

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ
Научный совет «Медицинская химия»



ВАЖНЕЙШИЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

в сфере медицинской химии
в 2024 году

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ
Научный совет «Медицинская химия»

**Важнейшие научные результаты
в сфере медицинской химии
в 2024 году**

2024

УДК 541.69:54(091)

ББК 24: 52.8

О-88

Печатается по решению Научного совета РАН «Медицинская химия»

Составители:

академик **С.О. Бачурин**

д.х.н. **К.В. Балакин**

техническое сопровождение:

к.х.н. **Е.В. Бовина**

Важнейшие научные результаты в сфере медицинской химии в 2024 году. Научный совет РАН по медицинской химии, Отделение химии и наук о материалах РАН, 2024. – 122 с.

В настоящем издании Научного совета РАН по медицинской химии тезисно представлены разработки и достижения за 2024 год профильных научно-исследовательских институтов и университетов Российской Федерации, работающих в области медицинской химии и разработки лекарственных средств. Материал структурирован в соответствии с актуальными направлениями исследований, включая разработку лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях (антиинфекционные, противоопухолевые, нейрофармакологические и другие лекарственные средства); новые методы синтеза физиологически активных соединений; компьютерные технологии; наноконъюгаты для диагностики и терапии, системы доставки; новые материалы для медицины; междисциплинарные исследования.

Оглавление

Оглавление.....	3
ПОЛОЖЕНИЕ о Научном совете «Медицинская химия» Отделения химии и наук о материалах РАН	9
Состав научного совета «Медицинская химия» Отделения химии и наук о материалах Российской академии наук.....	14
I. Разработка фармакологических веществ для разных областей клинической практики.....	17
I.1. Фармакологические вещества с провирусной активностью	17
Производные усниновой кислоты в качестве ингибиторов широкого спектра вирусов SARS-CoV-2.....	17
Активность производных (+)-фенхола и (-)-изопинокамфеола как ингибиторов входа филловирюсов Марбург и Эбола.....	18
Аминокислотные конъюгаты глицирризиновой кислоты как ингибиторы основной протеазы SARS-CoV-2 дикого типа и его мутантных вариантов	20
Новые антибактериальные агенты на основе аналогов аминокислот	22
Использование Cys-/Met-метаболизма микроорганизмов для борьбы с антибиотикорезистентными патогенами	23
Катионные амфифильные меротерпеноиды: синтез, антибактериальная, противогрибковая и мутагенная активность	24
Новые фотосенсибилизаторы на основе галоген-BODIPY для инактивации патогенных микроорганизмов	26
I.2. Противоопухолевые лекарственные средства	28
Новые двойные ингибиторы тирозил-ДНК фосфодиэстеразы 1 и 2 на основе дезоксихолевой кислоты как ключевые агенты для комбинированной противоопухолевой терапии	28
Липофильные пролекарства противоопухолевых агентов на основе колхицина и липосомальные системы доставки	29
Деградеры киназного домена эпидермального фактора роста на основе лигандов E3-лигазы RNF126	30

Гомодимерное депо-пролекарство абиратерона для лечения рака предстательной железы: дизайн, синтез и первичное биотестирование.....	32
Ингибитор фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 как сенсibilизатор действия топотекана.....	33
Полусинтетический тритерпеноид солоксолон <i>para</i> -метиланилид как эффективный ингибитор агрессивных свойств мультиформной глиобластомы.....	36
Разработка ферментативно-активируемых комбинированных препаратов для фотодинамической терапии опухолевых заболеваний.....	37
Аналоги природных куместанов – потенциальные фармакологические вещества противоопухолевой направленности с выраженными антиоксидантными свойствами.....	39
Комплексы палладия с производными миртеналя и бензиламина – перспективные противоопухолевые фармакологические вещества.....	40
Динитрозильный комплекс железа – перспективное фармакологическое вещество при множественной миеломе человека.....	42
Новый фотосенсibilизатор (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) рака.....	43
Разработка новых перспективных фармакологических веществ для фотодинамической терапии рака на основе BODIPY.....	44
I.3. Нейротропные фармакологические вещества.....	46
Механизм митопротекторного действия соединения NT-1505 – биоизостерного а налога препарата «Дизоцилпин».....	46
Конъюгаты амиридина и производных салициловой кислоты как перспективные мультифункциональные агенты для лечения болезни Альцгеймера.....	47
Трипептид FWL-NH ₂ – предполагаемый эндогенный лиганд рецептора TSPO: молекулярное моделирование и фармакологическая активность.....	48
Исследование механизма взаимодействия оригинальных производных отечественного препарата амиридин с биомишенями ЦНС.....	50
Создание препарата для лечения деменций, связанных со старением, болезнью Альцгеймера, паркинсонизмом, депрессией, стрессовых расстройств, аутизма, ДЦП.....	52
I.4. Фармакологические вещества других групп.....	54

Новый агент – донор оксида азота (NO), перспективное фармакологическое вещество при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	54
Мультитаргетные кардиопротекторы группы N^1 -бензил- N^2 -(2-((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил)этан-1,2-диаминов	55
Бензилиденовые тритерпеноиды в качестве перспективных антидиабетических средств.....	57
Синтез и антигликирующая активность азопроизводных пиридоксина.....	58
Синтез и биологические свойства пролекарственных бифармакофорных производных на основе пиридоксина и кеторолака	59
2-Арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропановые кислоты как ингибиторы карбоксилэстеразы со значительным антиоксидантным потенциалом.....	60
Клинические исследования лекарственного препарата «Витафосфолип» (водорастворимой пероральной лекарственной формы фосфатидилхолина) у пациентов с комбинированной гиперлипидемией.....	62
II. Синтетические подходы для решения задач медицинской химии.....	64
Синтез и оценка антиоксидантной активности аддуктов левоглюкозенона, содержащих метилзамещенные фенильные фрагменты.....	64
Пирролил-аминопиримидины, пирролил-диазоциноны и пирролил-пиридины – перспективные кандидаты для создания фармакологических веществ, эффективных при болезни Альцгеймера и сахарном диабете.....	65
Асимметричный синтез дигидропиримидинтион-содержащего поданда, обладающего туберкулостатической активностью	67
Синтез производных (2 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-аминопироглутаминовой кислоты – перспективных антитромботических и ноотропных фармакологических веществ.....	68
III. Компьютерные технологии для решения задач медицинской химии	70
Предсказание индекса селективности малых молекул в отношении вируса гриппа штамма A/H1N1 с использованием методов машинного обучения.....	70
База данных WWAD: наиболее полный ресурс о разрешенных к медицинскому применению лекарственных средств	71
IV. Наноконъюгаты для диагностики и лечения, системы доставки.....	74

Взаимодействие магнитных наночастиц с клетками опухоли в экспериментах <i>in vivo</i> на клеточном уровне	74
Конъюгаты наночастиц CeO ₂ с азакраун-соединениями для использования в качестве радиофармпрепаратов	76
Разработана тест-система для определения поражения бруцеллёзом методом поляризации флуоресценции с использованием синтетического биосенсорного трейсера.....	77
Влияние диады фуллерен–рубоксил на маркеры митохондриальной дисфункции <i>in vitro</i>	78
Конъюгат антибиотика ванкомицина с флуоресцеином как новое средство для избирательного окрашивания бактерий в биологических образцах.....	80
Новая наноразмерная форма фотосенсибилизатора – производного хлорофилла α для фотодинамической терапии	81
Олеиновая и линолевая кислоты, модифицированные тимолом, инкапсулированные в полимерные наночастицы: новые препараты для антибактериальной терапии	83
Плётки бактериальной целлюлозы для доставки L-аспарагиназы к клеткам меланомы	84
Синтез новых люминесцентных гибридных комплексов квантовая точка–аптамер для биовизуализации	85
Светостойкие красители для интраоперационной визуализации внутримозговых опухолей	86
Ратиометрический флуоресцентный хемосенсор катионов Hg ²⁺ в водном растворе и в живых клетках	88
Синтез полиакрилата кобальта (Гестатина) и тестирование его гемостатических свойств	90
Наночастицы BODIPY-содержащих пролекарств Pt(IV) с тройным противоопухолевым действием.....	91
Синтез и биологическое исследование радиофармацевтических конъюгатов на основе лигандов простатического специфического мембранного антигена	92

Водорастворимый катионный порфирин, содержащий N-метилпиридильные фрагменты и остаток индола для выделения и концентрирования ДНК	93
Дизайн и свойства термочувствительных гидрогелей плюроники фармацевтического назначения	94
V. Новые материалы для медицины	97
Материал на основе гидроксиапатита и алюмосиликатных цеолитов со связующим веществом для покрытия имплантатов	97
Применение карбоксилатов в качестве зеленых ингибиторов коррозии магниевых сплавов для имплантационной хирургии	98
Криогели хитозана для клеточных технологий и регенеративной медицины	99
Биоактивные покрытия на сплаве МА8 с наночастицами тантала	100
Микрокапсулы с полимерным покрытием для иммуноизоляции островковых клеток поджелудочной железы	101
Новый костнозамещающий полимерный материал с антибактериальными свойствами	103
Новый костнозамещающий материал на основе гибридного пористого полимера	104
VI. Междисциплинарные исследования	106
Определение кристаллической структуры активных субстанций методами рентгеновской дифракции	106
Способ получения лиофилизированной композиции, перспективного гепатопротектора с использованием биотехнологий	107
Неприродные аналоги тромбинового аптамера с модифицированным ядром квадруплекса	108
Медико-биологический потенциал и вероятные механизмы протективной активности матрикинов голотурий	109
Технология получения рекомбинантного нейротоксина, модулятора потенциал-зависимых натриевых каналов, открывает возможность его применения	111
Молекулярная модель транслокации норфлоксацина через пориновый канал <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	112

Симпозиум по медицинской химии в рамках XXII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии	115
Указатель организаций, предоставивших материалы для сборника	117

ПОЛОЖЕНИЕ
о Научном совете «Медицинская химия»
Отделения химии и наук о материалах РАН

Утверждено на заседании Бюро ОХНМ 26.12. 2017 г.

с учетом поправок, внесенных Бюро ОХНМ 03.02.2023 (по п.12) и 15.09.2023 (по составу научного совета)

1. Научный совет «Медицинская химия» (далее – Совет) является научно-консультативным органом РАН, работающим на общественных началах при Отделении химии и наук о материалах РАН (далее – Отделение) и руководствующимся в своей деятельности законами Российской Федерации, Уставом РАН, постановлениями и распоряжениями Президиума и Отделения РАН и настоящим Положением, разработанным на основе Типового Положения о Научном совете РАН.
2. Общее руководство деятельностью Совета осуществляет Бюро Отделения, которое утверждает Положение о Совете, структуру и состав Совета по представлению председателя Совета. Председатель Совета рекомендуется из числа членов РАН Бюро Отделения и утверждается Президиумом РАН не более чем на два пятилетних срока.
3. Структура Совета включает Бюро Совета и секции, которые могут быть созданы по мере необходимости с утверждением Бюро Отделения по представлению председателя Совета.
4. Бюро Совета состоит из председателя, заместителей председателя, ученого секретаря и членов Бюро Совета. На время отсутствия председателя Совета его обязанности и полномочия возлагаются на заместителя председателя Совета.
5. Состав Совета формируется из ведущих ученых и специалистов РАН, других академий, имеющих государственный статус, университетов, вузов и отраслевых научно-исследовательских учреждений, представителей научных и научно-технических обществ, министерств и ведомств, а также ведущих ученых стран СНГ, активно работающих в области медицинской химии.
6. Обновление состава Совета осуществляется не реже одного раза в пять лет.

7. Для решения кратко- и среднесрочных задач решением Бюро Совета могут образовываться экспертные группы и комиссии по направлениям работы Совета. Их состав утверждается решением Бюро Совета.
8. Совет может быть расформирован или реорганизован по решению Бюро Отделения.
9. Совет проводит свои сессии по мере необходимости, но не реже одного раза в год. Между сессиями Совета проводятся расширенные заседания Бюро Совета, посвященные актуальным проблемам медицинской химии.
10. Сессии созываются по решению Бюро Совета или председателя Совета, которые определяют место проведения сессий Совета, а также заседаний Бюро и расширенного Бюро Совета.
11. Совет правомочен принимать решения по рассматриваемым вопросам, если на заседании присутствует не менее половины его списочного состава. Решения принимаются открытым голосованием за исключением вопросов, связанных с рейтинговыми и профессиональными оценками деятельности организаций науки, ученых и специалистов, участвующих в развитии направления, подведением итогов научных конкурсов. Решение Совета считается принятым, если за него проголосовало более половины членов Совета, участвующих в заседании. Совет может простым большинством голосов принимать решение о проведении тайного голосования по любому вопросу, входящему в компетенцию Совета. Решения Совета носят рекомендательный характер и оформляются в виде постановлений и протоколов. Рекомендации и предложения Совета могут также реализовываться в форме постановлений Бюро Отделения или Президиума РАН.
12. Организационно-техническое обеспечение деятельности Совета и предоставление ему необходимого служебного помещения возлагается на Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН). На основании постановления Бюро Отделения Совету могут быть выделены необходимые средства для обеспечения его деятельности (сессии, пленарные заседания, кон-

ференции и семинары, в том числе с участием зарубежных учёных, издание информационных бюллетеней, участие в выставках и т.д.).

13. Совет выполняет следующие основные функции:

- Проводит анализ состояния и тенденций развития отечественной и мировой науки в области медицинской химии; по результатам анализа готовит рекомендации для Отделения или Президиума РАН, а также для заинтересованных органов государственной власти.
- Разрабатывает задачи и прогнозы основных направлений фундаментальных исследований в области медицинской химии; составляет координационные планы и научные программы; осуществляет координацию работ по этим направлениям, выполняемым в государственных научных организациях; рассматривает по поручению Бюро Отделения и Президиума РАН состояние материального обеспечения исследований и готовит рекомендации по этим вопросам.
- Подготавливает предложения по формированию новых академических и федеральных целевых программ научных исследований, включению новых проектов в существующие программы.
- Подготавливает предложения и рекомендации по использованию результатов научных исследований в различных областях государственной и хозяйственной деятельности.
- Принимает участие в работе по экспертизе проектов, тем государственных заданий, государственных контрактов и других научных разработок, а также аттестации научных организаций по запросу Бюро Отделения РАН, Президиума РАН, Министерства науки и высшего образования РФ и других государственных организаций по согласованию с Президиумом РАН.
- Выдвигает работы на соискание Государственных премий РФ, премий Правительства РФ, золотых медалей и премий РАН.
- Участвует в организации и проведении национальных и международных научных конгрессов, семинаров, школ, а также в подготовке и публикации их материалов.

- Способствует подготовке и изданию современных учебников и учебных пособий по медицинской химии для средних школ и вузов; активно участвует в совершенствовании послевузовского образования (аспирантура, докторантура, переподготовка и повышение квалификации кадров).
- Способствует изданию научной литературы, улучшению информационного обеспечения по медицинской химии.
- Содействует расширению международного сотрудничества по направлению, пропаганде результатов исследований российских ученых, изучению наследия выдающихся ученых России и популяризации научных достижений.
- Рекомендует кандидатов для направления в научные командировки за границу с целью изучения состояния науки и техники в области медицинской химии; рассматривает отчеты о командировках, осуществляемых по рекомендации Совета; участвует в разработке планов международных научных связей.
- Вносит предложения в Бюро Отделения и Президиум РАН по кандидатурам главных редакторов журналов по соответствующим направлениям.
- Формирует рекомендации об организации диссертационных советов и созданию новых специальностей ВАК по профилю Совета.
- Готовит предложения по поддержке научных школ и молодых талантливых ученых.

14. Для выполнения своих основных функций Совет имеет право:

- Знакомиться с состоянием исследований в научных учреждениях, министерствах и ведомствах, участвующих в разработке проблем, относящихся к областям компетенции Совета.
- Осуществлять необходимые контакты с неакадемическими научными учреждениями с целью координации научных исследований в наиболее актуальных областях медицинской химии.
- По согласованию с руководителями научных организаций и образовательных организаций высшего образования, а также научных центров, научных и

научно-технических обществ, институтов развития и других организаций запрашивать материалы по вопросам, относящимся к деятельности совета.

- Приглашать на свои заседания с правом совещательного голоса представителей заинтересованных организаций, членов РАН, ведущих российских ученых, сотрудников аппарата Президиума РАН, представителей органов государственной власти.

15. Совет представляет Бюро Отделения и Президиуму РАН ежегодный отчет о своей деятельности, а также краткий отчет о наиболее важных достижениях российских ученых в области медицинской химии.
16. Совет может иметь свой фирменный бланк и печать.
17. Совет имеет свою интернет-страницу на портале ИФАВ РАН для информирования научной общественности о своей деятельности (<https://medchem.ipac.ac.ru>).

**Состав научного совета «Медицинская химия»
Отделения химии и наук о материалах
Российской академии наук**

Бачурин Сергей Олегович	Академик (ОХНМ)	Председатель Научный руководитель ИФАВ РАН
Кучин Александр Васильевич	Академик (ОХНМ)	Заместитель председателя Коми НЦ Уро РАН
Салахутдинов Нариман Фаридович	Член-корр. РАН (ОХНМ)	Заместитель председателя Новосибирский ИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
Балакин Константин Валерьевич	д.х.н., ведущий научный сотрудник	Ученый секретарь НОЦ фармацевтики КФУ (Казань)
Алдошин Сергей Михайлович	Академик (ОХНМ)	Президиум РАН, ФИЦ ПХФ и МХ РАН
Бубнов Юрий Николаевич	Академик (ОХНМ)	ИНЭОС РАН
Егоров Михаил Петрович	Академик (ОХНМ)	Президиум РАН, ИОХ РАН Директор ИОХ РАН
Синяшин Олег Герольдович	Академик (ОХНМ)	Каз. НЦ РАН
Трофимов Борис Александрович	Академик (ОХНМ)	ИИХ СО РАН (Иркутск)
Чарушин Валерий Николаевич	Академик (ОХНМ)	ИОС Уро РАН
Чупахин Олег Николаевич	Академик (ОХНМ)	ИОС Уро РАН
Юнусов Марат Сабирович	Академик (ОХНМ)	ИХ УНЦ РАН
Габибов Александр Габибович	Академик (ОБН)	ИБХ РАН
Калмыков Степан Николаевич	Академик РАН (ОХНМ)	Президиум РАН

Мясоедов Николай Федорович	Академик (ОБН)	Ин-т молекулярной генетики РАН
Попов Владимир Олегович	Академик РАН (ОХНМ)	ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии»
Стоник Валентин Аронович	Академик (ОБН)	ТИБОХ ДВО РАН
Угрюмов Михаил Вениаминович	Академик РАН (ОБН)	Ин-т биологии развития им. Кольцова РАН
Егоров Алексей Михайлович	Академик (ОМН)	МГУ им. М.В. Ломоносова
Спасов Александр Алексеевич	Академик (ОМН)	Волгоградский ГМУ
Федюшкин Игорь Леонидович	Академик РАН (ОХНМ)	ИМХ РАН (Н. Новгород)
Фисенко Владимир Петрович	Академик (ОМН)	ММА им. Сеченова
Варфоломеев Сергей Дмитриевич	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИБХФ РАН
Гудашева Татьяна Александровна	член-корр. РАН (ОМН)	НИИ фармакологии РАН
Дурнев Андрей Дмитриевич	член-корр. РАН (ОМН)	НИИ фармакологии РАН
Нифантьев Николай Эдуардович	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИОХ РАН
Покровский Андрей Георгиевич	член-корр. РАН (ОМН)	Новосибирский ГУ
Поройков Владимир Васильевич	Член-корр. РАН (ОМН)	Ин-т биомедицинской химии им. Ореховича РАН
Русинов Владимир Леонидович	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИОС УРО РАН
Федоров Алексей Юрьевич	Член-корр. РАН (ОХНМ)	Нижегородский ГУ им. Лобачевского
Ярославов Александр Анатольевич	член-корр. РАН (ОХНМ)	МГУ им. М.В. Ломоносова
Гарабаджиу Александр Васильевич	Д.х.н., профессор	СПГТИ (СПб-Технический университет)

Зефирова Ольга Николаевна	Д.х.н., профессор	МГУ им. М.В. Ломоносова
Иващенко Андрей Александрович	Д.т.н. Профессор РАН	МФТИ, ЦВТ «ХимРар»
Краснов Виктор Павлович	Д.х.н., профессор	ИОС УРО РАН
Милаева Елена Рудольфовна	Д.х.н., профессор	МГУ им. М.В. Ломоносова
Навроцкий Максим Борисович	Д.х.н., профессор РАН	Волгоградский ГТУ
Ненайденко Валентин Георгиевич	Д.х.н., профессор РАН	МГУ им. М.В. Ломоносова

Секретарь совета: к.х.н. **Е.В. Бовина**

Контактная информация:

Сергей Олегович Бачурин, академик РАН, председатель научного совета «Медицинская химия».

