.н. Федотов А.Ю., Смирнов И.В., Зобков Ю.В., к.т.н. Тетерина А.Ю.

## **Биоинженерные конструкции на основе композитных биокерамических матриц и генно-активирующего компонента**

*ИМЕТ РАН*

Разработаны и изготовлены методом трехмерной струйной печати прототипы биоинженерных конструкций на основе композитных биокерамических матриц-

сов и генно-активирующего компонента (плазмидные ДНК с генами ключевых остеоиндуцирующих факторов (VEGF)) соответствующие 3D моделям фрагментов костных тканей сложной структуры. На основе данных компьютерной томографии изготовлено 3 набора моделей, соответствующих конкретным реальным биологическим объектам, для трех различных областей их биомедицинских применений. Полученные образцы индивидуальных биокерамических конструкций геометрически полностью соответствуют их исходным цифровым 3D моделям, обеспечивают высокую интенсивность репаративного остеогенеза и могут быть использованы для восполнения костных дефектов критических размеров. Развитие этого подхода откроет принципиально новые возможности для создания биоинженерных эквивалентов твердых тканей человека и животных.

*Авторы:* чл.-корр. РАН Комлев В.С., к.т.н. Федотов А.Ю., Смирнов И.В., к.т.н. Егоров А.А.

**Водорастворимые магнитоактивные биоконпозиты наноразмерных биофлавоноидных комплексов гадолиния и арабиногалактана для параллельной нейтронозахватной терапии и магниторезонансной томографической диагностики (гераностики)**

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.*

В мягких биомиметических условиях (водный раствор, комнатная температура) из природных нековалентных конъюгатов биофлавоноидов и арабиногалактана получены водорастворимые парамагнитные наночастицы биофлавоноидных металлокомплексов Gd(III), инкапсулированные в макромолекулы арабиногалактана лиственницы сибирской. Новые нанобиоконпозитные субстанции в водном растворе снижают время релаксации протонов воды T1 до 350 раз за счет очень низкой вращательной подвижности парамагнитных ионов гадолиния, агрегированных в металлокомплексные наночастицы, которые в свою очередь инкапсулированы в растворенную объемистую инерционную макромолекулу арабиногалактана (Патент РФ № 2706705, 2019). С учетом наивысшего сечения захвата эпитепловых нейтронов у гадолиния среди всех химических элементов, новые нанобиоконпозиты являются перспективными средствами для параллельной нейтронозахватной терапии и магниторезонансной томографической диагностики (гераностики).

*Авторы:* Руководитель работы – к.х.н. Б.Г. Сухов, исполнитель – к.х.н. Т.В. Конькова.

## **Разработка методики анализа биологических проб методом АЭС-ИСП**

*Институт химии высокочистых веществ  
им. Г.Г. Десятых РАН (Нижегород)*

Разработана методика анализа биологических проб методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (АЭС-ИСП). Методика включает минерализацию проб (плазма крови, ткани головного мозга человека, стволовые клетки, другие биомедицинские объекты) высокочистыми кислотами или их парами при различных температурах, в том числе при повышенной до 200°C в реакционной фторопластовой камере автоклава. В одной камере автоклава возможна одновременная минерализация до 10-ти одинаковых или разных проб с постановкой контрольного опыта. Для повышения точности результатов анализа применяли внутреннюю стандартизацию. Полученные растворы анализировали методом АЭС-ИСП (спектрометр iCAP 6300 DUO England). Пределы обнаружения примесей (Ag, Al, As, B, Ba, Be, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, Hg, Ho, In, Li, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, S, Sb, Se, Si, Sn, Sr, Ta, Te, Ti, Tl, V, W, Zn, Zr) в растворе по 3s-критерию составили 1 – 0.1 ppb. В рамках совместной работы с ФГБОУВО «ПИМУ» Минздрава России выполнен анализ более 30 биопроб. Результаты анализа используются в исследованиях для повышения эффективности диагностики злокачественных новообразований, для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей, для оценки пролиферативных способностей стволовых клеток в клеточных технологиях.

*Авторы:* Руководитель работ - зав. лаб., к.х.н. В.Г. Пименов, исполнители – с.н.с. к.х.н. И.И. Евдокимов, н.с. к.х.н. Т.И. Сторожева.

