



Российская академия наук
Отделение химии и наук о материалах
Научный совет РАН «Медицинская химия»

ВАЖНЕЙШИЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В СФЕРЕ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ В 2020 ГОДУ

Составители:
член-корр. РАН С.О. Бачурин, д.х.н. К.В. Балакин
техническое сопровождение:
к.х.н. Е.В. Бовина

Москва
2021

УДК 615.3
ББК 52.81
В 12

Важнейшие научные результаты в сфере медицинской химии в 2020 году.
Москва: Научный совет РАН «Медицинская химия», Отделение химии и наук
о материалах РАН, 2020. – 78 с.

ISBN 978-5-907366-13-8

В настоящем издании Научного совета РАН «Медицинская химия» тезисно представлены разработки и достижения за 2020 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.

Составители:
член-корр. РАН С.О. Бачурин, д.х.н. К.В. Балакин
техническое сопровождение: к.х.н. Е.В. Бовина

ISBN 978-5-907366-13-8

© Бачурин С.О., 2021

1. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях

1.1. Антиинфекционные лекарственные кандидаты

Противотуберкулезные и/или противовирусные лекарственные кандидаты на основе производных индол-2(3)-карбоновых кислот

*Институт элементоорганических соединений РАН им. А.Н. Несмеянова,
ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»*

Данная работа является продолжением исследований, в ходе которых в рядах замещенных индол-2-карбоновых кислот, полиазаиндолов и гидразонгидразидов ранее были идентифицированы соединения с высокой активностью *in vitro* против музейно-чувствительного штамма *M. tuberculosis* H37Rv (Mtb) и клинически устойчивых к изониазиду изолятов CN-40, а также *Mycobacterium avium* (MAC-инфекций) [1]. Однако TU112 – одно из самых активных соединений из ряда триазеноиндолов против Mtb, а также против dormantной формы – при введении мышам *per os* из-за низкой биодоступности оказалось неактивным. Вместе с тем в ходе выполнения данной работы было показано, что соединение TU112 как при внутривенном, так и при аэрозольном методе введения проявляет выраженную антимикобактериальную активность (данные по оценке анализов титрования сыворотки мышей и супернатанта легких) [2]. Структурная модификация группы триазеноиндолов привела к повышению уровня их активности *in vitro* как против штамма Mtb H37Rv (МИК = 0,021-0,095 мкг/мл), так и против клинического изолята CN-40 (МИК = 0,071-0,38 мкг/мл). Введение коротких липидных цепей в ядро 3-триазеноиндолов еще больше усилило их активность против микобактерий, захваченных мышинными макрофагами. Существование корреляции между биологической активностью и редокс-свойствами в группе полиазаиндолов указывает на то, что управление редокс-биохимией является ключом к повышению эффективности этих агентов.

Группа полиазаиндолов, активных против внутриклеточных Mtb, после модификации заместителей показала еще более высокую активность против Mtb внутри макрофагов, чем в клетках, это позволяет сделать вывод о том, что бактерицидное действие и биодоступность соединений этого ряда в отношении внутриклеточных микобактерий можно оценивать по их активности против Mtb в макрофагах. Примечательно, что в настоящее время начаты исследования, имеющие целью создание антимикобактериальной стратегии, основанной на использовании металлов для интрамакрофагальной элиминации *Mycobacterium tuberculosis* [3].

Недавно ингаляционная липосомальная суспензия полусинтетического антибиотика группы аминогликозидов широкого спектра действия амикацина была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA,

USFDA) в качестве варианта терапии MAC-инфекций легких у взрослых с ограниченной альтернативой или без нее [4]. Это означает, что TU112 из ряда триазеноиндолов или его более эффективные аналоги являются лекарственными кандидатами для лечения нетуберкулезных MAC (*M. avium*)-инфекций. Неуклонный рост смертности у больных ВИЧ с *M. avium* сочетанной инфекцией диктует необходимость создания новых препаратов для борьбы с этой опасной инфекцией.

Тот факт, что функциональные производные индол-2(3)-карбоновых кислот наряду с противотуберкулезной проявляют еще и противовирусную активность, позволяет сделать вывод о целесообразности изучения обнаруженных нами в этом ряду активных веществ не только по основному назначению, но и с целью лечения вирусных инфекций.

1. Патент РФ. Апт А.С., Вележева В.С., Никоненко Б.В., Корниенко А.Г., Майоров К.Б., Иванов П.Ю., Кондратьева Т.К., Коротецкая М.В., Салина Е.Г. 3-Триазеноиндолы, обладающие активностью против микобактерий. RU2724334C1, 23 июня 2020.

2. Majorov K.B., Nikonenko B.V., Ivanov P.Yu., Telegina L.N., Apt A.S., Velezheva V.S. Structural Modifications of 3 μ triazeneindoles and Their Increased Activity Against Mycobacterium tuberculosis // Antibiotics. – 2020. – Vol.9. – №6. – 356. DOI: 10.3390/antibiotics9060356.

3. Coelho T.S, Halicki P.C.B., Silva L. Jr, de Menezes Vicenti J.R., Gonçalves B.L., Almeida da Silva P.E., Ramos D.F. Metal-based antimicrobial strategies against intramacrophage Mycobacterium tuberculosis // Lett. Appl. Microbiol. – 2020. – Vol.71. – №2. – P.146–153. doi: 10.1111/lam.13298.

4. Sethiya J.P., Sowards M.A., Jackson M., North E.J. MmpL3 Inhibition: A New Approach to Treat Nontuberculous Mycobacterial Infections // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol.21. – №17. – 6202.

Руководители работы: д.х.н., проф. Вележева В.С., д.х.н., проф. Апт А.С.,
Исполнители: к.х.н. Иванов П.Ю., к.х.н. Ходак А.А., к.х.н. Телегина Л.Н.
(ИНЭОС РАН); д.б.н. Никоненко Б.В., к.б.н. Майоров К.Б. (ФГБУ ЦНИИТ).

Биологически активные комплексы Cu^{2+} , Zn^{2+} и $\text{Co}^{2+/3+}$ с анионами 2-фуранкарбоновой кислоты и N-донорами

*Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН,
Институт элементарных соединений им. А.Н. Несмеянова РАН*

Поиск эффективных противотуберкулезных препаратов в настоящее время является вектором развития современной медицинской химии. В качестве объектов исследований данной работы были выбраны 2-фуранкарбоновая кислота и ионы металлов – цинк(II), медь(II) и кобальт(II). Взаимодействием ацетатов перечисленных металлов с анионами пирогликолевой кислоты (2-фуранкарбоновая кислота (Hfur)) и N-донорными лигандами (пиридин (py), 4-фенилпиридин (phpy), 1,10-фенантролин (phen), 2,2-бипиридин (bpy)) в ацетонитриле получены моно-, би- и трехъядерные комплексы [Cu(fur)₂(phen)] (1), [Cu₂(fur)₄(py)₂] (2), [Cu(fur)₂(py)₂(H₂O)] (3), [Zn₂(fur)₄L₂]

(L = py (**4**), phpy (**5**)), [Co(fur)₂(bpy)] (**6**), линейного [Co₃(fur)₆(phen)₂] (**7**) и треугольного [Co₃₂+/₃+O(fur)₆(H₂O)₃] (**8**) строения.

Моноядерные комплексы **1**, **3** и **6** имеют единый план строения: атом металла окружен двумя атомами O двух фурилатных анионов и двумя атомами N-хелатной молекулы phen или bpy (рис. 1а). Геометрия полиэдра CuO₂N₂ соответствует искаженному квадрату.

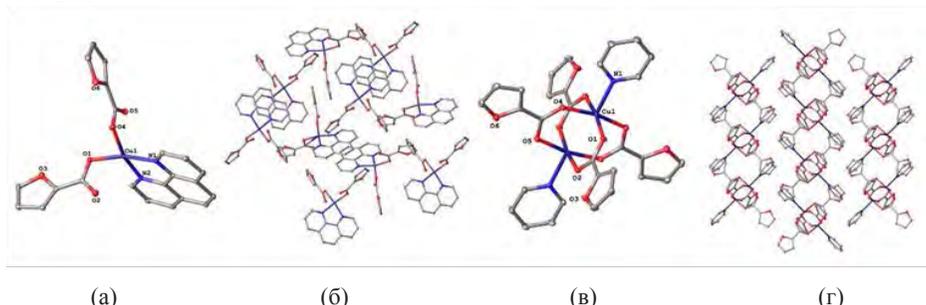


Рис. 1. Общий вид 1 (а) и 2 (в) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний (р = 50%; атомы водорода не показаны); общий вид упаковки комплексов 1 (б) и 2 (г)

Между фенантролиновыми циклами соседних молекул комплекса наблюдаются π - π стэкинг-взаимодействия (3.608(3) Å; 0.00(19)° (рис. 1б). Биядерные комплексы **2**, **4** и **5** представляют тетракарбоксилатно связанные комплексы (рис. 1в, г) – атом металла окружен четырьмя атомами O четырех μ -мостиковых карбоксилатных групп и одним атомом N пиридинового фрагмента. В комплексе **7** три атома кобальта(II), располагающиеся линейно друг относительно друга, с расстоянием Co...Co 3.3676(6) Å, координируют 6 остатков fur, а также два phen присоединяются к терминальным атомам кобальта (рис. 2а). Комплекс **8** относится к карбоксилатным соединениям, металлооксидный фрагмент которых представляет треугольный мотив с центральной μ^3 -O-группой (рис. 2б).

Антибактериальная активность соединений **1–8** была определена *in vitro* в отношении непатогенного штамма *M. smegmatis* и патогенного *M. tuberculosis* H37Rv (таблица 1). Как следует из данных таблицы 1, комплекс **1** проявляет высокую биологическую активность *in vitro* в отношении непатогенного штамма *M. smegmatis* и патогенного *M. tuberculosis* H37Rv.

Однако цитотоксичность этого комплекса достаточно высокая. Комплексы **5** и **7** проявляют высокую биологическую активность *in vitro* в отношении непатогенного штамма *M. smegmatis* и слабую для *M. tuberculosis* H37Rv. Но значение цитотоксичности комплекса **7** показывает его безопасность для клеток хомяка и вполне можно использовать в качестве фармкомпозиции для исследований на живых организмах (мышь, бурундуки, морских свинок).

Публикации: 1) Луценко И.А., Ямбулатов Д.С., Кискин М.А., Нелюбина Ю.В., Примаков П.В., Беккер О.Б., Сидоров А.А., Еременко И.Л., Коорд. химия. 2020. Т. 46. № 12. С. 715–722. 2) Lutsenko I.A., Yambulatoov D.S., Velegeva V.S., Kiskin M.A., Nelyubina Y.V., Bekker O.B., Sidorov A.A., Eremenko I.L. Chem. Select. 2020. V. 5. P. 11837-11842. 3) Луценко И.А.,

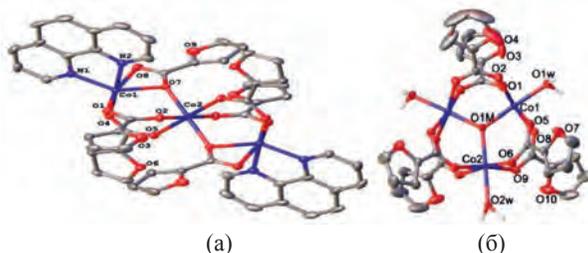


Рис. 2. Общий вид молекулярных комплексов 7 (а) и 8 (б)

Таблица 1. Результаты биологической активности и цитотоксичности 1–8

Комплекс	МИК, (µg/disk)			МИК, (µg/мл)		Цитотоксичность IC50 (µM)
	<i>M. smegmatis</i>			<i>M. tuberculosis H37Rv</i>		
	24 ч	Зона ингибирования		1,48–4,44		
		24 ч	120 ч			
1	2	7.0**	7.0**	1,48–4,44	0.014	
2	146	7.0**	7.0**	-	-	
3	143	7.0**	7.0**	-	-	
4	366	6.5*	6.5*	-	-	
5	41	6.5*	6.5*	>40		
6	175	6.5**	6.5**	13–40		
7	60	6.5*	6.5**	13–40	22	
8	120	6.5*	6.5*	-	0.9	
Hfur	112	6.5**	0			
phen	9	7.5	0			
INH	100	9.0*	6.5*			
Rif	10	7.0*	7.0*			

* Зона ингибирования роста культуры не зарастает в течение указанного времени.

** Зона ингибирования роста культуры бактерий, изначально возникшая после нескольких часов роста, начинает зарастать по всей поверхности зоны.

Баравиков Д.Е., Кискин М.А., Нелюбина Ю.В., Примаков П.В., Беккер О.Б., Хорошилов А.В., Сидоров А.А., Еременко И.Л. Коорд. химия. 2020. Т. 46. № 6.С. 366–375.

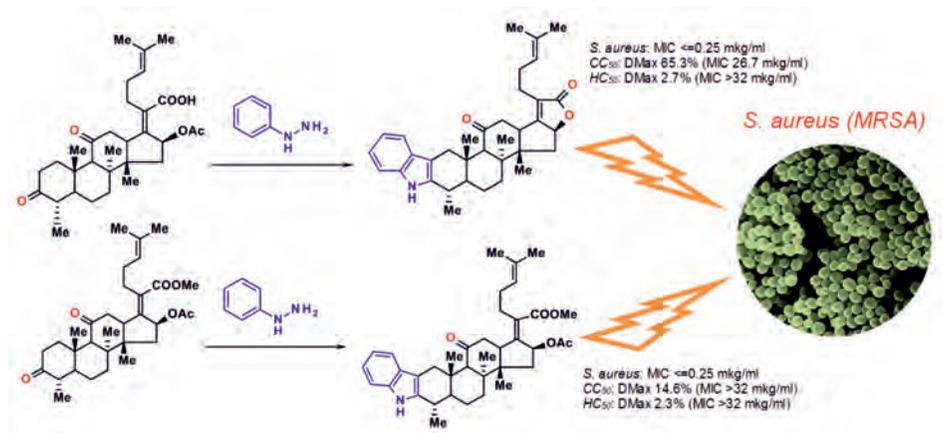
Руководители работы: академик РАН Еременко И.Л., к.х.н. Луценко И.А.
 Исполнители: к.х.н. Ямбулатов Д.С., д.х.н. Нелюбина Ю.В., студенты –
 Примаков П.В., Баравиков Д.Е., Кошенкова К.А.

Разработка низкотоксичных антибактериальных препаратов на основе индолпроизводных фузидановых тритерпеноидов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

С использованием реакции Фишера синтезированы новые индолпроизводные природного тритерпеноида – фузидовой кислоты. При антимикробном скрининге в отношении пяти бактериальных штаммов (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (MRSA)) и двух грибковых штаммов (*Candida albicans* и *Cryptococcus neoformans*) установлено, что новые производные фузидовой кислоты обладают высокой активностью против устойчиво-

го к метициллину штамма *S. aureus* (MRSA, штамм ATCC 43300). Полученные соединения превосходили по своему антибактериальному действию (MICs ≤ 0.25 $\mu\text{g/ml}$) клинически используемый антибиотик ванкомицин (MIC, 1–2 $\mu\text{g/ml}$), обладая при этом сравнительно низкой цитотоксичностью и минимальным гемолитическим эффектом при максимальной тестируемой концентрации (32 мкг/мл)

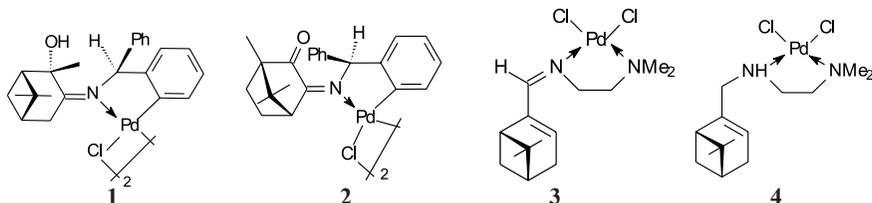


Публикации: Chemistry of Heterocyclic Compounds (2020), 56(6), 800–804. Руководитель работы – д.х.н. Парфенова Л.В.; исполнитель – н.с. Салимова Е.В. Тестирование проведено на базе Университета Квинсленда (Австралия) в рамках программы CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery).

Антибактериальная и противомикробная активность хиральных комплексов палладия с терпеновыми лигандами

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар)

Выполнены антимикробные исследования ряда комплексов палладия различного типа, содержащих лиганды пинанового и борнанового типа. В качестве примеров приведены два соединения, относящиеся к группе циклопалладированных бензиламинов (**1** и **2**) и пара хелатных комплексов палладия (**3** и **4**) с терпеновыми производными этилендиамина. Биологические испытания проводились *in vitro* в рамках международного гуманитарного проекта The Community for Open Antimicrobial Drug Discovery (Австралия). Активность определяли по ингибированию роста клеток пяти видов бактерий (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli*) и двух видов грибов (*C. albicans*, *C. neoformans*). Данные виды широко распространенных бактерий и грибов обладают множественными механизмами резистентности по отношению к ряду клинических препаратов, что делает поиск новых бактерицидных и фунгицидных препаратов актуальным.



Полученные результаты свидетельствуют о высокой избирательности ингибирующего действия комплексов палладия различного строения в отношении бактериальных штаммов. Все исследованные соединения оказались неактивными в отношении грам-отрицательных бактерий *P.aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *E. coli*. В отношении грам-положительных бактерий золотистого стафилококка *S. aureus* высокую ингибирующую активность проявляют комплексы палладия, относящиеся к группе циклометаллированных соединений. Лидером является палладацикл **1**, имеющий МИК (минимальную ингибирующую концентрацию) 1 мкг/мл, что сопоставимо с активностью стандартного антибиотика ванкомицина (vancomycin).

Согласно результатам испытаний, все исследованные комплексы палладия показали высокую противогрибковую активность в отношении штаммов *C. Albicans* и *C. neoformans*. МИК не выше 16 мкг/мл, а в ряде случаев менее 0.25 мкг/мл. Четко выраженной зависимости структура-свойство не наблюдается.

Проведена оценка клеточной токсичности комплексных соединений палладия. Для оценки цитотоксичности CC_{50} в качестве тест-систем были использованы эмбриональные клетки почек человека HEK293 (Human embryonic kidney cells). Оценена также гемолитическая активность HC_{10} исследуемых препаратов в отношении клеток эритроцитов человека RBC (Human red blood cells). Все образцы с CC_{50} и HC_{10} больше максимально испытанной концентрации (32 мкг/мл) классифицируются как нетоксичные. Полученный результат позволяет считать, что токсичность координационных соединений палладия зависит от лигандного окружения иона металла и может быть, таким образом, целенаправленно снижена.

Ингибитор	<i>S. aureus</i> ATCC 43300	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. neoformans</i> ATCC 208821	CC_{50}	HC_{10}
1	1	0.5	≤0.25	12.4	1.8
2	16	5	0.5	6.0	>32
3	>32	≤0.25	≤0.25	>32	>32
4	>32	2	≤0.25	–	>32
vancomycin	1	--	–	–	–
fluconazole	–	0.125	8	–	–
tamoxifen	–	–	–	9	–
melittin	–	–	–	–	2.7

CC_{50} – соответствует концентрации препарата (мкг/мл), при которой достигается 50% ингибирования роста клеток; HC_{10} – соответствует концентрации препарата (мкг/мл) при 10%-ой гемолитической активности.

Публикации: Olga Zalevskaya, Yana Gur'eva, Aleksandr Kutchin, Karl Hansford. Antimicrobial and antifungal activities of terpene-derived palladium complexes // *Antibiotics*. 2020. 9(5). 277. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9050277>.

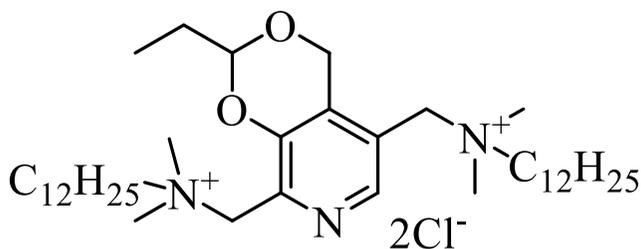
Руководитель – член-корр. РАН, д.х.н. Кучин А.В.; исполнители: к.х.н. Гурьева Я.А., к.х.н. Залевская О.А.

Синтез и противомикробные свойства бис-аммониевых соединений на основе витамина В₆

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

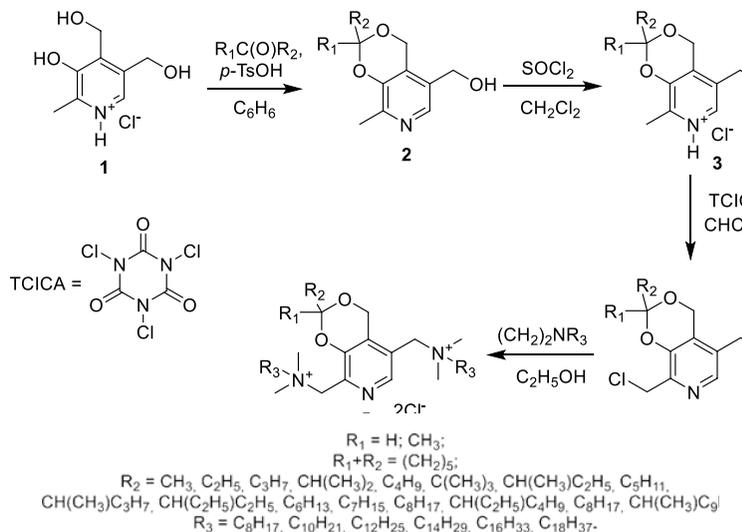
В настоящее время одной из важнейших проблем здравоохранения является широкое распространение инфекционных заболеваний. При этом заболевания, вызванные патогенными бактериями и грибами, занимают одно из ведущих мест по распространенности.

В Казанском федеральном университете в 2019 году успешно завершил официальные доклинические исследования в рамках госпрограммы «ФАРМА-2020» перспективный кандидат в антисептическое лекарственное средство «Пиридосепт» [1, 2], представляющий собой бис-аммониевое соединение на основе витамина В₆ (пиридоксина). Его важнейшими преимуществами перед существующими антисептиками являются уникально широкий спектр противомикробной активности в отношении наиболее распространенных и опасных микроорганизмов, включая лекарственно-устойчивые штаммы и биопленки, а также высокая безопасность. Отсутствие выработки резистентности к пиридосепту было продемонстрировано в экспериментах при 30-кратном пассировании семи грамположительных и грамотрицательных штаммов бактерий и 14-кратном пассировании трех штаммов грибов.



Структура кандидата в антисептическое средство «Пиридосепт».

В продолжение этих исследований, путем варьирования заместителей при четвертичных атомах азота и ацетальном атоме углерода, нами был синтезирован широкий ряд из 107 структурных аналогов пиридосепта [3, 4]. Ключевой стадией синтеза являлось хлорирование ароматической метильной группы соединения **3** под действием трихлоризоциануровой кислоты.



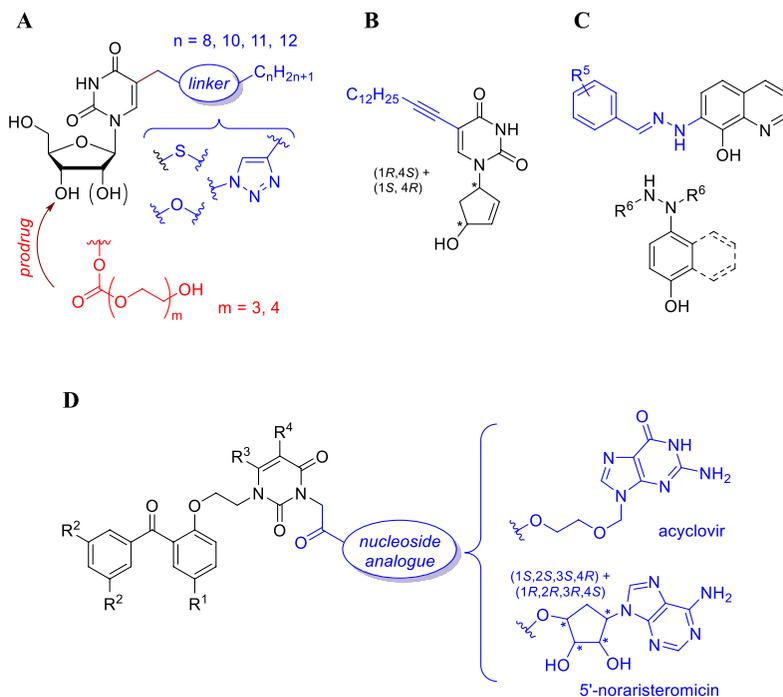
По результатам скрининга *in vitro* тринадцать соединений проявили антибактериальную и противогрибковую активность (МИК = 0.25–16 мкг/мл), сравнимую или превосходящую мирамистин, бензалкония хлорид, хлоргексидин и пиридопепт. При этом цитотоксичность всех активных соединений на условно-нормальных клетках НЕК-293 оказалась сопоставимой с мирамистином, хлоргексидином и пиридопептом, но значительно меньшей по сравнению с бензалкония хлоридом.

Руководитель работы – д.х.н. Ю.Г. Штырлин, исполнители – к.х.н. Н.В. Штырлин, к.х.н. М.В. Пугачев, к.х.н. С.В. Сапожников, к.х.н. М.Р. Гарипов, к.х.н. А.Д. Стрельник, к.х.н. М.Н. Агафонова, к.б.н. С.А. Лисовская, к.б.н. Е.В. Никитина, д.б.н. А.Р. Каюмов, Е.С. Крылова, Р.М. Вафина, Д.Ю. Гришаев, А.Э. Сабирова, д.х.н. К.В. Балакин.

Публикации: [1] Антисептическое лекарственное средство / Ю.Г. Штырлин, Н.В. Штырлин, С.В. Сапожников, А.Г. Иксанова, Р.Р. Казакова, М.Н. Агафонова, А.Д. Стрельник / Патент РФ №2641309 от 17.01.2018, дата приоритета от 24.07.2017. [2] Способ получения 5,8-(Бис(метилен(N,N-диметил-N-додециламмоний))-2-этил-4Н-[1,3]диоксино[4,5-с]пиридиний дихлорида / Ю.Г. Штырлин, Н.В. Штырлин, С.В. Сапожников, Р.С. Павельев, К.В. Балакин / Патент РФ №2697848 от 21.08.2019, дата приоритета от 06.06.2019. [3] Бис-аммониевые соединения на основе пиридоксина, обладающие антибактериальными и антимикотическими свойствами / Ю.Г. Штырлин, Н.В. Штырлин, С.В. Сапожников, М.Р. Гарипов, М.В. Пугачев, Р.М. Вафина, М.Н. Агафонова, Е.С. Крылова, Е.В. Никитина, С.А. Лисовская / Патент РФ № 2731999 от 09.09.2020, дата приоритета 29.04.2020. [4] Shtyrlin, N.V. Novel bis-ammonium salts of pyridoxine: Synthesis and antimicrobial properties / N.V. Shtyrlin, M.V. Pugachev, S.V. Sapozhnikov, M.R. Garipov, R.M. Vafina, D.Y. Grishaev, R.S. Pavelyev, R.R. Kazakova, M.N. Agafonova, A.G. Iksanova, S.A. Lisovskaya, M.I. Zeldi, E.S. Krylova, E.V. Nikitina, A.E. Sabirova, A.R. Kayumov, Y.G. Shtyrlin // *Molecules* – 2020. – V.25, N. 18. - Article № 4341.