Институт физиологически активных веществ
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра проблем химической физики
и медицинской химии Российской академии наук (ИФАВ РАН).

Тел. +7(496)5242598, e-mail: bachurin@ipac.ac.ru

Константин Валерьевич Балакин, д.х.н., ученый секретарь научного совета «Медицинская химия».

Казанский (Приволжский) федеральный университет

Тел. +7(966)1194454, e-mail: balakin@ipac.ac.ru

Елена Владимировна Бовина, к.х.н., секретарь научного совета «Медицинская химия».

Институт физиологически активных веществ
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра проблем химической физики
и медицинской химии
Российской академии наук (ИФАВ РАН).

Тел. +7(496)5242563, e-mail: bovina_e@ipac.ac.ru

I. Разработка фармакологических веществ для разных областей клинической практики

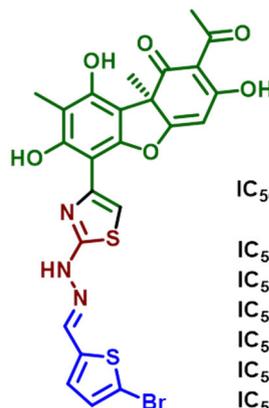
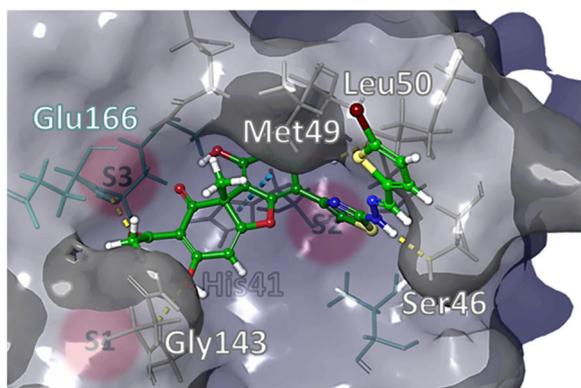
I.1. Фармакологические вещества с провирусной активностью

Производные усниновой кислоты в качестве ингибиторов широкого спектра вирусов SARS-CoV-2

*Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова
(Новосибирск)*

Поиск новых эффективных препаратов, обладающих активностью в отношении широкого спектра коронавирусов, по-прежнему остается важной задачей для медицинских химиков и вирусологов. Мы синтезировали 14 тиазолтиофенов на основе (+)- и (-)-усниновой кислоты и изучили их способность ингибировать основную протеазу вируса SARS-CoV-2. Среди изученных соединений наибольшая активность выявлена у соединения на основе (+)-изомера природной кислоты, имеющее бром во 2 положении тиофенового фрагмента. Аналогичное вещество на (-)-изомере проявило активность в несколько раз ниже. Для соединения-лидера были изучены кинетические параметры связывания с протеазой и показано, что вещество проявляет выраженную активность в отношении широкого спектра вирусов SARS-CoV-2, включая штаммы Ухань, Дельта и четыре сублинии Омикрона. Оценены энергии связывания лиганда и белка в комплексе лиганд–белок, проведена молекулярная динамика. Активное соединение связывается с минимальной свободной энергией; кроме того, показано, что расположение исходной (+)-усниновой кислоты не является стабильным и сопровождается образованием межмолекулярных контактов с большим количеством аминокислот каталитического сайта связывания. Таким образом, результаты молекулярной динамики коррелируют с экспериментальными данными. Важно отметить, что минимальные изменения в тиофеновом фрагменте приводят к значительным изменениям в проявляемой активности веществ.

3CLpro



IC₅₀ (3CLpro) 28.2 μM

IC₅₀ (Wuhan) = 25.3 μM, SI 14

IC₅₀ (Delta) = 41.5 μM, SI 8

IC₅₀ (Omicron B.1.) = 20.6 μM, SI 17

IC₅₀ (Omicron BA. 5.2) = 20.1 μM, SI 17

IC₅₀ (Omicron XBB 1.5) = 22.1 μM, SI 15

IC₅₀ (Omicron BQ.1.1) = 30.5 μM, SI 11

$$\Delta G_{\text{bind}} = -66.22 \text{ kcal/mol}$$

Руководитель работ – член-корр. РАН, д.х.н. Салахутдинов Н.Ф.

Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: д.х.н. Яровая О.И., Филимонов А.С., к.б.н. Баев Д.С., к.б.н. Маренина М.К., к.б.н. Мешкова Ю.В., д.х.н. Лузина О.А., д.х.н. Хвостов М.В.

Публикации:

The Potential of Usnic-Acid-Based Thiazolo-Thiophenes as Inhibitors of the Main Protease of SARS-CoV-2 Viruses O.I. Yarovaya, A.S. Filimonov, D.S. Baev, S.S. Borisevich, A.V. Zaykovskaya, V.Yu. Chirkova, M.K. Marenina, Yu.V. Meshkova, S.V. Belenkaya, D.N. Shcherbakov, M.A. Gureev, O.A. Luzina, O.V. Pyankov, N.F. Salakhutdinov, M.V. Khvostov Viruses 2024, 16(2), 215 <https://doi.org/10.3390/v16020215>

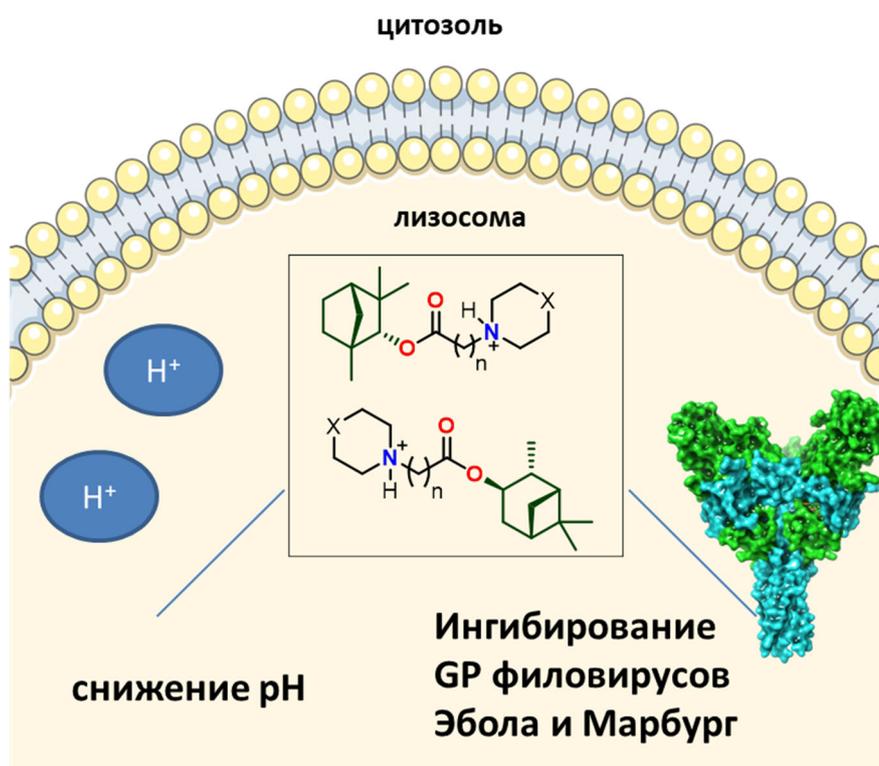
Активность производных (+)-фенхола и (-)-изопинокамфеола как ингибиторов входа филовирусов Марбург и Эбола

Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова (Новосибирск)

Растущая частота вспышек заболеваний, вызываемых филовирусами в африканских странах, привела к острой необходимости разработки эффективных антифиловиральных средств. В продолжение наших предыдущих исследований антифиловиральной активности производных монотерпеноидов, мы синтезировали ряд производных (+)-фенхола и (+)-изопинокамфеола, варьируя тип гетероцикла и длину линкера. Производные с N-алкилпиперазиновым циклом оказались наиболее активными противовирусными соединениями. Эксперименты по изучению механизма действия с использованием метода сайт-направленного мута-

гене́за показали, что соединения могут оказывать свое действие путем связывания с поверхностными гликопротеинами (GP). Было показано, что связывание синтезированных соединений с GP вируса Марбург менее эффективно по сравнению с GP вируса Эбола. Кроме того, было показано, что соединения обладают лизосомотропными свойствами, изучена стабильность соединений-лидеров в биологических жидкостях. Таким образом, противовирусная активность может быть обусловлена двойным действием.

Исследования выполнены в рамках гранта РФФ № 22-73-00168.



Руководитель работ – член-корр. РАН, д.х.н. Салахутдинов Н.Ф.

Ответственные исполнители он НИОХ СО РАН: к.х.н. Соколова А.С., к.б.н. Баев Д.С., Мордвинова Е.Д., к.х.н. Рогачев А.Д., д.х.н. Яровая О.А., Толстикова Т.Г.

Публикации:

(+)-Fenchol and (–)-Isopinocampheol Derivatives Targeting the Entry Process of Filoviruses A.S. Sokolova, D.S. Baev, E.D. Mordvinova, O.I. Yarovaya, N.V. Volkova, D.N. Shcherbakov, A.A. Okhina, A.D. Rogachev, T.A. Shnaider, A.S. Chvileva, T.V. Nikitina, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov *European Journal of Medicinal Chemistry*, V. 275, 5 September 2024, 116596, <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.116596>

Аминокислотные конъюгаты глицирризиновой кислоты как ингибиторы основной протеазы SARS-CoV-2 дикого типа и его мутантных вариантов

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (Уфа)

Поиск и разработка ингибиторов нового коронавируса SARS-CoV-2, вызвавшего пандемию COVID-19, является одной из актуальных проблем современной медицинской химии. Наиболее популярной мишенью для поиска ингибиторов SARS-CoV-2 служит основная протеаза 3CL^{pro} (M^{Pro}), играющая ключевую роль в репликации вируса. С целью поиска новых ингибиторов SARS-CoV-2 синтезирована библиотека аминокислотных конъюгатов глицирризиновой кислоты (**1**), содержащих эфиры аминокислот в углеводной части гликозида, и проведена оценка их противовирусной активности по анализу транс-расщепления FRET M^{Pro} *in vitro* (Китайский медицинский университет). Выявлено 4 мощных ингибитора протеолиза M^{Pro} (соединения **2**, **6**, **9**, **15**) SARS-CoV-2 дикого типа и его мутантных вариантов (Омикрон – M^{Pro}_P132H, M^{Pro}_E166V, M^{Pro}_P168A, M^{Pro}_Q189I) со значениями IC₅₀ 0.05–0.92 мкМ, которые превосходили по активности известный противовирусный препарат нирматрелвир. Соединения-хиты также эффективно ингибировали *in vitro* вирулентность однорядных инфекционных частиц (SRIP) SARS-CoV-2 дикого типа и его вариантов с M^{Pro}_E166V и M^{Pro}_Q189I (EC₅₀ 0.02–0.53 мкМ). Данные соединения перспективны для дальнейших исследований в качестве новых противовирусных агентов специфической терапии коронавирусных инфекций, вызванных различными штаммами SARS-CoV-2 и его мутантных вариантов.

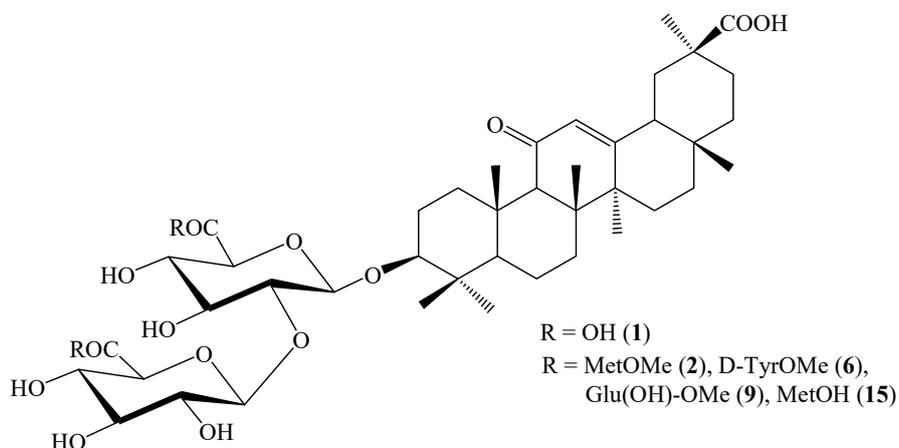
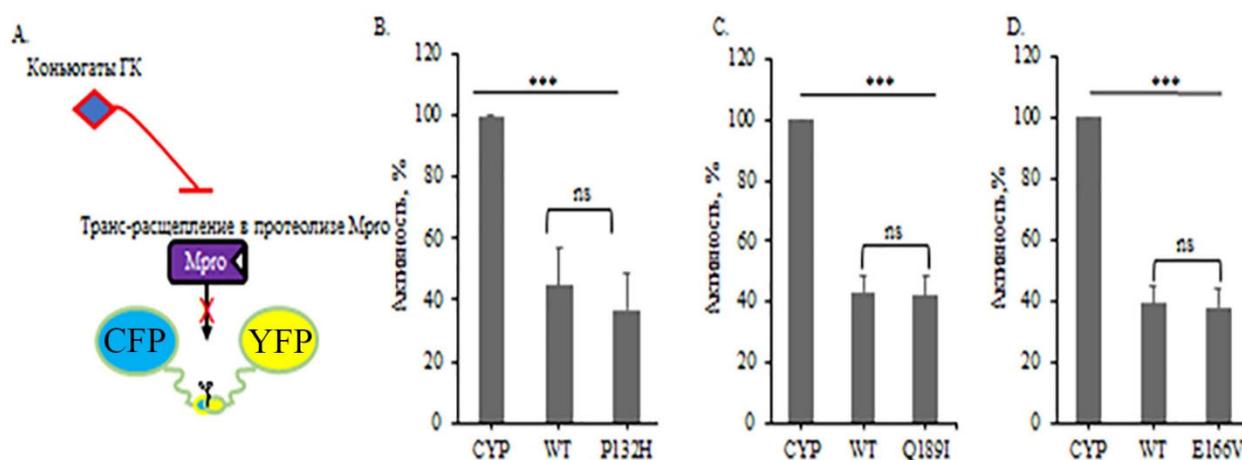


Табл. 1. Количественные характеристики ингибирующей активности (IC_{50} , SI) и цитотоксичность (CC_{50}) активных производных ГК в отношении *Mpro* SARS-CoV-2 и его вариантов, включая *Mpro* дикого типа (WT), Омикрон (P132H) и устойчивых к нирматрелвиру (препарат сравнения).

Соединение	CC_{50} (μ M)	<i>Mpro</i> ^{WT}		<i>Mpro</i> ^{P132H}		<i>Mpro</i> ^{E166V}		<i>Mpro</i> ^{P168A}		<i>Mpro</i> ^{Q189I}	
		IC_{50} (μ M)	SI	IC_{50} (μ M)	SI	IC_{50} (μ M)	SI	IC_{50} (μ M)	SI	IC_{50} (μ M)	SI
2	>100	0.84	119	0.27	370	0.92	108	0.06	1754	0.45	222
6	>100	0.06	1587	0.27	370	0.13	769	0.13	752	0.86	116
9	>100	0.07	1388	0.87	114	0.07	1429	1.30	77.1	0.17	588
15	>100	0.12	833	0.30	333	0.05	2000	3.77	26.5	0.61	164
Нирматрелвир	>100	11.73	8.53	22.6	4.42	23.8	4.2	16.20	6.17	22.6	4.4



Ингибирование основной протеазы *Mpro* дикого типа (WT) и мутантных вариантов (P132H, Q189I, E166V) SARS-CoV-2 производными ГК в стабильно экспрессирующих *Mpro* CYP-клетках.

Руководитель работы: д.х.н., проф. Балтина Л.А.

Публикация:

U.N.P. Le, Y.-J.Chang, C.-H.Lu, Y. Chen, W.-C.Su, S.-T.Chao, L.A. Baltina, jr., S.F. Petrova, S.-R.Li, M.-C. Hung, M.M.C. Lai, L.A. Baltina, C.-W. Lin. Glycyrrhizic acid conjugates with amino acid methyl esters target the main protease, exhibiting antiviral activity against wild-type and nirmatrelvir-resistant SARS-CoV-2 variants. // *Antiviral Res.*, 227 (2024), 105920; <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2024.105920>

Новые антибактериальные агенты на основе аналогов аминокислот

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (Москва)

Возникновение бактерий, резистентных к антибактериальным лекарственным средствам, – одна из важнейших проблем современной медицины. Поиск новых мишеней для эффективного фармакологического воздействия является одним из алгоритмов преодоления множественной лекарственной устойчивости.

В качестве такой мишени был выбран метаболизм глутаминовой кислоты, а в качестве источника биологически активных соединений – фосфоаналоги глутамата. Показано, что дистальный фосфонистый аналог глутамата ($\text{Glu-}\gamma\text{-P}_\text{H}$) способен претерпевать субстратоподобные превращения не только с участием PLP-зависимых ферментов [1], но и некоторых NAD^+ -зависимых дегидрогеназ [1, 2], что приводит к образованию в клетке новых фосфорсодержащих метаболитов, включая и дистальный фосфонистый аналог α -кетоглутарата ($\alpha\text{-KG-}\gamma\text{-P}_\text{H}$). Сочетанием ^1H -ЯМР метаболомного и LC-MS-протеомного анализов впервые прямо показано, что в *Escherichia coli* $\text{Glu-}\gamma\text{-P}_\text{H}$ и $\alpha\text{-KG-}\gamma\text{-P}_\text{H}$, обладающие значительной антибактериальной активностью, в том числе и в отношении некоторых резистентных штаммов, легко взаимопревращаются [3]. Последнее существенно расширяет терапевтический потенциал этих соединений и открывает оригинальные возможности для реализации pro-drug стратегии для создания новых биологически-активных соединений [3, 4].