*Публикации:* Elizarova A.A., Erlykina E.I., Pimenov V.G., Palkin M.M., Lukina M.M., Shirmanova M.V. Hypoxic reprogramming of HeLa Kyoto tumor cells// Proceedings 13th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society, 37th Göttingen neurobiology conference March 20–23, 2019. p. 309-310. Shcherina A.V., Obukhova L.M., Barinova O.V., Kuzmichev K.V., Medyanik I.A., Evdokimov I.I. Bioinformatics analysis of oxidative and elemental status as a factor in the early diagnosis of brain tumors// Proceedings 13th Göttingen Meeting of the German Neuroscience Society, 37th Göttingen neurobiology conference March 20–23, 2019. p. 310-311.

## **Наноразмерная, водорастворимая и стабильная к окислению форма системы доставки эссенциальных ПНЖК**

*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН*

Методом газо-жидкостной хроматографии определён состав жирных кислот в липидах печени мышей в зависимости от диеты: введения в напитках липосом из

фосфатидилхолина (ФХ); ФХ с рыбьим жиром (РЖ); ФХ с растительным антиоксидантом (эфирным маслом гвоздики (ЭМГ)); ФХ с РЖ и ЭМГ; ФХ с ЭМГ инкапсулированных натриевой формой основного белка молока (казеинатом натрия); ФХ с РЖ и ЭМГ, инкапсулированных казеинатом натрия. Установлено, что увеличение биологического возраста животных на 3 месяца сопровождалось возрастанием в липидах печени мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) и снижением содержания полиненасыщенных (ПНЖК), особенно докозагексаеновой 22:6 омега-3 кислоты (ДГК). Применение в течение 92 дней диеты (напитка) с липосомами ФХ с РЖ и ЭМГ, инкапсулированных казеинатом натрия, нормализовало состав ЖК, приводя к практически двукратному увеличению содержания ДГК 22:6 омега-3 в печени. На основании этих результатов, можно сделать вывод, что разработанная на основе казеината натрия наноразмерная, водорастворимая и стабильная к окислению форма системы доставки эссенциальных ПНЖК может быть рекомендована в качестве инновационного ингредиента для функциональных продуктов питания

*Авторы:* ИБХФ РАН; рук. работы – д.х.н. Семёнова М. Г.; отв. исп. – д.х.н. Н.П. Пальмина, к.х.н. Антипова А.С.; исп. - Крикунова Н.И., Мартиросова Е.И., Мишарина Т.А., Сажина Н.Н.

### **Композиционные биоматериалы для ортопедии и стоматологии**

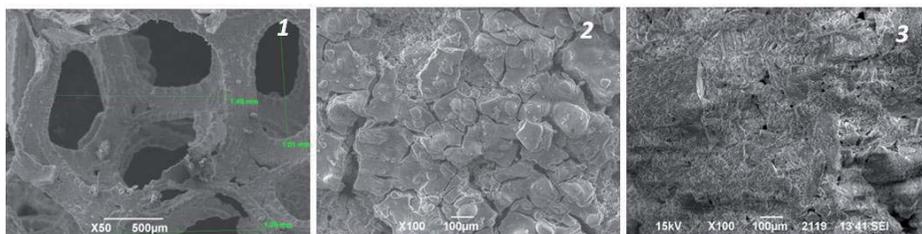
*Институт химии твердого тела УрО РАН,  
лаборатория химии гетерогенных процессов*

Проведены работы по созданию биокомпозитов путем нанесения биоактивного покрытия на матрицы различной природы и пористости. Установлено, что кристаллический ГАП [Пат. РФ №2104924] в сочетании с раствором желатина (соотношение ~ 40 : 60) образует материал, пригодный для нанесения покрытий на матрицы различной природы и пористости [Заявка на патент № 2019125998 от 19.08.2019]. Разработанный материал позволяет существенно сократить сроки формирования покрытия, повысить его адгезионную прочность и может быть использован для нанесения покрытий не только на пористые, но и на компактные металлические матрицы.

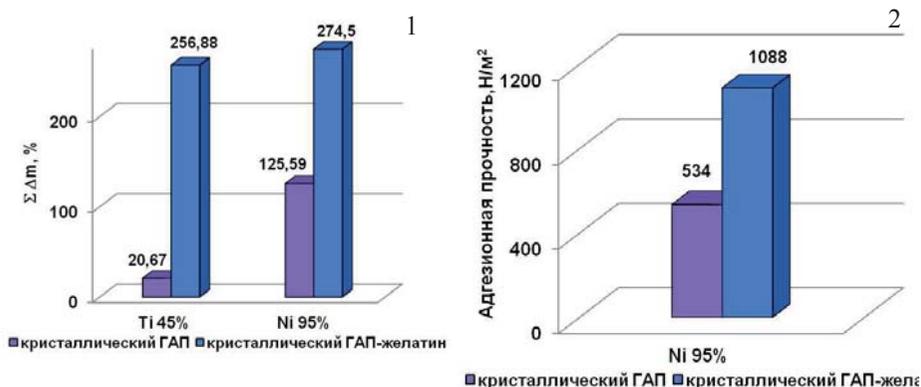
Совместно с УГМУ разработан стоматологический гель, содержащий кристаллический ГАП, коллоидный ФАП в сочетании с NaF, обладающий реминерализующим действием и не уступающий по эффективности современным стоматологическим препаратам.