Новые противовирусные и противобактериальные соединения ИМБ РАН

Сотрудники лаборатории молекулярных основ действия физиологически активных соединений Института молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН (зав. лаб. академик С.Н. Кочетков) работают над синтезом и изучением новых противовирусных и противобактериальных соединений.



В 2020 году коллективом были получены и исследованы новые соединения в ряду нуклеозидных аналогов, способные стать перспективными кандидатами в препараты (рис. 1А). Было обнаружено (совместно с НИИНА им. Н.Ф. Гаузе), что 5-замещенные рибо- и 2'-дезоксирибопиримидины с протяженными алкильными заместителями успешно подавляют рост патогенных бактерий (рис. 1А), в том числе клинических штаммов со множественной устойчивостью – *S. aureus* INA 00761 (MRSA) и микобактерий *M. smegmatis* VKPM Ac 1339 и mc2 155, применяемых для первичного скрининга противотуберкулезной активности (в обоих случаях диапазон MIC = 10–20 мкг/мл (23–47 мкМ)) [Negrya S.D., et al. Russ J Bioorg Chem 2020, 46, 133–138. DOI: 10.1134/s1068162020010070; Негря С.Д., et al. Молек Биол, 2021, 54, 1–13 (в печати).].

Вследствие недостаточной растворимости этих активных веществ к ним дополнительно был применён подход пролекарств (prodrug): синтезированы ковалентно связанные 3'- и 5'-замещенные карбонаты с три-

и тетраэтиленгликолевыми заместителями, позволившие повысить растворимость на два порядка и высвобождающие активное вещество при гидролизе [Negru S.D., et al. *J Antibiot*, 2020, 73, 236–246. DOI: 10.1038/s41429-019-0273-x]. С использованием трансмиссионной электронной микроскопии показано, что соединения с 5-замещенными алкановыми заместителями (Рис. 1А, 1В) изменяют морфологию бактериальных клеток *M. tuberculosis* H37Rv [Khandazhinskaya A.L., et al. *Biochimie*, 2020, 171–172, 170–177. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.03.004].

Недавно в нашем коллективе была разработана новая реакция, позволяющая количественно получать важные в фармакологическом дизайне фрагменты – гидразиновые производные на основе фенолов, 8-гидроксихинолинов и нафтолов (рис. 1С). Среди её продуктов есть как те, что уже применяются в медицинской химии и промышленно синтезируются, так и совершенно новые соединения [Solyev P.N., et al. *Green Chem*, 2019, 21, 6381–6389. DOI: 10.1039/C9GC02824B]. Так, гидразоны на основе 7-гидразино-8-гидроксихинолина были протестированы (совместно с НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ) в роли ингибиторов интегразы ВИЧ, а также в роли ингибиторов человеческого белка Ku70, который используется многими вирусами, такими как ВИЧ, гепатиты В и С, и является перспективной мишенью в антивирусных исследованиях (в мире описано лишь несколько активных ингибиторов Ku70). Среди этих продуктов 4-фторбензилиденовое производное показало активность на обоих белках ($IC_{50} = 20–40$ мкМ), а также продемонстрировало противобактериальную активность (протестировано совместно с НИИНА им. Н.Ф. Гаузе). Ввиду обнадёживающих первичных результатов, 8-гидроксихинолиновые производные совершенствуются для дальнейшего скрининга и оптимизации параметров «структура-активность».

Среди противовирусных соединений получены и описаны новые анти-ВИЧ гетеродимеры (рис. 1D), являющиеся конъюгатами нунулеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ и антигерпетического нуклеозидного аналога – ацикловира и 5'-нораристеромицина [Maslova A.A., et al. *Molecules*, 2020, 25, 3350–3367. DOI: 10.3390/molecules25153350].

Фунгистатическая активность

[1,2,4]триазоло[1,5-b][1,2,4,5]тетразинов

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук*

Разработаны подходы к синтезу [1,2,4]триазоло[1,5-b][1,2,4,5]тетразинов и изучена их фунгистатическая активность в отношении мицелиальных антропофильных и зооантропофильных грибов дерматофитов (*Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*). Получены данные о положительном влиянии [1,5-b]аннелированного 1,2,4-триазольного цикла на противогрибковую активность азолотетразинов. Найдены соединения, превосходящие по своей активности препарат сравнения флуконазол (МИК 0.38–1.50 мкг/мл).

Авторы: к.х.н. Русинов Г.Л., к.х.н. Ишметова Р.И., к.х.н. Толщина С.Г., академик РАН Чарушин В.Н.

Изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолы, обладающие противовирусной активностью

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

Одним из важнейших направлений органической химии является разработка безопасных и эффективных лекарств, например, противовирусных препаратов, активных в отношении самых часто встречающихся в мире инфекционных агентов – энтеро- и риновирусов рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae*, впервые открытых в 30-е годы XX века. Из-за существования большого количества вирусов (всего ~ 260 серотипов) создание вакцины осложнено, поэтому именно разработка *малых молекул* широкого спектра действия, способных влиять на этапы жизненного цикла вируса, представляется наиболее правильным путем решения проблемы. Нами проведен дизайн и синтез оригинальных производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, обладающих широким спектром противовирусной активности, а также изучен механизм действия этой группы соединений.

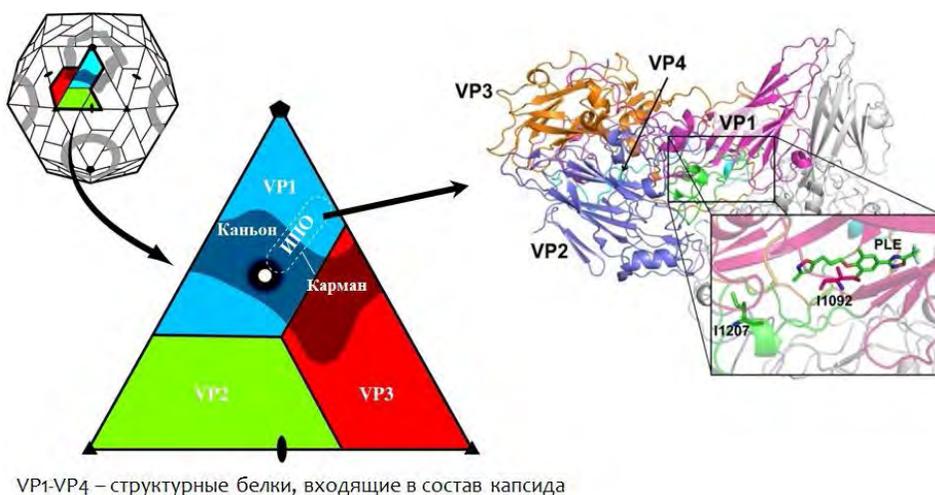


Рис. 1. Мишень производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола в вирусном каньоне

Показано, что механизм противовирусного действия связан с блокированием адгезии вируса к стенке клетки-хозяина за счет нековалентного связывания гидрофобного кармана вирусного капсида. Изучены различные мутации вирусных штаммов и оказалось, что мутации аминокислоты I1207, не участвующей непосредственно в образовании гидрофобного кармана, на который воздействуют экспериментальные соединения, вызывает лекарственную устойчивость высокого уровня, а I1180 и I1092 капсидного протеина VP1 вируса CVB3 взаимодействует с метильной группой изок-

сазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола. Мы показали, что последняя является ключевым остатком, обеспечивающим чувствительность CVB3 к капсид-связывающим ингибиторам. Мутация на лейцин, метионин или валин приводит к лекарственной устойчивости.

Руководитель работы – д. фарм. н. Макаров В.А.; исполнители: Егорова А.П., к.х.н. Рябова О.Б., Лепешкин С.Ю., Монахова Н.С., Екинс Ш., Черри Б. (Университет Северной Каролины, США).

Ингибиторы филовирусов на основе бициклических монотерпеноидов

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова
СО РАН

Серия производных бициклических монотерпеноидов, а именно (+)-камфоры и (-)-борнеола была синтезирована и исследована ингибирующая активность в отношении входа вируса Эболы с использованием псевдовиральной тест-системы (rVSVΔG-EboV-GP). Синтезированные соединения показали ингибирующую активность в отношении rVSVΔG-EboV-GP в диапазоне от микромолярных значений IC_{50} до наномолярных значений IC_{50} . Наиболее перспективные агенты **3b**, **3b•HCl**, **4b** и **4b•HCl** были протестированы в отношении натуральных вирусов EBOV и MARV. Выраженная вирусингибирующая активность в отношении EBOV была обнаружена для соединения **3b•HCl**, значение IC_{50} составило 9.1 μ M. Наиболее активным соединением в отношении MARV оказалось производное **3b**, для которого значение IC_{50} составило 3.7 μ M и индекс селективности 118.

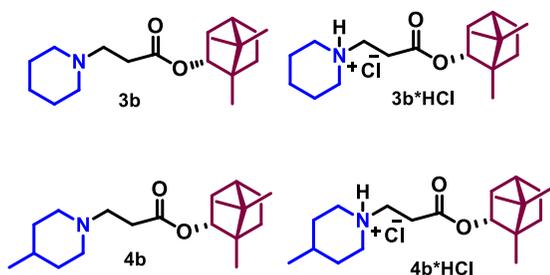


Рис. 1. Структуры наиболее перспективных соединений **3b**, **3b•HCl**, **4b** и **4b•HCl**

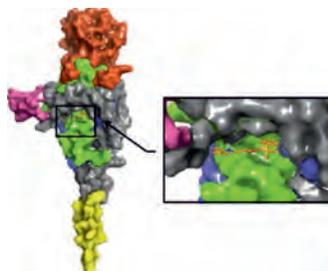


Рис. 2. Молекулярный докинг соединения **3b** в активный сайт связывания EBOV GP

Учитывая, что синтезированные производные избирательно ингибируют rVSV-ΔG- EboV-GP, но не проявляют активности против VSV-G, то вероятной мишенью этих соединений является гликопротеин GP EBOV или GP MARV. Был проведен молекулярный докинг синтезированных соединений в активный сайт связывания GP EBOV известных ингибиторов (рис. 2). *In silico* результаты предполагают,

что синтезированные соединения связываются с EBOV GP подобно известному ингибитору торемифену. Для подтверждения данных результатов был проведен сайт-направленный мутагенез; три аминокислотных остатка M548A, Y517A и D522A были заменены на аланин. Ингибирующая активность соединений-лидеров в отношении мутантных псевдовирусов была исследована, и полученные значения IC_{50} подтверждают, что аминокислоты M548A, Y517A и D522A находятся в активном сайте связывания GP EBOV описанных нами лигандов. Таким образом, полученные результаты *in vitro* тестирования и *in silico* моделирования подтверждают, что вероятной мишенью синтезированных соединений является GP EBOV или GP MARV.

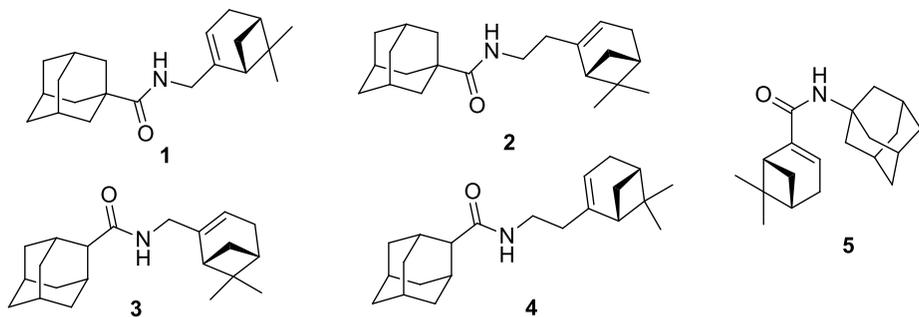
Руководитель работ – член-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители: д.х.н. Яровая О.А., к.х.н. Соколова А.С., д.б.н. Толстикова Т.Г., к.б.н. Баев Д.С.

Публикации: A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, A.V. Zybkina, E.D. Mordvinova, N.S. Shcherbakova, A.V. Zaykovskaya, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, D.N. Shcherbakov, O.V. Pyankov, R.A. Maksyutov, N.F. Salakhutdinov. Monoterpenoid-based inhibitors of filoviruses targeting the glycoprotein-mediated entry process // European Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 207, 112726. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112726

Новые соединения, сочетающие в своей структуре адамantanовый и монотерпеновый фрагменты, активные по отношению к ортопоксвирусу

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
СО РАН*

Ряд соединений, сочетающих адамantanовый и монотерпеновый фрагменты, соединённых через амидный и сульфамидный линкеры, были получены на основе соответствующих ациклических, моноциклических и бициклических монотерпеноидов. В частности, были синтезированы амиды 1- и 2-адамantanкарбоновых кислот, содержащие монотерпеновые фрагменты, амиды миртеновой и цитронелловой кислот, а также сульфамиды камфорной сульфокислоты, содержащие 1- и 2-адамantanзамещенный фрагменты. Сотрудниками Отдела профилактики и лечения особо опасных инфекций ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» было показано, что большинство из полученных соединений проявляют активность по отношению к вирусу осповакцины, наибольшая активность одновременно с низкой цитотоксичностью была показана для содержащих в своей структуре пиненовый фрагмент соединений **1-5** с индексом селективности от 85 для амида **4** до 1123 для производного **1**.



Соединения 1–5 также проявили активность по отношению к вирусам оспы коров и мышей, наибольшие значения индекса селективности были показаны для амида 1 и составили 406 и 707 соответственно.

Авторы: Руководитель работ – член-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: к.х.н. Суслов Е.В., Можайцев Е.С., к.х.н. Корчагина Д.В., д.х.н. Яровая О.И., проф. РАН, д.х.н. Волчо К.П.

Публикации: Амиды, сочетающие адамантановый и монотерпеновый фрагменты, используемые в качестве ингибиторов ортопоксвирусов. Можайцев Е.С., Суслов Е.В., Бормотов Н.И., Шишкина Л.Н., Яровая О.И., Волчо К.П., Серова О.А., Салахутдинов Н.Ф., Агафонов А.П., Максютов Р.А. Заявка 2019125468, приоритет от 12.08.2019, Патент 2 712 135, Бюлл. № 3, опубликовано: 24.01.2020. E.V. Suslov, E.S. Mozhaytsev, D.V. Korchagina, N.I. Bormotov, O.I. Yarovaya, K.P. Volcho, O.A. Serova, A.P. Agafonov, R.A. Maksyutov, L.N. Shishkina, N.F. Salakhutdinov. New chemical agents based on adamantane–monoterpene conjugates against orthopoxvirus infections // RSC Medicinal Chemistry, 2020, V. 11, N. 10, Pp 1185–1195. doi: 10.1039/D0MD00108B.

Противовирусные спинохромы морских ежей

ТИБОХ ДВО РАН

Спинохромы морских ежей проявляют значительную активность против вируса простого герпеса 1 типа (ВПГ-1), оказывая прямое вирулицидное действие. Наибольшая активность обнаружена у аминированных спинохромов эхинамина В (ЭминВ) ($ИК_{50} = 1.7$ мкг/мл) и эхинамина А (ЭминА) ($ИК_{50} = 2.9$ мкг/мл) по сравнению с ингибирующей концентрацией ($ИК_{50}$) эхинохрома А ($ИК_{50} = 4.1$ мкг/мл) с терапевтическим индексом 78.8, 50.3 и 29.5, соответственно. Спинохромы также ингибировали прикрепление вируса к клеткам Vero и, в меньшей степени, проникновение вируса в клетки. Методом молекулярного докинга показано, что исследуемые соединения могут напрямую связываться с гликопротеином gD ВПГ-1, конкурируя с клеточными рецепторами за сайты связывания этого белка, тем самым предотвращая адсорбцию вируса на клеточные оболочки. Другой механизм противовирусного действия спинохромов, обладающих ярко выраженными антиоксидантными свойствами, связан со снижением внутриклеточного

уровня АФК, индуцированного вирусом. Эхинамины А и В являются ближайшими структурными аналогами эхинохрома А, на основе которого уже созданы лекарственные препараты. Выраженные антигерпетические свойства, умеренная цитотоксичность, низкая молекулярная масса и разработанные методы синтеза делают спинохромы перспективными для их дальнейших исследований в качестве противовирусных препаратов.

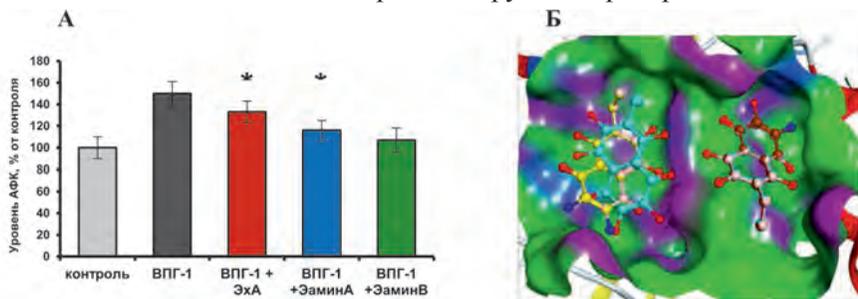


Рис. (А) Влияние ВПГ-1 (100 БОЕ/мл) и спинохромов (5 мкг/мл) на уровень АФК в клетках Vero. Данные трех экспериментов (среднее \pm стандартное отклонение). * $p \leq 0,05$ по сравнению с клетками, инфицированными ВПГ-1. (Б) Молекулярный докинг спинохромов с двумя сайтами гликопротеина gD. Цветом обозначены области молекулярной поверхности gD: водородная связь (розовый), гидрофобная (зеленый) и умеренно полярная (синий)

Публикации: Mishchenko N.P., Krylova N., Iunikhina O.V., Vasileva E.A., Likhatskaya G.N., Pisyagin E.A., Tarbeeva D.V., Dmitrenok P.S., Fedoreyev S.A. Antiviral Potential of Sea Urchin Aminated Spinochromes against Herpes Simplex Virus Type 1 // Marine Drugs. 2020. Vol. 18. P. 550 [1–15].

Авторы: Мищенко Н.П., Васильева Е.А., Федорев С.А. – ТИБОХ ДВО РАН.

1.2. Противоопухолевые лекарственные кандидаты

Синтез и биологическая активность экзо-метилендигидрофураноаллоколхициноидов ННГУ им. Н.И. Лобачевского (г. Нижний Новгород)

Исходя из природного колхицина в 4 стадии с суммарным выходом 41% в энантиомерно-чистом виде синтезирован гетероциклический аллоколхициноид **1**, содержащий экзо-метилендигидрофурановый фрагмент в качестве цикла D (Схема 1).

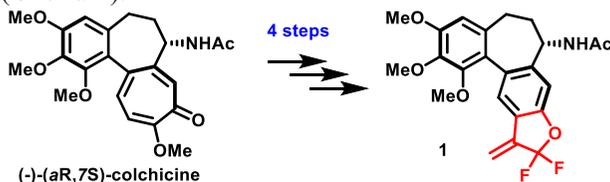


Схема 1. Синтез производного аллоколхицина с экзо-кратной связью в цикле D

Полученный колхициноид **1** демонстрирует цитотоксичность в низких наномолярных — субнаномолярных концентрациях ($IC_{50} = 0.02\text{--}1.7\text{ нМ}$) на различных опухолевых клеточных линиях (COLO-357, SW-620, HaCaT, HeLa, HEK-293, PANC-1, Raji), ингибирует клеточный цикл в G2/M фазе, более эффективно по сравнению с колхицином ингибирует полимеризацию тубулина в субстехиометрических концентрациях (молярное отношение (R) концентрации лиганда к концентрации тубулина в растворе для соединения **1** – R = 0.06, а для колхицина – R = 0.27). Методом PCA установлена локализация соединения **1** в колхициновом сайте тубулина (рис. 1).

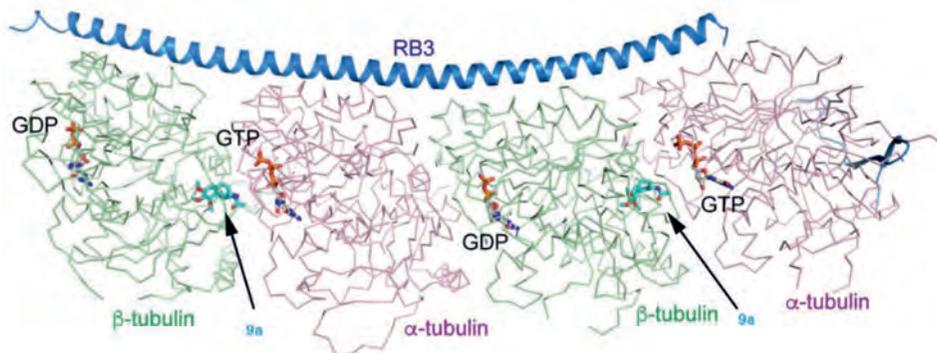


Рис. 1. Рентгеновская структура комплекса **1** с димером тубулина

Показано, что соединение **1** характеризуется более низкой острой токсичностью по сравнению с природным колхицином (LD_{50} для **1** составляет $>10\text{ мг/кг}$, в то время как у колхицина этот показатель – 1.6 мг/кг). Таким образом, колхициноид **1** можно рассматривать в качестве соединения-лидера.

Публикации: *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112724.
Руководитель работы: проф. РАН, д.х.н. А.Ю. Федоров.
Исполнители: к.х.н. Е.С. Щегривина, Д.А. Кобанова.

Перспективные противоопухолевые агенты на основе природных матриц

*Институт физиологически активных веществ
Российской академии наук*

Современной стратегией в создании новых противоопухолевых средств является разработка эффективных методов химических трансформаций природных молекул с целью получения аналогов, проявляющих большую активность и селективность действия по отношению к биологическим мишеням и обладающих наименьшей общей токсичностью, количеством побочных эффектов, а также улучшенными фармакокинетическими параметрами и биодоступностью. Перспективными классами природных соединений, обладающих широким спектром биологической активности, являются сесквитерпеновые лактоны. Нами были получены оригинальные

гибридные молекулы, содержащие два фармакофорных фрагмента – сесквитерпеновый лактон и биологически активные амины, в том числе фрагменты известных лекарственных препаратов. В реакциях сесквитерпеновых лактонов с фармакофорными аминами стереоселективно образуются продукты присоединения по экзоциклической двойной связи лактона. Нами впервые были предложены методы препаративного синтеза конъюгатов сесквитерпеновых лактонов с фармакофорными аминами. В результате был получен широкий ряд подобных конъюгатов, проявляющих высокую противоопухолевую активность. Одними из наиболее перспективных соединений оказались конъюгаты сесквитерпеновых лактонов с антрациклиновыми антибиотиками дауномицином и доксорубицином (рис. 1)

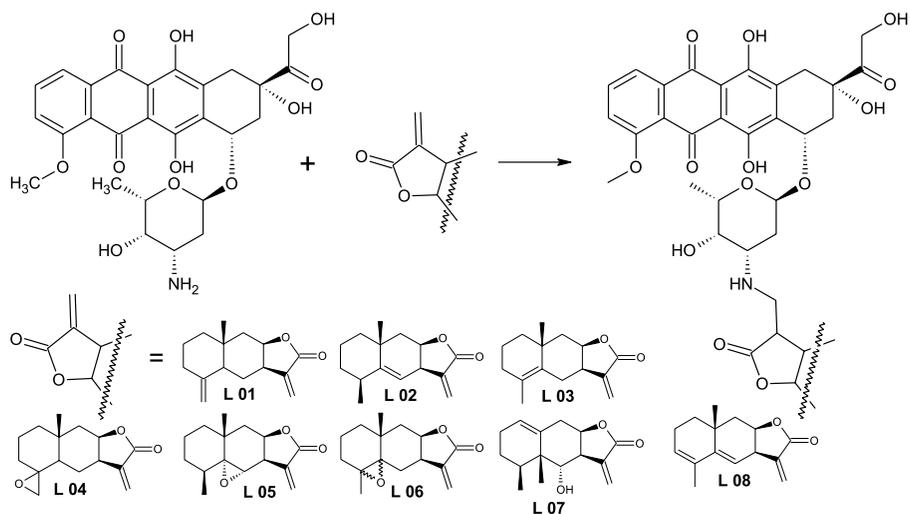


Рисунок 1. Схема синтеза конъюгатов сесквитерпеновых лактонов с антрациклиновыми антибиотиками

При изучении цитотоксического профиля новых конъюгатов сесквитерпеновых лактонов и антрациклиновых антибиотиков на широкой панели клеточных линий опухолевого происхождения (A549, HCT116, MCF7, RD и SH-SY5Y) и нетрансформированных клеток (HEK293) было показано, что все тестируемые соединения снижают выживаемость клеток сравнимо с исходными антрациклинами, а для некоторых конъюгатов цитотоксичность значительно выше, чем у исходных антибиотиков.

Механизм цитотоксического действия антрациклиновых антибиотиков схож с механизмом действия конъюгатов (рис. 2), однако уровень влияния на функциональные характеристики митохондрий сердца крыс и процессы, связанные с окислительным стрессом разный, что дает возможность предполагать отсутствие высокой кардиотоксичности у новых соединений на основе сесквитерпеновых лактонов и антрациклинов по сравнению с исходными антибиотиками на фоне высокой противоопухолевой активности.

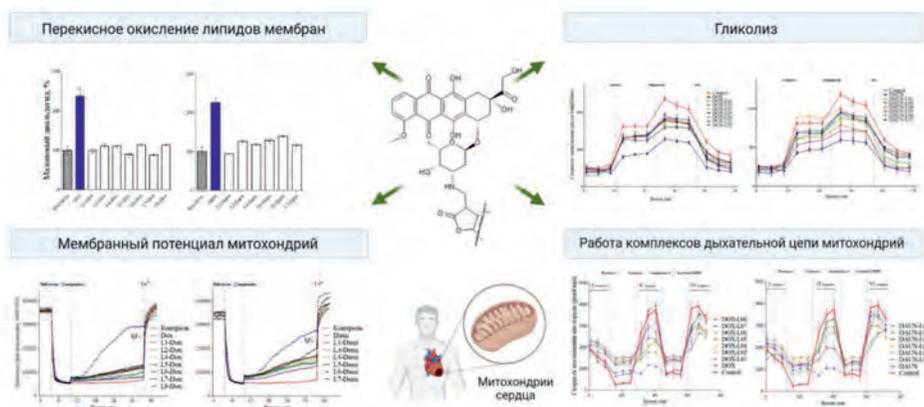


Рисунок 2. Механизмы цитотоксического действия конъюгатов сесквитерпеновых лактонов с антрациклиновыми антибиотиками

В результате выполнения работы выявлено несколько соединений-лидеров, перспективных для создания на их основе противоопухолевых агентов.