Среди производных фосфоаналогов глутамата были найдены соединения, эффективно подавляющие рост клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* (опаснейший оппортунистический патоген), устойчивых к действию более чем 20 антибиотиков различных классов (аминогликозиды, цефалоспорины, фторхинолоны, β -лактамы, тетрациклины). Эффективность ингибирования роста клинических изолятов *K. pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью при помощи активно проникающих в бактерию пептидильных производных (синтезированы в лаборатории МОДФАС ИМБ РАН) сопоставима с активностью стандартных антибиотиков в отношении лабораторного штамма *K. pneumoniae* [5].

Руководители работы: академик РАН С.Н. Кочетков, д.х.н. А.Р. Хомутов, исполнители к.х.н. М.А. Хомутов, асп. А.И. Салихов, асп. В.Л. Филонов

Публикации:

1. De Biase D., Cappadocio F., Pennacchietti E., Giovannercole F., Coluccia A., Vepsäläinen J., Khomutov A. *Commun. Chem.*, 3, 1121 (2020).

2. Filonov V.L., Khomutov M.A., Tkachev Y.V., Udod A.V., Yanvarev D.V., Giovannercole F., Khurs E.N., Kochetkov S.N., De Biase D. Khomutov A.R. *Biomolecules*, In press (2024).
3. Giovannercole F., Gafeira L., Armengaud J., Coelho A.V., Khomutov A., De Biase D. *J. Biol. Chem.*, 300(10), 107803 (2024).
4. Khomutov M.A., Giovannercole F., Onillon L., Demiankova M.V., Vasilieva B.F., Salikhov A.I., Kochetkov S.N., Efremenkova O.V., Khomutov A.R., De Biase D. *Biomolecules*, 13(10), 1451 (2023).
5. Demiankova M.V., Giovannercole F., Khomutov M.A., Salikhov A.I., Onillon L., Valuev-Elliston V.T., Vasilieva B.F., Khurs E.N., Gabrielyan N.I., Kochetkov S.N., Efremenkova O.V., De Biase D., Khomutov A.R. *Molecules*, 28(3), 1234 (2023).

Использование Cys-/Met-метаболизма микроорганизмов для борьбы с антибиотикорезистентными патогенами

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (Москва)

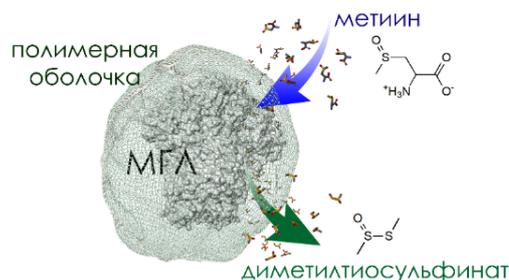
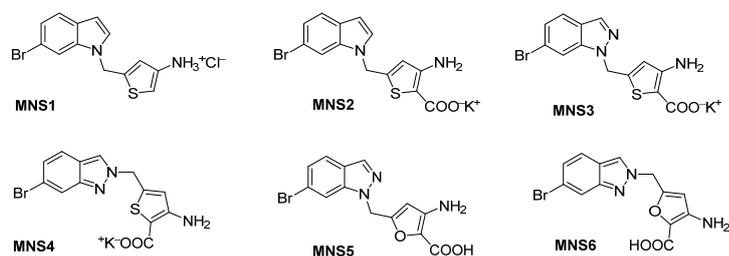
Сравнительно недавно было показано, что ферменты биосинтеза серосодержащих аминокислот и сероводорода являются важными триггерами и регуляторами в возникновении резистентности бактерий к антибактериальным лекарственным средствам. Нарушение биогенеза H₂S снижает защиту от окислительного стресса и повышает чувствительность широкого спектра патогенов, включая *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, к различным классам лекарственных средств и к иммунному ответу хозяина [2]. Млекопитающие не имеют путь биосинтеза цистеина *de novo* из неорганических источников серы и полагаются на обратную транссульфурацию метионина, поступающего в организм с пищей; в то время как бактерии и растения имеют высоко консервативные ферменты.

Для нарушения деятельности цистатионин-γ-лиазы бактерий нами были предложены и синтезированы аллостерические ингибиторы MNS1–MNS6, проявляющие синергичный эффект с уже известными антибактериальными лекарственными средствами (гентамицином, налидиксовой кислотой), в том числе в отношении и резистентных штаммов, и повышающие в разы эффективность терапии антибиотиками.

Сами белки Cys-/Met-метаболизма могут служить основой для создания ферментной терапии для борьбы с патогенными микроорганизмами. Метионин-γ-лиаза (МГЛ), помимо основной реакции превращения метионина посредством

γ -элиминирования, также обладает β -элиминирующей активностью в отношении субстратов растительного происхождения – S-алк(ен)илсульфоксидов L-цистеина. Сочетание нетоксичных инкапсулированного фермента и субстрата в роли пролекарства позволяет получить биологически активные тиосульфиды *in situ*, которые эффективно подавляют рост микроорганизмов – бактерий и грибов. Ферментная двухкомпонентная терапия не проявляет токсичности в исследованиях *in vivo* на животных и может служить основой для дизайна дезинфицирующих нанопокровов на медицинских устройствах и других поверхностях, подверженных воздействию бактериальных биопленок.

Новые аллостерические ингибиторы цистатионин- γ -лиазы:



Руководители работы – П.Н. Сольев, к.х.н.

Исполнители – коллектив лаборатории химической регуляции биокатализа ИМБ РАН.

Катионные амфифильные меротерпеноиды: синтез, антибактериальная, противогрибковая и мутагенная активность

*Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Химический институт им. А.М. Бутлерова (Казань)*

Патогенные микроорганизмы на протяжении столетий представляют большую опасность для здоровья человека. В настоящее время задача поиска и разработки новых препаратов для борьбы с бактериями и грибами является чрезвычайно актуальной. Одной из мишеней антимикробных препаратов являются клеточные мембраны. Различия в структуре клеточных мембран бактерий, грибов и млекопитающих дают рациональную основу для разработки нескольких типов положительно заряженных кандидатов на лекарственные препараты. Наиболее перспективными соединениями с этой точки зрения являются катионные амфифильные соединения из-за их высокого сродства к липидной мембране.

Новые фотосенсибилизаторы на основе галоген-BODIPY для инактивации патогенных микроорганизмов

Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук
(Иваново)

Растущая резистентность патогенных микроорганизмов к различным видам антибиотиков становится все более серьезной угрозой для человечества. Поиск эффективных путей борьбы с патогенами, проявляющими множественную лекарственную устойчивость, становится актуальной проблемой для здравоохранения. Альтернативным способом борьбы с патогенной микрофлорой является антимикробная фотодинамическая терапия (АФДТ). АФДТ – это новая стратегия лечения инфекций и их смешанных консорциумов, основанная на селективном накоплении в клетках патогенных микроорганизмов фотосенсибилизаторов.

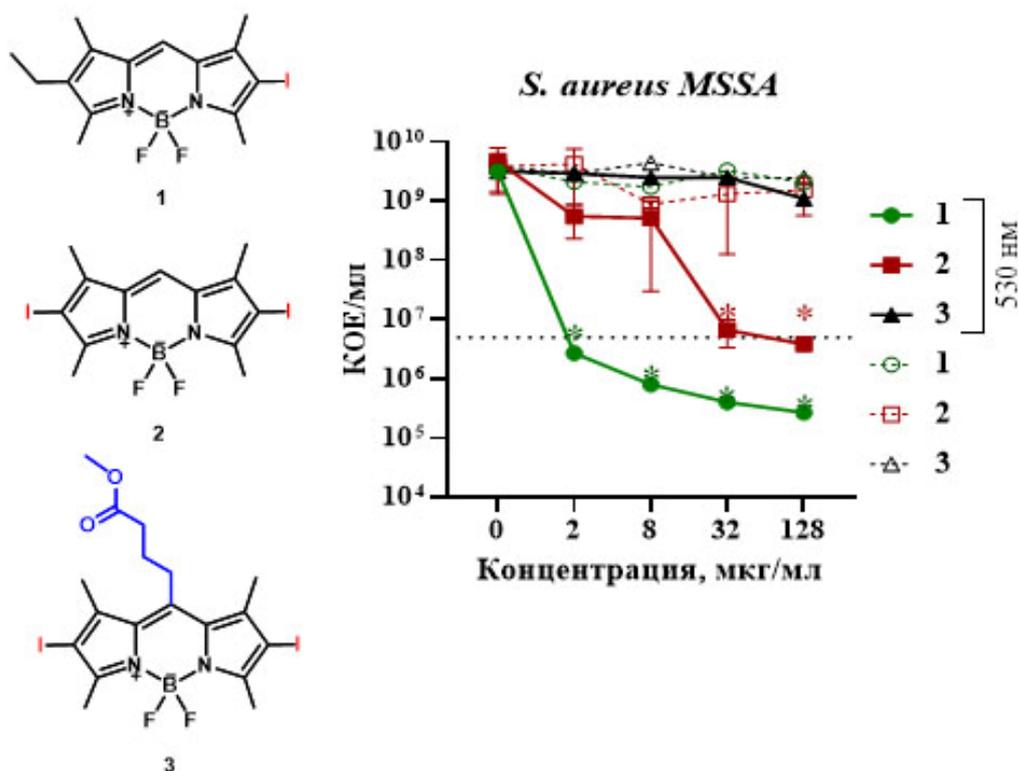


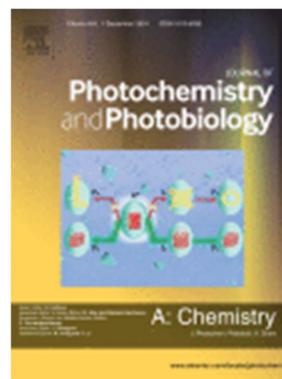
Рисунок. Антимикробная активность моноид и диод-BODIPY фотосенсибилизаторов 1–3 в условиях активации светом (530 нм) и в темноте в качестве негативного контроля. Пунктирная линия иллюстрирует необходимый уровень снижения (3 порядка) количества живых клеток *S. aureus* MSSA для достоверного бактерицидного эффекта.

Для эффективной фотоинактивации резистентных штаммов патогенных микроорганизмов предлагаются фотосенсибилизаторы на основе диодзамещенных бор(III)дипиррометенов. Первые результаты анализа цитотоксичности,

генерационной, антибактериальной активности показали, что такие люминофоры наделены эффективной бактерицидной активностью в отношении штаммов золотистого стафилококка, уже при минимальной концентрации (2 мкг/мл) снижая количество жизнеспособных клеток на 3 порядка после 2 часов экспозиции под видимым светом. Подтверждена также антимикотическая активность фотосенсибилизаторов, что представляется весьма перспективным для лечения открытых трудно заживляемых гнойных ран и ожогов путем обработки соответствующим препаратом с дипиррометеновым фотосенсибилизатором при последующем облучении дневным светом.

Публикации по теме:

1. Galina B. Guseva, Ekaterina N. Lapshina, Elena V. Antina, Yulia V. Ereemeeva, Svetlana A. Lisovskaya, Andrei A. Izmailov, Liliya E. Nikitina. Halogen-substituted meso-BODIPY ethers as effective photosensitizers for antimycotic photodynamic therapy. *J. of Photochem. & Photobiol., A: Chem.* 454 (2024) 115700. doi: 10.1016/j.jphotochem.2024.115700.
2. Ekaterina N. Nuraneeva, Galina B. Guseva, Elena V. Antina, Anatoly I. V'yugin. The Influence of structural effects and the solvent properties on spectral, generation characteristics, photostability and lipophilicity of 1,3,5,7-tetramethyl-BODIPY and its alkylated and iodinated derivatives. *J. of Photochem. & Photobiol., A: Chem.* 439 (2023) 114611. doi: 10.1016/j.jphotochem.2023.114611.



Руководитель: д.х.н. Антина Е.В. (ИХР РАН).

Ответственные исполнители: к.х.н. Гусева Г.Б. (ИХР РАН), Каюмов А.Р. (КФУ).

Исполнители: Никитина Л.Е. (КФУ, КГМУ), Лисовская С.В. (КГМУ), Нуранева Е.Н. (ИХР РАН), Ю.В. Еремеева (ИХР РАН).

Организации-соисполнители: Казанский государственный медицинский университет, Казанский федеральный университет.

I.2. Противоопухолевые лекарственные средства

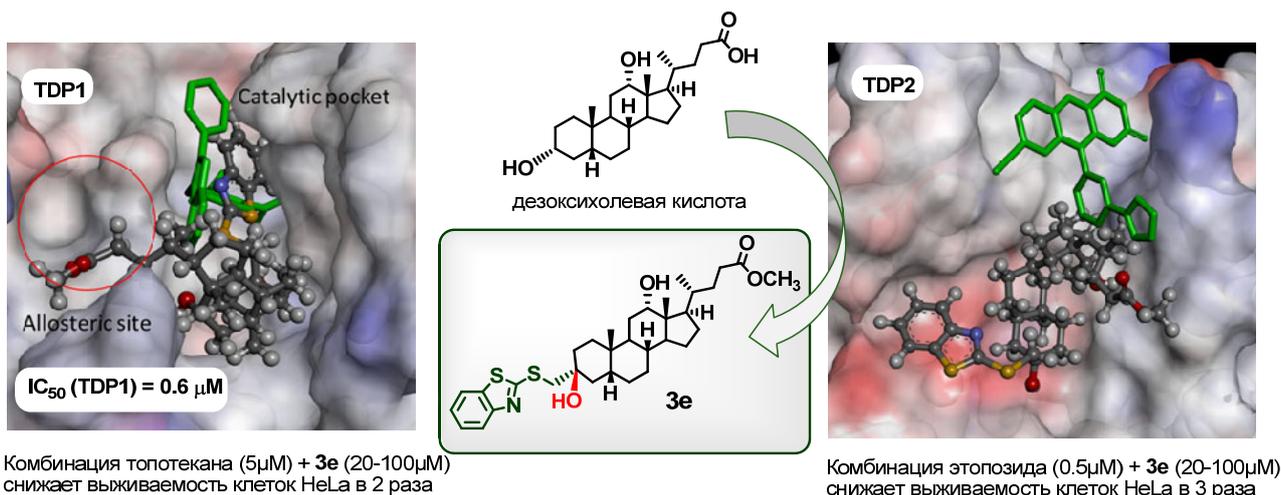
Новые двойные ингибиторы тирозил-ДНК фосфодиэстеразы 1 и 2 на основе дезоксихолевой кислоты как ключевые агенты для комбинированной противоопухолевой терапии

*Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова
(Новосибирск)*

Тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 и 2 (TDP1 и TDP2) являются потенциальными мишенями для повышения эффективности противоопухолевых препаратов, действие которых связано с повреждением ДНК, таких как топотекан, этопозид, доксорубицин и др.

Следует отметить, что ферменты TDP1 и TDP2 обладают перекрывающимися функциями, хотя и с меньшей эффективностью, поэтому применение в комплексной терапии соединений, которые ингибируют активность как TDP1, так и TDP2 может стать шагом к решению проблемы лечения опухолей, обладающих фенотипом лекарственной устойчивости. Нами, совместно с ИХБФМ СО РАН и Университетом Киле, Великобритания, был разработан и синтезирован ряд соединений модификацией остова дезоксихолевой кислоты различными гетероциклическими фрагментами, в частности бензотиазольным. Показано, что совместное применение новых ингибиторов в нетоксичной концентрации (20–100 мкМ) и клинических противоопухолевых препаратов – топотекана и этопозида – позволяет значительно усилить цитотоксический эффект в отношении клеточной линии рака шейки матки HeLa. Таким образом, на базе доступного животного метаболита – дезоксихолевой кислоты – разработан новый класс соединений, усиливающих действие противоопухолевых препаратов и препятствующего развитию лекарственной устойчивости к последним.

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



Руководитель работ: член-корр. РАН д.х.н. Салахутдинов Н.Ф.

Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: проф. РАН, д.х.н. Волчо К.П., к.х.н. Саломатина О.В.

Публикации:

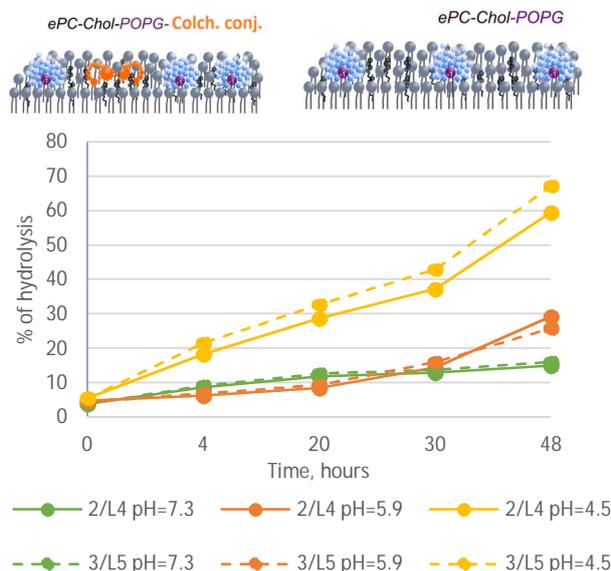
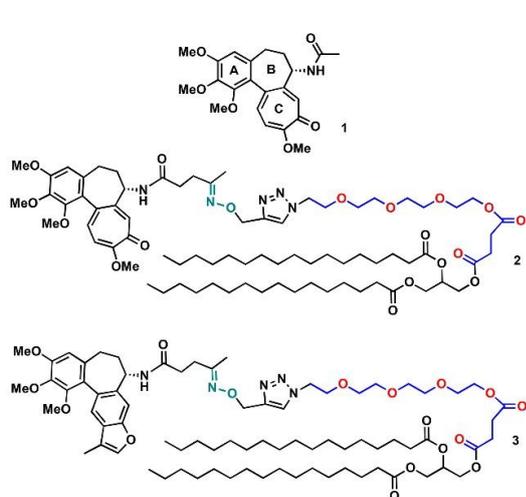
Molecules 2024, 29(3), 581. <https://doi.org/10.3390/molecules29030581>

Липофильные пролекарства противоопухолевых агентов на основе колхицина и липосомальные системы доставки

*Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
(Нижний Новгород)*

Колхицин **1** – природный алкалоид, обладающий высокой антимиотической активностью, не используется для лечения онкологических заболеваний ввиду своей высокой системной токсичности. Нами синтезированы липидные пролекарственные формы колхицина **2** и **3**, в которых колхициноидный и липидный фрагменты соединены рН-чувствительным оксимным линкером. Показано, что синтезированные липиды на 3 порядка менее токсичны по сравнению с природным колхицином. Методом экструзии липидные пролекарства были инкапсулированы в наноразмерные липосомы на основе природных фосфатидилхолинов, холестерина и натриевой соли 1-пальмитоил-2-олеоил-sn-глицерофосфата. В состав липосом удалось ввести до 10% липидного терапевтического агента. Установлено, что липосомальные формы липидных пролекарств **2** и **3** на 4 порядка менее токсичны по сравнению с колхицином. Полученные липосомы обладают четкой зависимостью скорости высвобождения активного колхициноида из его

пролекарственной формы при различных значениях pH за счет расщепления оксимного линкера, что демонстрирует их существенный потенциал для терапии онкологических заболеваний.