*Авторы:* Руководитель работ – д.т.н. Н.А. Сабирзянов; исполнители - к.х.н. Е.А. Богданова, к.х.н. В.М. Скачков.

*Публикации:* Пат. РФ № 2677231 от 16.01.2019.



Морфология поверхности образцов: 1 – исходный Ni (95%); 2 – Ni (95%), обработанный водной суспензией порошка ГАП; 3 – Ni (95%) с нанесенным покрытием ГАП-желатин



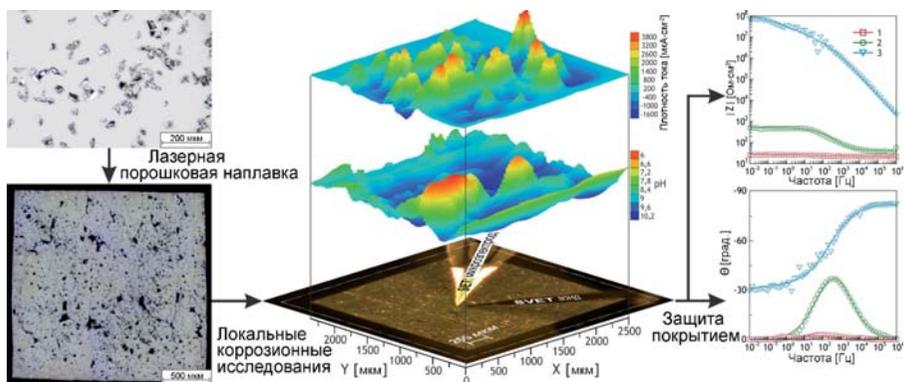
Прирост массы (1) и адгезионная прочность (2) покрытий на основе кристаллического ГАП [Пат. РФ № 2687737 от 16.05.2019] и кристаллического ГАП с желатином на матрицах различной природы и пористости

## Композиционные покрытия для изготовления персонализированных резорбируемых имплантатов для хирургии

ИХ ДВО РАН

Изучены морфологическая структура, состав, электрохимические и механические свойства защитных, в том числе композиционных покрытий на магнии, полученном по технологии лазерной порошковой наплавки. Показана перспективность применения данной технологии для изготовления персонализированных резорбируемых имплантатов для хирургии. Анализ морфологии и локальной электрохимической активности материала позволил установить наличие дефектов, в месте расположения которых активизировался процесс коррозии. На базе метода плаз-

менного электролитического оксидирования (ПЭО) разработан способ нанесения на поверхность имплантата композиционного полимерсодержащего антикоррозионного защитного покрытия, эффективность которого была подтверждена методами SVET и SIET. Сформированные защитные покрытия обладают высокой адгезией к подложке и более чем на 6 порядков увеличивают показатели коррозионной стойкости защищаемого материала, что позволяет говорить о возможности реализации в хирургической практике контролируемой резорбции магниевых имплантатов.



Результаты применения лазерной порошковой наплавки, данные микроструктурного анализа и локальной электрохимической активности магния, полученного по аддитивной технологии с последующим нанесением композиционного покрытия.

Авторы: Машталяр Д.В., Синебрюхов С.Л., Гнеденков С.В.

Публикации: *Gnedenkov S.V., Sinebryukhov S.L., Egorkin V.S., Mashtalyar D.V., Vyalyi I.E., Nadaraia K.V., Imshinetskiy I.M., Nikitin A.I., Subbotin E.P., Gnedenkov A.S. Magnesium fabricated using additive technology: Specificity of corrosion and protection // Journal of Alloys and Compounds. 2019. Vol. 808. # 151629 (DOI: 10.1016/j.jallcom.2019.07.341).*

## Высокоэффективный метод получения гелей и криогелей хитозана

ИХ ДВО РАН

Разработан высокоэффективный метод получения гелей и криогелей хитозана с использованием нетоксичных диглицидиловых эфиров гликолей в качестве сшивающих агентов, в отличие от ранее известных методов, основанных на приме-