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

Исполнители: Семаков А.В., к.х.н. С.А. Пухов, к.б.н. Аникина Л.В., Александрова Ю.Р., Яндулова Е.Ю.

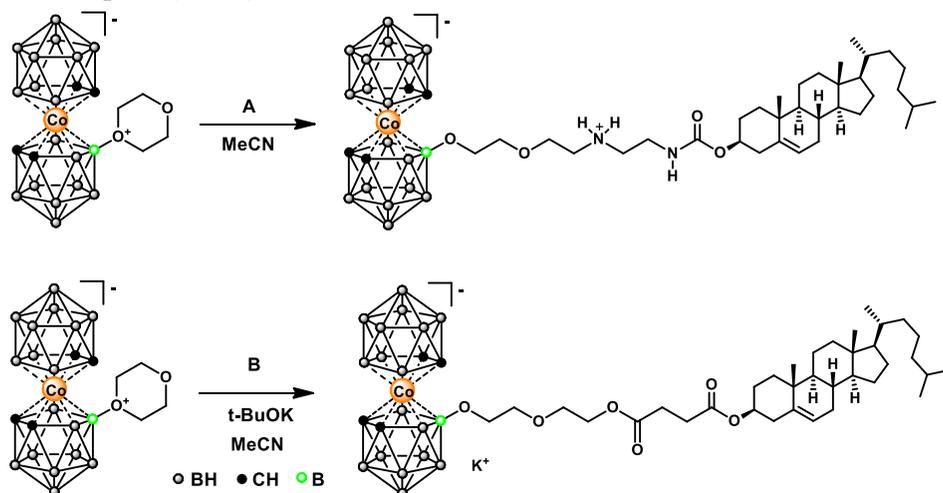
Публикации: Klochkov S.G., Neganova M.E., Pukhov S.A., Afanas'eva S.V., Aleksandrova Yu.R., Yandulova E.Yu. *Chem Nat Compd* (2020). 56, 445–451 doi: 10.1007/s10600-020-03059-2; Neganova ME, Klochkov SG, Pukhov SA, Afanasieva SV, Aleksandrova YR, Yandulova EY, Avila-Rodriguez MF, Mikhaleva LM, Nikolenko VN, Somasundaram SG, Kirkland CE, Aliev G. *Curr Cancer Drug Targets*. 2020;20(9):666-674. doi: 10.2174/1568009620999200421200338.

Борсодержащие липосомы для бор-нейтронозахватной терапии рака

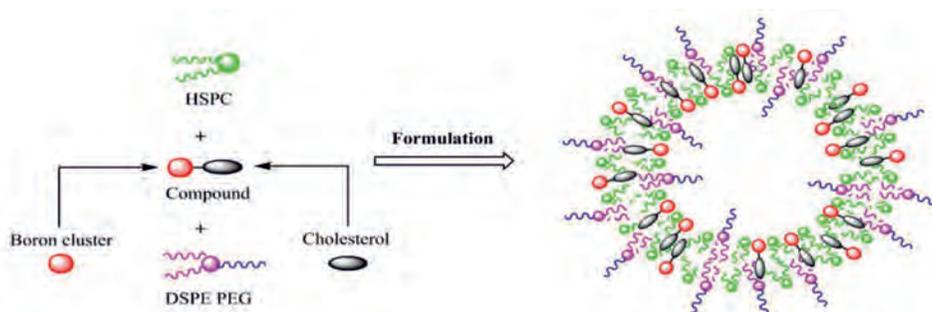
Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Задачей совместного проекта с индийскими и китайскими коллегами в рамках гранта РФФИ-БРИКС являлся дизайн новых наночастиц на основе борсодержащих липидов и их аналогов, содержащих разные типы борных кластеров, в качестве потенциальных агентов для бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) рака. В ИНЭОС РАН проведена разработка универсального подхода к синтезу ряда производных холестерина с различными полиэдрическими гидридами бора. Индийскими и китайскими коллегами проведены биологические испытания полученных таким образом конъюгатов с целью оценки их токсичности, определения влияния природы борного полиэдра на липосомообразование и селективность накопления в опухолях полученных липосом с целью селективной доставки борной компоненты в опухоль для БНЗТ рака. В качестве борных кластеров были использованы производные

додекабората и бис(дикарболлидов) кобальта и железа. Найдено, что наиболее подходящими являются продукты взаимодействия диоксанового производного бис(дикарболлида) кобальта с амино- или карбокси-производными холестерина (А и В):



Изучение цитотоксичности полученных соединений на клетках рака молочной железы MCF-7 и эпителия молочной железы MCF-10A показало, что в отсутствие облучения тепловыми нейтронами (т.е. до БНЗТ-эксперимента) они не проявляют токсических свойств. Эти соединения образуют устойчивые липосомы состава борсодержащий холестерол – 15%, (DSPE-mPEG) – 5%, HSPC – 80% со средним диаметром 170 и 150 нм соответственно, с однородным распределением по размеру и эффективностью включения борсодержащего холестерола в бислойную мембрану 97.0 и 90.33% соответственно.



Таким образом, липосомы, полученные из борсодержащих холестеролов на основе бис(дикарболлида) кобальта с высоким содержанием бора (18 атомов бора) в молекуле, могут быть использованы в качестве потенциальных препаратов для бор-нейтронозахватной терапии рака.

Публикации: V.I. Bregadze, I.B. Sivaev, R.D. Dubey, A. Semioshkin, A.V. Shmal'ko, I.D. Kosenko, K.V. Lebedeva, S. Mandal, P. Sreejyothi, A. Sarkar, Z. Shen, A. Wu, N.S. Hosmane, Boron-Containing Lipids and Liposomes: New Conjugates of Cholesterol with Polyhedral Boron Hydrides, *Chemistry–A European Journal*, 2020, 26, 13832–13841. DOI:10.1002/chem.201905083. A.A. Druzina, A.V. Shmal'ko, E.P. Andreichuk, O.B. Zhidkova, I.D. Kosenko, A.A. Semioshkin, I.B. Sivaev, S. Mandal, Z. Shen, V.I. Bregadze, 'Click' synthesis of cobalt bis(dicarbollide)–cholesterol conjugates, *Mendeleev Communications*, 2019, 628–630. DOI: 10.1016/j.mencom.2019.11.007.

Руководители работы: д.х.н., проф. В.И. Брегадзе, д.х.н. И.Б. Сиваев.

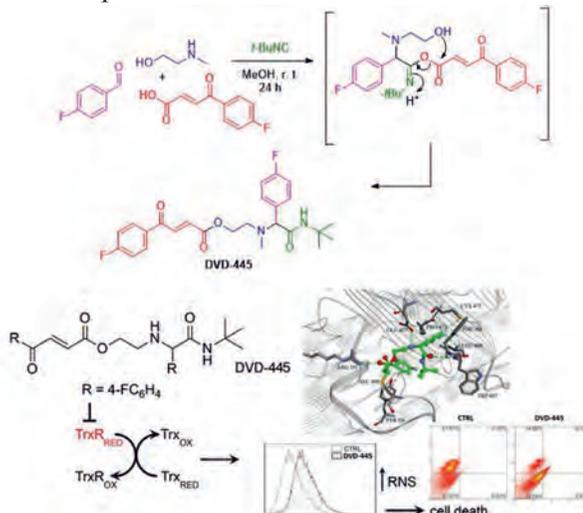
Исполнители: к.х.н. А.А. Друзина, к.х.н. И.Д. Косенко, к.х.н. Ю.Н. Ласкова, к.х.н. А.В. Шмалько, О.Б. Жидкова. Соисполнители: India Innovation Research Center, 465 Patparganj Industrial Area, Delhi 110092, India. Indian Institute of Science Education and Research, Mohanpur – 741246, India. Ningbo Institute of Materials Technology and Engineering, Chinese Academy of Sciences, Ningbo, Zhe-jiang 315201, China.

Разработка акцепторов Михаэля, получаемых по реакции Уги (УМА) в качестве ингибиторов тиоредоксинредуктазы

Институт химии

Санкт-Петербургского государственного университета

В цитоплазме раковых клеток заметно повышены уровни экспрессии фермента тиоредоксинредуктазы (TrxR). Этот фермент отвечает за поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза нормальных клеток, а повышенная его экспрессия в раковых клетках является защитным механизмом против окислительного стресса, сопровождающего рост опухоли. Ингибиторы TrxR также обладают селективным антипролиферативным действием в отношении раковых клеточных линий *in vitro*.



Мы разработали эффективный ингибитор TrxR, который был получен по модифицированной реакции Уги и содержит в своей структуре так называемый акцептор Михаэля (этот класс ингибиторов получил название UMA – от англ. Ugi-type Michael acceptors). Последний, как предполагается, и отвечает за ингибиторное действие DVD-445 через ковалентное взаимодействие с каталитически активным остатком селеноцистеина TrxR. Пептидоподобная природа молекулярного остова ингибитора DVD-445 была выбрана с целью соблюдения принципа подобия субстрату (в данном случае – белка тиоредоксина).

В настоящее время DVD-445 уже используется как соединение-инструмент для изучения роли ингибирования TrxR в клеточных процессах (<https://cymitquimica.com/products/TM-T11130/2375846-41-4/dvd-445>).

Публикация: Jovanović M.; Zhukovsky D.; Podolski-Renić A.; Žalubovskis R.; Dar'ın D.; Sharoyko V.; Tennikova T.; Pešić M.; Krasavin M. Further exploration of DVD- 445 as a lead thioredoxin reductase (TrxR) inhibitor for cancer therapy: optimization of potency and evaluation of anticancer potential. Eur. J. Med. Chem. 2020, 191, 112119.

Руководитель работы – профессор РАН, д.х.н. Красавин М.Ю.

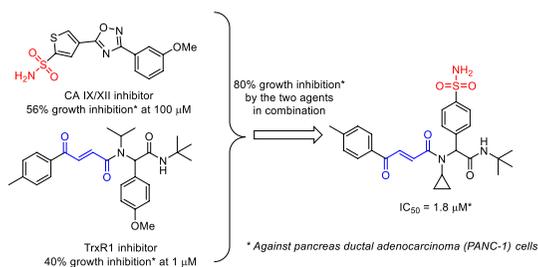
Исполнитель – к.х.н. Жуковский Д.Д.

Первый препарат, нацеленный на одновременное подавление защитных механизмов раковых клеток против гипоксии и окислительного стресса

Институт химии

Санкт-Петербургского государственного университета

Известно, что для поверхности раковых клеток характерны повышенные уровни экспрессии мембранносвязанной изоформы карбоангидразы IX (CA IX), что является защитным механизмом против гипоксии – условий, в которых чаще всего происходит рост опухоли. Также известно, что в цитоплазме раковых клеток заметно повышены уровни экспрессии фермента тиоредоксинредуктазы (TrxR). Этот фермент отвечает за поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза нормальных клеток, а повышенная его экспрессия в раковых клетках является защитным механизмом против окислительного стресса, сопровождающего рост опухоли. Данным коллективом исследователей была впервые показана принципиальная возможность создания ингибиторов двойного действия, т. е. таких агентов, которые одновременно ингибируют TrxR1 и CA IX.



Публикация: Krasavin M.; Sharonova T.; Sharoyko V.; Zhukovsky D.; Kalin S.; Žalubovskis R.; Tennikova T.; Supuran C.T. Combining carbonic anhydrase and thioredoxin reductase inhibitory motifs within a single molecule dramatically increases its cytotoxicity. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2020, 35, 665–671.

Руководитель работы: профессор РАН, д.х.н. Красавин М.Ю.

Исполнитель: Шаронова Т.В.

1,2,3-Триазоловые гликоконъюгаты изостевиола с высокой цитотоксичностью

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

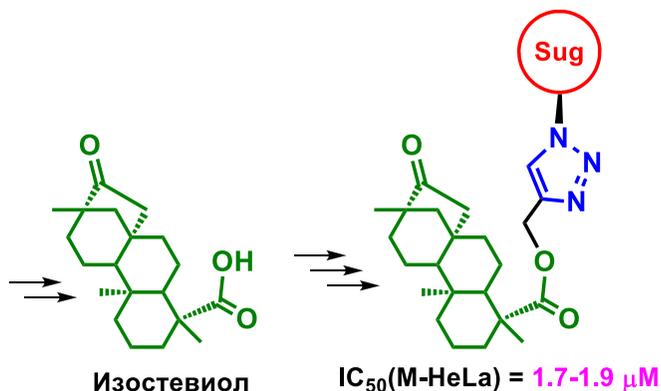
Синтезирована большая серия неизвестных ранее гликозидов и 1,2,3- триазолильных гликоконъюгатов дитерпеноида изостевиола (16-оксо-энт-бейеран-19-овая кислота), полученного кислотным гидролизом гликозидов растения *Stevia rebaudiana*. Изучение цитотоксичности синтезированных соединений в отношении панели раковых клеток человека выявило соединения-лидеры, проявившие высокую ($IC_{50} = 1.7\text{--}1.9\ \mu\text{M}$) цитотоксичность в отношении клеток М-HeLa (эпителиоидная карцинома шейки матки), сопоставимую с цитотоксичностью противоракового препарата доксирубицин ($IC_{50} = 3\ \mu\text{M}$). В отличие от токсичного в отношении клеток печени человека доксорубина ($IC_{50} = 3\ \mu\text{M}$), соединения-лидеры оказались нетоксичными ($IC_{50} > 100\ \mu\text{M}$). Установлено, что цитотоксичность соединений-лидеров обусловлена индукцией апоптоза, протекающего по митохондриальному пути, причем компьютерное моделирование свидетельствует о том, что они ингибируют активный домен альфа-эстрагенового рецептора ($ER\alpha$).

Руководитель работ: д.х.н., проф. Катаев В.Е.

Ответственные исполнители: к.х.н. О.В. Андреева, к.х.н. Гарифуллин Б.Ф., к.х.н. Шарипова Р.Р., к.х.н.Беленов М.Г., к.х.н. Стробыкина И.Ю., Хабибулина Л.Р., к.б.н. Волошина А.Д., Сапунова А.С.



Stevia rebaudiana



Публикации: J. Nat. Prod. (Q1). 2020; 83: 2367-2380. Med. Chem. Commun. (Q2). 2019; 1488–1498. Nat. Prod. Res. (Q3). 2019; doi: 10.1080/14786419.2019.1650355.

**Дизайн, синтез и биологическая активность
антиандрогенов нового поколения на основе
азотсодержащих производных стероидов**

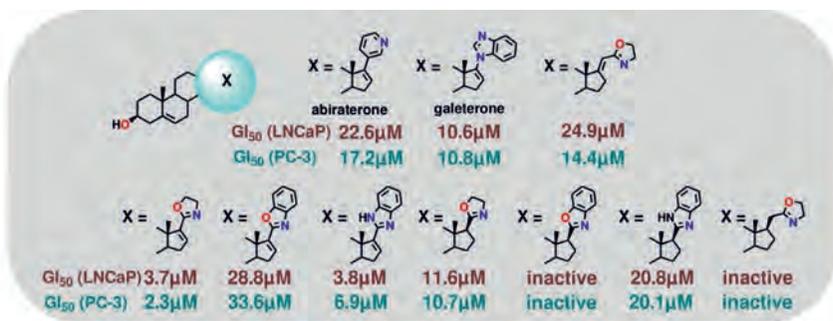
*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ), Москва*

Возникновение и развитие рака предстательной железы (РПЖ) связано с резким повышением уровня андрогенов в простате и гиперактивностью андрогенового рецептора (АР). Осложненные формы РПЖ (castration-resistant prostate cancer, CRPC) характеризуются повышением экспрессии АР и синтезом мутантных форм АР со сниженной специфичностью к лигандам. В связи с этим целью данной работы является поиск новых антиандрогенов, в особенности структур, способных подавлять активность мутантных форм АР.

В лаборатории синтеза физиологически активных соединений была получена серия новых оксазолиновых, бензоксазоловых и бензимидазоловых стероидных производных из 3 β -ацетоксиандроста-5,16-диен-17-карбоновой, 3 β -ацетоксиандрост-5-ен-17 β -карбоновой и 3 β -ацетоксипрегн-5-ен-21-овой кислот. Докинг в активный центр человеческой 17 α -гидроксилазы / 17,20-лиазы показал, что все оксазолины, бензоксазолы и бензимидазолы, содержащие Δ 16-двойную связь, образуют стабильные комплексы с ферментом, в которых стероидный фрагмент расположен аналогично стероидному фрагменту абиратерона и галетерона, а атом азота гетероцикла координируется с атомом железа гема. В то же время 16,17-насыщенные бензоксазолы и бензимидазолы могут связываться с активным центром фермента только в положении, когда гетероцикл расположен почти параллельно плоскости гема. Молекулярное моделирование взаимодействия новых бензоксазолов и бензимидазолов с андрогеновым рецептором выявило дестабилизацию спирали 12, представляющую собой функциональный участок активации 2 (AF2).

Синтезированные соединения подавляли рост клеток карциномы простаты LNCaP и PC-3 при 96-часовой инкубации; наиболее высокую активность показали 2'-(3 β -гидроксиандроста-5,16-диен-17-ил)-4',5'-дигидро-1',3'-оксазол и 2'-(3 β -гидроксиандроста-5,16-диен-17-ил)бензимидазол. Данные соединения будут исследоваться в качестве потенциальных противораковых средств.

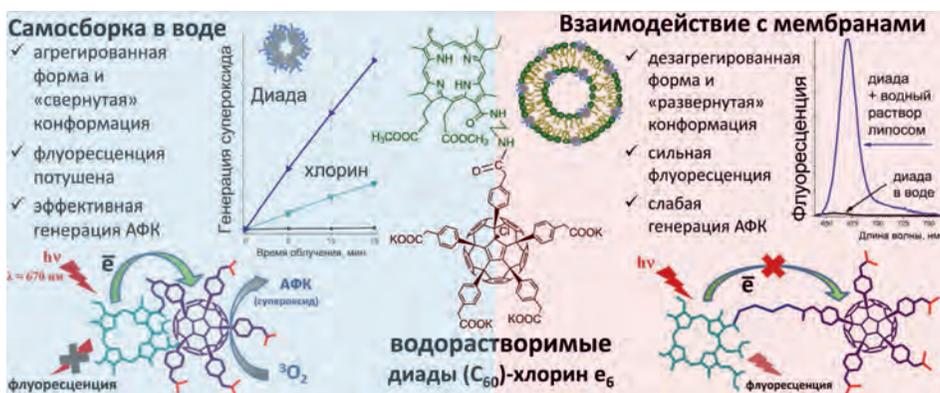
Авторы: руководители работ – д.б.н., проф. Мишарин А.Ю., к.х.н. Золотцев В.А.; исполнители – Латышева А.С., Корольчук А.М., Поляков М.С.



Разработка высокоэффективных фотосенсибилизаторов на основе водорастворимых диад фуллерен C₆₀ – хлорин е6

Институт проблем химической физики РАН

Синтезирован ряд водорастворимых диад на основе фуллерена C₆₀ и красителя хлорина е6. Показано, что для данных диад при фотовозбуждении красителя происходит эффективный перенос электрона на фуллерен, что приводит к выраженному тушению флуоресценции красителя, усилению генерации супероксид анион-радикала и появлению фототоксического действия на опухолевые клетки HeLa. Данные диады обладают выраженными амфифильными свойствами, в воде образуют наночастицы за счет самосборки, а при взаимодействии с мембранами липосом способны встраиваться в них, что резко усиливает флуоресценцию красителя. Продемонстрированный результат показывает перспективность подобного типа структур фуллерен-хлорин как для создания высокоэффективных фотосенсибилизаторов, и также как основы для создания различных амфифильных флуоресцентных зондов.



Публикации: Rybkin A.Y., Belik A.Y., Goryachev N.S., Mikhaylov P.A., Kraevaya O.A., Filatova N.V., Parkhomenko I.I., Peregudov A.S., Terent'ev A.A., Larkina E.A., Mironov A.F., Troshin P.A., Kotelnikov A.I. Self-assembling nanostructures of water-soluble fullerene[60]–chlorin e6 dyads: Synthesis, photophysical properties, and photodynamic activity // *Dye. Pigment.* – 2020. –

Vol. 180. – P. 108411. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2020.108411> (IF 4.613; Q1).

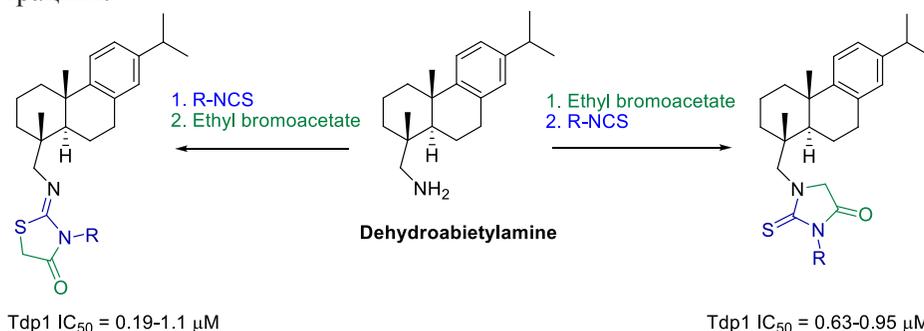
Авторы: Рыбкин А.Ю., Белик А.Ю., Горячев Н.С., Краевая О.А., Филатова Н.В., Пархоменко И.И., Терентьев А.А., Трошин П.А., Котельников А.И.
Руководитель: Котельников А.И.

Иминотиазолидин-4-оны и тиоксоимидазолидин-4-оны на основе дегидроабетиламина в качестве ингибиторов Tdp1

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
СО РАН

Фермент репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (TDP1) является перспективной мишенью для создания новых противоопухолевых препаратов. Подавление активности TDP1 может привести к значительному увеличению чувствительности опухолевых клеток к противораковым агентам

На основе дитерпеноида дегидроабетиламина был синтезирован набор гетероциклических производных, а именно 2-иминотиазолидин-4-онов и 2-тиоксоимидазолидин-4-онов. Среди полученных соединений найдены эффективные ингибиторы TDP1, работающие в субмикромольных концентрациях.



Авторы: руководитель работ – член-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители: К.С. Ковалева, д.х.н. О.И. Яровая.

Публикации: K. Kovaleva, E. Mamontova, O. Yarovaya, O. Zakharova, A. Zakharenko, O. Lavrik, N. Salakhutdinov. Dehydroabietylamine-based thiazolidin-4-ones and 2-thioxoimidazolidin-4-ones as novel tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors // *Molecular Diversity*, 2020, <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10132-z>.

3-Пиридин замещенные-1,2,4-оксадиазолы 18βН-глицирретовой кислоты: синтез и оценка противоопухолевого и антиметастатического потенциала

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
СО РАН

Серия новых производных 18βН-глицирретовой кислоты, содержащих *o*-, *m*- и *n*-пиридиновый фрагмент, соединенный с тритерпеновым остовом через 1,2,4-оксадиазольный линкер, была синтезирована трансформацией нативной карбоксильной группы в пятичленный гетероциклический фрагмент. Исследование противоопухолевого потенциала полученных соединений *in vitro* показало высокую перспективность данной модификации (значения IC₅₀ для различных линий опухолевых клеток лежат в диапазоне 3-10 μM, в то время как по отношению к неопухолевым клеткам соединения оказались нетоксичными IC₅₀>50 μM). Наиболее перспективным оказалось соединение **5f** (рис. 1), содержащее 3-*o*-пиридиновый заместитель в 1,2,4-оксадиазольном кольце, которое характеризуется наивысшим индексом селективности в отношении клеток карциномы шейки матки (SI^{HeLa}>13.9) и двенадцатиперстной кишки (SI^{HuTu-80}>13.2).

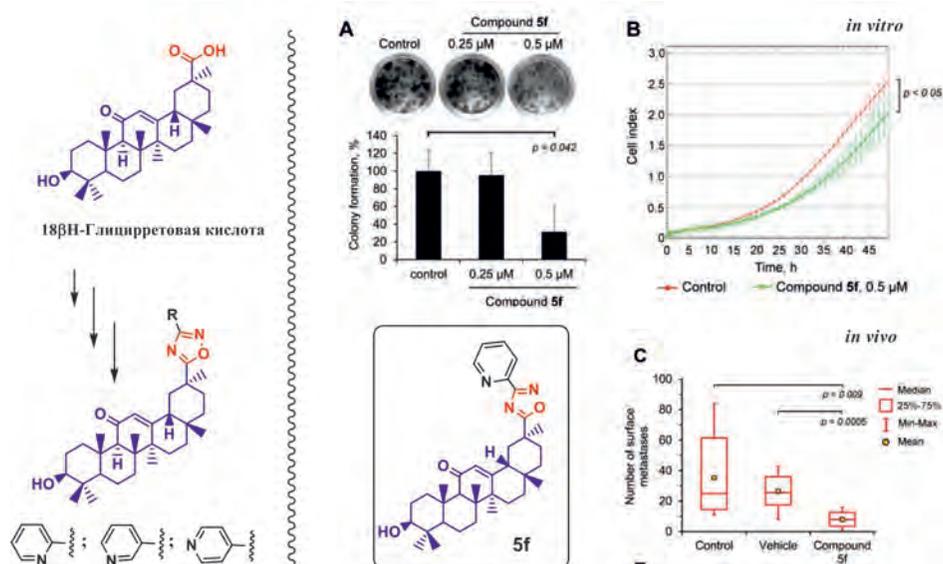


Рис. 1. Модификация 18βН-глицирретовой кислоты, структура наиболее перспективного соединения **5f** и его антиметастатический потенциал *in vitro* (A, B) и *in vivo* (C)

Исследование механизма действия линии клеток HeLa показало, что соединение **5f** вызывает гибель клеток по пути митохондриального каспазно-зависимого апоптоза. Также было установлено, что в нетоксичной концентрации 0.5 μM соединение **5f** препятствует формированию колоний опухолевых клеток (рис. 1A), а также снижает их подвижность (рис. 1B).

Антиметастатический потенциал данного соединения также был подтвержден исследованиями *in vivo* на модели меланомы B16. Соединение **5f** снижало количество метастаз в дозе 50 мг/кг (рис. 1С) на ~77%, а также не оказывало токсического действия на организм.