Руководитель работ: д.х.н., член-корр. РАН А.Ю. Федоров, отв. исполнитель: к.х.н Е.С. Щегравина, асп. А.Р. Ситдикова.

Организация-соисполнитель: Государственный Научный Центр РФ Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН.

Публикации:

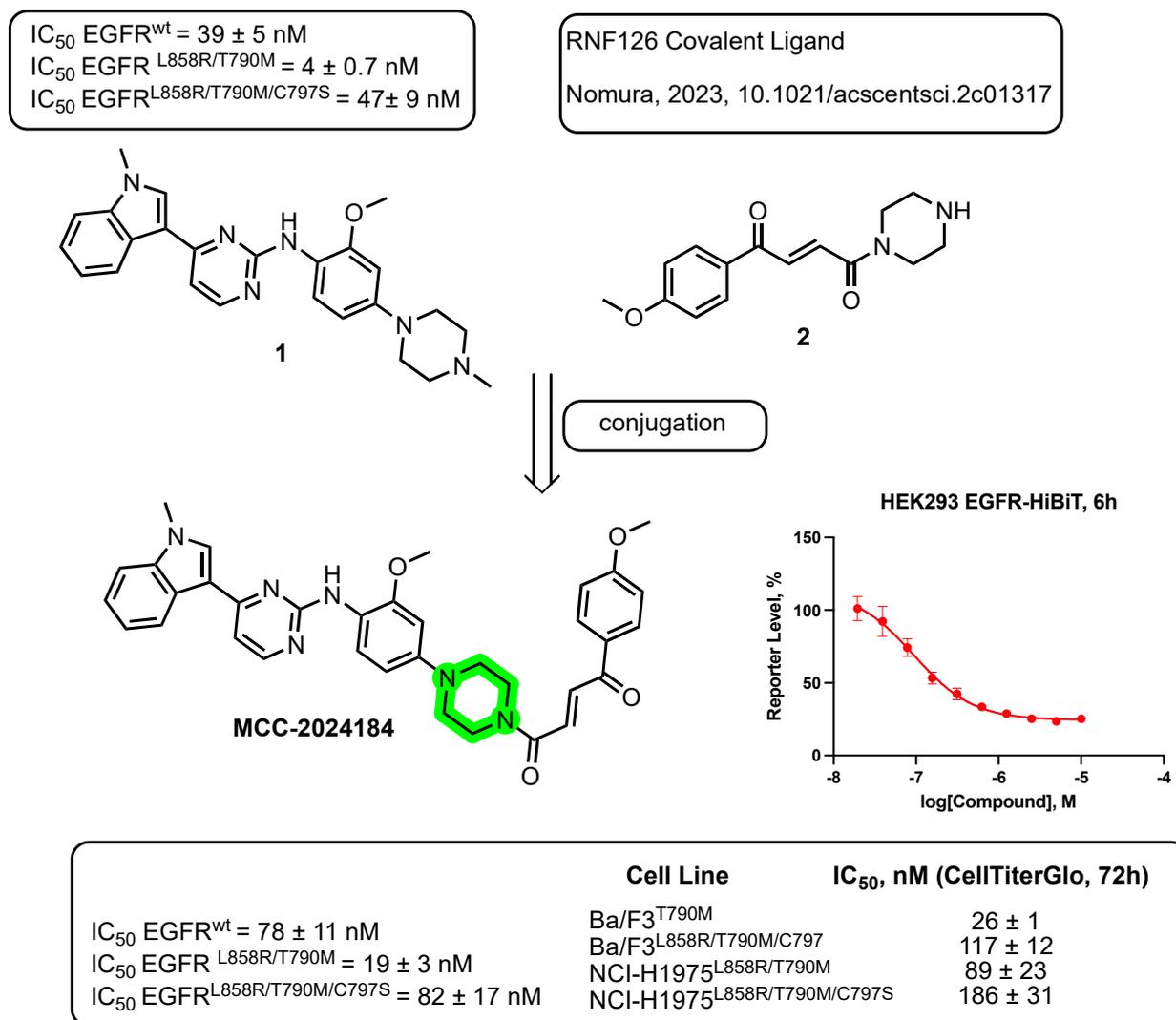
Shchegravina, E. S., Tretiakova, D. S., Sitdikova, A. R., Usova, S. D., Boldyrev, I. A., Alekseeva, A. S., Fedorov, A. Yu et al. Design and preparation of pH-sensitive cytotoxic liposomal formulations containing antitumor colchicine analogues for target release. *Journal of Liposome Research*, **2024**, 34(3), 399–410.

Деградеры киназного домена эпидермального фактора роста на основе лигандов E3-лигазы RNF126

Центр медицинской химии, Тольяттинский государственный университет
(Тольятти)

Целенаправленная деградация белков становится важным направлением в современной фармакологии, позволяя преодолеть ограничения традиционных ингибиторов и воздействовать на новые мишени в клетке. Молекулярные клеи и

PROTACs, формируя тройные белковые комплексы, способны эффективно взаимодействовать с трудно ингибируемыми мишенями и обеспечивая их деградацию через убиквитин-протеасомную систему. Нами разработан деградер **MCC2024184** на основе стратегии объединения структурного аналога ингибитора EGFR осимертиниба **1** и ковалентного лиганда E3-лигазы RNF126 **2**.



В рамках данной работы разработанные молекулы-деградаторы, нацеленные на киназный домен рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), продемонстрировали высокую эффективность в ингибировании мутантных форм EGFR, таких как L858R/T790M и L858R/T790M/C797S, что подтверждается значениями IC₅₀ в пределах 19–82 нМ. Значение DC₅₀ на репортерной линии HEK293 (EGFR-HiBiT) составило 94 нМ. Цитотоксический эффект на клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого несущих клинически значимые мутации EGFR превзошёл аналогичные значения для ингибитора **1** и ковалентной боеголовки **2**.

Руководители работы: А.С. Бунев, исполнители – к.х.н. О.Б. Григорьева, к.х.н. Е.В. Варакина, А.Ю. Кудинов.

Гомодимерное депо-пролекарство абиратерона для лечения рака предстательной железы: дизайн, синтез и первичное биотестирование

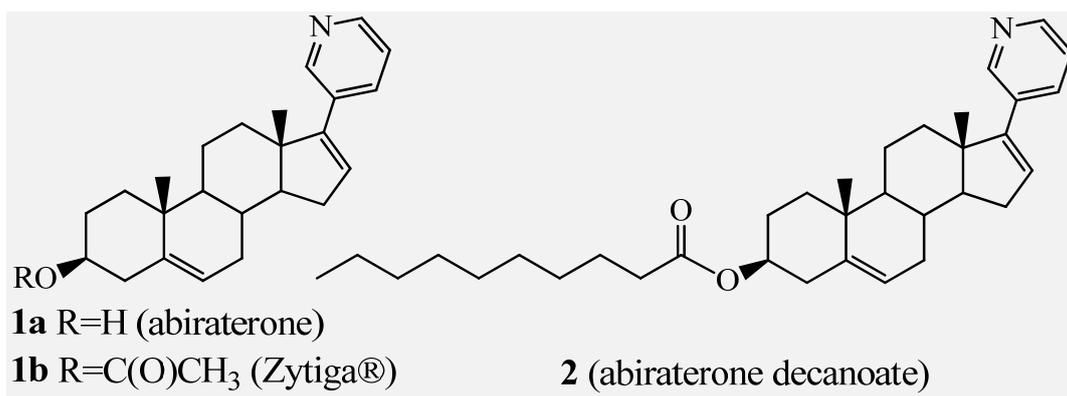
Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова (Москва)

Институт физиологически активных веществ

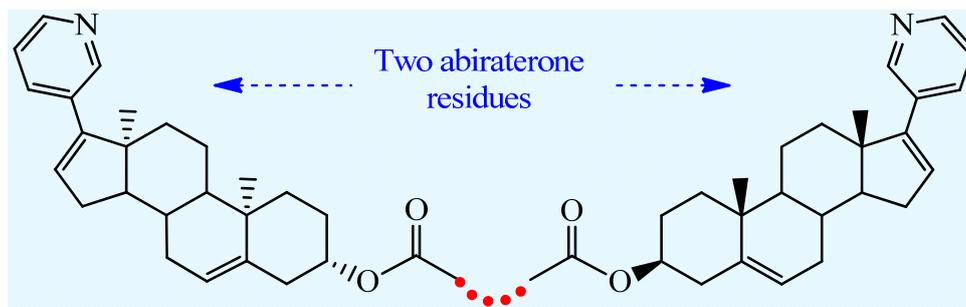
Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка)

Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий (Москва)

Абиратерон (Abi, **1a**) – стероидный ингибитор синтеза андрогенов – используется в терапии рака простаты в виде ацетатного пролекарства (**1b**). Биодоступность последнего невысока и варьируется в зависимости от жирности пищи, что требует применения высоких доз препарата и сложного для пациентов режима его применения. Это делает актуальным создание аналогов абиратерона с улучшенной биодоступностью, например, депо-форм для парентерального введения. Перспективность их создания продемонстрирована на примере конъюгатов Abi с жирными кислотами (см. структуру **2**, US Patent 10792292B2), эффективными в низких дозах на моделях *in vivo* (в том числе на приматах).



Нами предложены оригинальные структуры гомодимерных липофильных депо-пролекарств Abi (см. рисунок) и реализован синтез одного из них – бис[(3b)-17-пиридин-3-иландроста-5,16-диен-3-ил] бутандиоата (bis-Abi) с высоким выходом.



Результаты тестирования bis-Abi подтверждают, что в плазме крови крыс оно медленно ($t_{1/2} = 15,9$) и непрерывно гидролизуется до активной молекулы – абиратерона. Поэтому указанное соединение является перспективным кандидатом для тестирования на моделях *in vivo* в качестве новой вводимой парентерально депо-формы абиратерона.

Руководители работ: д.х.н., проф. О.Н. Зефирова; д.х.н., зав. каф.

Е.Р. Милаева. **Основные исполнители:** к.х.н. Е.В. Нуриева,
к.б.н. О.Ю. Кравцова.

Публикация:

E. V. Nurieva, O. Yu. Kravtsova, A. V. Sydoriuk, E. V. Britikova, V. V. Britikov, N. A. Zefirov, E. R. Milaeva, O. N. Zefirova. The homodimer approach to the design of a new long-acting depot prodrug of abiraterone. *Mendeleev Communications*, 2024, 34 (4), 502–504. DOI: 10.1016/j.mencom.2024.06.010.

Работы поддержаны грантом РФФ № 22-63-00016.

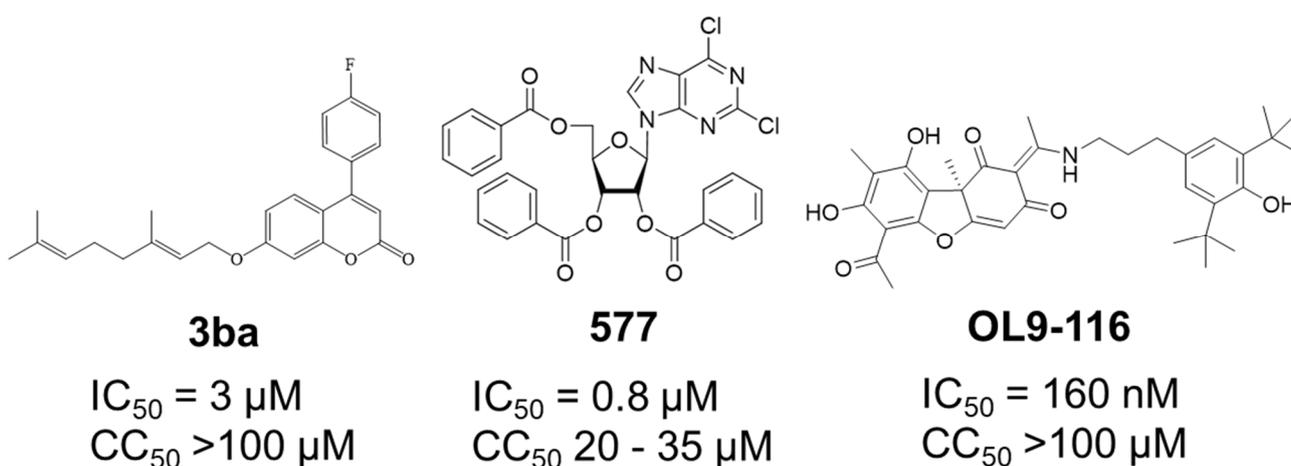
Ингибитор фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 как сенситизатор действия топотекана

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
(Новосибирск)*

С целью повышения эффективности противоопухолевой терапии, основанной на применении цитостатика топотекана, выдвинута оригинальная идея по применению ингибиторов фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1) в комбинации с топотеканом. Суть выдвигаемой идеи заключается в способности ингибиторов Tdp1 усиливать эффекты ингибиторов топоизомеразы 1 (Top1), противоопухолевых препаратов, топотекана и иринотекана, применяемых для лечения широкого ряда онкологических заболеваний. Такое усиление

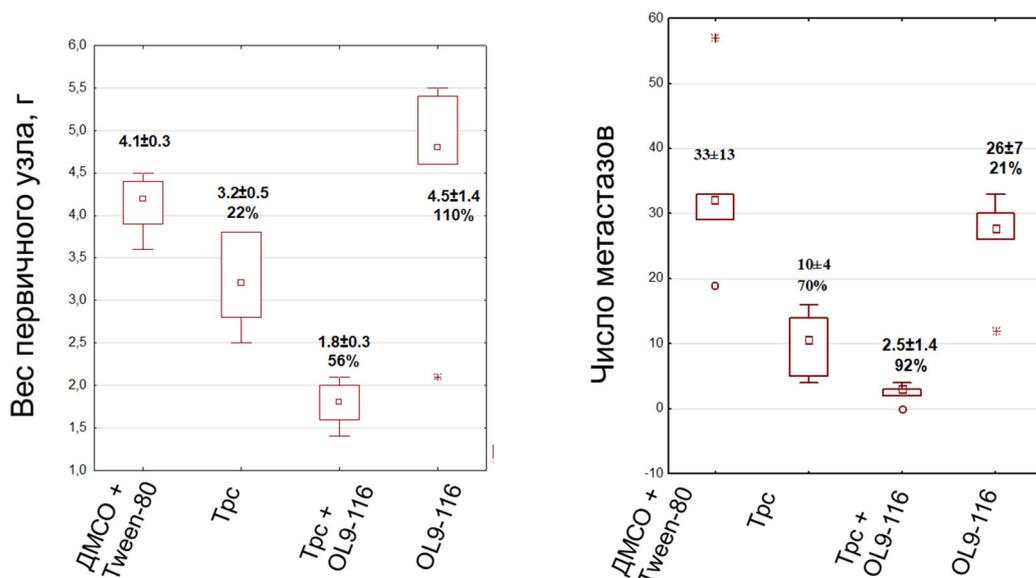
может привести к повышению эффективности терапии и/или снижению ее токсичности за счет уменьшения дозы лекарственных средств без потери эффективности.

Для реализации идеи использованы производные природных биологически активных соединений, предоставленные коллегами из НИОХ СО РАН и ИМБ РАН. Проведен экспериментальный скрининг их способности ингибировать очищенный фермент, отобраны наиболее эффективные ингибиторы, оценена их цитотоксичность на панели пассируемых клеток, так как важно использовать нетоксичные соединения, чтобы не усиливать побочные эффекты. Наиболее эффективные и нетоксичные ингибиторы Tdp1 были использованы для изучения возможности сенсбилизации клеток к действию топотекана на моделях опухолей как *in vitro*, так и *in vivo*.



Структурные формулы ингибиторов Tdp1 – лидеров, обладающих сенсбилизующим эффектом.

Отобраны соединения-лидеры, способные усиливать противоопухолевый эффект топотекана на моделях карциномы Кребс-2 и карциномы Льюис мышей, причем в случае последней наблюдалось выраженное усиление антиметастатического эффекта топотекана в присутствии ингибитора Tdp1. Также обнаружена способность ингибиторов Tdp1 нормализовать состояние периферической крови мышей с онкологическими заболеваниями.



1

Енаминовое производное усниновой кислоты OLG-116 сенсibiliзирует карциному Льюис мышей к действию топотекана (Trc).

Руководитель работы: академик РАН О.И.Лаврик.

Исполнители работы: к.х.н. А.Л.Захаренко, к.х.н. Н.С.Дырхеева, к.б.н. А.А.Чепанова, лаборант Т.Е.Корниенко, аспирант И.А.Чернышова.

Результаты работы опубликованы в следующих источниках:

1. Хоменко Т.М. и др., Средство для ингибирования фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 человека на основе фенилкумаринов, сенсibiliзирующее опухоли к действию противоопухолевых агентов. Патент на изобретение RU 2724878 C1, 26.06.2020.
2. Nikolin VP, et al., The influence of an enamine usnic acid derivative (a tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitor) on the therapeutic effect of topotecan against transplanted tumors in vivo. Clin Exp Metastasis. 2021 Oct;38(5):431-440.
3. Дреничев М.С. и др., Средство для ингибирования фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 человека на основе производных пентафуранозилнуклеозидов. Патент на изобретение RU 2748103 C1, 19.05.2021.
4. Дырхеева Н.С. и др., Противоопухолевая активность комбинации топотекана и ингибитора тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 на модели асцитной карциномы Кребс-2 мыши. Молекулярная биология. 2021. Т. 55. № 2. С. 312-317.
5. Chernyshova IA, et al., The Lipophilic Purine Nucleoside-Tdp1 Inhibitor-Enhances DNA Damage Induced by Topotecan In Vitro and Potentiates the Antitumor Effect of Topotecan In Vivo. Molecules. 2022 Dec 31;28(1):323.
6. Kornienko TE, et al., Enhancement of the Antitumor and Antimetastatic Effect of Topotecan and Normalization of Blood Counts in Mice with Lewis Carcinoma by Tdp1 Inhibitors-New Usnic Acid Derivatives. Int J Mol Sci. 2024 Jan 19;25(2):1210.