нии диальдегидов. Показано, что скорость сшивки зависит от природы кислоты и pH. Полученные материалы в зависимости от типа сшивающего агента и условий сшивки имеют модуль Юнга от 3 до 100 кПа, степень набухания до 40000 %. Благодаря участию в реакции с диглицидиловыми эфирами преимущественно гидроксильных групп хитозана оставшиеся свободные аминогруппы могут быть использованы для пост-функционализации прививкой биомолекул. На 14-е сутки после внутримышечной имплантации линейным мышам дисков криогеля хитозана обнаружены признаки репарации – формирование грануляционной ткани с признаками ангиогенеза. Четкая демаркационная зона без выраженной клеточной инфильтрации окружающих тканей указывает на низкую реактогенность полимерных образцов. Отсутствие гистотоксического и иммуносупрессорного действия продуктами биохимической деструкции полимерных имплантов в первые 14 дней нахождения их *in vivo* было доказано гистологическим исследованием органов выделения и иммунной систем.

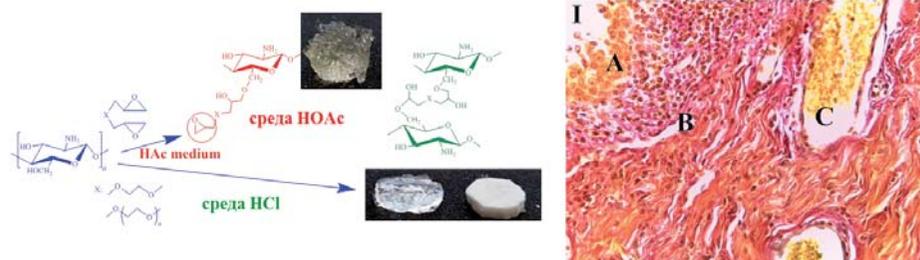


Схема сшивки хитозана диглицидиловыми эфирами гликолей и микрофотография гистологического препарата с границей живая ткань-имплант через 14 дней (I – имплант, А – область лейкоцитарной реакции, В – область молодой соединительной ткани с признаками collagenизации, С - кровеносный сосуд ( $\times 400$ )).

Авторы: Привар Ю.О., Братская С.Ю. –ИХ ДВО РАН; Пестов А.В. – ИОС УрО РАН.

Публикация: Privar Yu.O., Kodess M.I., Modin E.B., Nesterov D.V., Pestov A.V., Slobodyuk A.B., Marinin D.V., Bratskaya S.Yu. Chitosan gels and cryogels cross-linked with diglycidyl ethers of ethylene glycol and polyethylene glycol in acidic media // *Biomacromolecules*. 2019. Vol. 20, No. 4. P. 1635–1643 (DOI:10.1021/acs.biomac.8b01817).

## Синтез и биологическая активность фторидных соединений сурьмы (III)

ИХ ДВО РАН

Впервые синтезирован ряд новых комплексных фторидов индия (III) со смешанными катионами, определена их структура. Впервые получены 12 фторидных соединений сурьмы (III) с аминокислотами, исследована их структура и физико-химические свойства. Обнаружены пьезоэлектрические свойства и бактерицидное действие по отношению к *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacillus subtilis*; показана возможность получения из данных соединений металлической сурьмы марки СУ-2. Обнаружено токсическое либо стимулирующее биологическое действие различных фторидных соединений сурьмы (III) на ассоциации морских бактерий, патогенные микроорганизмы, водоросль *Ulva fenestrata*, морских обрастателей, эмбрионы морского ежа *Strongylocentrotus intermedius*, опухолевые клетки карциномы Эрлиха К562.

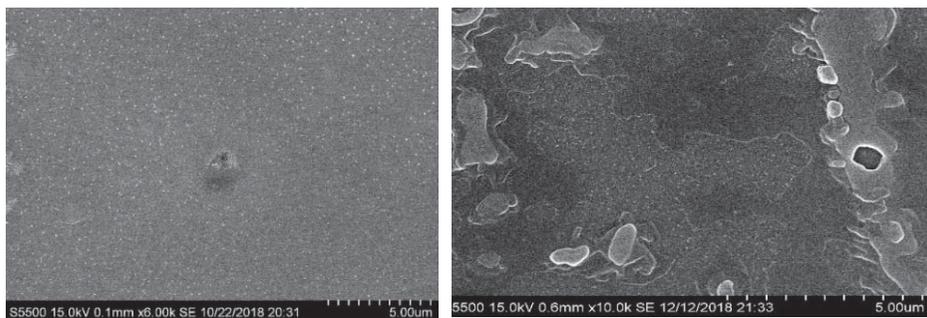
Авторы: Давидович Р.Л., Герасименко А.В., Земнухова Л.А.