Руководитель работ – член-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф.

Ответственные исполнители: к.х.н. Саломатина О.В., к.х.н. Попадюк И.И., вед. инженер. Комарова Н.И.

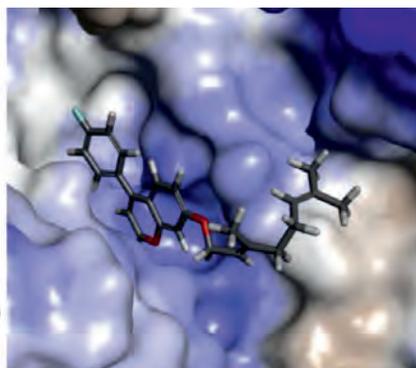
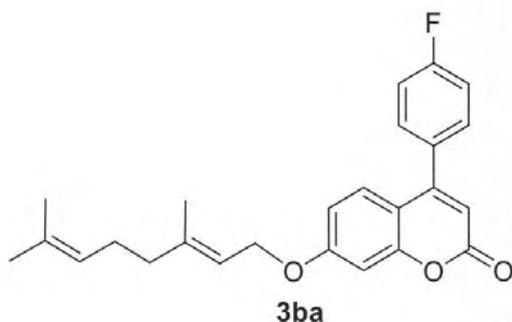
Публикации: A.V. Markov, A.V. Sen'kova, I.I. Popadyuk, O.V. Salomatina, E.B. Logashenko, N.I. Komarova, A.A. Ilyina, N.F. Salakhutdinov, M.A. Zenkova. Novel 3'-Substituted-1',2',4'-Oxadiazole Derivatives of 18βH-Glycyrrhetic Acid and Their O-Acylated Amidoximes: Synthesis and Evaluation of Antitumor and Anti-Inflammatory Potential In Vitro and In Vivo // Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 3511. <https://doi.org/10.3390/ijms21103511>.

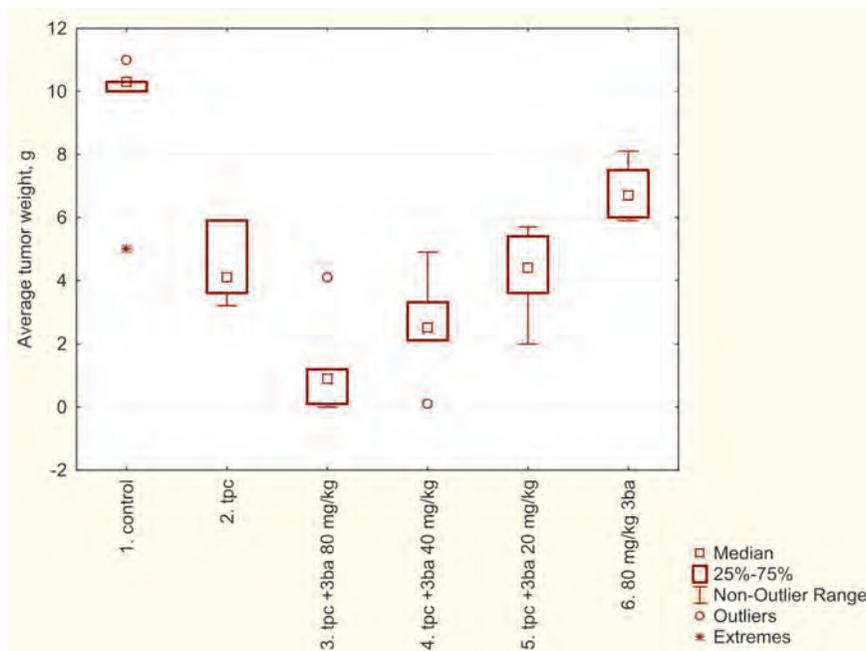
Новый ингибитор фермента Tdp1, важной мишени для комплексной противоопухолевой терапии, усиливает *in vivo* активность антиракового лекарства Топотекана

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
СО РАН

Известно, что ингибирование Tdp1, важного фермента системы репарации ДНК, может позволить существенно повысить эффективность применяемых в настоящее время противоопухолевых препаратов, нацеленных на повреждение ДНК. Нами, совместно с ИХБФМ СО РАН, ИЦИГ СО РАН и Университетом Киле, Великобритания, найден новый тип высокоактивных ингибиторов фермента Tdp1, сочетающих фенолкумариновый и монотерпеноидный фрагменты. Продемонстрировано, что совместное применение ингибитора **3ba** и клинически важного препарата Топотекана (tpc) позволяет значительно усилить противоопухолевый эффект Топотекана в экспериментах *in vivo*, практически остановив рост опухоли. Полученные данные позволяют говорить о формировании нового класса противоопухолевых препаратов – ингибиторов Tdp1.

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





Авторы: руководитель работ – член-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: проф. РАН, д.х.н. Волчо К.П., к.х.н. Хоменко Т.М.

Публикации: Т.М. Khomenko, A.L. Zakharenko, A.A. Chepanova, E.S. Ilina, O.D. Zakharova, V.I. Kaledin, V.P. Nikolin, N.A. Popova, D.V. Korchagina, J. Reynisson, R. Chand, D.I.M. Ayine-Tora, J. Patel, I.K.H. Leung, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik. Promising New Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase I (Tdp 1) Combining 4-Arylcoumarin and Monoterpenoid Moieties as Components of Complex Antitumor Therapy // Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(1), 126; <https://doi.org/10.3390/ijms21010126>.

Противоопухолевые грацилосульфаты А-Г из морской губки *Haliclona gracilis* ТИБОХ ДВО РАН

Грацилосульфаты А-Г являются первыми представителями моносульфатированных полиоксигенированных стероидов губок рода *Haliclona*. Грацилосульфаты А-Г имеют уникальный характер оксигенации стероидного цикла, что, вероятно, указывает на наличие новых окислительных ферментов, участвующих в процессах образования этих морских вторичных метаболитов. Грацилосульфаты в микромолярных концентрациях способны ингибировать экспрессию простатоспецифического антигена в гормононезависимых клетках рака предстательной железы человека, что свидетельствует об ингибировании андрогенрецепторной сигнализации, центральной мишени для лечения запущенного рака простаты.

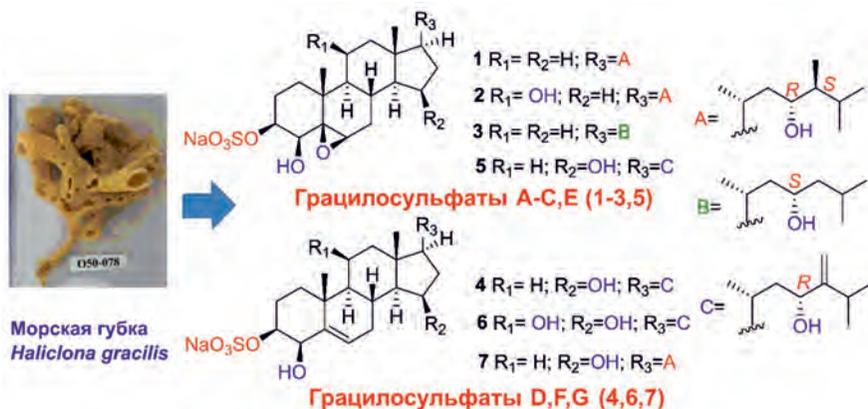


Рис. 1. Структуры грацилосульфатов А-Г из морской губки *Haliclona gracilis*

Публикации: Shubina L.K., Makarieva T.N., Denisenko V.A., Popov R.S., Dyshlovoy S.A., Grebnev B.B., Dmitrenok P.S., von Amsberg G., Stonik V.A. Gracilosulfates A–G, Monosulfated Polyoxygenated Steroids from the Marine Sponge *Haliclona gracilis* // *Marine Drugs*. 2020. V. 18. N 9. Art. N 454.

Авторы: Шубина Л.К., Макарьева Т.Н., Денисенко В.А. – ТИБОХ ДВО РАН.

Аминированное производное ламинарана из бурой водоросли *Saccharina cichorioides* для повышения эффективности терапии рака молочной железы

ТИБОХ ДВО РАН

Впервые получено аминированное производное ламинарана из бурой водоросли *Saccharina cichorioides* посредством синтеза эпоксиактивированного производного с последующим присоединением аминогрупп. Показано, что введение функциональных заместителей в полимерную цепь ламинарана усиливает его селективное противоопухолевое и радиосенсибилизирующее действие на моделях агрессивной высокоинвазивной, малодифференцированной формы рака молочной железы человека MDA-MB-231 посредством усиления индукции апоптоза за счет модуляции активности каспаз и репаративного фермента PARP. Полученные данные подтверждают перспективность использования производного ламинарана в сочетании с лучевой терапией для повышения эффективности терапии рака молочной железы.

Публикации: Malyarenko O.S., Usoltseva R.V., Silchenko A.S, Ermakova S.P. Aminated laminaran from brown alga *Saccharina cichorioides*: Synthesis, structure, anticancer, and radiosensitizing potential in vitro // *Carbohydrate Polymers*. 2020. Vol. 250. P. 117007– 117017.

Авторы: Маляренко О.С., Усольцева Р.В., Сильченко А.С. – ТИБОХ ДВО РАН.

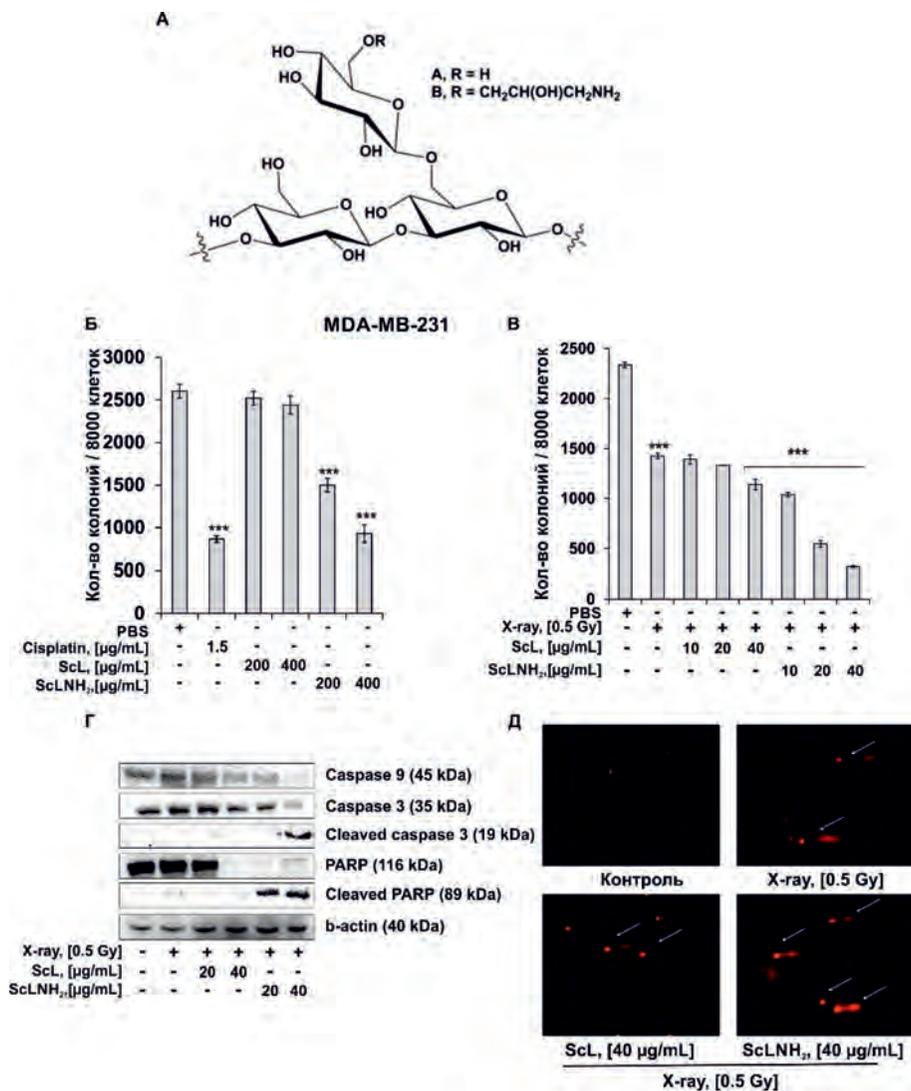


Рис. 2. (А) Структура аминированного производного ламинарана из бурой водоросли *S.ichorioides*. Противоопухолевое (Б) и радиосенсибилизирующее действие (В) нативного и модифицированного ламинаранов на формирование колоний MDA-MB-231 раковых клеток. Действие полисахаридов на (Г) индукцию апоптоза и (Д) деградацию ДНК

Новые противоопухолевые природные сахарады ТИБОХ ДВО РАН

Исследование биологической активности показало, что сульфатированный α-D-маннан из морской бактерии *Halomonas halocynthiae* и капсульный полисахарид из бактерии *Psychrobacter marincola* способны в значительной

степени снижать образование колоний клеток аденокарциномы молочной железы человека MDA-MB-231 (рис. 3А) и острого промиелоцитарного лейкоза человека HL-60 (рис. 3Б) соответственно. Лектины CGL из мидии *Crenomytilus grayanus* и MTL из мидии *Mytilus trossulus* в разной степени обладают антипролиферативным эффектом в отношении исследованных линий опухолевых клеток (рис. 4). Такая разница обусловлена тем, что клетки экспрессируют различные углеводные антигены на своей поверхности, с которыми по-разному связываются лектины. Наши данные свидетельствуют о том, что полисахариды морских бактерий и лектины морских беспозвоночных являются перспективными веществами для изучения их противоопухолевых свойств и механизма действия.

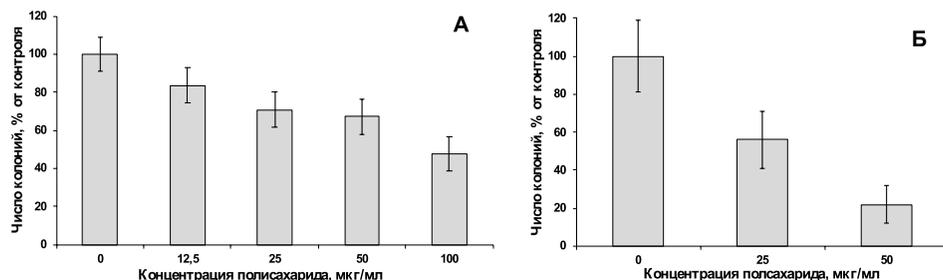


Рис. 3. Влияние сульфатированного α -D-маннана *H. halocynthiae* (А) и капсульного полисахарида *P. marincola* (Б) на самопроизвольное образование и рост колоний опухолевыми клетками линии MDA-MB-231 и HL-60 соответственно

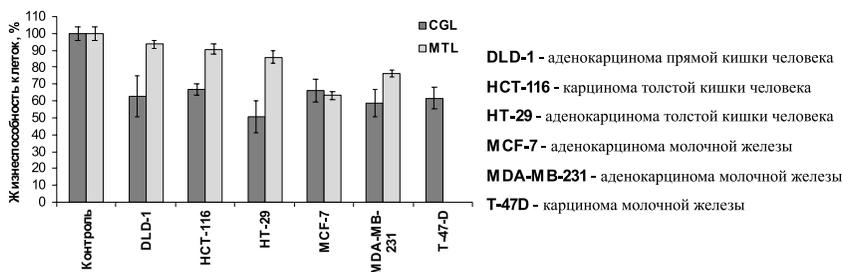


Рис. 4. Антипролиферативное действие лектинов в отношении клеточных линий различных типов опухолей кишечника и молочной железы человека

Публикации: Kokoulin M.S., Filshtein A.P., Romanenko L.A., Chikalovets I.V., Chernikov O.V. Structure and bioactivity of sulfated α -D-mannan from marine bacterium *Halomonas halocynthiae* KMM 1376T // Carbohydrate Polymers. 2020. Vol. 229. Art 115556. Kokoulin M.S., Kuzmich A.S., Romanenko L.A., Chikalovets I.V., Chernikov O.V. Structure and in vitro bioactivity against cancer cells of the capsular polysaccharide from the marine bacterium *Psychrobacter marincola* // Marine Drugs. 2020. Vol. 18. N 5. Art 268 [1–17]. Chikalovets I., Filshtein A., Molchanova V., Mizgina T., Lukyanov P., Nedashkovskaya O., Hua K.-F., Chernikov O. Activity dependence of a novel lectin family on structure and carbohydrate-binding properties // Molecules. 2020. Vol. 25. N 1. Art 150[1–15].

Авторы: Кокоулин М.С., Фильштейн А.П., Чикаловец И.В. – ТИБОХ ДВО РАН.

1.3. Лекарственные кандидаты в других терапевтических областях

Новый дипептидный лиганд TSPO амид N-фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина (ГД-102) ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

18 kDa транслокаторный белок (TSPO) участвует в транспорте холестерина от внешней к внутренней митохондриальной мембране, что является лимитирующей стадией в синтезе нейростероидов [Rupprecht R., Nat. Rev. Drug Discov. 2010]. Нейростероидные гормоны взаимодействуют с отличным от бензодиазепинового модуляторным сайтом ГАМК_a рецептора и обладают анксиолитической активностью.

С целью получения перспективного быстродействующего анксиолитика без побочных эффектов в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова с помощью оригинальной стратегии создания фармакологически активных дипептидов на основе непептидных лекарств [Гудашева Т.А., ИАН, 2015] был сконструирован амид N-фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина (ГД-102) [РСТ/RU 2019/000903 дата приоритета 06.12.2018]. В качестве непептидного прототипа был взят анксиолитик алпидем (лиганд TSPO). Структура алпидема содержит два ароматических ядра (фенильное и имидазопиридиновое) и разветвленную алифатическую цепь. Эти группы можно проимитировать с помощью боковых групп фенилаланина, триптофана и лейцина соответственно. Кроме того, амидная группа в структуре алпидема является возможным прототипом пептидной связи. Таким образом, алпидем можно представить с помощью трипептидной последовательности –Phe–Trp–Leu–. При дизайне дипептидного лиганда нами была сохранена последовательность –Trp–Leu–. Остаток фенилаланина был заменен на биоизостерную ему фенилпропионильную группу (рис.1).

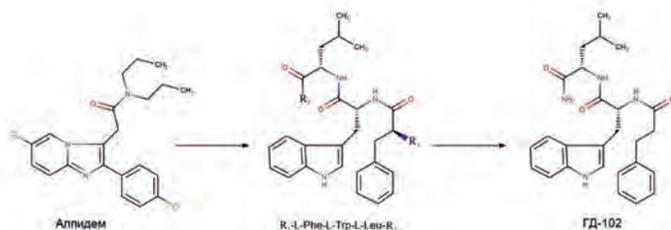


Рис.1. Дизайн дипептидного лиганда TSPO

У дипептида ГД-102 выявлена анксиолитическая активность в интервале доз 0.01–0.1 мг/кг внутривнутрибрюшинно на мышах в тестах приподнятого крестообразного лабиринта и открытого поля со световой вспышкой. Лигандные свойства ГД-102 к TSPO были показаны методом ингибиторного фармакологического анализа с использованием селективного антагониста TSPO соединения PK11195 (рис.2) и методом молекулярного докинга (рис.3) [Gudasheva T.A. et al. *Molecules*, 2020].

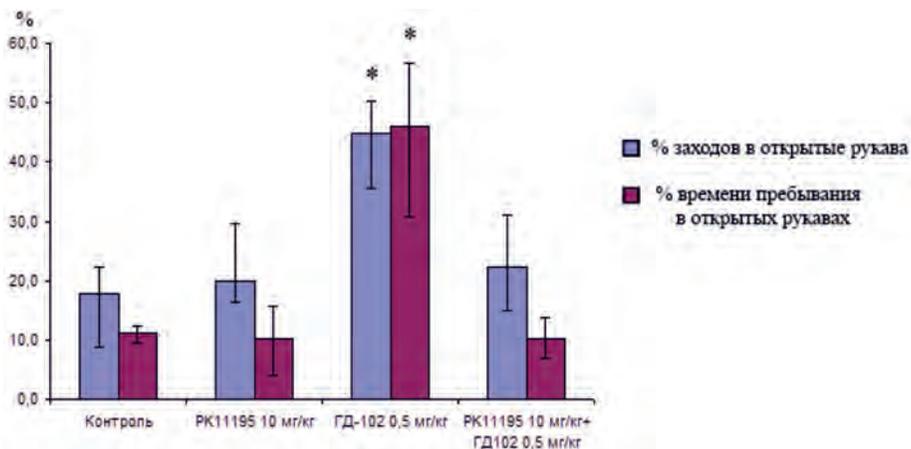


Рис. 2. PK11195 блокирует анксиолитический эффект ГД-102 в тесте приподнятого крестообразного лабиринта на мышах ICR.

* $p < 0.05$, статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой по критерию Манна–Уитни. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов

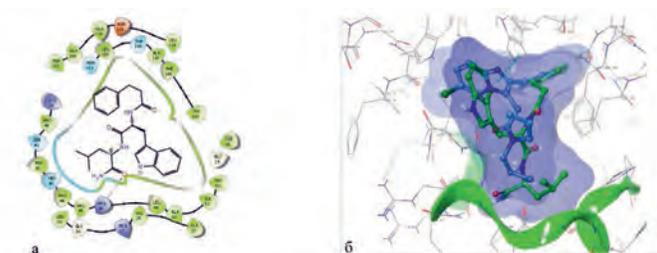


Рис.3. а) Положение ГД-102 в активном центре TSPO (докирование проводили с помощью Glide, визуализацию с помощью Maestro 10.4; структура TSPO взята из PDB ID: 2MGY). б) Наложение докированных конформаций алпидема и дипептида ГД-102

Изучение связи структуры и анксиолитической активности в ряду аналогов ГД-102 показало, что для проявления анксиолитического эффекта необходимо наличие остатков как триптофана, так и лейцина в их природной L-конфигурации и в последовательности Trp-Leu.

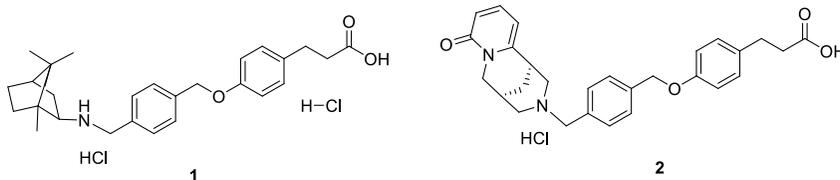
Руководители работы: член-корр. РАН Гудашева Т.А. и академик РАН Середенин С.Б.; исполнители: н.с. Деева О.А. и профессор РАН Яркова М.А.

Борнил- и цитизин-замещённые производные фенилпропановой кислоты

в качестве агонистов рецептора FFA1

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
СО РАН

Производные 3-фенилпропионовой кислоты, несущие различные природные периферические мотивы, были синтезированы и оценены *in vitro* на предмет активации рецептора свободных жирных кислот 1 (FFA1). Наилучшую субмикромольную активность *in vitro* и полный агонизм продемонстрировали два соединения-лидера (содержащие группы борнила 1 и цитизина 2). В тесте на толерантность к глюкозе у мышей оба соединения продемонстрировали способность поддерживать уровни глюкозы в крови после введения глюкозы. Борнилпроизводное 1 демонстрирует высокую дозозависимую эффективность и, следовательно, может рассматриваться как ведущее соединение для дальнейшей разработки в качестве терапевтического агента при сахарном диабете 2 типа. Молекулярный докинг подтвердил высокое сходство соединений к рецептору FFA1.



Авторы: руководитель работ – член-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители: д.х.н. Лузина О.А., к.х.н. Куранов С.О.

Публикации: S. O. Kuranov, O. A. Luzina, O. Onopchenko, I. Pishel, S. Zozulya, M. Gureev, N. F. Salakhutdinov, M. Krasavin. Exploring bulky natural and natural-like periphery in the design of p-(benzyloxy)phenylpropionic acid agonists of free fatty acid receptor I (GPR40) // *Bioorganic Chemistry*, 2020, V. 99, 103830, doi: 10.1016/j.bioorg.2020.103830.

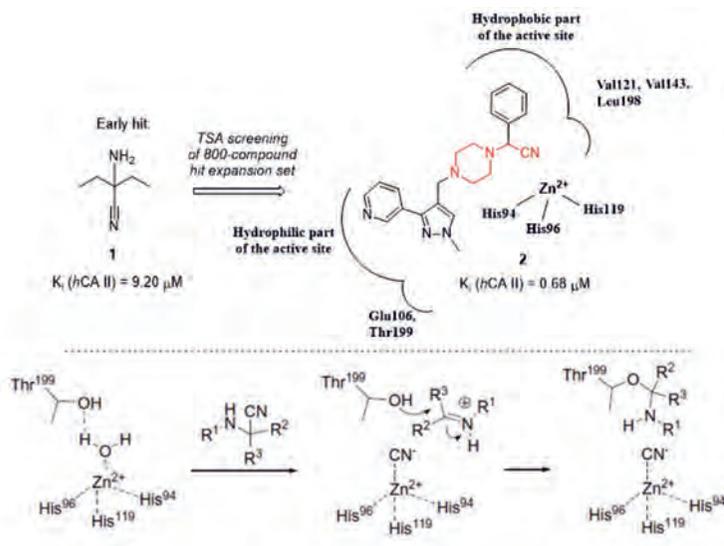
α -Аминонитрилы штрекеровского типа – новый хемотип для ингибирования II изоформы карбоангидразы человека

Институт химии

Санкт-Петербургского государственного университета

II Изоформа карбоангидразы человека является клинически валидированной мишенью для разработки препаратов против глаукомы (снижающих внутриглазное давление), а также диуретиков. Подавляющее большинство ингибиторов этого фермента содержат в качестве фармакофорной первичную сульфонамидную группу. Последняя отвечает за связывание с протетическим ионом цинка в активном центре фермента и вносит основной вклад в сходство эффективных его ингибиторов.

Ранее, в ходе скрининга разнообразной коллекции веществ с низким молекулярным весом (так называемых фрагментов) методом дифференцирующей сканирующей флуориметрии (ДСФ), мы обнаружили заметное ингибирующее действие у соединения **1**, не содержащего первичной сульфонамидной группы, а являющегося продуктом реакции Штрекера диэтилкетона с неким источником цианид-аниона и донором аммиака. Желая подтвердить, что это не случайный результат – а также стремясь найти более мощный ингибитор, – мы предприняли скрининг 800 соединений, содержащих в своей структуре фрагмент альфа-аминонитрила «штрекеровского» типа. К нашей радости, среди этих веществ было не только найдено не менее 50 соединений, проявляющих прямое сродство к карбоангидразе, но и найдено соединение-лидер **2**, проявляющее более чем в 10 раз более мощное ингибиторное действие в отношении II изоформы карбоангидразы (что было подтверждено в биохимической тест-системе на рекомбинантном ферменте). Механизм ингибирования, предположительно, включает относительно слабое связывание нитрильной группы с ионом цинка в активном центре фермента. Далее возможен перенос цианид-аниона на цинк, что и приводит к наблюдаемому ингибированию. Детальное изучение предложенного гипотетического механизма проводится.