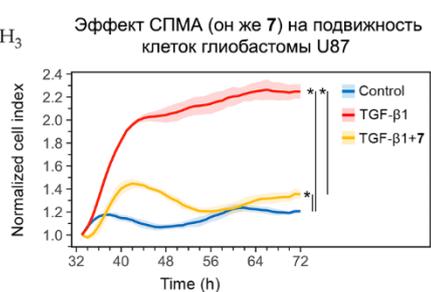
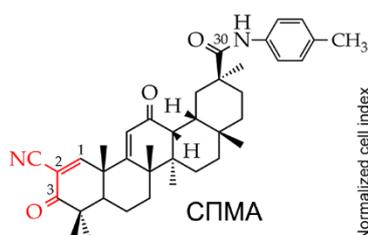
Полусинтетический тритерпеноид солоксолон *para*-метиланилид как эффективный ингибитор агрессивных свойств мультиформной глиобластомы

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
(Новосибирск)

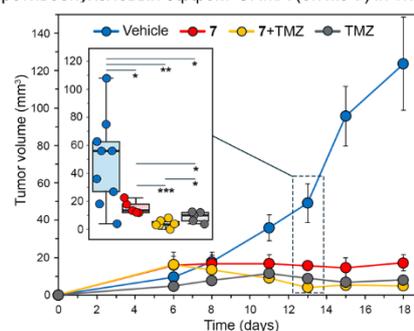
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

С целью разработки новых низкомолекулярных антиглиобластомных лекарственных средств была синтезирована серия химических производных 18 β H-глицирретовой кислоты, несущих циано-еноновую фармакофорную группу, определяющую выраженный противоопухолевый эффект и способных проникать через гематоэнцефалический барьер. Со структурной точки зрения синтезированные соединения представляли собой новое поколение производных солоксолонметила, тритерпеноида, блокирующего, согласно ранее полученным нами данным, опухолевый рост на различных клеточных и животных моделях.

В результате проведенного комплексного скрининга *in vitro* был выявлен солоксолон *para*-метиланилид (СПМА), эффективно ингибирующий про-опухолевое действие трансформирующего ростового фактора β (TGF- β) на клетки глиобластомы, включая стимулирующий эффект TGF- β на подвижность клеток и их адгезию к внеклеточному матриксу. Более детальное исследование антиглиобластомного потенциала СПМА выявило его способность (а) вызывать апоптоз клеток глиобластомы, (б) блокировать приобретение ими высоко агрессивного мезенхимального фенотипа, (в) ингибировать клоногенность и сфероидный рост, (г) синергически усиливать цитотоксичность темозоломида. Выявленный антиглиобластомный потенциал СПМА был подтвержден на ксенографтной модели глиобластомы U87 мышей: семикратное внутрибрюшинное введение СПМА в дозе 20 мг/кг приводило к 7- и 8-кратному снижению объема и массы опухоли соответственно по сравнению с контролем.



Противоопухолевый эффект СПМА (он же 7) *in vivo*



Руководители работы: к.б.н. А.В. Марков, чл.-корр. РАН М.А. Зенкова.

Исполнители: аспирант К.В. Одаренко, к.м.н. А.В. Сенькова, к.х.н. О.В. Саломатина.

Публикация:

Odarenko K.V., Sen'kova A.V., Salomatina O.V., Markov O.V., Salakhutdinov N.F., Zenkova M.A. and Markov A.V. (2024), Soloxolone paramethylanilide effectively suppresses aggressive phenotype of glioblastoma cells including TGF- β 1-induced glial-mesenchymal transition in vitro and inhibits growth of U87 glioblastoma xenografts in mice // Front. Pharmacol., 15:1428924, doi: 10.3389/fphar.2024.1428924:

Разработка ферментативно-активируемых комбинированных препаратов для фотодинамической терапии опухолевых заболеваний

*Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
(Нижний Новгород)*

Синтезирован ферментативно-расщепляемый агент комбинированной фотодинамической и таргетной химиотерапии, в котором фотосенсибилизатор на основе природного хлоринового фотосенсибилизатора соединен с ингибитором киназ кабозантинобом (с-Met/VEGFR-2/Ret/AXL) посредством линкера, чувствительного к ферменту β -глюкуронидазе, продуцируемой в значительных количествах опухолевыми тканями (рис. 1).

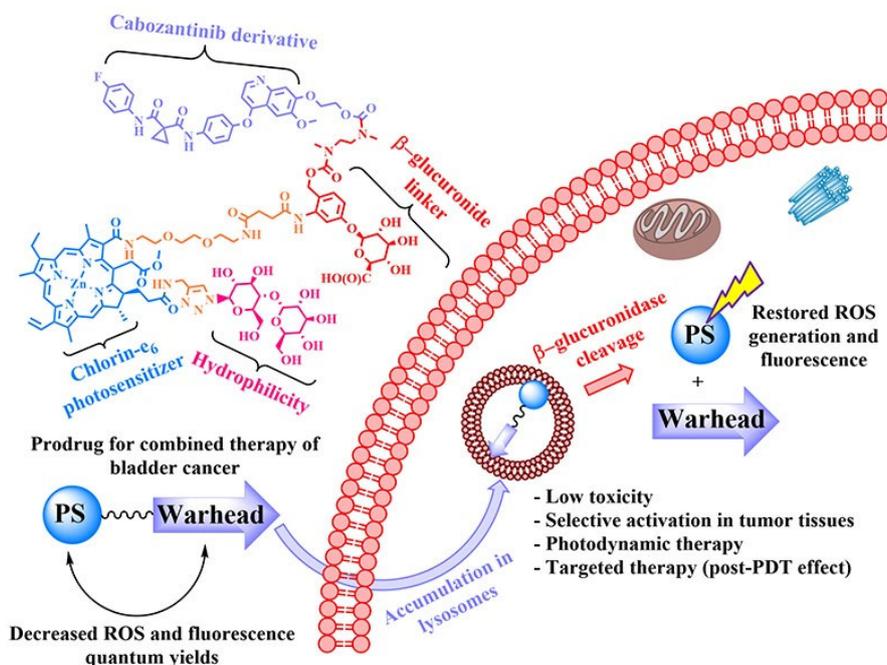


Рисунок 1. Механизм активации ферментативно-расщепляемого конъюгата в клетке.

Показано, что в клетках опухоли мочевого пузыря реализовывалось расщепление конъюгата в присутствии фермента β -глюкуронидазы. Интересной особенностью предложенного мультифункционального фотосенсибилизатора стала возможность контроля выхода генерации АФК, увеличивающегося после ферментативного гидролиза. Фотодинамическая активность препарата усиливалась после его аккумуляции в опухолевых клетках. Разработанный фотосенсибилизатор демонстрировал увеличение флуоресцентного отклика в присутствии β -глюкуронидазы, что позволяет использовать данную молекулу в качестве диагностического сенсора.

Изучены процессы поглощения/испускания света, измерены выходы генерации АФК, детально изучена кинетика процесса ферментативного расщепления. Противоопухолевая активность была подтверждена *in vitro* на клеточных линиях опухолей мочевого пузыря, являющейся перспективной мишенью ФДТ. Комбинированный противоопухолевый эффект также продемонстрирован на опухолевых сфероидсах, что позволяет сделать вывод о перспективности дальнейшей разработки лекарственных соединений на основе полученного агента.

Руководители работы – чл.-корр. РАН А.Ю. Федоров, к.б.н. И.В. Балалаева, к.х.н. В.Ф. Отвагин.

Исполнители – к.х.н. А.В. Нючев, м.н.с. Л.В. Крылова, м.н.с. Н.С. Кузьмина, лаборант-исследователь Е.А. Федотова.

Публикации:

V.F. Otvagin, L.V. Krylova, N.N. Peskova, N.S. Kuzmina, E.A. Fedotova, A.V. Nyuchev, Y.V. Romanenko, O.I. Koifman, S.Z. Vatsadze, H.-G. Schmalz, I.V. Balalaeva, A.Yu. Fedorov. A first-in-class β -glucuronidase responsive conjugate for selective dual targeted and photodynamic therapy of bladder cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2024, 269, 116283 (Q1, IF = 6.7);

N.S. Kuzmina, E.A. Fedotova, P. Jankovic, G.P. Gribova, A.V. Nyuchev, A.Yu. Fedorov, V.F. Otvagin. Enhancing Precision in Photodynamic Therapy: Innovations in Light-Driven and Bioorthogonal Activation. *Pharmaceutics* **2024**, 16(4), 479 (Q1, IF = 5.4).

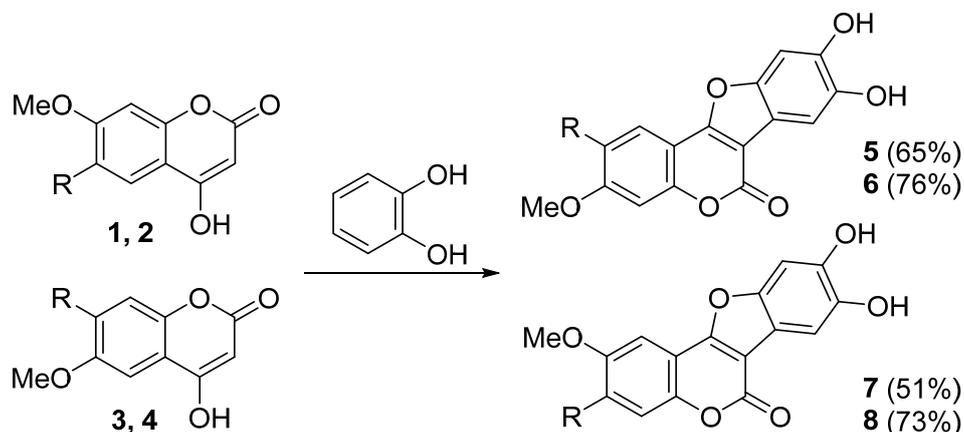
Работа выполнена в рамках грантов РНФ: 21-73-10230 и 24-13-00179

Аналоги природных куместанов – потенциальные фармакологические вещества противоопухолевой направленности с выраженными антиоксидантными свойствами

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар)

Синтезированы и охарактеризованы аналоги природных фенольных соединений – новые 4-гидроксикумарины (**1–4**) и куместаны (**5–8**) с *трет*-бутильным и изоборнильным заместителями.

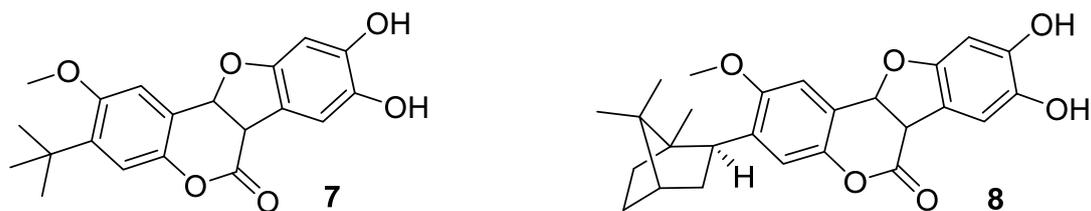
На основе 4-гидроксикумаринов **1–4** синтезированы 8,9-дигидрокуместаны **5–8**. Предполагаемый механизм реакции имеет две стадии: окисление пирокатехина до *о*-бензохинона с последующим присоединением по нуклеофильному С-3-положению 4-гидроксикумарины; образовавшийся интермедиат окисляется до замещенного *о*-бензохинона и претерпевает циклизацию путем внутримолекулярного присоединения по Михаэлю с образованием куместана.



R = Bu^t (**1, 3, 5, 7**); изоборнил (**2, 4, 6, 8**)

Исследование цитотоксического действия соединений на панели клеточных линий (SH-SY5Y, HeLa, A549, MCF7, PA-1, НЕК-293) показало, что наиболее выраженным эффектом обладал куместан **6** с *трет*-бутильным фрагментом, значения IC₅₀ для которого варьировали от 10.15 ± 0.08 мкМ (на А549) до 55.81 ± 1.26 мкМ (на НЕК-293). Индекс селективности (SI) в отношении клеточных линий А549 и SH-SY5Y, наиболее подверженных действию **7**, составил 5.5 и 3, соответственно. Для данного вещества наблюдался сниженный токсический эффект по отношению к условно нормальным клеткам НЕК-293. Менее выраженное действие было выявлено для куместана **8**, содержащего изоборнильный заместитель, с IC₅₀ от 29.87 ± 0.37 мкМ (на А549) до 78.22 ± 2.55 мкМ (на НЕК-293). В этом случае также отмечалась некоторая селективность действия (SI = 2.6 на SH-SY5Y). Для 4-гидроксикумаринов **1–4** не было выявлено какого-либо

токсического действия ни на одной исследованной клеточной линии даже в максимально использованной концентрации 100 мкМ.



Одним из возможных механизмов противоопухолевого действия замещенных фенолов является их антиоксидантная активность. В тесте ORAC показано, что в концентрациях в 1.5 и 2 раза ниже, чем у стандартного антиоксиданта Тролокса, соединения 7 и 8 проявили аналогичный уровень антирадикальной активности.

Таким образом, синтезированные куместаны представляют интерес при разработке потенциальных лекарственных агентов противоопухолевой направленности с выраженными антиоксидантными свойствами.

Руководитель работы: академик РАН, д.х.н. А.В. Кучин.

Исполнители: к.х.н. С.А. Попова, д.х.н. профессор РАН И.Ю. Чукичева.

Цитотоксическая и антиоксидантная активность новых соединений и препаратов сравнения исследована в Институте физиологически активных веществ ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН.

Публикации:

Попова С.А., Чукичева И.Ю., Александрова Ю.Р., Неганова М.Е. Изв. АН. Серия хим. 2024, 12.

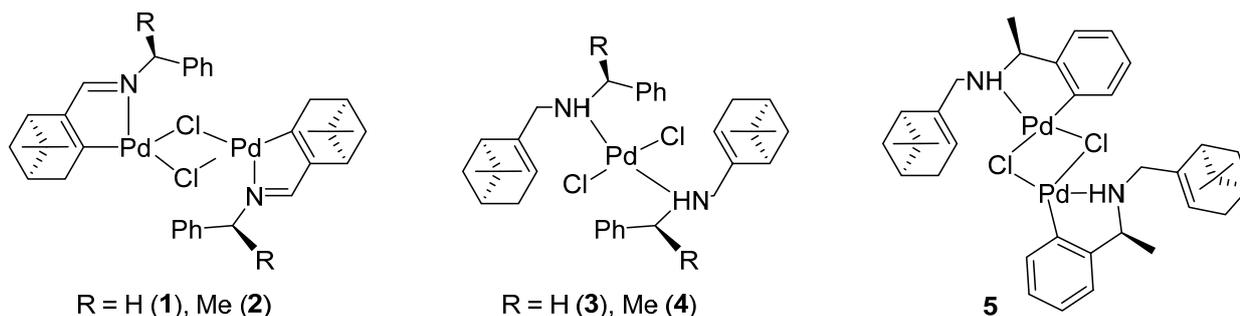
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 21-73-20091).

Комплексы палладия с производными миртеналя и бензиламина – перспективные противоопухолевые фармакологические вещества

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар)

Синтезированы и охарактеризованы новые комплексы палладия с производными миртеналя и бензиламина 1-5. Показана высокая региоселективность циклометаллирования бензилиминов миртеналя – во всех исследуемых условиях идет замещение винильного протона с образованием Csp^2 -палладациклов 1 и 2

соответственно. В случае аминов результат реакции палладирования существенно зависит от условий. При взаимодействии с тетрахлоропалладатом образуются комплексы **3** и **4** с монодентатно координированным лигандом. В присутствии ацетата палладия реакция осложняется дегидрированием аминов до соответствующих иминов и циклопалладированием последних с образованием комплексов **1** и **2** соответственно. *орто*-Палладирование по ароматическому кольцу с образованием комплекса **5** возможно только в случае амина, содержащего α -метильную группу.



Исследован противоопухолевый потенциал синтезированных комплексов палладия. Для координационных соединений **1**, **2**, **5** было обнаружено выраженное цитотоксическое действие по отношению к панели клеточных линий различного опухолевого происхождения. Установлено, что комплексы **2** и **5** вызывали гибель клеток всех линий со значениями IC_{50} от 6,35 до 24,85 мкМ. Соединение **1** также проявляло высокую цитотоксичность в отношении линий SH-SY5Y, Нер-2, HeLa (IC_{50} до 10 мкМ).

Таким образом, биядерные палладациклы, содержащие лабильный хлоридный мостик, можно рассматривать в качестве наиболее перспективных структур при конструировании металлсодержащих фармакологических веществ с противоопухолевой активностью.

Руководитель работы: академик РАН, д.х.н. А.В. Кучин.

Исполнители: к.х.н. Я.А. Гурьева, к.х.н. О.А.Залевская.

Цитотоксическая активность новых соединений и препаратов сравнения исследована в Институте физиологически активных веществ ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН.

Публикации:

O.A. Zalevskaya, Y.A. Gur'eva, A.V. Kutchin, Yu.R. Aleksandrova, N.S. Nikolaeva, S.A. Pukhov, M.E. Neganova. New palladium complexes based on myrtenal and benzylamine derivatives: selectivity of cyclometalation, antitumor activity // *Inorg. Chim. Acta*. ICA-122457

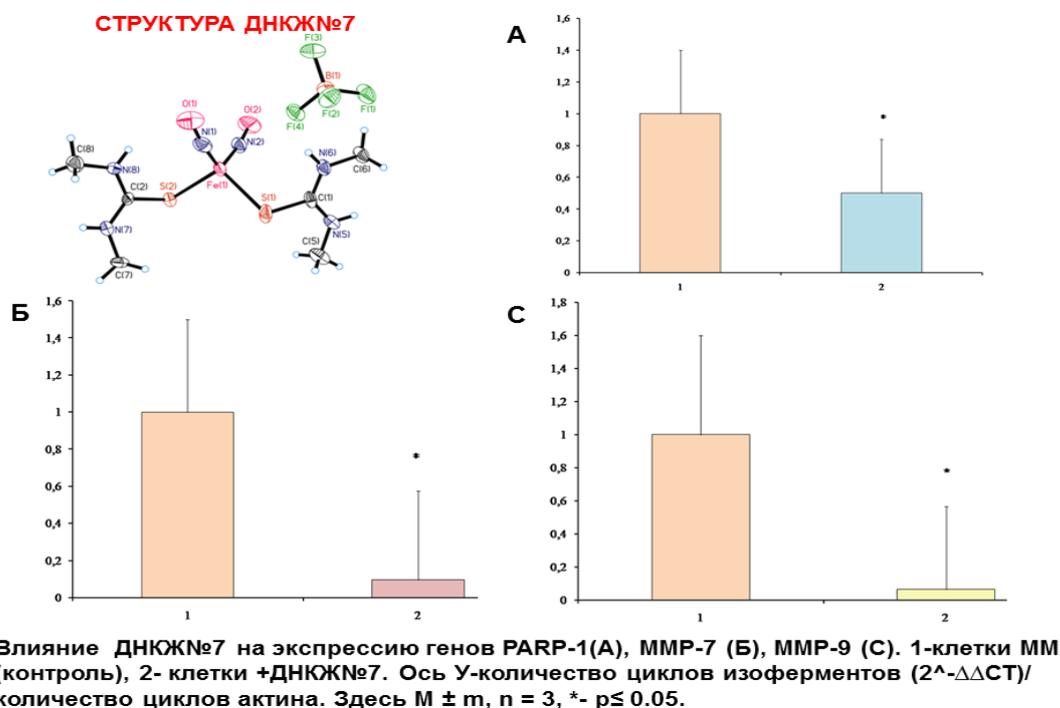
Динитрозильный комплекс железа – перспективное фармакологическое вещество при множественной миеломе человека

Федеральный исследовательский центр проблем химической физики
и медицинской химии РАН (Черноголовка)

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)

Множественная миелома является вторым по распространенности гематологическим злокачественным и неизлечимым заболеванием. Известно, что поли(АДФ-рибозо)полимераза (PARP) и матриксная металлопротеиназа (ММР) участвуют в патогенезе данного заболевания. Поэтому целью работы был поиск эффективных ингибиторов экспрессии генов PARP и ММР.