Публикации: *Davidovich R.L., Gerasimenko A.V., Logvinova V.B. A new type of indium (III) fluoride complex containing In(III) atoms in both anion and cation: crystal structure and vibrational spectra // Journal of Fluorine Chemistry. 2019. Vol. 226. Article #109343 (DOI: 10.1016/j.jfluchem.2019.109343). Kavun V.Ya., Udovenko A.A., Slobodyuk A.B., Makarenko N.V., Kovaleva E.V., Zemnukhova L.A. Thermal properties and ion mobility in the antimony(III) fluoride complexes with DL-valine ( $C_5H_{12}NO_2$ ) $SbF_4 \cdot H_2O$  and DL-serine ( $C_3H_8NO_3$ ) $Sb_2F_7$ . Crystal structure of ( $C_5H_{12}NO_2$ ) $SbF_4 \cdot H_2O$  compound // Journal of Fluorine Chemistry. 2019. Vol. 217. P. 50–57.*

## Метод получения рентгеноконтрастных биоактивных стекол

ИХ ДВО РАН

Разработан метод получения рентгеноконтрастных биоактивных стекол пиролизом органических растворов, содержащих тетраэтоксисилан, трибутилфосфат, олеат натрия и олеат кальция в скипидаре, а также экстракты висмута, тантала и бора в бензольном растворе три-н-октиламина. Метод позволяет получать биоактивные рентгеноконтрастные стекла как в форме порошковых материалов, так и в виде покрытий, создающих на пористых материалах тонкие биоактивные слои, повторяющие форму пор носителя. Метод позволяет получать стекла различных составов. Изменяя состав можно придавать материалам необходимые свойства. В результате тестов, проведенных *in vitro* с помощью модельной среды (SBF-раствора), подтверждено, что полученные рентгеноконтрастные стекла обладают биоактивностью. Образовавшиеся на рентгеноконтрастных стеклах после пребывания в SBF-растворе покрытия неплотные, имеют вид островков разного размера и имеют спектры, по составу соответствующие фосфатам кальция (рис).



Микрофотографии стекла, содержащего 3 %  $Ta_2O_5$ : до (а) и после (б) пребывания в SBF-растворе.

Авторы: Медков М.А. – ИХ ДВО РАН.

Публикации: Медков М.А., Грищенко Д.Н., Дмитриева Е.Э., Курявый В.Г. Получение биоактивных стекол методом пиролиза органических растворов // Химическая технология. 2019. Т. 20, № 7. С. 299–304. Медков М.А., Грищенко Д.Н. Способ получения борсодержащего биоактивного стекла. Патент РФ № 2690854 от 28.02.2019.

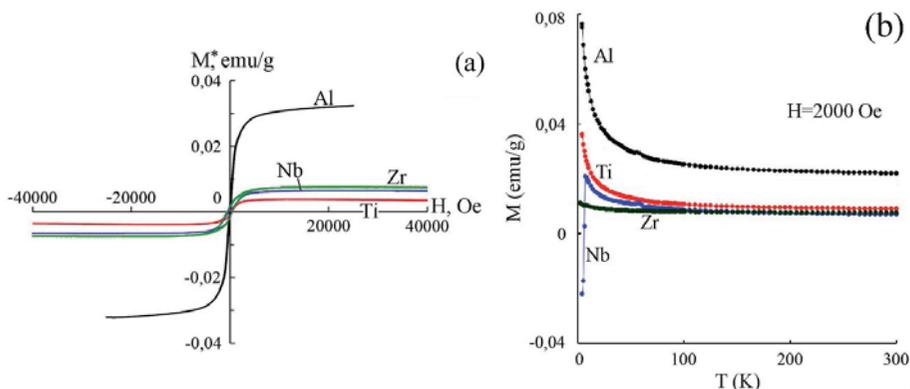
### Синтез композитов методом плазменно-электролитического формирования ферромагнитных оксидных покрытий

ИХ ДВО РАН

Показано, что стратегия плазменно-электролитического формирования ферромагнитных оксидных покрытий в электролитах-золях, разработанная ранее для алюминия и титана, может быть распространена на ниобий и цирконий. Выяснено, что по ферромагнитным характеристикам изученные композиты делятся на две группы: (1) на основе Al и (2) на основе Ti, Zr и Nb. Разделение связано с различными ферромагнитными фазами, образующимися в покрытиях при обработке:  $Fe^0$ -частицы для алюминия и  $Fe^0$ -частицы + шпинельные структуры типа  $FeTi_xO_y$  для титана, циркония и ниобия. Сформированные композиты перспективны как материалы, поглощающие электромагнитное излучение, для применения в микроэлектронике, катализе, в конструкциях сепараторов и имплантатов.