Публикация: Krasavin, M.; Kalinin, S.; Zozulya, S.; Griniukova, A.; Borysko, P.; Angeli, A.; Supuran, C. T. Further validation of Strecker-type α -aminonitriles as a new class of potent human carbonic anhydrase II inhibitors: hit expansion within the public domain using differential scanning fluorimetry leads to chemotype refinement. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2020, 35, 165–171.

Руководитель работы – профессор РАН, д.х.н., Красавин М.Ю.

Исполнитель – к.х.н. Калинин С.А.

Новые реактиваторы ацетилхолинэстеразы, способные проникнуть через ГЭБ

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

Впервые на основе алкилзамещенного пириимидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона (урацила) получены реактиваторы ингибированной фосфорорганическими соединениями ацетилхолинэстеразы. Реактиваторы представляют собой конъюгаты 1-алкил-3,6-диметилурацила с 1,2,4-триазольным фрагментом, несущим гидроксикарбамоильный заместитель. В отличие от стандартных реактиваторов ацетилхолинэстеразы, содержащих пиридиновый цикл («пралидоксим», «аллоксим», «дипироксим» и т.д.) и не способных проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), производные урацила реактивируют ацетилхолинэстеразу мозга и восстанавливают когнитивные функции у отравленных животных. Полученные реактиваторы могут быть использованы для предотвращения нейродегенеративных изменений, возникающих после отравления фосфорорганическими соединениями.

Проект РНФ № 19-15-00344 и Государственное задание № ААА-А-А18-118040390114-8.

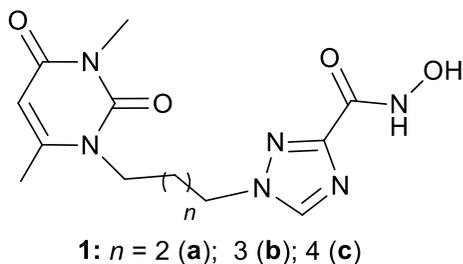


Рис. 1. Молекулярный докинг соединения-лидера 1b к ацетилхолинэстеразе, ингибированной параоксоном (ПОХ).

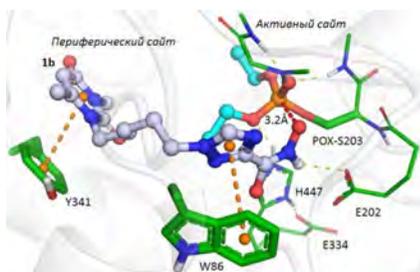


Рис. 2. Структурные формулы реактиваторов холинэстераз на основе алкилзамещенного урацила

Авторы: руководитель работ – д.х.н., доц. Семенов В.Э., ответственные исполнители: д.б.н. Петров К.А., проф. Массон П., д.х.н. Латыпов Ш.К., д.х.н. Губайдуллин А.Т., Зуева И.В., Луцкеина С.В., Ленина О.А., к.х.н. Губайдуллина Л.М., к.х.н. Сайфина Л.Ф., к.х.н. Шулаева М.М., Каюмова Р.М., к.х.н. Сайфина А.Ф., Кондрашова С.А.

Публикации: Eur. J. Med. Chem. (Q1). 2020, 185: Art. 111787. Neuropharmacology (Q1). 2019, 155: 131-141. Molecules (Q2). 2020, 25: Art. 4191.

Новые мультифункциональные соединения на основе 4-амино-2,3-полиметиленихинолина как потенциальные препараты для лечения болезни Альцгеймера

Институт физиологически активных веществ РАН, г. Черноголовка

Для новых гибридных соединений – конъюгатов 4-амино-2,3-полиметиленихинолинов с ионолом (ВНТ) (I) и *para*-толилсульфонамидом (II), показана высокая антихолинэстеразная активность с преимущественным ингибированием бутирилхолинэстеразы. Конъюгаты с ВНТ проявляют высокую антиоксидантную активность. Все соединения способны блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию бета-амилоида, т.е. оказывать болезнь-модифицирующее действие, и не должны вызывать нежелательных лекарственных взаимодействий ввиду очень слабого ингибирования карбоксилэстеразы; обладают хорошей кишечной абсорбцией и высокой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер. На основании оптимального фармакологического профиля и профиля ADMET новые гибридные соединения являются перспективными для дальнейшей разработки в качестве мультифункциональных препаратов терапии болезни Альцгеймера.

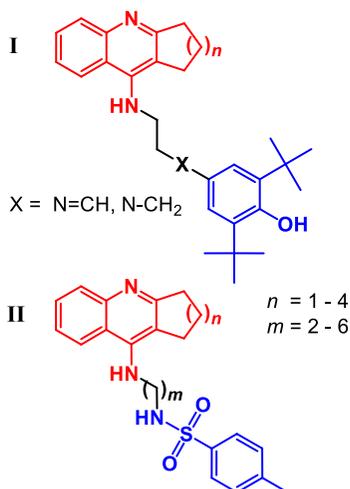


Рис. 1. Структура конъюгатов 4-амино-2,3-полиметиленихинолинов I и II

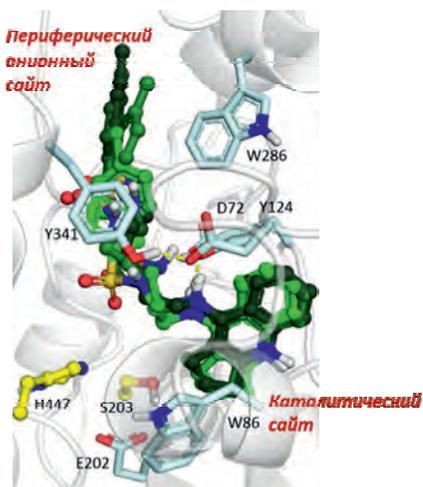


Рис.2. Молекулярный докинг конъюгатов II с возрастающей длиной спейсера в активный центр ацетилхолинэстеразы

Публикации: Makhaeva G.F, Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Lushchekina S.V., Astakhova T.Yu., Rudakova E.V., Proshin A.N., Serkov I.V., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Bachurin S.O. and Richardson R.J. (2020) *Molecules*, 5, 3915; DOI:10.3390/molecules25173915.

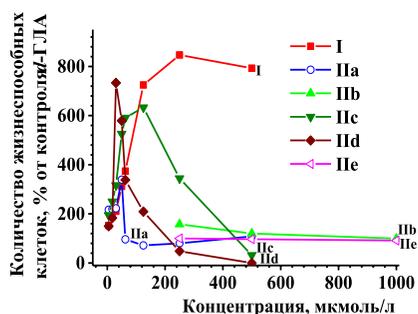
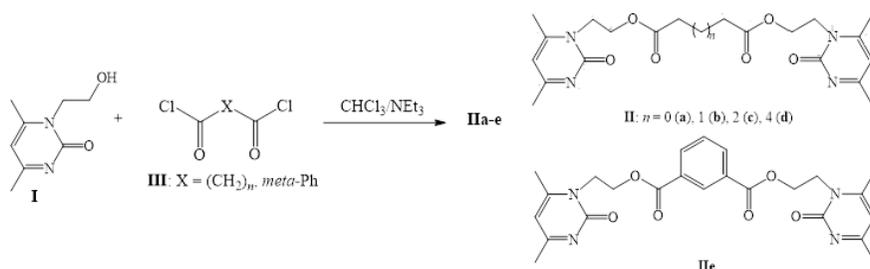
Руководители работы: к.х.н. Махаева Г.Ф. и д.х.н. член-корр. РАН Бачурин С.О.

Ответственные исполнители: к.х.н. Ковалева Н.В., к.б.н. Болтнева Н.П., к.х.н. Рудакова Е.В., к.х.н. Луцкекина С.В., к.х.н. Прошин А.Н., д.х.н. Серков И.В.

Биспириимидины – новые соединения с гепатопротекторными свойствами

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

Впервые на клеточной линии нормальных гепатоцитов человека Chang Liver изучены цитотоксичность, цитопротекторные свойства и получены данные по влиянию веществ на клеточный цикл гепатоцитов синтезированного ряда «сдвоенных» производных лекарственного средства Ксимедон (1,2-дигидро-4,6-диметил-1-N-(2-гидроксиэтил)пириимидон-2), далее биспириимидины, в которых фрагменты молекулы Ксимедона соединены алкил(ксилиленил)дионатным мостиком.



Установлено, что биспириимидины по цитотоксичности можно расположить в ряд (по возрастанию IC₅₀): глутарат IIb (1.8 (1.0÷2.5) мкмоль/л), суберат IIc (2.7 (2.5÷2.9) мкмоль/л), адипинат IIe (6.6 (6.4÷6.8)), сукцинат IIa (>8.0 мкмоль/л) / изофталат IIe (13.8 (10.0÷17.5) мкмоль/л), Ксимедон I (>200 мкмоль/л). По способности проявлять цитопротекторный эффект биспириимидины можно расположить в ряд (по возрастанию максимального эффекта вещества): изофталат IIe (нет эффекта), глутарат IIb (увеличение количества живых клеток в условиях воздействия D-галактозамина на 56%, концентрация 250 мкмоль/л), сукцинат IIa (то же, в 3.4 раза, 50 мкмоль/л), адипинат IIc (то же, в 6.3 раза, 125 мкмоль/л), суберат IIc (то же, в 7.3 раза, 25 мкмоль/л) / Ксимедон I (то же, в 7.3–8 раз, 125–500 мкмоль/л). Таким образом, изученные биспириимидины обладают гепатопротекторной активностью и способны выступать в качестве препаратов для стимулирования гепаторегенерации.

Авторы: руководитель работ – д.б.н., проф. Зобов В.В., ответственные исполнители: д.б.н. Выштакалюк А.Б., д.х.н., доц. Семенов В.Э., Парфенов А.А., Шашин М.С., Гумарова Л.Ф., Беляев Г.П., к.х.н. Галаметдинова И.В.
Публикации: Russ. J. Bioorg. Chem (Q4). 2020, 46: 1067–1073.

Новое мультигенное подсемейство IQ-пептидов Кунитц-типа морского анемона *Heteractis crispa* ТИБОХ ДВО РАН

Установлено, что пептиды Кунитц-типа морских анемонов обладают значительным фармакологическим потенциалом. Сочетанием методов секвенирования по Сенгеру и глубокого секвенирования ампликонов (NGS) обнаружено новое уникальное мультигенное подсемейство IQ-пептидов Кунитц-типа морского анемона *Heteractis crispa* (рис. 1, 2). Показано, что эти пептиды являются не только ингибиторами трипсина и α -химотрипсина, но также взаимодействуют с некоторыми протеазами, участвующими в воспалительных процессах (эластаза, катепсин G) и процессах коагуляции крови (каллекриин). Кроме того, они значительно увеличивают жизнеспособность клеток нейробластомы в модели болезни Паркинсона, что является следствием эффективного снижения уровня АФК в этих клетках. В результате электрофизиологического тестирования пептидов HCRG1 и HCRG2 из *H. crispa* на шести изоформах Kv1.x канала обнаружена их блокирующая активность (рис. 3). Эти соединения являются первыми пептидами Кунитц-типа, взаимодействующими с важнейшей фармакологической мишенью Kv1.3. Показано, что они обладают мощным противовоспалительным эффектом, связанным со снижением уровня провоспалительного цитокина TNF- α (рис. 4).

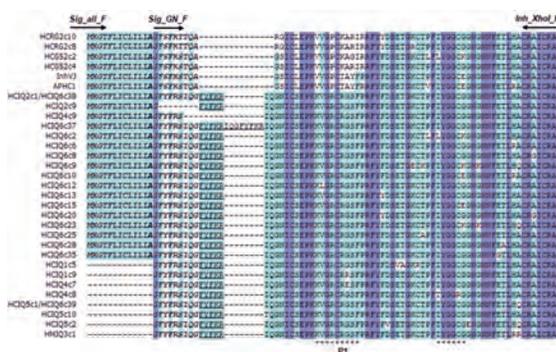
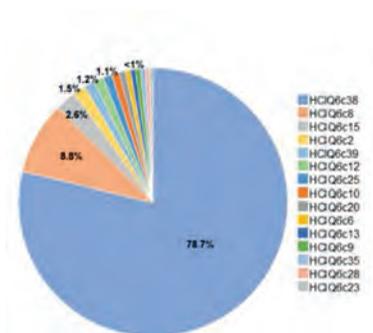


Рис. 1. Распределение транскриптов, полученное в результате NGS

Рис. 2. Аминокислотные последовательности HCRG-пептидов

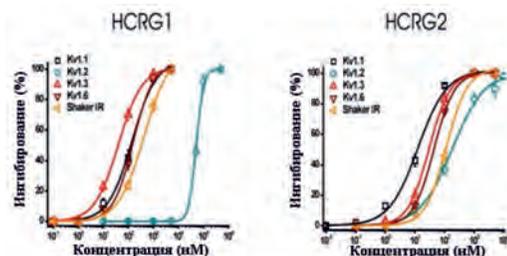


Рис. 3. Концентрационная зависимость на Kv1.1, Kv1.2, Kv1.3, Kv1.6 и Shaker IR

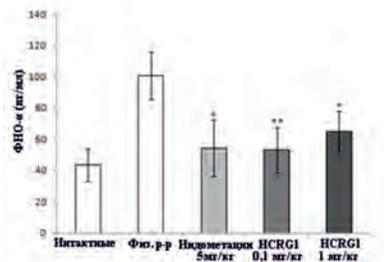


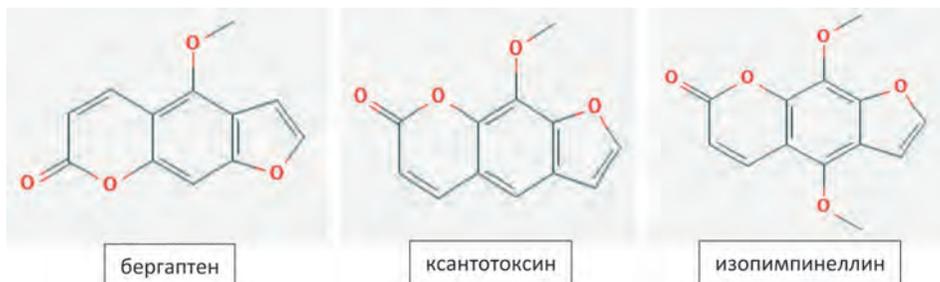
Рис. 4. Влияние HCRG1 на отек лапы мыши

Публикации: Kvetkina A., Leychenko E., Chausova V., Zelepuga E., Chernysheva N., Guzev K., Pisyagin E., Yurchenko E., Menchinskaya E., Aminin D., Kaluzhskiy L., Ivanov A., Peigneur S., Tytgat J., Kozlovskaya E., Isaeva M. A new multigene HClQ subfamily from the sea anemone *Heteractis crisa* encodes Kunitz-peptides exhibiting neuroprotective activity against 6-hydroxydopamine // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. N 1. Art 4205[1–14]. Gladkikh I., Peigneur S., Sintsova O., Lopes Pinheiro-Junior E., Klimovich A., Menshov A., Kalinovsky, A., Isaeva M., Monastyrnaya M., Kozlovskaya E., Tytgat J., Leychenko E. Kunitz-type peptides from the sea anemone *Heteractis crisa* demonstrate potassium channel blocking and anti-inflammatory activities // *Biomedicines*. 2020. Vol. 8. N 11. Art 473[1–18].

Авторы: Кветкина А.Н., Лейченко Е.В., Гладких И.Н. – ТИБОХ ДВО РАН.

**Иновационное лекарственное средство, представленное
 экстрактом, содержащим сумму фурукумаринов,
 для коррекции нарушений систем гемостаза и крови,
 вызванных применением противоопухолевого препарата
 цисплатин**

НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ



Экстракт, содержащий фурукумарины, получен из культуры клеток болиголова пятнистого (*Conium maculatum L.*), выращенной на кафедре физиологии растений и биотехнологии ТГУ. Выделение и очистка суммы фурукума-

ринов, представленной бергаптеном, ксантотоксином и изопимпинеллином, а также доклинические исследования этого экстракта проводятся на базе НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ. В настоящее время показано, что полученный экстракт не обладает генотоксичностью. Выполнены исследования возможности использования суммы фурукумаринов для коррекции нарушений системы гемостаза и миелотоксичности, вызванных применением противоопухолевых препаратов. Проводятся дальнейшие исследования фармакологической активности.

Корректирующее действие на коагуляционное звено системы гемостаза	Введение противоопухолевых средств вызывает сдвиг показателей гемостаза в сторону гиперкоагуляции, что повышает риск тромбообразования. Применение экстракта, содержащего фурукумарины, оказывает корректирующее действие, сравнимое по эффективности с варфарином, на гиперкоагуляционное состояние, вызванное введением цисплатина. Механизм действия предположительно связан со способностью ингибировать витамин К зависимую эпоксидредуктазу, а также с антиоксидантной активностью фурукумаринов.
Корректирующее влияние на миелотоксичность	К побочным эффектам противоопухолевых препаратов относится миелотоксичность. Введение экстракта, содержащего ФК, приводит к изменениям показателей костного мозга и периферической крови, свидетельствующих о нивелировании токсических эффектов, вызванных приемом цисплатина. Механизм действия предположительно связан с антиоксидантной активностью фурукумаринов.
Коррекция гепатотоксичности	Применение экстракта, содержащего ФК, приводит к нивелированию цисплатин-индуцированного повреждения печени. Механизм действия предположительно связан с антиоксидантной активностью фурукумаринов.

Руководитель проекта: д.м.н. Чурин А.А.

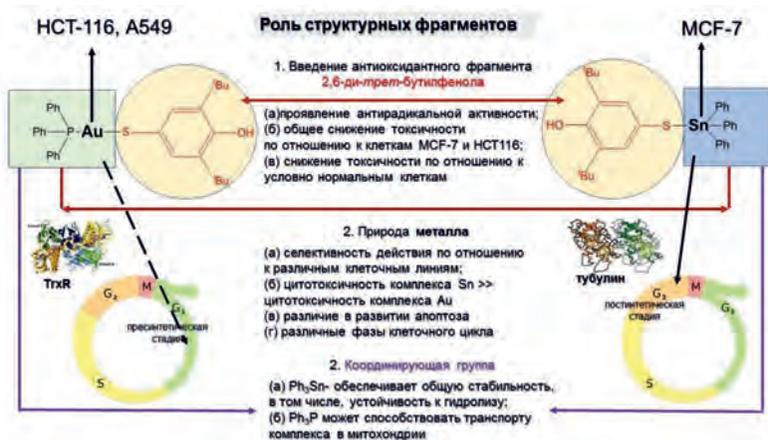
Авторы: Чурин А.А., Филонова М.В., Федорова Е.П., Неупокоева О.В.

II. Новые подходы к синтезу физиологически активных соединений

Гибридные молекулы на основе комплексов металлов. Синтез, физико-химические свойства и физиологическая активность

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, кафедра медицинской химии
и тонкого органического синтеза*

Предложена новая стратегия создания низкомолекулярных комбинированных таргетных молекул – кандидатов лекарственных средств, базирующаяся на принципе использования химических платформ ряда металлокомплексных соединений, способных селективно связываться с фармакологически значимыми мишенями. Данная методология заключается в том, что комбинирование различных химических платформ (как органических, так и металлосодержащих) позволит обеспечить эффективное взаимодействие с различными мишенями, в том числе позволит создавать мультимодальные молекулы. Разработана общая синтетическая стратегия конструирования новых физиологически активных молекул на основе соединений металлов-кандидатов в противоопухолевые средства.



Использованы два главных синтетических подхода: (а) введение атома металла в молекулу известного органического препарата, что обеспечивает аффинность по отношению к мишени; (б) модификация известного противоопухолевого препарата на основе соединения металла введением цитопротекторной органической группы, что может снизить неспецифическую токсичность по отношению к нормальным клеткам.

Значительный интерес вызывает поиск полифункциональных соединений гибридного типа, которые комбинируют в себе редокс-активный фрагмент с антиоксидантной функцией, и металл, обладающий цитоток-

сичностью. Одной из основных проблем при создании препаратов является рациональное соотношение «активность-токсичность» и снижение побочных эффектов. Для снижения побочных эффектов противораковых средств на здоровые клетки используется один из приемов медицинской химии – введение в состав молекулы заместителей, обладающих протекторной (антиоксидантной) активностью. Проведено комплексное исследование биологической активности комплексов Sn и Au, содержащих антиоксидантный фрагмент 2,6-ди-*трет*-бутилфенола. Результаты представлены на общей схеме влияния структурных фрагментов молекул комплексов золота и олова на активность.

Использование приема медицинской химии, основанного на конструировании мультимодальных (гибридных) соединений – введение в комплексы Au и Sn антиоксидантного фрагмента 2,6-ди-*трет*-бутилфенола – приводит к общему снижению токсичности по отношению к клеткам рака молочной железы MCF-7 и рака кишечника HCT-116. Детальное исследование с использованием электрохимических данных, ДФПГ- и CUPRAC-теста показало, что антиоксидантная активность соединений Au и Sn с фенольной группой определяется способностью отрыва атома водорода от фенола и способностью участвовать в переносе электрона, т.е. вещества обладают антирадикальной активностью. Применение метода флуоресцентной микроскопии свидетельствует о том, что исходные соединения Au и Sn являются мощными прооксидантами, а наличие фенольного фрагмента в комплексе Sn снижает прооксидантные свойства в 3,8 раза в клетках MCF-7, но в 2 раза повышает в клетках HCT-116. Для комплекса Au с фенольной группой наблюдается обратная картина – в клетках MCF-7 влияние незначительное, а для клеток HCT-116 прооксидантная активность снижается в 8 раз. Метод совместного культивирования раковых и условно нормальных клеток доказывает, что присутствие в молекулах комплексов Au и Sn 2,6-ди-*трет*-бутилфенольной группы снижает цитотоксичность по отношению к нормальным клеткам в ~1.3 раза и в ~1.2 раза для соединения Au и Sn соответственно. При изучении апоптоза методом проточной цитофлуориметрии обнаружено, что комплексы как олова, так и золота с фенольной группой запускают апоптоз.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (19-13-00084) и РФФИ (18-03-00203, 19-53-12042, 20-03-00471).

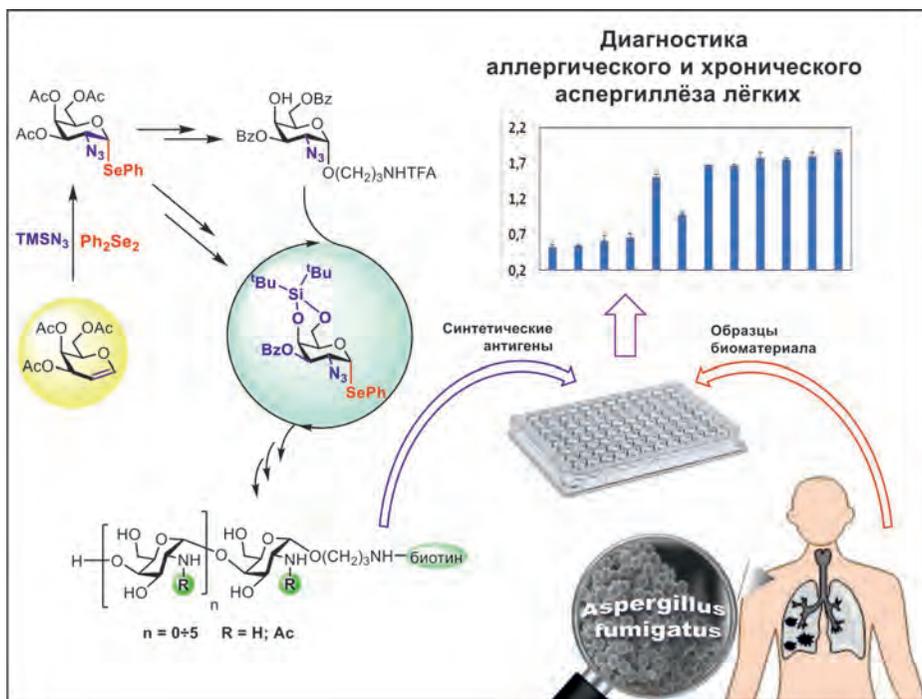
Руководитель работы: д.х.н., проф. Милаева Е.Р.

Исполнитель: к.х.н. Назаров А.А., к.х.н. Шпаковский Д.Б., к.х.н. Грачева Ю.А., к.х.н. Антоненко Т.А.

Публикации: Milaeva E.R., Shpakovsky D.B., Gracheva Yu A., Antonenko T.A., Ksenofontova T.D., Nikitin E.A., Berseneva D.A. Novel selective anticancer agents based on Sn and Au complexes. Mini-review. *Pure & Appl. Chem.*, 2020, 92, 8, 1201-1216. Nikitin E.A., Shpakovsky D.B., Pryakhin A.D., Antonenko T.A., Tyurin V.I., Kazak A.A., Ulyanov A.N., Tafenko V.A., Aslanov L.A., Dubova L.G., Lysova E.A., Shevtsova E.F., Milaeva E.R. Antioxidant activity of modified 2,6-Di-*tert*-butylphenols with pyridine moiety. *Pharmacy & Pharmacology Int. J.*, 2020, 8, 122-134. Antonenko T.A., Shpakovsky D.B., Berseneva D.A., Gracheva Yu A.,

Dubova L.G., Shevtsov P.N., Redkozubova O.M., Shevtsova E.F., Tafenko V.A., Aslanov L.A., Milaeva E.R. Cytotoxic activity of organotin carboxylates based on synthetic phenolic antioxidants and polycyclic bile acids. *J. Organomet. Chem.*, 2020, 909, 121089. Gonchar M.R., Maturov E.M., Burdina T.A., Zava O., Ridel Tina, Milaeva E.R., Dyson P.J., Nazarov A.A. Ruthenium(II)–arene and triruthenium-carbonyl cluster complexes with new water-soluble phosphites based on glucose: Synthesis, characterization and antiproliferative activity. *J. Organomet. Chem.*, 2020, 919, 121312. Grin M.A., Tikhonov S.I., Petrova A.S., Pogorilyy V.A., Noev A.N., Tatarskiy V.V., Shpakovsky D.B., Milaeva E.R., Kalinina E.V., Chernov N.N., Shtil A.A., Mironov A.F., Kaprin A.D., Filonenko E.V. New Derivatives of Bacteriopurpurin with Thiolated Au (I) Complexes: Dual Dark- and Light Activated Antitumor Potency. *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2020, 20, 49–58.