Для этого был синтезирован динитрозильный комплекс железа $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NHCH}_3)_2)_2(\text{NO})_2]\text{BF}_4$ (ДНКЖ№7) и исследовано его влияние на экспрессию генов изоферментов поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP-1) и матриксной металлопротеиназы (ММР-7, ММР-9) в клетках множественной миеломы человека. Методом RT-PCR было показано, что ДНКЖ№7 подавляет экспрессию генов PARP-1 на 50%. Обнаружено, что ДНКЖ№7 подавляет экспрессию генов ММР-7 и ММР-9 на ~90–95%.



Результаты исследования показали, что ДНКЖ№7 является эффективным ингибитором PARP-1, ММР-7 и ММР-9. Таким образом, ДНКЖ№7 обладает возможным потенциалом при лечении множественной миеломы человека.

Руководители работы: д.б.н. Н.П. Акентьева, д.х.н. Н.А. Санина.

Исполнители: м.н.с. А.Р. Гизатуллин А.Р., д.б.н. С.С. Шушанов.

Публикации:

Letters in Applied NanoBioScience, 2024, Vol.13, No. 3, pp. 1-16

Новый фотосенсибилизатор (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) рака

*Институт химии ДВО РАН, Тихоокеанский институт биоорганической химии
ДВО РАН (Владивосток)*

Разработан способ получения препарата, действие которого направлено на решение задачи усиления фотодинамического повреждения клеток-мишеней с помощью биологически активных соединений хлоринового ряда. Препарат может быть использован в клеточной и молекулярной биологии, в разработке методов, применимых в экспериментальной медицине и фармакологии в качестве высокоэффективного фотосенсибилизатора (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) рака и других новообразований различного генезиса. Преимуществом полученного фотосенсибилизатора на основе комплекса хлорина еб и европия является увеличение селективности накопления препарата в тканях злокачественных новообразований за счет подавления положительного заряда конъюгата, а, следовательно, увеличение эффективности фотосенсибилизатора и минимизации повреждения здоровых тканей.

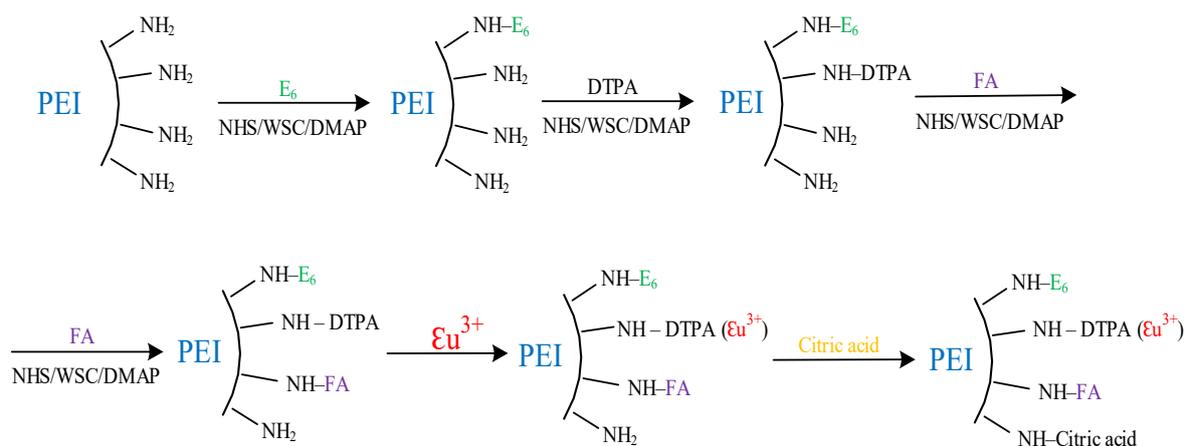


Рисунок 1. Схема получения фотосенсибилизатора на основе комплекса хлорина еб и европия.

Руководители работы: д.х.н. П.А. Лукьянов (ТИБОХ ДВО РАН), д.х.н., проф. М.А. Медков (ИХ ДВО РАН).

Исполнитель: О.В. Шевченко.

Публикация:

Шевченко О.В., Лукьянов П.А., Медков М.А., Апанасевич В.И., Тананаев И.Г. Патент РФ № 2797948. Фотосенсибилизатор на основе комплекса хлорина Еб и европия. Опубликовано 13.06.2023. Бюл. №. 17.

Разработка новых перспективных фармакологических веществ для фотодинамической терапии рака на основе BODIPY

Химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова (Москва)

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является клинически одобренной терапевтической процедурой, которая имеет множество преимуществ по сравнению с широко используемыми терапевтическими стратегиями лечения онкологии. С другой стороны, возможность сочетания ФДТ с флуоресцентной диагностикой раковых опухолей позволяет производить точный мониторинг лекарственного эффекта в режиме реального времени. Для эффективного проникновения фотосенсибилизатора внутрь клетки большое значение имеет размер его молекулы. В связи с этим перспективным является переход от тетрапиррольных порфириновых структур к меньшим по размеру дипиррольным структурам 4,4-дифтор-4-бор-3а,4а-диаза-*s*-индаценов (BODIPY).

Исследование направлено на разработку новых фармакологических веществ для ФДТ на основе BODIPY. Получены новые эффективные фотосенсибилизаторы, сочетающие в себе флуоресцентные и фотосенсибилизирующие свойства.

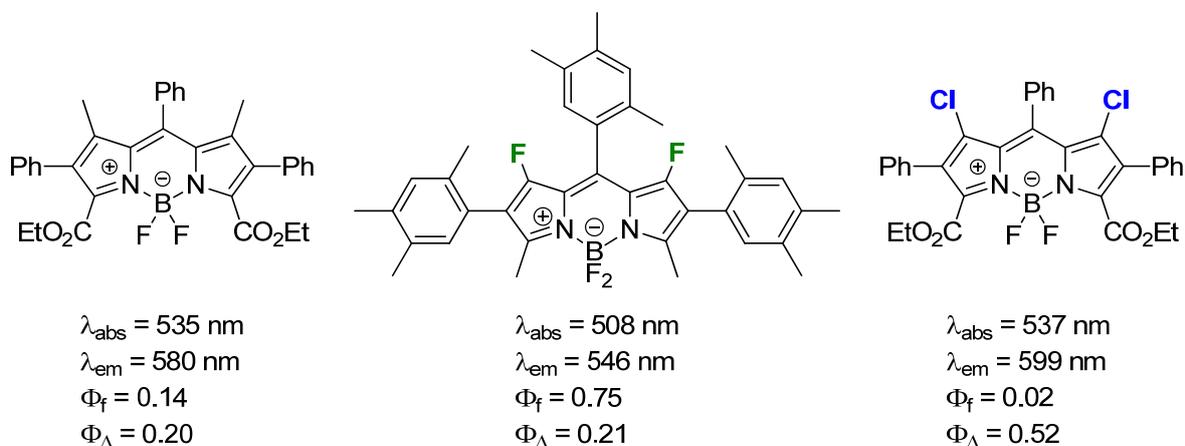


Рисунок 1. Примеры полученных люминофоров на основе BODIPY

Руководитель работы: проф., д.х.н. Ненайденко В.Г.

Публикации:

1. Shambalova V. E., Larkovich R. V., Aldoshin A. S., Moiseeva A. A., Bunin D. A., Safonova Evgeniya A., Gorbunova Y. G., Nenajdenko V. G. Fine tuning of bodipy's properties via structural modifications at the 1,7-positions of BODIPY-3,5-dicarboxylates, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2024, Vol. 454, P. 115701; DOI: 10.1016/j.jphotochem.2024.115701
2. Shambalova V. E., Aldoshin A. S., Bunin D. A., Safonova E. A., Moiseeva A. A., Tarasovich B. N., Gorbunova Y. G., Nenajdenko V. G. Core-Fluorinated BODIPYs - a New Family of Highly Efficient Luminophores, *ChemPhotoChem*, 2024, e202400209; DOI: 10.1002/cptc.202400209

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 23-73-00014).

1.3. Нейротропные фармакологические вещества

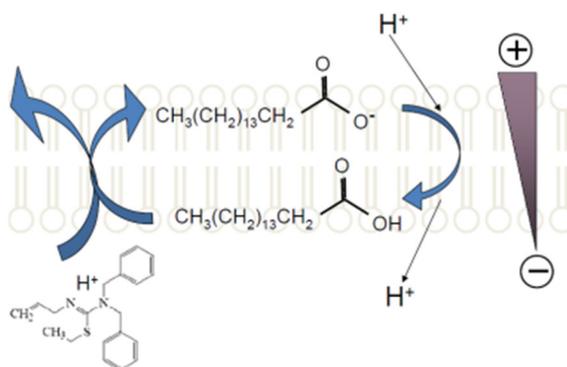
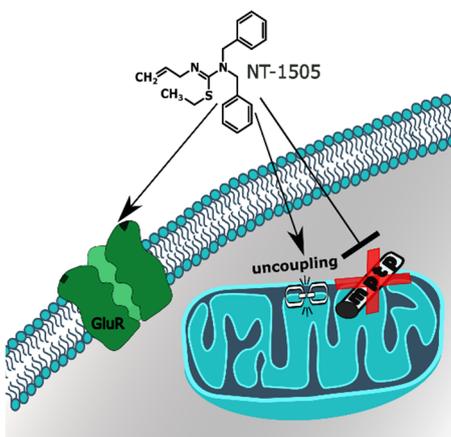
Механизм митопротекторного действия соединения NT-1505 – биоизостерного аналога препарата «Дизоцилпин»

Институт физиологически активных веществ РАН

ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка)

Детально исследован механизм митопротекторного действия соединения-лидера NT-1505 из класса «гибких» дибензиламиновых аналогов специфического ингибитора NMDA-рецепторов Дизоцилпина (МК-801). Показано, что это соединение предотвращает кальций-индуцированное открытие пор митохондриальной проницаемости (пМП), но одновременно деполяризует митохондрии и снижает митохондриальный захват кальция.

Для различных производных изотиомочевин ранее была показана способность разобщать окислительное фосфорилирование в митохондриях и оказывать нейропротекторное действие [Bachurin S. Ann. NY Acad. Sci, 2001]. Установлено, что это соединение является разобщителем окислительного фосфорилирования и его активность стимулируется добавлением пальмитата и подавляется при избытке альбумина. В экспериментах на искусственных бислойных липидных мембранах показана протонофорная активность NT-1505. Разобщающий эффект NT-1505 может быть связан с транспортом протонов через липидные бислои с помощью механизма антипорта, активируемого жирными кислотами, и он выполняет роль флиппазы или анионного транспортёра, как и ряд других мочевин и тиомочевин.



Производное тиомочевины NT-1505 является «мягким разобщителем» и предотвращает открытие пМП, что может обеспечить нейропротекторный эффект этого соединения, а наличие у него когнитивно-стимулирующих свойств делает это соединение перспективным кандидатом для создания лекарственных препаратов для лечения неврологических и нейродегенеративных заболеваний.

Руководители работы: акад. С.О. Бачурин С.О., зав.лаб. д.х.н. Шевцова Е.Ф,

Публикации:

Antonenko YN, Veselov IM, Rokitskaya TI, Vinogradova DV, Khailova LS, Kotova EA, Maltsev AV, Bachurin SO, Shevtsova EF. Neuroprotective thiourea derivative uncouples mitochondria and exerts weak protonophoric action on lipid membranes. Chem Biol Interact. 2024;402:111190. doi: 10.1016/j.cbi.2024.111190; Q1

Работа выполнена в рамках проекта РФФ 22-13-00228.

Конъюгаты амиридина и производных салициловой кислоты как перспективные мультифункциональные агенты для лечения болезни Альцгеймера

Институт органического синтеза УрО РАН (Екатеринбург)

В качестве потенциальных мультифункциональных фармакологических агентов для лечения болезни Альцгеймера (БА) синтезированы новые конъюгаты амиридина и производных салициловой кислоты (салициламида, салицилимина и салициламина) с алкиленовыми спейсерами различной длины. При этом впервые найдены условия для введения аминополиметиленового спейсера в молекулу амиридина, в результате чего предложены синтетические возможности для получения на основе амиридина конъюгатов нового типа. Конъюгаты продемонстрировали высокую степень ингибирования ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ) (IC_{50} : АХЭ, 0.265 – 4.24 мкМ; БХЭ, 0.01 – 0.64 мкМ). Конъюгаты со спейсером $(CH_2)_8$ показали самое высокое ингибирование АХЭ и БХЭ: в 3-16 раз более эффективное, чем амиридин. Салициламиды обнаружили более высокую селективность к ингибированию БХЭ. Конъюгаты показали также способность вытеснять пропидий из периферического анионного участка АХЭ на уровне донепезила. Все конъюгаты ингибировали самоагрегацию A β 42 в тесте с тиофлавином; ингибирование усиливалось с увеличением длины спейсера. Экспериментальные данные согласуются с результатами молекулярного

докинга в АХЭ, БХЭ и Аβ₄₂. Конъюгаты обладают способностью связывать радикалы в тесте АБТС и хелатировать ионы Cu²⁺, Fe²⁺ и Zn²⁺. Согласно расчетным данным, конъюгаты имеют приемлемый ADMET профиль. Таким образом, новые конъюгаты перспективны для дальнейшего их изучения в качестве кандидатов в лекарственные препараты для терапии БА.

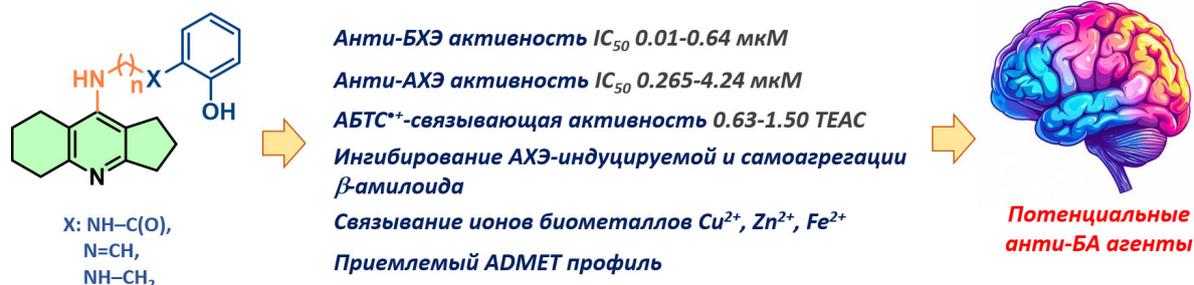


Рисунок 1 – Конъюгаты амиридина с производными салициловой кислоты и их биологическая активность

Руководители работы – акад. В.Н. Чарушин, член-корр. РАН В.И. Салоутин, **исполнители** – м.н.с. М.В. Грищенко, к.х.н. О.Г. Худина, к.х.н. Е.В. Щегольков, к.х.н. Е.Ф. Жилина, д.х.н. Я.В. Бургарт.

Работа выполнена совместно с ФИЦ ПХФ и МХ (г. Черноголовка, к.х.н. Г.Ф. Махаева).

Публикация:

G.F. Makhaeva, M.V. Grishchenko, N.V. Kovaleva, N.P. Boltneva, E.V. Rudakova, T.Y. Astakhova, E.N. Timokhina, P.G. Pronkin, S.V. Lushchekina, O.G. Khudina, E.F. Zhilina, E.V. Shchegolkov, M.A. Lapshina, E.S. Dubrovskaya, E.V. Radchenko, V.A. Palyulin, Y.V. Burgart, V.I. Saloutin, V.N. Charushin, R.J. Richardson, Conjugates of amiridine and salicylic derivatives as promising multifunctional CNS agents for potential treatment of Alzheimer's disease, *Archiv der Pharmazie*, 2025, 358:e2400819; doi: 10.1002/ardp.202400819 (Q1)

Трипептид FWL-NH₂ – предполагаемый эндогенный лиганд рецептора TSPO: молекулярное моделирование и фармакологическая активность

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (Москва)
 Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова (Москва)

Стратегия дизайна пептидных фармакологических веществ, известная как «Drug-based peptide design» (DBPD) [Gudasheva T.A. et al. *Curr. Pharm. Des.*,

2018], и метод молекулярного моделирования использованы для создания структуры FWL-NH₂ – предполагаемого эндогенного трипептидного лиганда транслокаторного белка (TSPO). В качестве непептидного прототипа выбран известный лиганд TSPO – анксиолитик алпидем, структура которого содержит два ароматических фрагмента и разветвленную алифатическую цепь (рис. 1). Основываясь на предположении о том, что указанные группы могут имитировать фрагменты фенилаланина, триптофана и лейцина, а также учитывая высокую активность по отношению к TSPO для полученного нами ранее дипептидного лиганда амида N-фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина (ГД-102) [Gudasheva T.A. et al. *Molecules*, 2020], мы сконструировали молекулу трипептида FWL-NH₂ (рис. 1).