Авторы: Руднев В.С., Ткаченко И.А.

Публикации: Rudnev V.S., Adigamova M.V., Lukiyanchuk I.V., Tkachenko I.A., Morozova V.P. Oxide coatings with ferromagnetic characteristics on Al, Ti, Zr and Nb // Surface and Coatings Technology. 2019 (DOI: 10.1016/j.surfcoat.2019.125180). Rudnev V.S., Kharitonov P.V., Kosterov A., Sergienko E.S., Shevchenko E.V., Lukiyanchuk



Намагничивание ферромагнитной составляющей во внешнем магнитном поле (a) и температурная зависимость намагничивания (b) композитов на основе Al, Ti, Zr и Nb.

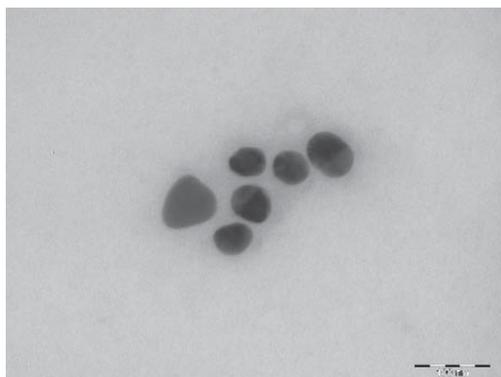
*I.V., Adigamova M.V., Morozova V.P., Tkachenko I.A. Magnetism of Fe-doped  $Al_2O_3$  and  $TiO_2$  layers formed on aluminum and titanium by plasma-electrolytic oxidation // Journal of Alloys and Compounds. 2019 (DOI: 10.1016/j.jallcom.2019.152579).*

### **Водорастворимые магнитоактивные биокомпозиты наноразмерных биофлавоноидных комплексов гадолиния и арабиногалактана для параллельной нейтронозахватной терапии и магниторезонансной томографической диагностики (тераностики)**

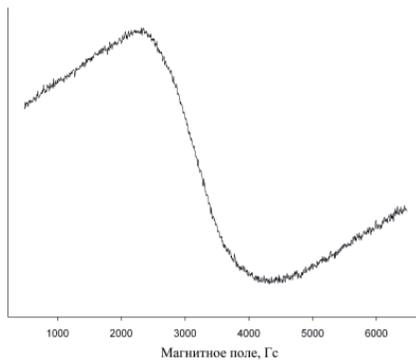
*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.*

В мягких биомиметических условиях (водный раствор, комнатная температура) из природных нековалентных конъюгатов биофлавоноидов и арабиногалактана получены водорастворимые парамагнитные наночастицы биофлавоноидных металлокомплексов Gd(III), инкапсулированные в макромолекулы арабиногалактана лиственницы сибирской.

Новые нанобиокомпозитные субстанции в водном растворе снижают время магнитной релаксации протонов воды  $T_1$  до 350 раз за счет очень низкой вращательной подвижности парамагнитных ионов гадолиния, агрегированных в металлокомплексные наночастицы, которые в свою очередь инкапсулированы в растворенную объемистую инерционную макромолекулу арабиногалактана. С учетом наивысшего сечения захвата эпитепловых нейтронов у гадолиния среди всех химических элементов, новые нанобиокомпозиты являются перспективны-



**Рисунок 1.** Фото просвечивающего электронного микроскопа *Gd*-содержащего нанобиокompозита арабиногалактана



**Рисунок 2.** ЭПР спектр супер-парамагнитного *Gd*-содержащего нанобиокompозита арабиногалактана

ми средствами для параллельной нейтронозахватной терапии и магниторезонансной томографической диагностики (тераностики).

*Авторы:* Руководитель работы – к.х.н. Б.Г. Сухов, исполнитель – к.х.н. Т.В. Конькова.

*Публикации:* Патент РФ № 2706705, 2019.

## 5. Компьютерные технологии в медицинской химии

### Веб-сервисы для прогноза антибактериальной и антиретровирусной активности веществ по структурной формуле

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ), Москва*

Впервые реализованы свободно доступные в сети Интернет веб-сервисы для прогноза антибактериальной (AntiBac-Pred - <http://www.way2drug.com/antibac/>) и антиретровирусной (AntiHIV-Pred - <http://www.way2drug.com/hiv/>) активности органических соединений. Их использование позволяет исследователям отбирать наиболее перспективные соединения для синтеза и биологического тестирования на основе результатов прогноза.