**Стереонаправленный синтез
биотинилированных олигосахаридов**
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
РАН, Москва



Впервые проведен стереонаправленный синтез биотинилированных олигосахаридов, отвечающих фрагментам галактозаминогалактана – основного полисахарида клеточной стенки и фактора вирулентности грибкового патогена *Aspergillus fumigatus*. В сотрудничестве с французскими коллегами из Института Пастера (Париж) и Университетов Анжера и Гренобля с использованием специально разработанного метода для анализа

иммуноадьювантных свойств олигосахаридов установлены иммунодетерминантные участки галактозаминогалактана, что создало основу для последующей разработки чувствительных и специфичных иммуноферментных тестов для обнаружения аллергического и бронхо-лёгочного аспергиллёза, а также направленного создания терапевтических антител для лечения инвазивного аспергиллёза – опаснейшего заболевания, летальность при котором в промышленно развитых странах достигает 50% и выше.

Руководитель работы: чл.-корр. РАН Нифантьев Н.Э.

Ответственный исполнитель: д.х.н. Яшунский Д.В. и к.х.н. Крылов В.Б.;
Исполнитель: асп. Казакова Е.Д. (Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН).

Исследования проведены при поддержке РФФ (грант 14-23-00199),

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

Публикации: E.D. Kazakova, D.V. Yashunsky, V.B. Krylov, J.-P. Bouchara, M. Cornet, I. Valsecchi, T. Fontaine, J.-P. Latgé, and N. E. Nifantiev «Biotinylated oligo- α -(1 \rightarrow 4)-D-galactosamines and their N-acetylated derivatives: α -stereoselective synthesis and immunology application», *J. Am. Chem. Soc.* 142 (2020) 1175-1179. DOI: 10.1021/jacs.9b11703 E.D. Kazakova, D.V. Yashunsky, E.A. Khatuntseva, N.E. Nifantiev “Azidophenylselenylation of glycals towards 2-azido-2-deoxy-selenoglycosides and their application in oligosaccharide synthesis”, *Pure Appl. Chem.*, 92 (2020) 1047-1056. DOI: 10.1515/pac-2020-0105

Азолоаннелированные δ -азапурины – новые ингибиторы агрегации тромбоцитов

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук*

С использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азида натрия к производным 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидина синтезирован ряд азолоаннелированных δ -азапуринов и проведено изучение их влияния на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов в экспериментах *in vitro* (ВолгГМУ МЗ РФ). Найденны соединения, заметно ингибирующие агрегацию тромбоцитов, при этом выявлен дозозависимый эффект, превышающий таковой для препарата сравнения – ацетилсалициловой кислоты.

Авторы: к.х.н. Горбунов Е.Б., к.х.н. Русинов Г.Л., академик РАН Чарушин В.Н., академик РАН Спасов А.А.

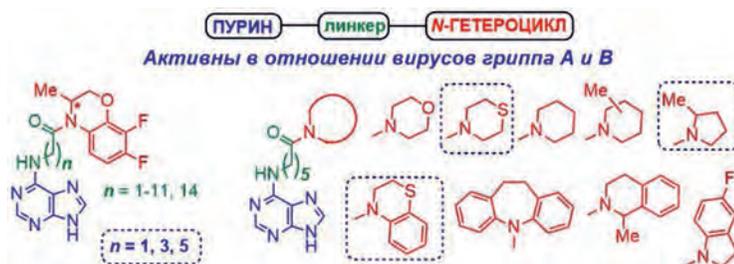
Синтез новых конъюгатов пурина с гетероциклическими аминами,

обладающих противовирусной активностью

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук*

Разработаны методы синтеза новых конъюгатов пурина, содержащих в положении 6 различные N-гетероциклы (в том числе энантиомерно чи-

стью), присоединенные через фрагменты омега-аминокислот. Изучение противовирусной активности в отношении вируса простого герпеса типа 1 (ВПГ-1) (проведено в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского, «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва), и вирусов гриппа А и В (проведено в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии имени Пастера) полученных конъюгатов в опытах *in vitro* показало, что наряду с соединениями, проявляющими высокую противовирусную активность в отношении ВПГ-1, в том числе ацикловир-устойчивого штамма, ряд синтезированных производных обладает умеренной активностью в отношении вирусов гриппа А и В.



Публикации: *Pure and Applied Chemistry*, 92 (2020), 1277–1295.
ChemistrySelect, 5 (2020), 4069–4073.

Авторы: д.х.н., профессор Краснов В.П., д.х.н. Левит Г.Л., к.х.н. Груздев Д.А., к.х.н. Мусияк В.В., асп. Воздвиженская О.А., к.х.н. Вакаров С.А., к.х.н. Чулаков Е.Н., к.х.н. Тумашов А.А., н.с. Садретдинова Л.Ш., н.с. Матвеева Т.В., к.х.н. Кодекс М.И.

Биологическая активность трифторметил-4-нитрозо- и 4-аминопиразолов *Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук*

Разработаны простые и эффективные методы получения трифторметил-4-нитрозо- и 4-аминопиразолов, которые, как найдено, обладают множественной биологической активностью, благодаря чему являются перспективной основой для создания лекарственных препаратов различного назначения. Установлено, что N-незамещенные 4-нитрозопиразолы явля-



ются эффективными туберкулостатиками и антибактериальными агентами, тогда как 4-нитрозо-1-метил-5-фенилпиразол обладает антимикотическим действием в отношении широкого спектра патогенных грибов. N-Незамещенные 4-аминопиразолы показали высокую антирадикальную активность. 1-Метил-3-трифторметил-5-фенилпиразол-4-аммоний хлорид выявил мощное цитотоксическое действие в отношении опухолевых клеток HeLa. Выраженная анальгетическая активность обнаружена для N-фенил-4-нитрозо- и 4-аминопиразолов.

Публикации: European Journal of Medicinal Chemistry, 2020.

Авторы: д.х.н. Бургарт Я.В., м.н.с. Агафонова Н.А., к.х.н. Щегольков Е.В., м.н.с. Куц С.О., чл.-корр. РАН Салоутин В.И., академик РАН Чупахин О.Н.

**Бис[1,2,4]триазоло[4,3-*b*:3',4'-*f*][1,2,4,5]тетразины –
соединения, обладающие антигликоксидационной,
антигликирующей и антиагрегантной активностью**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук*

Осуществлен синтез новых бис[1,2,4]триазоло[4,3-*b*:3',4'-*f*][1,2,4,5]тетразинов, выявлены соединения, обладающие антигликоксидационной (хелатирующей) активностью и существенно превосходящие препараты сравнения по антигликирующей и антиагрегантной активности (ВолГМУ МЗ РФ). Сочетание данных видов активности открывает перспективу создания препаратов для лечения заболеваний, патогенез которых включает образование конечных продуктов гликирования (сахарного диабета, болезни Альцгеймера, атеросклероза, сердечной недостаточности, ревматоидного артрита и др.).

Авторы: к.х.н. Русинов Г.Л., к.х.н. Ишметова Р.И., к.х.н. Толщина С.Г., академик РАН Чарушин В.Н., академик РАН Спасов А.А.

**Полный синтез природного лембехина С,
изучение механизма противоопухолевого действия**

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

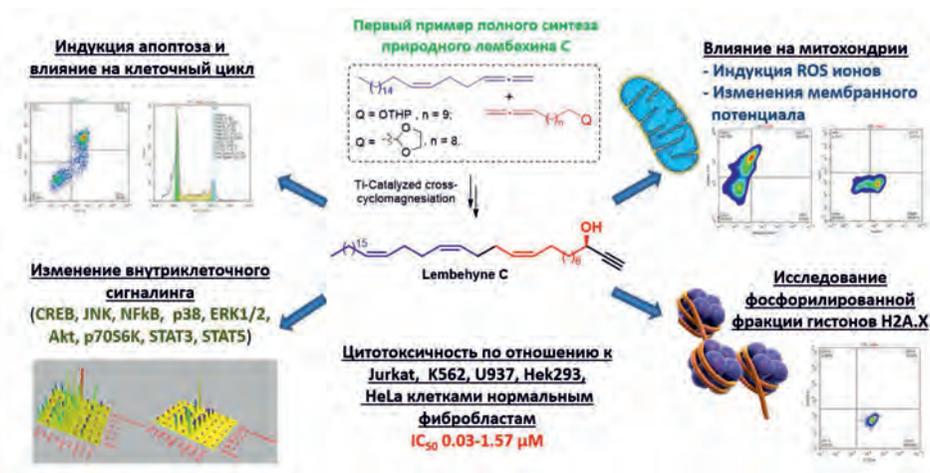
С применением на ключевой стадии синтеза новой реакции Ti-катализируемого кросс-сочетания O-содержащих и алифатических 1,2-диенов (реакция Джемилева) впервые разработан Z-стереоселективный метод синтеза природного алкинола – лембехина С, содержащего в своей структуре 1Z,5Z,9Z-триеновый фрагмент, с высоким выходом. Впервые показано, что лембехин С проявляет умеренную цитотоксическую активность в отношении опухолевых линий Jurkat, K562, U937, HL60, а также является эффективным индуктором апоптоза в опухолевых клетках линии Jurkat, причем механизм инициации клеточной смерти активируется по митохондриальному пути. Ингибирование клеточного цикла лембехином С происходит по типу митотической катастрофы. При изучении влияния лембехина С на сигнальные пути в клетке получены данные о том, что наибольшее влияние изучаемое соединение оказывает на Akt, p38, CREB и p70S6K.

**Важнейшие научные результаты в сфере
медицинской химии в 2020 году**

Публикации: J. Nat. Prod., 83 (2020) 2399-2409 (Q1).

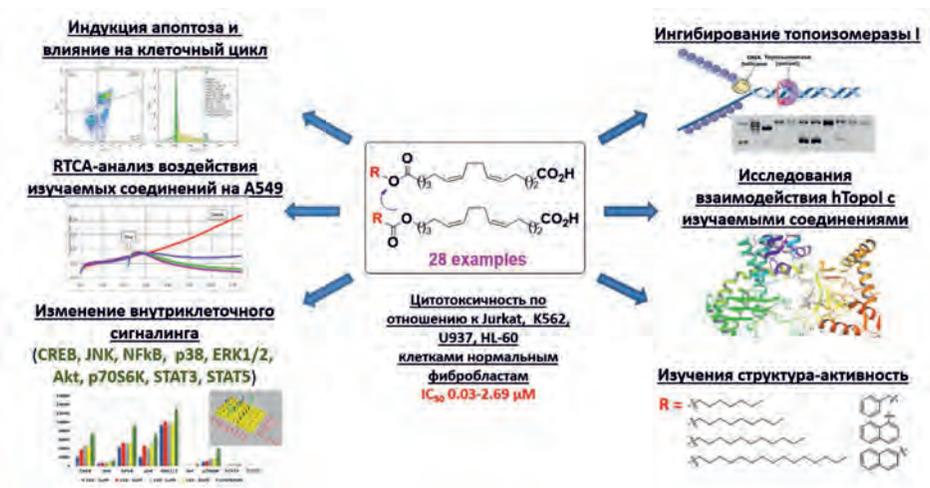
Руководители работы: чл.-корр. РАН, д.х.н. Джемилев У.М., проф. РАН, д.х.н. Дьяконов В.А., д.м.н. Джемилева Л.У.;

Исполнители: к.х.н. А.А. Макаров, к.х.н. Макарова Э.Х.



**Новые синтетические производные 5Z,9Z-диеновых
кислот: стереоселективный синтез и изучение
их противоопухолевой активности**

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)



С применением реакции каталитического цикломагирования 1,2-диенов осуществлен синтез синтетических аналогов природных 5Z,9Z-диеновых кислот путем этерификации алифатических, ароматических и карбоновых кислот с (5Z,9Z)-1,14-ундека-5,9-диендикарбоновой и (5Z,9Z)-1,14-ундека-5,9-диендиолом. Установлено, что синтезированные эфиры 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. При этом наблюдается заметное снижение активности непредельных кислот при замене ароматических радикалов на алифатические, а также с увеличением длины алифатического радикала. 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.

Публикации: Bioorg. Chem., 104 (2020) 104303 (Q1).

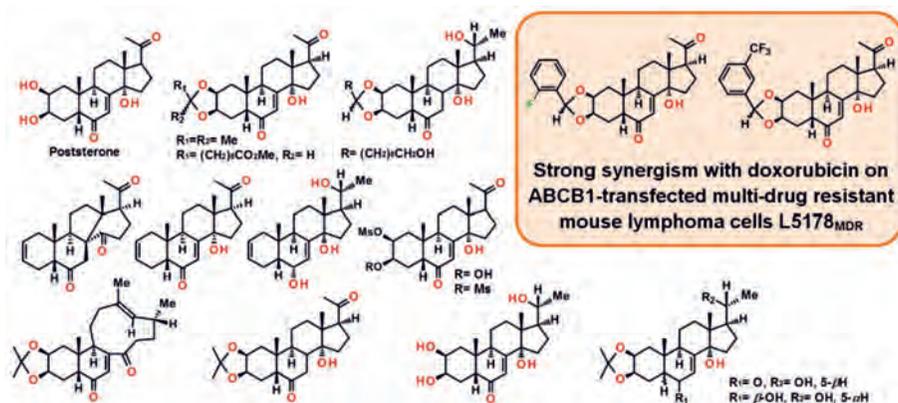
Руководители работы: чл.-корр. РАН, д.х.н. Джемилев У.М., проф. РАН, д.х.н. Дьяконов В.А., д.м.н. Джемилева Л.У.;

Исполнители: к.х.н. Макаров А.А., к.х.н. Макарова Э.Х.

Полусинтетические аналоги постстерона – эффективные хемосенсибилизирующие агенты для терапии мультирезистентных злокачественных новообразований

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

Синтезированы различные классы полусинтетических аналогов постстерона – продукта окислительного расщепления связи C(20)-C(22) в боковой цепи фитостероида 20-гидроксиэкдизона. Аналоги получены путем восстановительных превращений постстерона с использованием L-Selectride или H₂-Pd/C, молекулярных абео-перегруппировок под действием реагента DAST или ультразвуковой обработкой в системе NaI-Zn-DMF, а также кислотно-катализируемыми реакциями производных постстерона с альдегидами (o-FC₆H₄CHO, m-CF₃C₆H₄CHO, CO₂Me(CH₂)₈CHO). Продукты протестированы на паре клеточных линий лимфомы мыши, L5178, и его ABCB1- трансфицированном аналоге L5178MDR с множественной



Важнейшие научные результаты в сфере медицинской химии в 2020 году

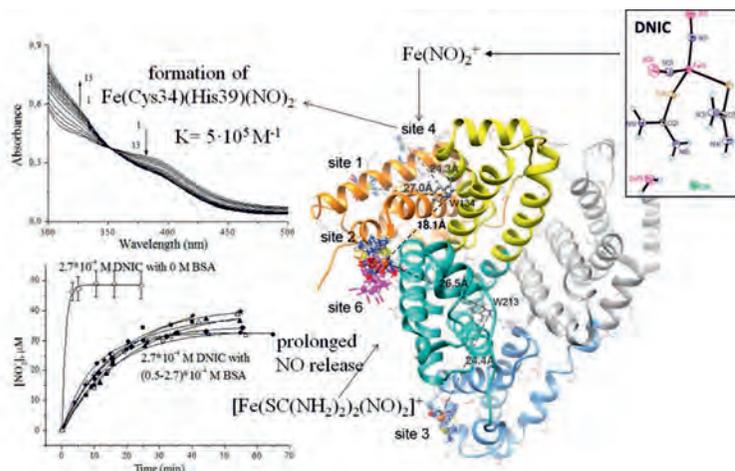
лекарственной устойчивостью, в том числе *in vitro* активность отдельно и в комбинации с доксорубицином, а также на способность ингибировать ABCB1-транспортер. Среди испытанных соединений новые 2,3-диоксолановые производные прегнанового экидестероида с фтор- и трифторметилзамещенными ароматическими заместителями обладают выраженной хемосенсибилизирующей активностью по отношению к доксорубицину и могут рассматриваться как перспективные кандидаты для дальнейшей оптимизации структуры при разработке эффективных агентов, которые в комбинации с известными цитостатиками способны преодолевать резистентность опухолевых клеток.

Публикации: *Bioorganic Chemistry*, (2020), в печати.

Руководитель работы – д.х.н. Парфенова Л.В.; исполнитель – с.н.с. Савченко Р.Г. Работа выполнена совместно с проф. G. Spengler и проф. A. Hunyadi (Университет Сегеда, Венгрия).

III. Теоретические изыскания в области исследования биологических мишеней механизмов действия лекарств

Экспериментальное и теоретическое исследование взаимодействия с альбумином и трансформации донора оксида азота – динитрозильного комплекса железа
Институт проблем химической физики РАН



Изучено взаимодействие и трансформация донора оксида азота (NO), моноядерного катионного динитрозильного комплекса железа с тиомочевинными лигандами – $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NH}_2)_2)_2(\text{NO})_2]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (DNIC), с бычьим сывороточным альбумином (БСА). Показано, что одна молекула БСА связывает до пяти молекул DNIC, в результате чего скорость высвобождения NO снижается в 10 раз. Продукт гидролиза DNIC – $\{\text{Fe}(\text{NO})_2\}^+$ в результате координации железа с атомами S-Cys34 и NE His39 БСА образует высокомолекулярный комплекс $\text{Fe}(\text{Cys34})(\text{His39})(\text{NO})_2$, конформация белка при этом не изменяется, а разложение высокомолекулярного комплекса приводит к нитрозилированию БСА по Cys34. Таким образом, DNIC, связанный с БСА, высокомолекулярный комплекс и нитрозилированный БСА могут служить «депо» NO в плазме крови.

Публикации: Pokidova O.V., Luzhkov V.B., Emel'yanova N.S., Krapivin V.B., Kotelnikov A.I., Sanina N.A., Aldoshin S.M., Effect of albumin on the transformation of dinitrosyl iron complexes with thiourea ligands, Dalton Transactions (2020) 49(36), 12674-12685 Q1 (IF=4.174).

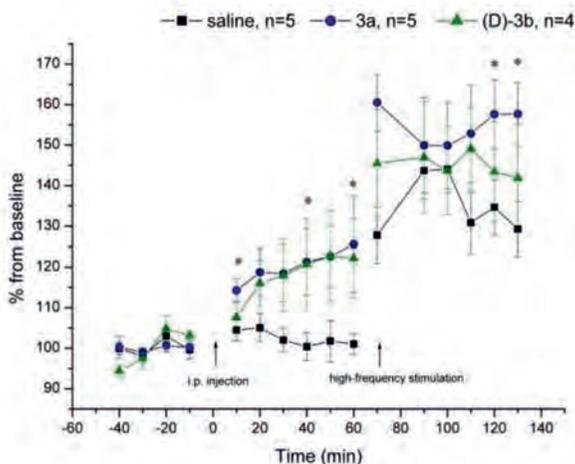
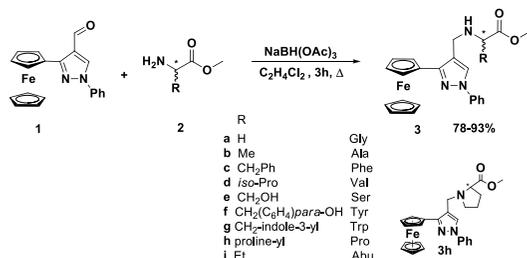
Авторы: Покидова О.В., Лужков В.Б., Емельянова Н.С., Крапивин В.Б., Котельников А.И., Санина Н.А., Алдошин С.М.

Руководитель: Алдошин С.М.

Введение модифицированных ферроценом аминокислот вызывает изменения синаптической передачи в области CA1 гиппокампа

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН
 (совместно с Институтом высшей нервной деятельности
 и нейрофизиологии РАН)

С целью создания нового поколения препаратов для лечения нейрофизиологических заболеваний предложена идея ферроцен-модификации энантимерно обогащенных аминокислот, в соответствии с требованиями Фармакопеи Российской Федерации. Суть заключается в том, что введение ферроценового фрагмента вместе с терапевтическим воздействием позволит значительно улучшить медиаторные свойства существующих препаратов на основе аминокислот. Для изучения электрофизиологических воздействий биологически активных соединений ферроцена на ключевой отдел головного мозга – гиппокамп, разработан эффективный способ ферроцен-модификации аминокислот природного и синтетического происхождения путем взаимодействия синтетически доступных ферроцен(пиразолил)карбальдегидов (**1**) с метиловыми эфирами аминокислот (**2**), как в рацемической форме, так и в виде отдельных *L*- и *D*-энантимеров.



В экспериментах *in vivo* впервые проведена оценка электрической активности гиппокампа под действием трех первых представителей синтезированного ряда соединений: метиловых эфиров ферроценил(фенилпиразолил)глицина (**3a**), (*D*)-ферроценил(фенилпиразолил)аланина (**3b**) и (*L*)-ферроценил(фенилпиразолил)аланина (**3b**). Зафиксирована выраженная реакция отдела головного мозга гиппокампа CA1 на исследованные ферроценосодержащие соединения. Установлено значимое (до 25% в сравнении с контролем) увеличение амплитуды ответов локальных потенциалов поля CA1 гиппокампа при внутривentricularном введении соединений **1**, **2** и **3** в дозе 2.0 мг/кг.

Эти результаты свидетельствуют о вовлечении ферроценосодержащих аминокислот в синаптическую пластичность отдела головного мозга и могут в выяснении процессов, происходящих в головном мозге, при введении лекарственных препаратов на основе аминокислот.

Публикации: Rodionov A.N., Snegur L.V., Dobryakova Y.V., Ilyin M.M., Markevich V.A., Simenel A.A. Administration of ferrocene-modified amino acids induces changes in synaptic transmission in the CA1 area of the hippocampus. *Appl. Organomet. Chem.* 2020, 34(3). <https://doi.org/10.1002/aoc.5276>.

Руководитель работы: д.х.н., проф. Снегур Л.В.

Исполнители: к.х.н. Родионов А.Н., к.х.н. Сименел А.А., к.б.н. Добрякова Ю.В.

Исследование антиамилоидной активности дендритных полиэлектролитов по отношению к белкам, вызывающим нейродегенеративные заболевания

*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН
Научно-исследовательский институт физико-химической биологии
им. А.Н. Белозерского МГУ*

Многие нейродегенеративные заболевания человека – болезни Альцгеймера и Паркинсона, синдром Крейтцфельда-Якоба, фатальная семейная бессонница и другие – связаны с образованием в нервных тканях амилоидных фибрилл – агрегированной формы неправильно свернутых белков. До сих пор не существует эффективных лекарств от этих заболеваний за исключением симптоматического лечения в некоторых случаях. Мы исследовали влияние дендримерных полиэлектролитов – катионных пиридил-фениленовых дендримеров (КПФД) – на амилоидную конверсию и агрегацию прионного белка.

Обнаружено, что КПФД способны эффективно подавлять амилоидную агрегацию прионного белка, ингибируя формирование не только амилоидных фибрилл, но и амилоидных олигомеров. Связывание дендримеров с прионным белком предотвращало его структурную конверсию (разворачивание белковой молекулы) и, как следствие, дальнейшую агрегацию. Формируемые комплексы не обладают инфекционностью, характерной для

амилоидных форм белка. Этот же эффект был продемонстрирован в экспериментах на культуре клеток нейробластомы. В то время как олигомеры приона вызывали гибель клеток, структуры, полученные в присутствии дендримеров, не влияли на жизнеспособность клеток нейробластомы. Наибольшую активность проявлял дендример четвертой генерации, который подавлял разворачивание и агрегацию прионного белка в концентрации 0,25 мкмоль. Таким образом, дендримеры не просто ингибируют агрегацию, а предотвращают формирование токсичных для клетки структур.

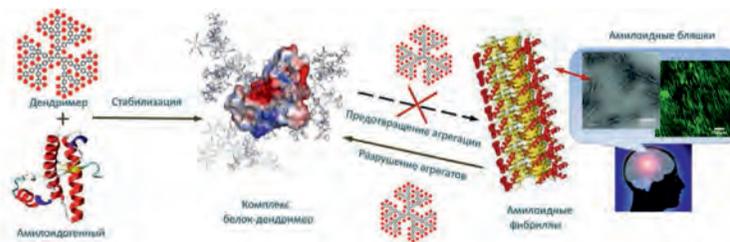


Рис. 1. Схематическое изображение действия катионных пиридилфениленовых дендримеров на амилоидогенный белок и его агрегаты

Присутствие дендримеров оказывало влияние и на уже сформированные фибриллы приона, приводя к их разрушению и снижению количества амилоидных структур. Кроме того, при обработке КПФД ускорялась протеолитическая деградация амилоидных фибрилл прионного белка, известных своей устойчивостью к протеолизу. Полученные в результате разрушения фибрилл прочные комплексы с дендримером не подвержены повторной агрегации, при этом количество амилоидных структур в белке после такой обработки снижалось. Таким образом, установлена перспективность дендримеров не только для ингибирования амилоидной агрегации, но и разрушения уже сформированных фибрилл – как непосредственную, так и посредством ускорения их протеолитической деградации.

Руководители: д.х.н. Шифрина З.Б., д.б.н. Муронец В.И.

Исполнители: к.х.н. Сорокина С.А., к.х.н. Кучкина Н.В., к.б.н. Стройлова Ю.Ю., Краснова И.Ю., Чамкина Е.С.

Использование информации о распределении электронной плотности в моноклинном полиморфе бикалутамида для оценки взаимодействий лиганд-рецептор

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Бикалутамид является широко распространенной активной фармацевтической субстанцией, используемой для лечения рака простаты. Механизм его действия заключается в ингибировании андрогенных рецепторов **NR3C4**, которые являются мишенями для тестостерона или дигидротестостерона. Связывание с **NR3C4** осуществляется за счет водородных связей и слабых межмолекулярных взаимодействий иной природы, как прави-

ло, гидрофобных. Целью работы являлось определить, насколько энергия межмолекулярных взаимодействий различного типа в кристаллической структуре бикалутамида сопоставима с энергией взаимодействия между молекулой бикалутамида и аминокислотными фрагментами активного центра андрогенного рецептора. Для этого выполнено прецизионное рентгенодифракционное исследование моноклинного полиморфа бикалутамида и восстановлено экспериментальное распределение электронной плотности. Кроме этого, выполнен расчет энергии электростатических взаимодействий с помощью метода ЕР/ММ для нескольких моделей активного центра, сконструированных на основе структур из базы данных Protein Data Bank (PDB).