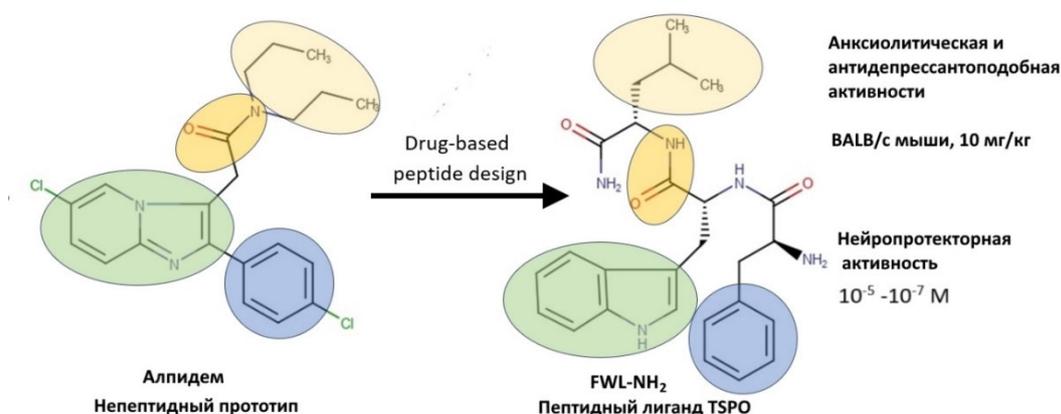


Рисунок 1. Дизайн трипептидного лиганда TSPO

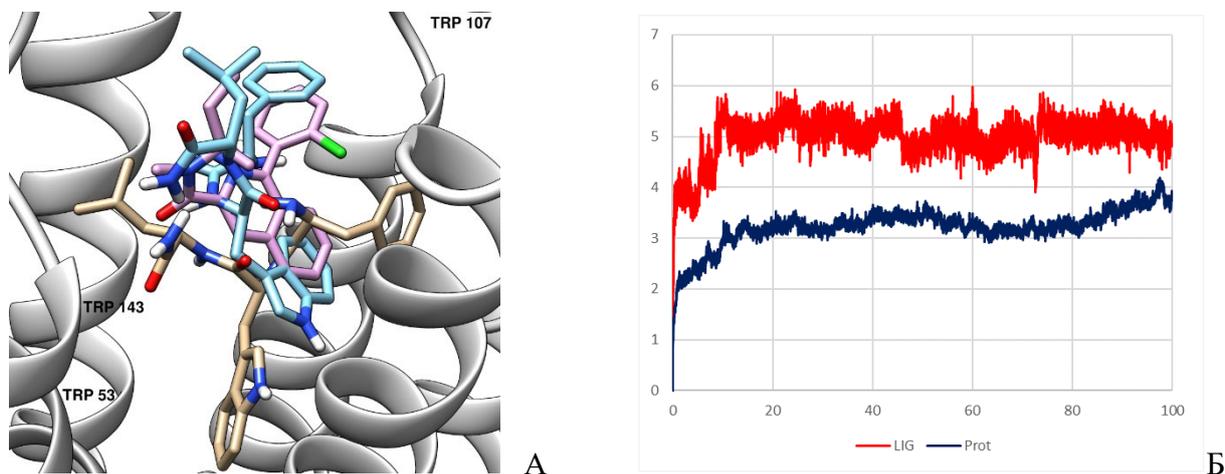


Рисунок 2. (А) Позиция FWL-NH₂ в сайте связывания PK11195 с TSPO (PDB ID: 2MGY) по данным молекулярного докинга и молекулярной динамики.

(Б) Среднеквадратичное отклонение атомов лиганда (показано красным цветом) и белка (показано синим цветом) от начального положения в ходе моделирования молекулярной динамики комплекса FWL-NH₂ с TSPO.

Молекулярное моделирование подтвердило возможность связывания трипептида FWL-NH₂ в области TSPO, с которой взаимодействует структурно близкий аллидему модельный лиганд PK11195 (рис. 2 А, Б).

Фармакологические исследования показали, что FWL-NH₂ в дозах 10 и 30 мг/кг внутрибрюшинно обладает анксиолитической (тест приподнятого крестообразного лабиринта) и антидепрессантоподобной активностью (тест вынужденного плавания по Порсолту) у мышей BALB/c, а также нейропротекторным действием *in vitro* в интервале концентраций 10⁻⁵–10⁻⁷ М (клетки HT-22, окислительный стресс), – то есть теми видами активности, которые свойственны лигандам TSPO.

Анализ базы данных EROP-Moscow выявил, что из 19327 пептидов только два содержат последовательность FWL: гастрин/холецистокинин-подобный пептид D1 (SEGGQDFWL) и натализин 2 (TLVMGSDGAFWLTRz). Эти пептиды могут быть предшественниками активного трипептида FWL-NH₂. Мы предполагаем, что этот трипептид является эндогенным лигандом TSPO.

Руководитель работы: член-корр. РАН, проф. Т.А. Гудашева.

Ответственные исполнители: н.с. О.А. Деева, асс. к.х.н. Н.А. Зефирова, в.н.с. к.б.н. П.Ю. Поварнина.

Публикации:

Deeva O.A. et al. Mendeleev Communications, 2024, 34(5), 682-684.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2024.09.018>.

Патент №RU2823022, дата приоритета 04.12.2023 г.

Исследование механизма взаимодействия оригинальных производных отечественного препарата амиридин с биомишенями ЦНС

*Институт физиологически активных веществ РАН
ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии РАН»
(Черноголовка)*

В работе исследовали механизм действия оригинальных конъюгатов на основе препарата амиридин с биомишенями, участвующими в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Синтез соединений выполнен в ИОС УрО РАН.

Максимальную антихолинэстеразную активность показали соединения со спейсером (CH₂)₈; при этом максимальная активность (IC₅₀=11.1±0.1 нМ) и селективность (IC₅₀АХЭ/IC₅₀БХЭ = 193) в отношении БХЭ была у производных

салициламида. Конъюгаты – обратимые ингибиторы смешанного типа в отношении обеих холинэстераз и вытесняют пропидий из ПАС АХЭ на уровне донепезила. Все конъюгаты ингибируют самоагрегацию Аβ₄₂. Результаты согласуются с молекулярным докингом в АХЭ, БХЭ и Аβ₄₂, который показал связывание соединений с ННҚК доменом Аβ₄₂, ответственным за образование β-складок.

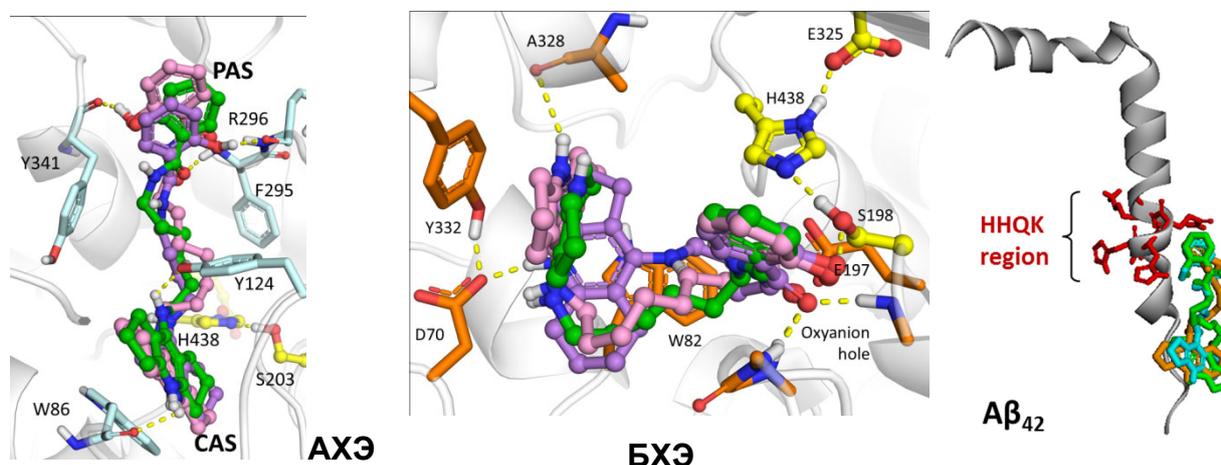


Рис.1 Докинг конъюгатов амиридина с салициламидом (спейсер n=4,6,8) в АХЭ, БХЭ и 1-й конформер Аβ₄₂

Конъюгаты продемонстрировали способность связывать биометаллы Cu²⁺, Fe²⁺ и Zn²⁺ и высокую радикал-связывающую активность в тесте АБТС. Большинство конъюгатов обладает хорошей предсказанной кишечной абсорбцией и высокой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер. Данные соединения представляют интерес для дальнейших углубленных исследований и оптимизации в качестве потенциальных мультитаргетных препаратов терапии БА и других нейродегенеративных заболеваний.

Источники финансирования: РНФ № 26-63-00016, Госзадание № FFSG-2024-0021

Руководитель работы: зав. лаб. Г.Ф. Махаева.

Публикация:

G.F.Makhaeva, M.V. Grishchenko, N.V. Kovaleva, N.P. Boltneva, E.V. Rudakova, T.Y. Astakhova, E.N. Timokhina, P.G. Pronkin, S.V. Lushchekina, O.G. Khudina, E.F. Zhilina, E.V. Shchegolkov, M.A. Lapshina, E.S. Dubrovskaya, E.V. Radchenko, V.A. Palyulin, Y.V. Burgart, V.I. Saloutin, V.N. Charushin, R.J. Richardson, Conjugates of amiridine and salicylic derivatives as promising multifunctional CNS agents for potential treatment of Alzheimer's disease, *Archiv der Pharmazie*, 2025, 358:e2400819; doi: 10.1002/ardp.202400819 (Q1)

Создание препарата для лечения деменций, связанных со старением, болезнью Альцгеймера, паркинсонизмом, депрессией, стрессовых расстройств, аутизма, ДЦП

Федеральный исследовательский центр Биотехнологии РАН (Москва)
Компания АО «Р-фарм» (индустриальный партнер)

В результате рационального дизайна сконструировано и получено соединение 12226127, селективно изменяющее уровень ряда медиаторов в центральной нервной системе. Его эффективность была продемонстрирована в ряде моделей когнитивных расстройств на различных видах животных: старческая деменция, депрессия, болезнь Паркинсона, хроническая мигрень, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, аутизм, когнитивные функции здоровых и очень старых животных и т.д. Во всех экспериментах была показана высокая активность соединения 12226127 в сравнении с контрольными препаратами. Изучены биохимические показатели влияния соединения 12226127 на центральную нервную систему и показано, что его механизм действия связан с активацией тирозингидроксилазы в голубом пятне мозга, что приводит к комплексному изменению профиля аминов в разных участках и в конечном итоге, по-видимому, к образованию новых межнейронных связей.



Рисунок 1 – Место действия соединения 12226127 и целевые заболевания.

В ряде доклинических экспериментов по изучению токсичности соединения 12226127 показан высокий уровень его безопасности, отсутствие генотоксичности, мутагенности, синдрома отмены, высокая переносимость животными. Преимущества соединения 12226127:

- Статистически значимо увеличивает когнитивные функции мозга в разных моделях.

- Может применяться для лечения старческой деменции, расстройств памяти, депрессии, ПТСР, паркинсонизма, болезни Альцгеймера, и т.д., при этом эффект сохраняется месяцами после отмены препарата.
- Беспрецедентные перспективы для лечения коморбидных заболеваний ЦНС.
- Потенциальный рынок до ~30 млн человек в РФ, высокая социальная значимость.

Руководитель работ – зав. лаб. биомедицинской химии, д. фарм. н. Макаров В.А.

Авторы: Рябова О.Б., Зубков Е.А., Казакова Е.С., Монахова Н.С., Борец Л.М., Цедилин А.М., Зоркина Я.А., Абрамова О.В., Ушакова В.М.

Публикации:

Tsedilin A., Borets L., Riabova O., Kazakova E., Tafeenko V., Makarov V. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2024, 239, 115917. 10.1016/j.jpba.2023.115917.

Zubkov E., Riabova O., Zorkina Y., Egorova A., Ushakova V., Lepioshkin A., Novoselova E., Abramova O., Morozova A., Chekhonin V., Makarov V. ACS Chemical Neuroscience, 2024, 15(3):560-571. 10.1021/acchemneuro.3c00590.

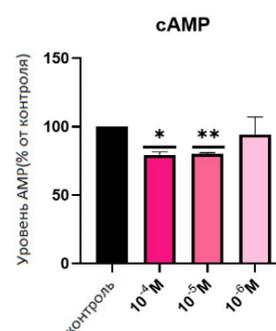
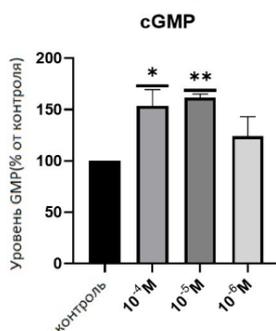
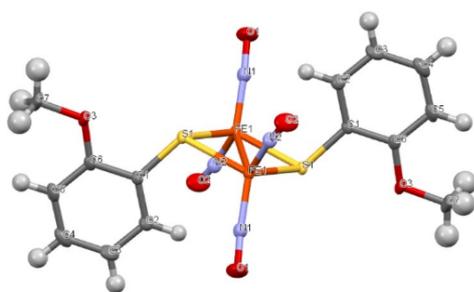
Egorova A., Zubkov E., Makarov V. European Journal of Medicinal Chemistry, 2024, 280, 116966. 10.1016/j.ejmech.2024.116966.

1.4. Фармакологические вещества других групп

Новый агент – донор оксида азота (NO), перспективное фармакологическое вещество при сердечно-сосудистых заболеваниях

Федеральный исследовательский центр
проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка)

С целью разработки новых фармакологических веществ с вазодилаторными, антиангинальными и гипотензивными свойствами впервые синтезирован нитрозильный комплекс железа с 2-метокситиофенолилом состава $[\text{Fe}_2(\text{C}_7\text{H}_7\text{OS})_2(\text{NO})_4]$ (**1**), эффективно действующий на гуанилатциклазу и аденилатциклазу. Получены данные о влиянии растворителей на свойства **1**: ДМСО способствует распаду **1** на моноядерные продукты. В присутствии ряда клеточных мишеней механизмы распада комплекса **1** отличаются: в растворе альбумина наблюдается постепенное образование высокомолекулярного динитрозильного комплекса, полученного путем координации фрагмента $[\text{Fe}(\text{NO})_2]^+$ с аминокислотными группами белка. В присутствии муцина наблюдается сигнал ЭПР от стабильных моонитрозильных продуктов. Введение глутатиона в систему приводит к замене одного исходного тиолиганда в **1** на глутатион. В исследуемых модельных системах наблюдается более эффективная и пролонгированная генерация NO-групп по сравнению с буферным раствором.



Руководители работы: д.х.н. Н.А. Санина.

Основные исполнители: к.х.н. О.В. Покидова, к.х.н. Н.С. Емельянова, д.х.н. А.В. Куликов, к.х.н. Г.В. Шилов.

Публикации:

Journal of Inorganic Biochemistry, 2025, Vol. 262, P. 11274762,
DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2024.112747.

**Мультитаргетные кардиопротекторы группы
N¹-бензил-N²-(2-((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил)этан-1,2-диаминов**

*Федеральный исследовательский центр
оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий (Москва)*

Одна из современных концепций разработки эффективных и безопасных кардиопротекторных лекарственных средств заключается в том, что такие препараты должны иметь мультитаргетный механизм действия. Эта концепция находится в прямом соответствии с «мультитаргетным подходом к кардиопротекции», развиваемым в современном сообществе кардиологов. В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» осуществляется программа исследований по поиску потенциальных кардиопротекторных средств с мультитаргетным механизмом действия в группе биароматических соединений с линейным линкером общей формулы А (рис. 1), в которых два ароматических ядра с алкоксизаместителями соединены диасодержащим линкером линейного строения, содержащим в некоторых случаях циклический фрагмент. Вещества с общей формулой А имеют близкое фармакофорное строение со многими биароматическими кардиопротекторными средствами различных классов: блокаторами натриевых Nav1.5-каналов, блокаторами калиевых hERG и Kv1.5-каналов, блокаторами кальциевых Cav1- и Cav3-каналов, блокаторами HCN-каналов, β-адреноблокаторами, ингибиторами риадиноновых RyR-рецепторов и сигма1-рецепторов и лигандами ряда других биомишеней.

В продолжение этих исследований была предложена и синтезирована новая подгруппа биароматических соединений с линейным линкером, а именно, N¹-бензил-N²-(2-((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил)этан-1,2-диамины общей формулы Б (рис. 1), в которых одна из ароматических групп при триазаалкановом линкере остается 2,3,4-триметоксифенильной, а строение второй варьируется с использованием метокси- и гидроксигрупп.

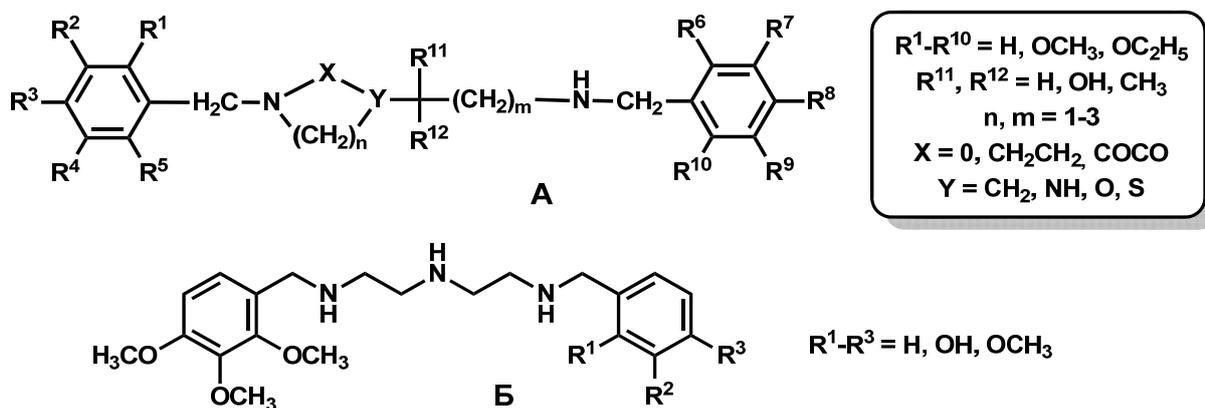


Рисунок 1. (А) Общая формула биароматических соединений с линейным линкером; (Б) новая группа N^1 -бензил- N^2 -(2-((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил)этан-1,2-диамина.

Расчеты в программе Phase Screen продемонстрировали высокую степень соответствия соединений новой группы фармакофорным моделям биароматических лигандов кальциевых каналов L-типа (Cav1.2), натриевых каналов Nav1.5, калиевых hERG-каналов и Kv1.5-каналов, HCN-каналов, β 1-адренорецепторов, рианодиновых RyR2-рецепторов и σ 1-рецепторов (50–75%). Также осуществлен анализ ADME-характеристик новых молекул, показавший их фармакологическую пригодность.

В моделях аконитиновой, хлоридкальциевой и реперфузионных аритмий показана антиаритмическая активность новых соединений, а в модели изопротереноловой ишемии продемонстрированы их антиишемические свойства (беспородные белые крысы, внутривенное введение, дозы 2; 2,5; 3; 4; 4,5 мг/кг). Лучший результат показало соединение АЛМ-872 (тригидрохлорид N^1 -(3-метоксибензил)- N^2 -(2-((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил)этан-1,2-диамина), продемонстрировавшее наибольшую эффективность во всех использованных моделях в дозе 4,5 мг/кг. Полученные данные также позволили сделать вывод, что ключевую роль в активности соединений типа А играет 2,3,4-триметоксифенильная группа, используемая в качестве одного из ароматических фармакофоров. Наличие второй ароматической группы также важно, так как ее удаление приводит к исчезновению кардиотропной активности, однако ее строение оказывает существенно меньшее влияние на активность соответствующих соединений, так как достаточно широкое варьирование заместителей в этой группе приводит к сохранению активности в большинстве моделей аритмии и ишемии.

Руководители работы: в.н.с., к.х.н. Г.В. Мокров, проф., д.м.н. С.А. Крыжановский.

Исполнители: м.н.с. Воробьева Т.Ю, м.н.с. А.С. Пантеев, в.н.с., д.б.н. И.Б.

Цорин, с.н.с., к.м.н. В.Н. Столярук, с.н.с., к.б.н. Вититнова М.Б., н.с. А.Г.
Ребеко, м.н.с. Барчукова Е.И.