*Авторы:* В.В. Поройков, Д.С. Дружиловский, А.А. Лагунин, П.В. Погодин, А.В. Рудик, Л.А. Столбов, Д.А. Филимонов, М.С. Nicklaus.

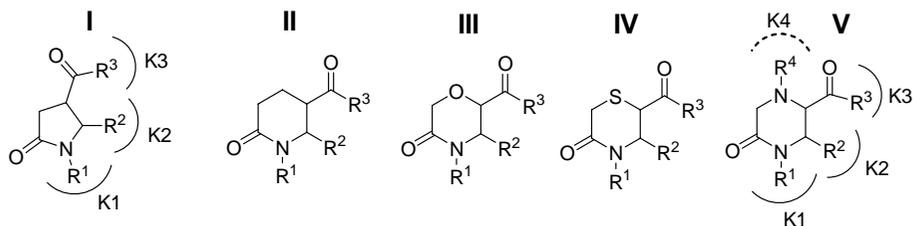
*Публикации:* Pogodin P.V. et al. *J. Chem. Inform. Model.*, 2019, **59**: 4513 (WoS Q1, ИФ=3,966); Stolbov L. et al. *Bioinformatics*, 2019. DOI: 10.1093/bioinformatics/btz638 (WoS Q1, ИФ=4,531).

### Расширение фармакофорной гипотезы ингибиторов Mdm2 как фактор повышения мишень-специфичности.

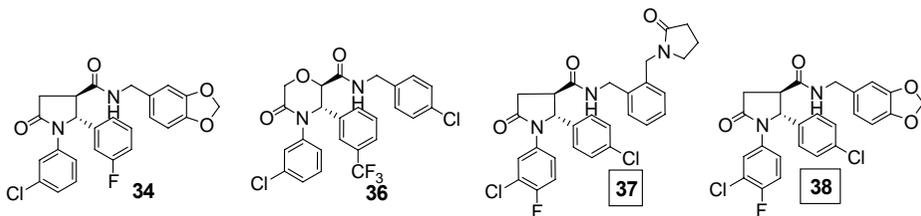
*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)*

Белок-онкоген Mdm2 – компонент убиквитин-зависимой системы протеолиза, негативный регулятор активности белка-онкосупрессора p53. Препятствует развитию процесса апоптоза. Канцерогенный эффект достигается за счёт гиперэкспрессии Mdm2 с попутным подавлением активности и протеолизом p53. В рамках проектов РНФ 16-13-10358 и 19-73-10150, проведены комплексные исследования динамики подавления активности белка-онкогена Mdm2 в свете наличия ранее нереализованных взаимодействий в области петли N-концевого домена. Проведён ряд симуляций молекулярной метадинамики с использованием ранее изученных ингибиторов: Nutlin-3a, RG7112, MI63 и Pip-1. Для рассмотренных соединений установлено вовлечение петли N-концевого домена в процесс комплексообразования. Ключевую роль в данном процессе играет гидрофобный контакт с Val8/Pro9, важность которого была подтверждена путём ввода точечных мутаций V8a/P8a, при которых система дестабилизировалась. На основе установленных зависимостей был проведён анализ «in-house» библиотеки. Домашняя библиотека малых молекул построена на вариациях на основе пиперидин-2-онового и

морфолин-3-онового скэффолдов. Виртуальный, а затем и клеточный скрининг позволили выявить серию высокоаффинных ингибиторов, взаимодействующих с Mdm2 по расширенной фармакофорной гипотезе, включающей связывание с Val8/Pro9 в петле N-концевого домена.



Пять вариантов скэффолдов (I-V) использованных для подбора ингибиторов белка-онкогена Mdm2; K1-K3 – обозначение гидрофобных карманов, заполняемых аминокислотными остатками p53 (Phe19, Trp23, Leu26).



Соединения-индукторы p53-зависимого апоптоза, соединения 37 и 38 – наиболее активные по всем показателям

*Авторы:* Руководитель от СПбГТИ(ТУ) – проф. Гарабаджиу А.В. Исполнители: Гуреев М.А., Григорьева Т.А., Львова М.Ю., Романова А. А., Трибулович В.Г.