Показано, что величина энергии кристаллической решетки, рассчитанная на основе распределения электронной плотности, и энергия электростатических взаимодействий лиганд-рецептор оказались сопоставимыми (201.4 и 230.0 кДж/моль). Продемонстрировано, что в кристаллической структуре моноклинного полиморфа бикалутамида и в его комплексах с рецепторами основной вклад в энергию взаимодействия вносят водородные связи и стэкинг-взаимодействия (рис. 1) между фенильной группой бикалутамида и ароматическими фрагментами аминокислотных остатков. Соотношение между энергиями водородных связей и межмолекулярных взаимодействий иной природы также оказалось близким, несмотря на конформационные различия. Таким образом, информация о природе и энергии межмолекулярных взаимодействий в кристаллах активных фармацевтических субстанций является значимой для предсказания особенностей ее связывания с макромолекулами биологической природы.

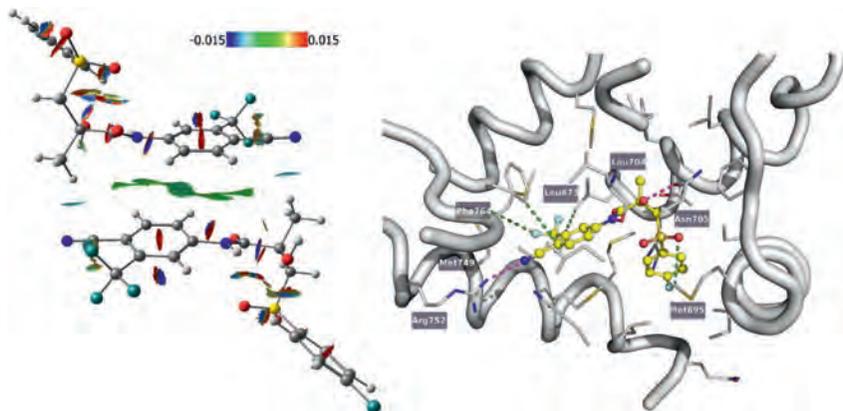


Рис. 1. Стэкинг-взаимодействие в кристаллической структуре моноклинного полиморфа бикалутамида (слева) и модель его связывания с W741L-AR-LBD (PDB id:1z95)

Руководитель работы: д.х.н., проф. РАН Корлюков А.А., исполнитель: к.х.н. Вологжанина А.В. Работа выполнена совместно с сотрудниками Варшавского университета (г. Варшава, Польша), проф. К. Возняком, М. Малинской и Д. Тжебинским.

Результаты опубликованы в журнале IUCrJ [Korlyukov A.A., Malinska M., Vologzhanina A.V., Goizman M.S., Trzybinski D., Wozniak K. Charge density view on bicalutamide molecular interactions in the monoclinic polymorph and androgen receptor binding pocket // IUCrJ. — 2020. — Vol. 7, № 1. — P. 71–82.].

**Исследования взаимодействия неструктурных белков
SARS-CoV-2 с соединениями порфиринового
и хлоринового ряда для разработки
лекарственных препаратов и расширения
представлений о функциях неструктурных белков
SARS-CoV-2**

Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН (г. Иваново)

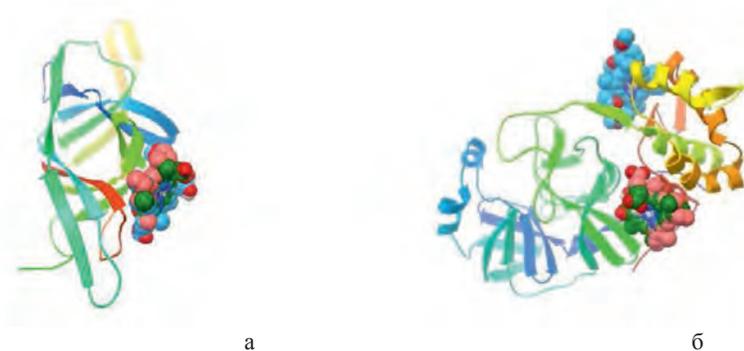
Анализируя литературные данные о взаимодействии ORF8, S-белка SARS-CoV-2 с протопорфирином, способности неструктурных белков ORF10, ORF1ab и ORF3a деметаллизировать гем, ингибировании метилкобаламином белка nsp12, содержащего РНК-зависимые РНК-полимеразы, ответственные за дупликацию генома вируса, а также учитывая свой опыт в работе с соединениями порфиринового, хлоринового ряда возникла идея о том, что указанные соединения могут образовывать комплексы с ключевыми белками SARS-CoV-2, блокируя их действие, что в конечном итоге должно привести к снижению вирусных титров и уменьшению тяжести заболевания. В настоящее время проводятся исследования в следующих направлениях: 1. взаимодействие неструктурных белков коронавируса SARS-CoV-2 с экзогенными и эндогенными порфиринами; 2. конструирование соединений с аффинностью связывания с неструктурными белками SARS-CoV-2 в несколько раз превышающими аффинность гема и/или протопорфирина; 3. Ex tempore оценка возможности использования для лечения COVID-19 лекарственного препарата на основе хлорина, разрешенного к применению в лечебных учреждениях РФ. Изучено взаимодействие хлорина еб, протопорфирина и вертепорфина с рядом белков SARS-CoV-2 (нуклеокапсидный протеин, 6M3M, спайк протеин (6VYB), ORF7A (6W37), ORF3a protein (6XDC), главная протеаза (6y2e), ORF9b (6Z4U)). Установлено, что хлорин еб по сравнению с протопорфирином проявляет наилучшее связывание с ORF3a, что позволяет рассчитывать на ингибирование вируса с сохранением гемоглобина. Кроме того, хлорин еб образует прочные комплексы с главной протеазой, играющей ключевую роль в механизме репликации вируса. Способность хлорина к активному поглощению света в «терапевтическом окне» и высокий квантовый выход синглетного кислорода при фотооблучении может обеспечить вирулицидные свойства хлорина. Полученные результаты позволяют рассчитывать, что для борьбы с коронавирусом могут быть использованы FDA проверенные препараты, в частности хлорин еб. Причем его способность образовывать достаточно прочные комплексы с широким рядом белков SARS-CoV-2 может обеспечить вирулицидное действие хлорина на разных этапах жизненного цикла вируса.

Руководитель работы: член-корр. РАН О.И. Койфман

Исполнители: д.х.н. Лебедева Н.Ш., к.х.н. Губарев Ю.А., к.х.н. Юрина Е.С., Койфман М.О.

Публикации: Lebedeva N.Sh., Gubarev Y. A., Koifman M.O., Koifman O.I. The Application of Porphyrins and Their Analogues for Inactivation of Viruses // Molecules. 2020. T. 25. №. 19. С. 4368. Koifman O.I., Lebedeva N., Gubarev Y. Topic

review Porphyrins/Chlorins for Viruses Inactivation Subjects: Medicinal Chemistry Biochemistry View times: 46. <https://encyclopedia.pub/3034>. Koifman O.I. et al, Modeling the binding of protoporphyrin, verteporfin and chlorin E6 to SARS-CoV-2 proteins // Chemistry of Heterocyclic Compounds принята к печати.



Молекулярный докинг: хлорин е6 (зеленый), протопорфирин (розовый) и вертепорфин (синий) с ORF9b (а) и основной протеазой SARS-CoV-2 (б).

Исследование способности экстрактов различных тканей рыб ускорять восстановление клеток после моделирующего старение окислительного воздействия
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», Москва

Исследованы лиофильно высушенные водные экстракты, полученные из мышц разных видов рыб (щука, судак, окунь, стерлядь, горбуша, кижуч, русский осетр), икры разных видов рыб (щука, судак, окунь, горбуша), а также лиофильно высушенная овариальная жидкость сибирского осетра. Моделирование старения проводили с помощью культуры клеток лёгкого эмбриона человека ЛЭЧ-Т путём воздействия H_2O_2 , после чего отмывали от неё и добавляли объект исследования в культуральную среду. Эффективность моделирования и состояние клеток оценивали с помощью окрашивания на β -галактозидазу, связанную со старением (SA- β -Gal), по доле клеток с синим окрашиванием среди общего числа клеток (рис. 1). На рис. 1 и 2 за 100% принято число клеток, обработанных только H_2O_2 (контроль). Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение из трех независимых экспериментов; различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Биологически активные соединения высушенной овариальной жидкости, мышечных экстрактов щуки, стерляди, горбуши, и, в меньшей степени, экстрактов мышц окуня и русского осетра и икры окуня способны ускорять восстановление клеток после вызванного перекисью водорода окислительного стресса.

Важнейшие научные результаты в сфере медицинской химии в 2020 году

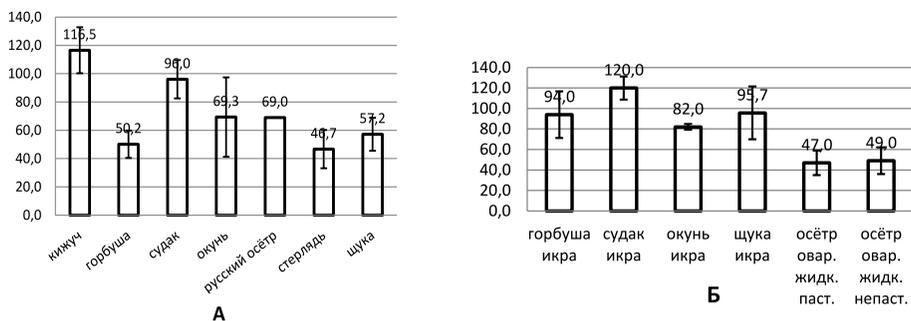


Рис. 1. Действие экстрактов из мышц (А), икры и овариальной жидкости (Б) рыб различных видов на старение клеток ЛЭЧ-Т (доля SA-β-Gal-позитивных клеток). По оси ординат – доля окрашенных на β-Gal клеток, %

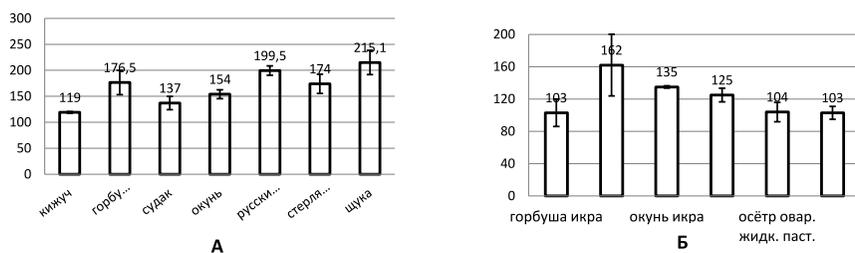


Рис. 2. Действие экстрактов из мышц (А), икры и овариальной жидкости (Б) рыб различных видов на пролиферацию клеток ЛЭЧ-Т. По оси ординат – оптическая плотность, % от клеток+H₂O₂

Параллельно проводили исследование способности объектов исследования усиливать пролиферацию клеток после моделирующего старение окислительного воздействия. Для этого проводили моделирование старения в тех же условиях; пролиферацию оценивали по оптической плотности при 570 нм после окрашивания кристаллическим фиолетовым (рис. 2).

Наблюдаемое усиление пролиферации при действии некоторых из исследуемых образцов может быть связано как с действием на клетки, находящиеся в покое и не подвергнутые героконверсии (переход от обратимого ареста пролиферации к необратимому), полипептидных факторов роста, которые могут присутствовать в образце, так и с общим питательным действием объектов исследования.

Важно отметить, что добавление лиофилизата овариальной жидкости сибирского осетра в среду после действия H₂O₂ приводило к снижению доли SA-β-Gal-позитивных клеток без роста пролиферации, поэтому постстрессовое восстановление клеток было вызвано не увеличением их количества, а улучшением их состояния.

Разработана технология производства фармакопейных экстрактов из рыб (патент РФ №2657511). БАД на основе экстракта из мышц щуки получил положительное заключение Института питания и в настоящее время проходит регистрацию в Роспотребнадзоре РФ.

Руководитель работы: к.б.н., доцент Михайлова М.В.

Исполнители: д.б.н. Берман А.Е., к.б.н. Козлова Н.И., к.б.н. Беляева Н.Ф., Золотарёв К.В., Михайлов А.Н.

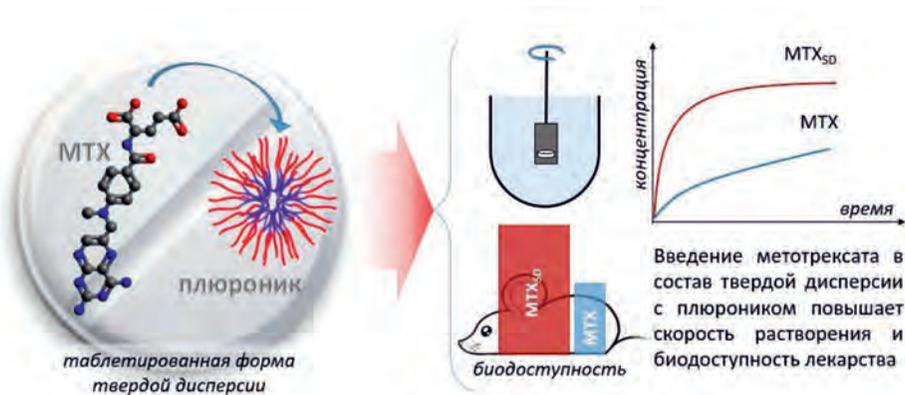
IV. Нанокompозиты, системы доставки, новые материалы

Твердые дисперсии метотрексата с плуронином F127 с улучшенными показателями биодоступности

Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН (г. Иваново)

Разработка водорастворимых лекарственных форм с повышенной биологической доступностью является актуальной задачей современной химии. На сегодняшний день только треть разработанных лекарственных препаратов растворима в воде и может быть непосредственно введена в живой организм. Для оставшейся части лекарственных соединений необходимо создавать водорастворимые формы, чтобы обеспечить необходимый терапевтический эффект. Получение твердых дисперсий лекарственного соединения с полимерами – один из способов улучшения биофармацевтических свойств лекарств.

Твердые дисперсии на основе метотрексата и синтетического триблок-сополимера плуроника F127 были получены из твердого расплава компонентов и охарактеризованы с привлечением ДСК, РФА, ИК-спектроскопии и электронной микроскопии. Установлено, что взаимодействия между метотрексатом и полимером в твердой дисперсии являются преимущественно ван-дер-ваальсовыми, и лекарственное вещество сохраняет свою кристалличность. Скорость растворения метотрексата в форме твердой дисперсии с плуронином повышается в биорелевантных средах, что обусловлено влиянием полимера на поверхностное натяжение растворителя и агрегацию частиц лекарственного вещества в растворе. Как показали *in vivo* эксперименты, биодоступность метотрексата повышается в четыре раза при пероральном введении лабораторным крысам лекарственного соединения в виде твердой дисперсии с плуронином F127.



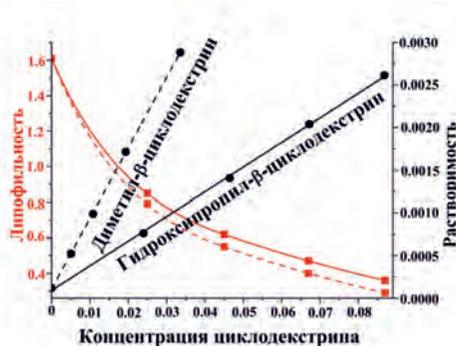
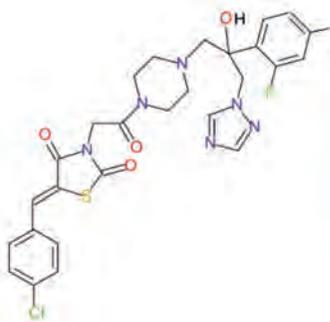
Руководитель работ: д.х.н. Терехова И.В.

Исполнители: асп. Агафонов М.А., асп. Критский И.Л.

Инновационная система доставки противогрибкового соединения

Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН (г. Иваново)

Синтезировано новое противогрибковое соединение, выполнено исследование его фармакологически значимых свойств. Установлена экстремально низкая растворимость соединения в буферных растворах, моделирующих кишечный и желудочный сок. С целью увеличения растворимости использованы циклодекстрины – циклические олигосахариды, широко применяемые в производстве биодоступных лекарств. Суть выполненных исследований заключается в получении водорастворимых комплексов исследуемого вещества за счет включения его молекул во внутреннюю полость циклодекстринов. Проведенные эксперименты позволили не только определить оптимальные концентрации циклодекстринов для поддержания баланса между растворимостью в физиологических средах и липофильностью, определяющей проницаемость через биологические мембраны, но и выявить движущие силы процессов растворения и комплексообразования. На основании полученных результатов разработана новая система доставки, которая позволит существенно повысить биодоступность соединения, а также снизить возможные побочные эффекты и токсичность, благодаря сокращению дозы вводимого препарата, что будет способствовать существенному сокращению расходов по его продвижению на фармацевтический рынок.



Публикации: Volkova T.V., Perlovich G.L. (2020). Comparative analysis of solubilization and complexation characteristics for new antifungal compound with cyclodextrins. Impact of cyclodextrins on distribution process. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105531. doi:10.1016/j.ejps.2020.105531.

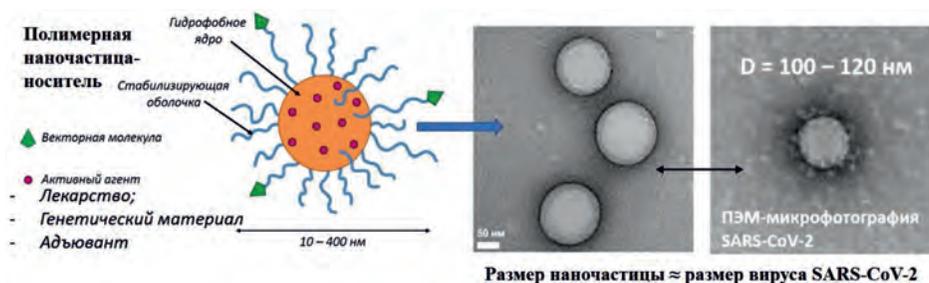
Руководитель: проф., д.х.н. Перлович Г.Л.

Ответственный исполнитель : к.х.н. Волкова Т.В.

Биоразлагаемые полимерные наночастицы для разработки вакцин и лекарственных форм адресного действия

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

Разработка новых эффективных лекарственных средств и вакцин адресного действия требует создания методов получения и модификации наноразмерных частиц-носителей. За счет точно контролируемого размера и векторных лигандов на поверхности полимерные наночастицы могут доставлять активный компонент в нужные клетки. В результате проведенных исследований были разработаны методы контролируемого синтеза функциональных биоразлагаемых полимеров на основе лактида с различной молекулярной структурой и архитектурой. Изучено влияние условий на кинетику полимеризации лактида, исследовано влияние молекулярного строения линейных и звездообразных блочных сополимеров полилактид-полиэтиленоксид на их физико-химические свойства, а также структуру и коллоидно-химические характеристики мицелл и наночастиц на их основе. Продемонстрирована высокая загрузка противораковых агентов (доцетаксела, оксалиплатина), а также более высокая эффективность полученных наносомальных форм по сравнению с классическими в экспериментах *in vitro*.



Полученные результаты позволяют предположить, что разработанные биоразлагаемые полимерные наночастицы перспективны для создания вакцин и наносомальных лекарственных форм, в том числе для борьбы с вирусными инфекциями:

- нановакцины (в т.ч. против COVID-19, аналоги в разработке: Novavax, Moderna);
- наносомальные лекарственные формы (в т.ч. дексаметазона и других агентов – для лечения COVID-19).

Публикации: [1] K.T. Kalinin, N.G. Sedush, P.V. Dmitryakov, S.N. Chvalun, Kinetics of D,L-Lactide Polymerization Initiated with Zirconium Acetylacetonate, *ChemistryOpen*. 9 (2020) 1027–1032. doi:10.1002/open.202000101.

Руководитель работы: профессор, член-корр., д.х.н. Чвалун С.Н.

Исполнители: к.ф.-м.н. Седуш Н.Г., к.х.н. Гомзяк В.И., к.х.н. Разуваева Е.В., к.х.н. Кулебякина А.И., Кадина Ю.А. (Институт синтетических полимерных материалов РАН)

Соисполнитель: НИЦ «Курчатовский институт».

Новые катионные липосомы для доставки реактиваторов ацетилхолинэстеразы через гематоэнцефалический барьер

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

Впервые проведено успешное применение *in vivo* катионных липосом для реактивации ацетилхолинэстеразы головного мозга после отравления фосфорорганическими соединениями путем внутривенного введения антидота — пралидоксим хлорида (2-ПАМ). Данный гидрофильный кватернизованный оксим в свободном виде не способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и реактивировать холинэстеразу центральной нервной системы. Для решения этой проблемы предложена система доставки 2-ПАМ на основе катионных липосом, нековалентно модифицированных синтетическими геминальными ПАВ. Разработанная липосомальная форма позволила устранить традиционные для внутривенного применения катионных липосом недостатки, связанные с их высокой токсичностью и гемагглютинацией, и добиться 27% реактивации ацетилхолинэстеразы мозга. Проект РНФ № 19-73-30012.



Руководитель работ: академик РАН Сияшин О.Г.

Ответственные исполнители: д.х.н., проф. Захарова Л.Я., к.б.н. Петров К.А., к.х.н. Гайнанова Г.А., Павлов Р.В., к.х.н. Кузнецова Д.А., к.х.н. Васильева Л.А., к.х.н. Габдрахманов Д.Р., к.х.н. Зуева И.В., Бузюрова Д.Н., Сапунова А.С., к.б.н. Волошина А.Д., к.х.н. Ризванов И.Х., к.х.н. Бабаев В.М.

Публикации: Int. J. Pharmac. (Q1). 2020; 587: 119640. J. Phys. Chem. C. (Q2). 2020; 124: 2178-2192.

Получение триэтоксисилилпропилгуанидина и его полимеризация для создания нового класса кремнийорганических антибактериальных полимеров

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

Впервые получено триэтоксисилильное производное гуанидина. Показано, что данное соединение стабильно в виде соли иодистоводородной кислоты, однако легко конденсируется при нагревании в воде, образуя водо-

растворимый разветвленный гомополимер. Пленки из исходного триэтоксисиланового производного гуанидина и его гомополимера показали наличие антимикробной активности к *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*.

Таблица 1. Данные антимикробной активности исходного гуанидинопропилтриэтоксисилана и его гомополимера

Соединение	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 разбавление / MIC (мкг/мл · 10 ³)		<i>E. coli</i> ATCC 25922 разбавление / MIC (мкг/мл · 10 ³)	
	1 измерение	2 измерение	1 измерение	1 измерение
мономер	512/0,98	512/0,98	64/7,8	64/7,8
полимер	512/0,98	512/0,98	128/3,9	128/3,9

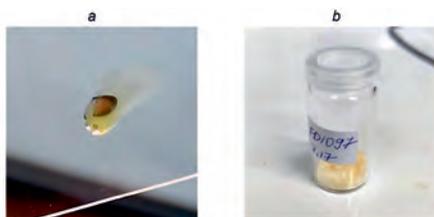


Рис. 1. Внешний вид исходного мономера (а) и полученного гомополимера (б)

Полученные результаты позволяют предположить эффективность использования синтезированных соединений в составе антибактериальных композиций различного назначения.

Публикации: F.V. Drozdov, A.N. Tarasenkov, M.S. Parshina G.V. Cherkaev, E.N. Strukova, A.M. Muzafarov. // J. Organomet. Chem., 2020, 916, 121243. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2020.121243>.

Руководитель работы: акад., д.х.н. Музафаров А.М.

Исполнители: с.н.с., к.х.н. Дроздов Ф.В., н.с., к.х.н. Тарасенков А.Н., м.н.с. Паршина М.С., с.н.с. Черкаев Г.В., к.б.н., с.н.с. Струкова Е.Н. ФБГУН Институт синтетических полимерных материалов РАН

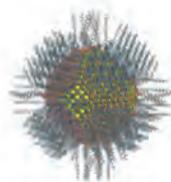
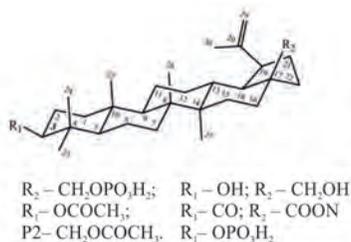
Соисполнитель – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Создание новых противоожоговых препаратов с наночастицами оксида цинка и производными бетулина

Кафедра медицинской химии ННГУ им. Н.И. Лобачевского
(г. Нижний Новгород)

Исследование посвящено созданию новых противоожоговых препаратов, эффективных против антибиотикорезистентных микроорганизмов и способствующих ускорению заживления ожоговой раны. Новизной предлагаемого подхода к разработке новых препаратов является способность наночастиц оксида цинка (нано-ZnO) с иммобилизованными и (или) конъюгированными производными бетулина (Т) обеспечивать высокую биодоступность компонентов (за счёт улучшения проницаемости), проявлять

антиоксидантные, антибактериальные и ранозаживляющие свойства, благодаря генерации АФК и активации выработки коллагена ионами цинка и тритерпеноидами.



Нано-ZnO
 $D=10-20$ нм (РФА)
 $\nu=450$ cm^{-1} (ИК),
 $\nu_{\text{ex}}=380-450$ нм (Флуор.),
 $\nu_{\text{max}}=345-360$ нм (УФ)

Нано-ZnO синтезировали модифицированным золь-гель методом, затем модифицировали спиртовым раствором Т. Поверхностная концентрация Т от 40 мг/г (диацетат бетулина) до 120 мг/г (дифосфат бетулина). Физико-химические свойства модифицированных и исходных нано-ZnO были близки. Взаимодействие Т с ионами цинка подтверждено иммобилизацией ионов цинка в лентгмюровские монослои на водных субфазах сульфата цинка (двукратное увеличение молекулярной площади и уменьшение модуля сжимаемости в полтора раза), а также ИК-спектрами перенесенных монослоев Т с водной субфазы сульфата цинка на поверхность твердой подложки (CaF_2) по методике Ленгмюра-Шефера.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* на модели ожоговой раны (крысы) доказана высокая биологическая активность нано-ZnO с иммобилизованными Т. Оценка ферментной активности и уровня МДА после лечения исследуемыми препаратами в течение 10 дней показала, что данные показатели у исследуемых животных возвращаются к норме.

Таблица 1. Активность ферментов антиоксидантной защиты после 10 дней лечения крыс (% от контроля – ожоговая рана без лечения).