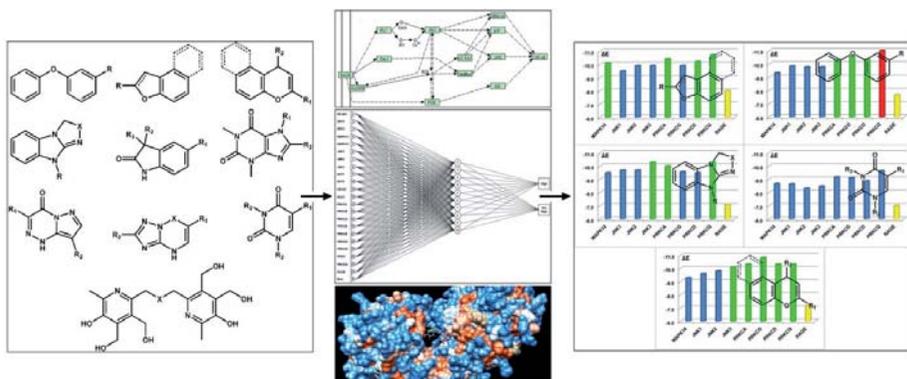
*Публикации:* Design, in silico prioritization and biological profiling of apoptosis-inducing lactams amenable by the Castagnoli-Cushman reaction / M. Krasavin, M. A. Gureyev, Garabadzhiu, et al. // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2018. – Vol. 26, № 9. – P. 2651-2673.

## Нейросетевая модель мультитаргетных RAGE-ингибиторов

Волгоградский государственный медицинский университет

Сформирована верифицированная база данных по структуре и уровню активности 183 известных RAGE-ингибиторов. Сформирована база данных валидных 3D-моделей 22 релевантных белков-мишеней сигнального пути RAGE–NF-κB.

Выполнен ансамблевый докинг 183 известных RAGE-ингибиторов в сайты 22 релевантных белков-мишеней, определены минимальные энергии докинга. По методике искусственных многослойных перцептронных нейронных сетей построены классификационные зависимости уровня RAGE-ингибирующей активности от расчетной аффинности соединений к релевантным белкам-мишеням сигнального пути RAGE–NF- $\kappa$ B. Выполнен анализ сензитивности полученных нейросетей, найдено, что для высокого уровня RAGE-ингибирующей активности наиболее значимыми биомишенями являются 8 сигнальных киназ и транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B1. Показано, что известные соединения с высокой RAGE-ингибирующей активностью в основном являются ингибиторами сигнальных киназ. С помощью разработанной нейросетевой модели выполнен виртуальный скрининг высокоактивных RAGE-ингибиторов среди 500 соединений различных химических классов. Найдено, что высокоактивные производные некоторых скаффолдов обладают преимущественно пострецепторным действием и проявляют различный спектр таргетной активности в отношении сигнальных киназ цепи RAGE–NF- $\kappa$ B.



*Известия АН. Серия химическая (2019) – в печати.*

Выполнена расчетная оценка ADMET характеристик наиболее перспективных соединений с ожидаемой высокой RAGE-ингибирующей активностью. Выявленные мультитаргетные соединения рекомендованы для экспериментального изучения на RAGE-ингибирующую активность и могут стать основой для создания новых препаратов для лечения осложнений при сахарном диабете и болезни Альцгеймера. В 2019 г. получено свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019620160 «Ингибиторы рецепторов конечных продуктов гликирования».

*Авторы:* Руководители работ – академик РАН А.А. Спасов, д.б.н. П.М. Васильев.

*Публикации:* Vassiliev P.M. et al. Neural network modeling of multitarget RAGE inhibitory activity. Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry, 2019, 13(3):256-63. Направлены в печать 3 статьи: П.М.Васильев и соавт. Поиск методом нейросетевого моделирования мультитаргетных RAGE-ингибиторов с различным спектром таргетной активности, Известия АН. Серия химическая, 2019. П.М.Васильев и соавт. Консенсусная оценка *in silico* острой токсичности мультитаргетных RAGE-ингибиторов, Вестник ВолгГМУ, 2019; Консенсусная оценка *in silico* канцерогенной опасности мультитаргетных RAGE-ингибиторов, Вестник новых медицинских технологий, 2019.

**Отчетные материалы Научного совета РАН  
по медицинской химии за 2019 год**

Сдано в печать 25.03.20. Формат 60 x 90 1/16.

Объем 5,25 п.л. Бумага офсетная.

Заказ 28. Тираж 60 экз.

Отпечатано в ИПХФ РАН

142432, Моск. обл., г. Черноголовка, проспект ак. Семенова, 5

Тел.: (496)522-4471