Фермент	ZnO Nps	ZnO NPs-BDA	ZnO NPs-BA	ZnO NPs-BDP
СОД	71.40 ± 2.12	81.29 ± 3.36	84.57 ± 9.66	77.47 ± 5.40
	107.59 ± 5.35	122.48 ± 0.64	127.43 ± 12.87	116.72 ± 10.45
Каталаза	57.85 ± 2.67	62.81 ± 4.29	79.65 ± 4.37	82.61 ± 5.03
	99.18 ± 4.55	107.68 ± 6.56	136.57 ± 10.33	41.63 ± 9.12
ГР	104.81 ± 7.23	78.61 ± 3.09	152.58 ± 9.76	112.75 ± 12.44
	165.74 ± 6.70	124.30 ± 5.49	241.27 ± 13.45	178.28 ± 15.62
Г6Ф	95.95 ± 8.39	101.90 ± 8.94	107.95 ± 8.56	120.79 ± 8.43
	151.01 ± 4.95	160.36 ± 5.23	169.90 ± 4.69	190.11 ± 9.99

Площадь ожоговой раны и некроз уменьшились вдвое на 10-е сутки по сравнению с 1-м днем после ожога. Показатель микроциркуляции в около-раневой зоне улучшился на 20–30% по сравнению с контрольной группой без лечения.

Руководитель работы: д.х.н., проф. Мельникова Н.Б.

Исполнители: д.х.н. Князев А.В., к.ф.н. Малыгина Д.С.* , к.ф.н. Воробьёва О. А.* , к.б.н. Соловьёва А.Г.* , Балакирева А.А.* (* сотрудники ПИМУ г. Нижний Новгород).

Публикации: The New Pharmaceutical Compositions of Zinc Oxide Nanoparticles and Triterpenoids for the Burn Treatment, *Pharmaceuticals* 2020, 13(9), 207; <https://doi.org/10.3390/ph13090207> Q1, IP = 4,5.

**Разработка биосовместимых, биоактивных
покрытий на титановых и магниевых сплавах
для нужд имплантационной хирургии**
Институт химии ДВО РАН (г. Владивосток)

Путем плазменной электролитической обработки получены принципиально новые биоактивные покрытия на титановых имплантатах, изготовленных по аддитивной технологии, и биосовместимые покрытия на магниевых биорезорбируемых имплантатах. Полученные поверхностные слои демонстрируют механические и физико-химические свойства и являются перспективными для биомедицины. Сформированные покрытия содержат в своем составе такие соединения, как α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ и $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, а следовательно, по своему составу близки к минеральной составляющей костного матрикса, что значительно увеличивает их химическое сродство к костной ткани. Более того, поверхностные слои продемонстрировали высокие антикоррозионные характеристики, позволяющие контролировать скорость резорбции магниевых сплавов в организме человека. Это, в свою очередь, является принципиально важным в случае их использования в качестве временных имплантатов. Установлено, что микротвердость и модуль упругости таких покрытий близки к значениям данных величин для кортикальной кости человека. Полученные ПЭО-слои обладают высокой смачиваемостью водой, что позитивным образом влияет на клеточный отклик, обеспечивая прочность контакта между имплантатом и костной тканью. Таким образом, разработанный способ имеет перспективу широкого применения для обработки поверхности персонализированных титановых и магниевых эндопротезов.

Руководитель работы: чл.-корр. РАН, профессор Гнеденков С.В., д.х.н., доцент Синебрюхов С.Л.

Исполнители: к.х.н. Машталяр Д.В., к.х.н. Гнеденков А.С., к.х.н. Надаира К.В., к.х.н. Имшинецкий. И.М.

Публикации: *Materials* 2020, 13(18), 4121 DOI: 10.3390/ma13184121.

**Изучение процесса биодegradации
магниевого сплава *in vitro*
для применения в персонализированной медицине**
Институт химии ДВО РАН (г. Владивосток)

Проведен сравнительный анализ коррозионной активности сплава магния МА8 в среде для культивирования клеток млекопитающих (minimum essential medium, MEM) и в 0,83% растворе NaCl. Установлены более высокие защитные свойства коррозионной пленки, образованной в MEM, по сравнению с пленкой, образованной при выдержке в растворе NaCl. Кальций и фосфорсодержащие соединения являются основными продуктами, образованными на поверхности магниевого сплава, выдержанного в среде MEM. Предложена модель механизма коррозии сплава магния МА8 в MEM, включающая три стадии развития пленки продуктов коррозии. Образование гидроксиапатита, замещенного магнием, стабилизирует локальный pH MEM ниже 9,0 и наряду с органическими кислотами не позволяет повысить pH при коррозии магниевого сплава. Обновление MEM каждые 12 ч приводит к уменьшению скорости коррозии сплава Mg за счёт: пополнения состава среды такими ионами, как Ca^{2+} , HPO_4^{2-} , HCO_3^- и Mg^{2+} , стимулирующими рост частично защищающего слоя гидроксиапатитоподобных продуктов; снижения скорости роста бактерий на поверхности магниевого сплава и в среде MEM. Полученные результаты свидетельствуют о перспективе использования биорезорбируемых магневых имплантатов в хирургии.

Руководители работы: чл.-корр. РАН, профессор Гнеденков С.В., д.х.н., доцент Синебрюхов С.Л.

Исполнители: к.х.н. Гнеденков А.С., к.х.н. Машталяр Д.В., к.х.н. Егоркин В.С., к.х.н. Имшинецкий И.М., Вялый И.Е.

Публикации: Cor. sci. 168 (2020), № 108552 DOI: 10.1016/j.corsci.2020.108552; Cor. sci. 170 (2020), №108689 DOI: 10.1016/j.corsci.2020.108689

**Синтез биоактивного В-содержащего стекла
и стеклокерамических материалов
путем пиролиза жидкой органической фазы**
Институт химии ДВО РАН (г. Владивосток)

Целью исследования явилась разработка метода синтеза биоактивных стекол состава «45S5 Bioglass», легированных бором, и тонкослойных биопокровов на их основе на пористой инертной керамике, путем пиролиза органических прекурсоров в жидкой фазе. Проведена оценка антибактериальных свойств биостекол в зависимости от содержания бора в образце. Перспектива представленного метода заключается в возможности использования в области костной имплантологии в современной медицине.

В работе реализован оригинальный способ синтеза борсодержащего биостекла «45S5 Bioglass» и стеклокерамики на его основе, который основан

на пиролизе смеси органических прекурсоров тетраэтоксисилана, трибутилфосфата, олеата натрия и олеата кальция в жидкой фазе. Получены образцы биостекла объемного типа и в виде тонкослойных покрытий на пористом керамическом носителе $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$, с содержанием оксида бора 5, 15, 25 и 60%. Введение бора в состав образцов достигнуто путем использования высококонцентрированного органического раствора бора, приготовленного жидкостно-твердофазной экстракцией. По результатам РФА-анализа показано, что состав образцов включает кальций-фосфатные биокомпоненты в виде апатита и гидроксипатита, формируемые в зависимости от температурных режимов прокаливания. По данным ИК-спектроскопии установлено, что биостекла имеют тетраэдрическую структуру $[\text{SiO}_4]$ с различной степенью полимеризации, а бор организуется в виде тригонально-координированных боратных групп. Наличие, тип и соотношение кремний, фосфатных и бороксидных группировок в составе образцов определено методом ЯМР на ядрах ^{31}P , ^{11}B , ^{29}Si . Выявлена тенденция к компенсации одного стеклообразователя другим, например, увеличение концентрации мостиковых фосфатных групп в структуре стекла при уменьшении количества вводимого в синтез бора. Исследованы антибактериальные свойства борсодержащих биостекол. Установлено, что повышение концентрации B_2O_3 в составе образцов препятствует образованию бактериальных пленок *Pseudomonas aeruginosa* на его поверхности. Сделан вывод, что B_2O_3 в составе биостекла обладает антибактериальными и антибиопленочными свойствами. B_2O_3 можно рассматривать как эффективный компонент биоактивных стекол для профилактики и лечения инфекций протезов костей и суставов. Показано, что предлагаемый пиролизный способ формирования биостекол из органических растворов в виде объемного материала и тонкослойных покрытий на пористой поверхности керамических носителей является пористым и менее длительным в сравнении с золь-гель процессом, а получаемые образцы представляют перспективу для костной имплантологии.

Руководитель работы: д.х.н., проф. Медков М.А.

Исполнители: к.х.н. Грищенко Д.Н., к.х.н. Папынов Е.К., к.х.н. Слободюк А.Б., к.х.н. Меркулов Е.Б., к.м.н. Скурихина Ю.Е.

Средство и способ лечения пародонтита

Институт химии твердого тела УрО РАН,

Уральский государственный медицинский университет (г. Екатеринбург)

В терапии воспалительных заболеваний пародонта появилась необходимость в разработке новых подходов к лечению заболеваний полости рта, т.к. устойчивость к существующим антибактериальным препаратам непрерывно растет, и в стоматологии актуальным направлением стало создание антибактериальных лекарственных средств на основе природных, полусинтетических и синтетических пептидов, которые являются альтернативой антибактериальным препаратам.

Предложение основано на том, что биологические и физико-химические свойства индивидуальных пептидов показывают их высокую роль в механизме антибактериального и иммуностроительного действия на организм. В ходе реализации поставленной задачи разработано средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта, которое включает гидроксиапатит и гелевую основу, содержащую глицерогидрогель состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 28\text{H}_2\text{O}$ и пептид ZP-2 (ацетат) 05.180.0718 при следующем соотношении компонентов (масс.%): гидроксиапатит – 1,0; глицерогидрогель – 98,999; пептид ZP-2 (ацетат) 05.180.0718 – 0,001. В настоящее время из патентной и научно-технической литературы не известно лечебное средство, содержащее глицерогидрогель на основе глицератов кремния с гидроксиапатитом и пептидом в указанных пропорциях. Также впервые отмечается возможность использования такого лечебного средства в виде геля в стоматологической практике для лечения воспалительных заболеваний пародонта. Указанное средство оказывает местное противовоспалительное действие, при этом не содержит антибиотики и вещества, способные как-либо повлиять на живой организм. Использование пептида ZP-2 обеспечивало заживление ран к 8–9 суткам в отличие от контроля, где заживление происходило на 16–17 сутки.

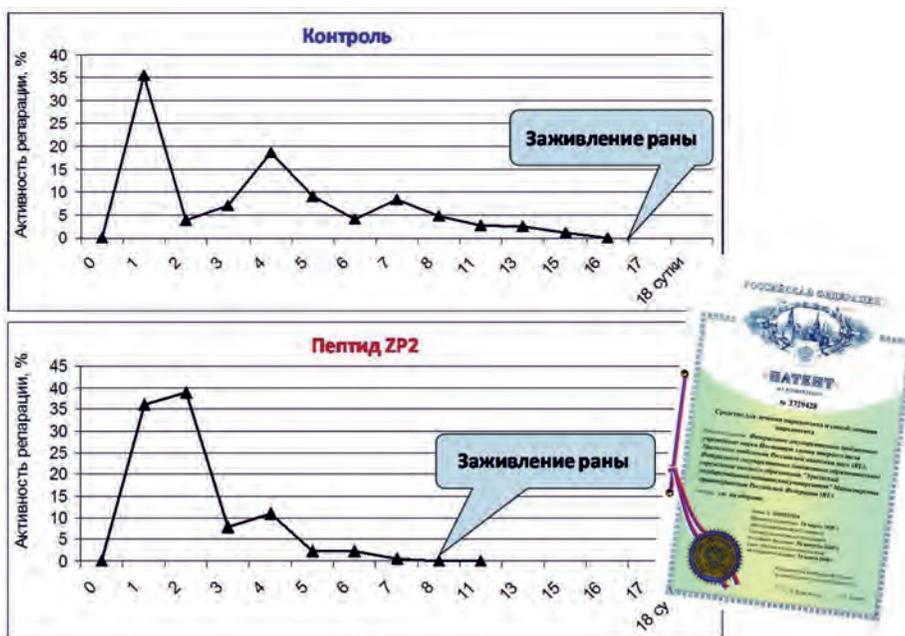


Рис. 1. Влияние синтетического пептида пептид ZP-2 на динамику репарации раневого дефекта у лабораторных животных

Руководители работы: д.т.н. Сабирзянов Н.А., д.м.н. Саркисян Н.Г.
Исполнители: к.х.н. Богданова Е.А., д.м.н. Тузанкина И.А., д.м.н. Зурочка А.В., асп. Хлыстова К.А

Каррагинаны в качестве мукозальных систем доставки Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН

Установлена новая структура сульфатированного полисахарида – каррагинана, выделенного из красной водоросли *Mastocarpus pacificus* (*Phyllophoraceae*), полимерная цепь которого построена из йота-каррабиозы, каппа-каррабиозы, гибридных каппа/йота-олигосахаридов и минорных звеньев мю-каррагинана. Показано, что каррагинаны способны ингибировать проникновение солей желчных кислот через мембрану, имитирующую желудочно-кишечный барьер, и проявляют ингибирующий эффект на развитие бактериальной инфекции. Впервые в экспериментах *in vitro* и *ex vivo* исследована мукоадгезия каррагинанов, определяющая взаимодействие полимера с муцином слизистых оболочек тканей, посредством силы адгезии (рис. 1), водородных и ионных связей. Установлена зависимость мукоадгезивных свойств каррагинанов от их структурных особенностей и молекулярной массы. Полученные результаты позволяют рассматривать каррагинаны в качестве мукозальных систем доставки через слизистую оболочку лекарственных средств и усиления фармакологического действия последних.

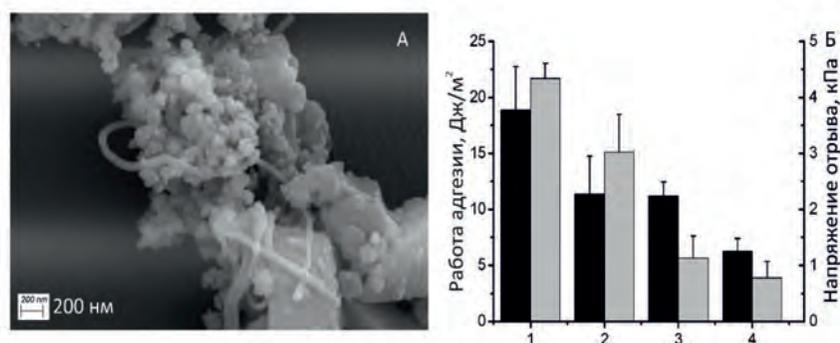


Рис. 1. Мукоадгезивные свойства каррагинанов: А – сканирующая электронная микроскопия смеси каппа-каррагинан с муцином, Б – работа адгезии (черный столбец) и напряжение отрыва (серая колонка) от поверхности слизистой ткани кишечника различных каррагинановых пленок: 1 – каппа-каррагинан, 2 – каппа/бета-каррагинан, 3 – йота-каппа/каррагинан, 4 – лямбда-каррагинан

Публикации: Kravchenko A.O., Anastyuk S.D., Glazunov V.P., Sokolova E.V., Isakov V.V., Yermak I.M. Structural characteristics of carrageenans of red alga *Mastocarpus pacificus* from Sea of Japan // *Carbohydrate Polymers*. 2020. Vol. 229. Art 115518. Sokolova E.V., Kravchenko A.O., Sergeeva N.V., Davydova V. N., Bogdanovich L.N, Yermak I.M. Effect of carrageenans on some lipid metabolism components in vitro // *Carbohydrate Polymers*. 2020. Vol. 230. Art

115629. Yermak I.M., Volod'ko A.V., Khasina E.I., Davydova V.N., Chusovitin E.A., Goroshko D.L., Kravchenko A.O., Solov'eva T.F., Maleev V.V. Inhibitory effects of carrageenans on endotoxin-induced inflammation // *Marine Drugs*. 2020. Vol. 18. N 5. Art 248[1–17]. Yermak I. M., Davydova V. N., Kravchenko A.O., Chistyulin D.A., Pimenova E. A., Glazunov V.P. Mucoadhesive properties of sulphated polysaccharides carrageenans from red seaweed families Gigartinales and Tichocarpaceae // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. Vol. 142. P. 634–642.

Авторы: Кравченко А.О., Соколова Е.В., Ермак И.М. – ТИБОХ ДВО РАН.

Новые медицинские материалы

Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН

Методом аддитивной 3D печати получены трёхмерные материалы на основе фосфатов кальция с использованием биопринтера Фабион на орбитальной Международной космической станции. Уникальные свойства разработки достигаются за счет самоорганизации материала при физиологических температурах в условиях невесомости. Было показано, что в условиях микрогравитации возможно изучать сложные биологические процессы и создавать тканеинженерные конструкции с высоким регенеративным потенциалом. Подобные разработки позволят в дальнейшем проведение сложных операций, связанных с замещением костных и хрящевых тканей, на орбитальной станции и в космических экспедициях.

Отработана технология и получены трёхмерные биосовместимые материалы на основе фосфатов кальция и биополимеров для замещения костных дефектов. Этот метод включает в себя создание исходной компьютерной 3D модели и последовательное послойное формирование объекта требуемых размеров, формы и внутренней структуры из композиционного гидрогеля, обеспечивая персонализацию изготавливаемого изделия. Модель может быть сконструирована при помощи различных программ трехмерного проектирования с последующим преобразованием полученных файлов в форматы, используемые для формирования изделия на соответствующих 3D принтерах. Наряду с этим современные медицинские томографы с высоким разрешением позволяют получать необходимые исходные данные от конкретного пациента для создания таких трехмерных компьютерных моделей различных тканей и органов.

Получены покрытия 3D титановых имплантов с высокой остеоинтеграцией. Разработана методика создания титановых имплантатов с заданной структурой и поверхностью с использованием методов аддитивных технологий. Получены индивидуальные титановые имплантаты с пористой и сетчатой структурой на основе компьютерных томограмм дефектов костной ткани реальных пациентов. В целях улучшения биосовместимости и остеоинтеграции титановых имплантатов проведена работа по созданию покрытий на основе фосфатов кальция. Разработанный подход создания титановых имплантатов позволяет значительно ускорить процесс формирования персонализированных имплантатов. Формирование керамических

покрытий на основе октакальцийфосфата способно увеличить биоактивность имплантата, уменьшить время восстановления пациента и улучшить его качество жизни после проведения операции.

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

V. Компьютерные технологии в медицинской химии

Развитие оригинальных методов компьютерного конструирования лекарств и их применение для поиска новых фармакологических веществ

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

Разработан новый метод прогнозирования белок-лигандных взаимодействий путем совместного анализа сходства аминокислотных последовательностей и структурных особенностей лигандов (Karasev D.A. et al., 2020).

С использованием методов сетевой фармакологии и *in silico* оценки взаимодействия фитокомпонентов лекарственных растений Аюрведы с белками человека определены мишени для терапии васкулярной деменции (Lagunin A.A. et al., 2020).

Методами биоинформатики проведен анализ ОМИКсных данных по взаимодействию вируса иммунодефицита с организмом человека; установлены наиболее перспективные мишени для терапии и профилактики ВИЧ-инфекции (Ivanov S.M. et al., 2020).

Методами текстомики и машинного обучения идентифицированы общие ключевые белки-мишени патологических процессов в организме, вызываемых вирусными инфекциями SARS-CoV-2 и ВИЧ-1 (Tarasova O.A. et al., 2020a).

Разработан метод компьютерной оценки профилей биологической активности фармакологических веществ с учетом их метаболизма в организме человека (Filimonov D.A. et al., 2020).

В сравнительных экспериментах CoMPARA по прогнозированию действия органических соединений на эстрогеновый рецептор, организованных Агентством по охране окружающей среды США, была продемонстрирована высокая эффективность разработанной нами компьютерной программы GUSAR (Mansouri K. et al., 2020).

Проведен анализ информации из баз данных EBI ChEMBL, NIAID HIV/OI/TB Therapeutics, Clarivate Analytics Integrity, доступной для формирования обучающих выборок; разработаны предсказательные (Q)SAR модели для виртуального скрининга новых антиретровирусных соединений (Stolbov L.A. et al., 2020).

С использованием подготовленной нами на основе данных ChEMBL обучающей выборки создана специализированная версия PASS MICF и реализовано новое веб-приложение для прогнозирования противогрибковой активности лекарственно-подобных соединений (<http://www.way2drug.com/micf/>).

На основе компьютерного прогноза выявлено антибактериальное и противогрибковое действие у соединений различных химических классов (Amiranashvili L. et al., 2020; Horishny V. et al., 2020).

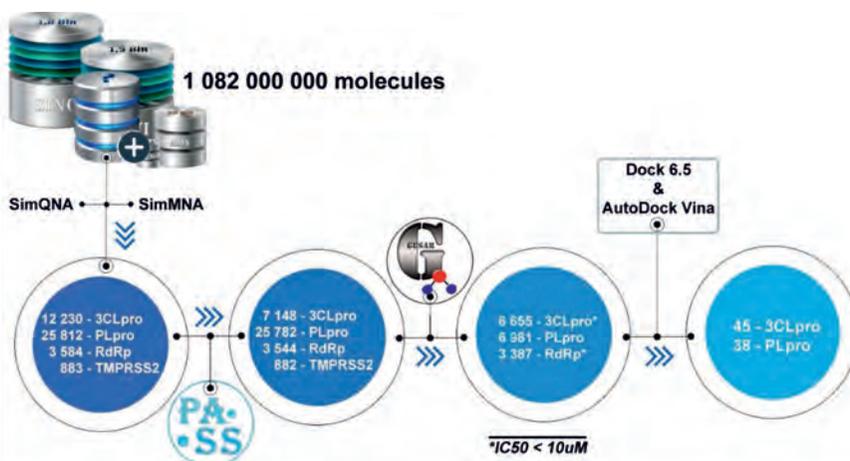


Рис. 1. Виртуальный скрининг «хитов», потенциально ингибирующих коронавирус SARS-CoV-2

С использованием программы PASS установлена возможность репозиционирования антибиотика кларитромицина для лечения воспалительных заболеваний кишечника (Lloyd K. et al., 2020).

Предсказано *in silico* и подтверждено экспериментально антибактериальное действие у производных противогрибкового препарата гризеофульвина (Geronikaki A. et al., 2020)

Для фитокомпонентов культивируемых клеточных культур лекарственных растений *Panax Japonicus*, *Tribulus Terrestris* и *Dioscorea Deltoidea* предсказаны механизмы антигипоксантажного эффекта, который подтвержден на моделях антигипоксантажного действия *in vivo* (Lagunin A.A. et al., 2020).

Проведена *in silico* оценка фармакологических профилей природных и синтетических производных адамантана как потенциальных соединений для терапии нейродегенеративных заболеваний (Dembitsky V.M. et al., 2020).

Разработаны вычислительные методы для анализа больших химических библиотек, содержащих свыше миллиарда структурных формул лекарственно-подобных соединений; с их использованием проведен поиск молекул для терапии ВИЧ/СПИД и COVID-19 (Druzhilovskiy D.S. et al., 2020).

Разработан подход к *in silico* оценке возникновения резистентности по отношению к антиретровирусной терапии на основе анализа аминокислотных последовательностей протеазы и обратной транскриптазы ВИЧ-1 (Tarasova O.A. et al., 2020b).

Возможности и ограничения компьютерных методов прогнозирования биологической активности освещены в двух обзорах (Muratov E.N. et al., 2020; Поройков В.В., 2020).

Руководитель работы: член-корр. РАН Поройков В.В.

Ответственные исполнители: д.б.н. Веселовский А.В., проф. Гомазков О.А., к.б.н. Дмитриев А.В., к.б.н. Дружиловский Д.С., к.б.н. Иванов С.М., проф. РАН Лагунин А.А., к.б.н. Погодин П.В., к.б.н. Рудик А.В., к.б.н. Соболев Б.Н., к.б.н. Тарасова О.А., к.ф.-м.н. Филимонов Д.А.

Исполнители: Глориозова Т.А., Столбов Л.А., Карасев Д.А., Савосина П.И., Ионов Н.С., Сухачев В.С.

**Важнейшие научные результаты в сфере
медицинской химии в 2020 году**

Публикации: Amiranashvili L. et al. *Antibiotics*, 2020, 9 (5), 1–22. IF 3,030; Dembitsky V.M. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2020, 529, 1225-1241. IF 2,730; Druzhilovskiy D.S. et al. *Supercomput. Front. Innov.*, 2020, 7(3), 57-76. IF 0,84; Filimonov D.A. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21, 7492. IF 4,210; Geronikaki A. et al. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, 55 (3), 105884. IF 4,600; Horishny V. et al. *Pharmaceuticals*, 2020, 13 (1), 229. IF 3,850; Ivanov S.M. et al. *Front. Microbiol.*, 2020, 11, 1314. IF 4,190; Karasev D.A. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21, 8152. IF 4,210; Lagunin A.A. et al. *Sci. Rep.*, 2020, 10, 257. IF 4,120; Lagunin A.A. et al. *Mol. Inform.*, 2020, 39, 2000093. IF 2,540; Lloyd K. et al. *Disease Models & Mechanisms*. DOI: 10.1242/dmm.044040. IF 3,870; Mansouri K. et al. *Environ. Health Perspect.*, 2020, 128 (2), 027002-1 - 027002-17. IF 7,480; Muratov E.N. et al. *Chem. Soc. Rev.*, 2020, 49, 3525-3564. IF 39,9; Stolbov L.A. et al., *Molecules*, 2020, 25, 87. IF 3,01; Tarasova O.A. et al., *Molecules*, 2020a, 25, 2944. IF 3,01; Tarasova O.A. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020b, 21(3), 748. IF 4,210. Поройков В.В. *Биомед. хим.*, 2020, 66(1), 30-41.

Содержание

I. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях.....	3
I.1. Антиинфекционные лекарственные кандидаты.....	3
I.2. Противоопухолевые лекарственные кандидаты.....	17
I.3. Лекарственные кандидаты в других терапевтических областях.....	34
II. Новые подходы к синтезу физиологически активных соединений.....	44
III. Теоретические изыскания в области исследования биологических мишеней и механизмов действия лекарств.....	53
IV. Нанокompозиты, системы доставки, новые материалы.....	61
V. Компьютерные технологии в медицинской химии.....	74

**ВАЖНЕЙШИЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ В СФЕРЕ
МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ
В 2020 ГОДУ**

Составители:
член-корр. РАН С.О. Бачурин д.х.н. К.В. Балакин
техническое сопровождение:
к.х.н. Е.В. Бовина

Формат 70x100 1/16
Гарнитура Times
Подписано в печать 15.10.2021
Усл.-п. л. 4,75. Уч.-изд. л. 3,48
Тираж 300 экз.

Верстка и корректура ООО «ВИН»
Издатель - Российская академия наук
Публикуется в авторской редакции

Отпечатано в экспериментальной цифровой типографии РАН

Издается по решению Научно-издательского совета
Российской академии наук (НИСО РАН) от 12.02.2021 г.
Распространяется бесплатно