Публикации:

Г.В. Мокров, Т.Ю. Воробьева, В.Е. Бирюкова, А.С. Пантлеев, Е.И. Барчукова, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, А.Г. Ребеко, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева, В.Л. Дорофеев. Дизайн, синтез и изучение кардиотропных свойств N1-бензил-N2-(2-((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил)этан-1,2-диаминов. Химико-фармацевтический журнал. 2024. Том 58, № 5. Стр. 3-13. DOI: 10.30906/0023-1134-2024-58-5-3-13

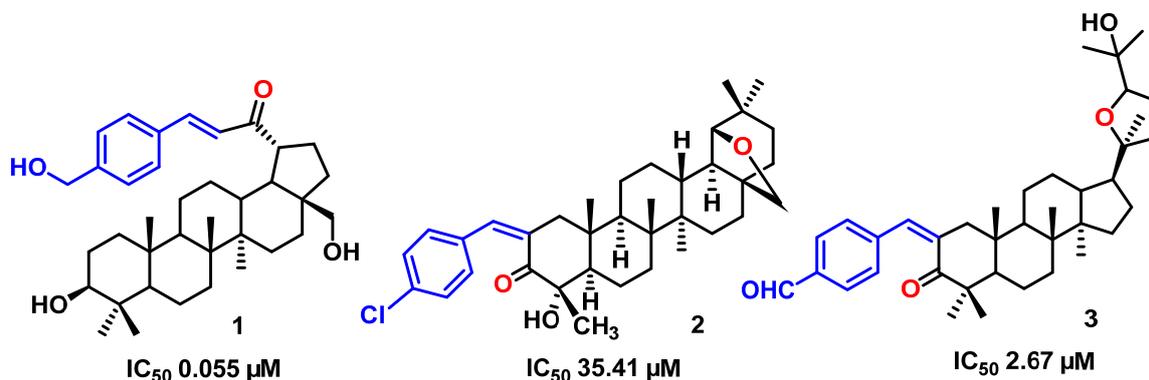
Г.В. Мокров, С.А. Крыжановский, Т.Ю. Воробьева, В.Е. Бирюкова, Е.И. Барчукова, М.Б. Вититнова, И.Б. Цорин, Л.Г. Колик, А.Д. Дурнев, Т.А. Гудашева, В.Л. Дорофеев. N1-бензил-N2-(2-((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил)этан-1,2-диамины, обладающие кардиотропной активностью. Заявка на патент РФ № 2023131688.
Дата приоритета: 04.12.2023.

Бензилиденовые тритерпеноиды в качестве перспективных антидиабетических средств

Уфимский институт химии УФИЦ РАН (Уфа)

В результате альдольной конденсации мессагенина, 3-оксо-24-нор-аллобетулина, диптерокарпола и холлонгдиона с ароматическими альдегидами синтезирована библиотека бензилиденовых производных с заместителями в положениях C2, C20 и C21. Исследование антидиабетических свойств бензилиденовых тритерпеноидов показало, что ингибирующее действие (4-гидроксиметилбензиден)мессагенина **1** в отношении α -глюкозидазы находится в диапазоне наномолярных концентраций. На экспериментальной модели сахарного диабета у животных, вызванном стрептозотоцином, это соединение показало способность действовать на проявления диабетической нефропатии, улучшать двигательную активность и снижать смертность. В серии 2E-бензилиденов 24-нор-аллобетулина его производное 2-[4-хлорбензиден]-19 β ,28-эпокси-4 α -гидрокси-23-нор-18 α -олеан-3-он **2** оказался наиболее активным, не проявляя также цитотоксичности в ЛДГ- и МТТ-тестах. Моно- и бисбензилидены даммарановых тритерпеноидов эффективно ингибировали α -глюкозидазу, при этом 2-[4-карбонилбензидено]-24(R,S)-20(S)-эпокси-25-гидроксидаммар-3-он **3** проявлял дуальную активность, действуя на активацию инфламмосомы NLRP3, снижая продукцию IL-1 β в стимулированных LPS+АТР мышечных перитонеальных макрофагах и способствуя выживанию нейронов в обработанных ЛПС+АТФ срезах гиппо-

кампа крыс. Полученные данные указывают на потенциал тритерпеновых бензилиденов как многообещающих противодиабетических средств, нацеленных как на постпрандиальную гипергликемию, так и на мета-воспаление.



Руководитель работы: д.х.н. О.Б. Казакова

Исполнители: к.х.н. И.Е. Смирнова, С.Ф. Габдрахманова, Н.С. Макара, асп. Л.М. Закирова, З.И. Галимова.

Публикации:

1. Z. Galimova, E. Khusnutdinova, I. Smirnova, A. Poptsov, L. Spirikhin, S. Gabdrakhmanova, N. Makara, Ha Nguyen Thi Thu, Le Thi Tu Anh, Nguyen Thanh Tra, Ba Thi Cham, O. Kazakova "Messagenin-based Chalcones: Synthesis, Modification and Perspectives of Antidiabetic Potency" // Asian J. Org. Chem 2024, e202400072, <https://doi.org/10.1002/ajoc.202400072>
2. R.D. Danilov, I.E. Smirnova, Z.I. Galimova, E.V. Sokolova, A.V. Lukyanov, D.A. Babkov, O.B. Kazakova, Alexander A. Spasov "A Novel Dipterocarpol Derivative that Targets Alpha-Glucosidase and NLRP3 Inflammasome Activity for Treatment of Diabetes Mellitus" // Chemistry&Biodiversity. 2024.

Синтез и антигликирующая активность азопроизводных пиридоксина

*ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
научно-образовательный центр фармацевтики (Казань)*

Разработка высокоэффективных и безопасных ингибиторов образования конечных продуктов гликирования (КПГ), предназначенных для профилактики и лечения осложнений сахарного диабета, возрастных и других заболеваний является многообещающим направлением медицинской химии.

В рамках систематических работ по синтезу и исследованию биологической активности производных пиридоксина было установлено, что азопроизводные

пиридоксина являются новым перспективным классом ингибиторов образования КПП. С целью установления взаимосвязи структуры соединений с их биологической активностью в настоящей работе на основе пиридоксинового скелета было синтезировано 30 новых соединений, в которых варьировалась природа заместителей в бензольном кольце (рис. 1).

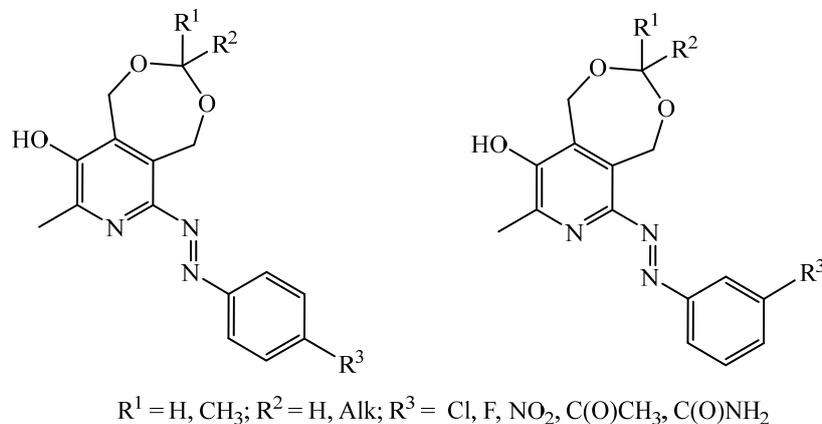


Рисунок 1. Структура азопроизводных пиридоксина.

Все полученные соединения обладают высокой антигликирующей активностью *in vitro*, значительно превосходящей препараты сравнения аминогуанидин гидрохлорид и пиридоксамин. Значения IC_{50} большинства соединений на порядок ниже, чем у реперных соединений, а у наиболее активных азопроизводных – более чем в 50 раз.

Руководитель работы – д.х.н. Ю.Г. Штырлин.

Исполнители – к.х.н. А.Д. Стрельник, к.х.н. М.Н. Агафонова, М.А. Белова.

Синтез и биологические свойства пролекарственных бифармакофорных производных на основе пиридоксина и кеторолака

*ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
научно-образовательный центр фармацевтики (Казань)*

В продолжение систематических исследований по синтезу и исследованию биологической активности производных пиридоксина в настоящей работе синтезированы пролекарственные бифармакофорные противовоспалительные средства на основе пиридоксина и кеторолака **NPVS-7** и **NPVS-8** (рис. 1). Разработана лабораторная методика получения этих соединений без привлечения колоночной хроматографии с чистотой более 98 %.

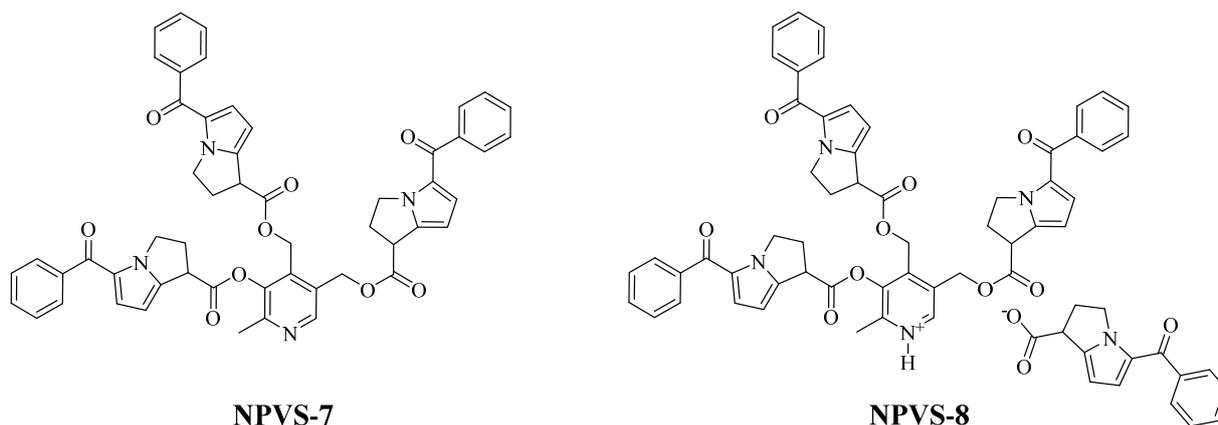


Рис. 1. Структуры пролекарственных бифармакофорных противовоспалительных средств на основе пиридоксина и кеторолака **NPVS-7** и **NPVS-8**.

Показано, что на моделях специфической активности *in vivo* (острого механического и химического раздражения и острого воспаления) оба соединения обладают сопоставимой либо превосходящей кеторолак трометамин анальгетической и противовоспалительной активностью. Также, в сравнении с кеторолаком трометамином ($LD_{50} = 189$ мг/кг) **NPVS-7** и **NPVS-8** существенно менее токсичны ($LD_{50} > 2000$ мг/кг). На основе полученных данных можно сделать вывод, что разработанные производные являются перспективными кандидатами в лекарственные средства с высокой анальгетической активностью и улучшенным профилем безопасности по сравнению с самым эффективным неопиодным анальгетиком – кеторолаком.

Руководители работы – д.х.н. Ю.Г. Штырлин, **исполнители** – к.х.н. М.В. Пугачев, к.х.н. Н.В. Штырлин, к.х.н. М.Н. Агафонова, О.С. Васильева, Е.М. Фафанова.

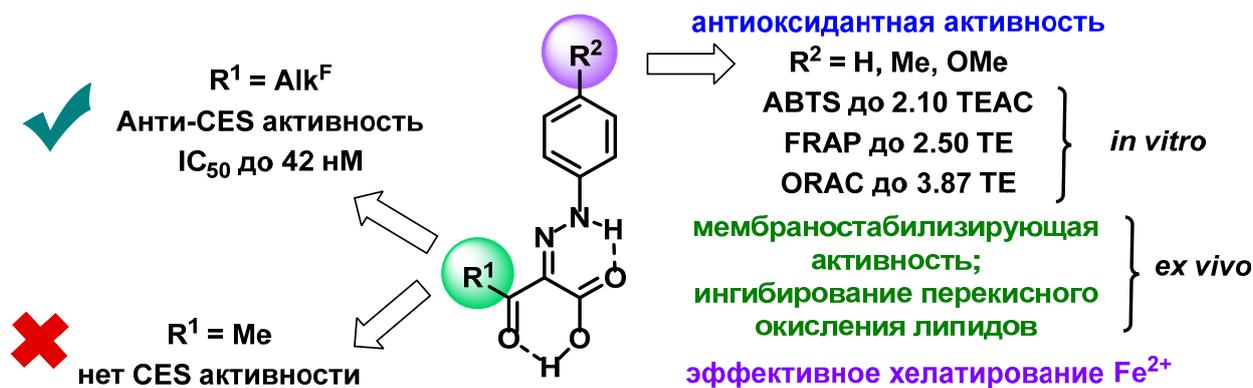
2-Арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропановые кислоты как ингибиторы карбоксилэстеразы со значительным антиоксидантным потенциалом

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

Разработан новый класс селективных ингибиторов CES, обладающих значительной антиоксидантной активностью, которые могут быть использованы в каче-

стве средств, способных регулировать метаболизм этерифицированных лекарственных препаратов и связывать реактивные радикалы, образующиеся при биотрансформации ксенобиотиков.

Для этого получена серия 2-арилгидразинилиден-3-оксокислот путем деалкилирования соответствующих эфиров под действием кислот Льюиса. С помощью РСА, спектроскопии ЯМР и квантово-механических расчетов (QM) установлено их существование в Z-форме. Исследование эстеразного профиля показало, что полифторалкилсодержащие кислоты являются эффективными и селективными ингибиторами карбоксилэстеразы (CES) в отличие от нефторированных аналогов. Самыми эффективными CES ингибиторами (IC_{50} до 42 нМ) были кислоты с длинными полифторалкильными заместителями, что подтверждено молекулярным докинггом. Кислоты активны также в отношении человеческих hCES1 и hCES2. Независимо от ацильного фрагмента кислоты с электронодонорными группами в арильном заместителе обнаружили высокую антиоксидантную активность в тестах ABTS, FRAP и ORAC. Используя QM, показан механизм образования N-радикалов. Для лидерных 4-метоксифенилгидразинилиден-3-оксокислот выявлены защитные эффекты на мембраны эритроцитов в условиях окислительного стресса, вызванного ААРН, включая мембрано-стабилизирующую активность, а также ингибирование перекисного окисления липидов мембран эритроцитов и способность к хелатированию ионов железа(II).



Руководители работы – акад. В.Н. Чарушин, член-корр. РАН В.И. Салоутин.
Исполнители – д.х.н. Я.В. Бургарт, к.х.н. О.Г. Худина, к.х.н. Елькина Н.А, к.х.н. Е.В. Щегольков, к.х.н. Е.Ф. Жилина. Совместно с ФИЦ ПХФ и МХ (Черноголовка, к.х.н. Г.Ф. Махаева).

**Клинические исследования лекарственного препарата «Витафосфолип»
(водорастворимой пероральной лекарственной формы фосфатидилхолина)
у пациентов с комбинированной гиперлипидемией**

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
имени В.Н. Ореховича (Москва)*

*Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова (Москва)*

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва)

Повышенный уровень атерогенных липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП) и сниженный уровень антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови являются одними из основных факторов риска развития атеросклероза. С целью коррекции данных нарушений и снижения риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) был разработан уникальный отечественный препарат фосфатидилхолина, растворимый в воде – «Витафосфолип» (Арчаков А.И. и соавт. Патент РФ № 2448715 от 30.12.2010; Archakov A.I., et al. US Patent, 2014. No. US8680061B2). Клиническое исследование витафосфолипа проводилось у пациентов с комбинированной гиперлипидемией (ПБ) по Фредриксону, характеризующейся повышенным уровнем триглицеридов (ТГ) и сниженным уровнем холестерина (ХС)-ЛПВП. Пациенты получали витафосфолип (n = 50) или плацебо (n = 50) по 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 12 недель.

Снижение ТГ через 12 недель терапии составило –23,8% в группе «Витафосфолип», по сравнению с плацебо (p = 0,000). 56% пациентов в группе «Витафосфолип» достигли целевого уровня ТГ (менее 1,7 ммоль/л) (p = 0,003).

Витафосфолип снижал уровень ХС-не ЛПВП на –13%, по сравнению с плацебо (p = 0,002). 39% пациентов в группе «Витафосфолип» достигли целевого уровня ХС-не ЛПВП (менее 3,4 ммоль/л) (p = 0,000). В группе «Витафосфолип» отмечено снижение триглицерид-глюкозного индекса ($\ln(\text{ТГ} \cdot \text{Гл})/2$) с 5,0 до 4,8 через 12 недель терапии (p = 0,001).

На фоне применения препарата витафосфолипа отмечено снижение общего ХС крови (–11%, p = 0,019), а также выявлена тенденция к повышению ХС-ЛПВП (+10%, p = 0,329). Серьезных нежелательных явлений при применении витафосфолипа не выявлено.

Витафосфолип превосходит по эффективности фибраты и омега-3 жирные кислоты и в 3,5 раза эффективнее снижает уровень триглицеридов, чем статины, уменьшая в 4 раза остаточный риск развития ССЗ после статинотерапии.

Таким образом, доказана эффективность и высокая степень безопасности препарата «Витафосфолип» при его длительном пероральном приеме у пациентов с комбинированной гиперлипидемией (ПБ) по Фредриксону. Витафосфолип открывает новую страницу в лечении комбинированной гиперлипидемии, снижая уровень триглицеридов и остаточный риск развития ССЗ. По результатам проведенных клинических исследований подготовлен проект инструкции по медицинскому применению витафосфолипа.

Комбинированная гиперлипидемия (ТГ↑ Хс-ЛПВП↓)



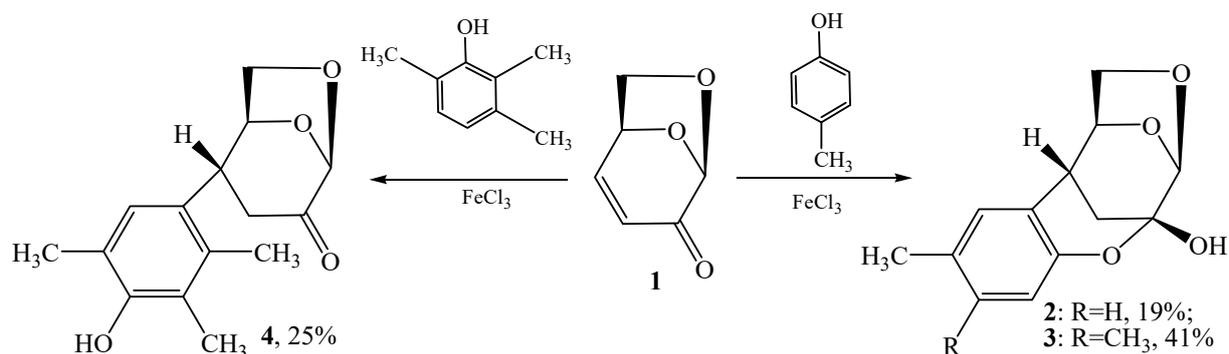
Руководители работы – академик РАН А.И. Арчаков, академик РАН А.В. Лисица; **исполнители** – д.б.н. Е.А. Пономаренко, к.б.н. Ю.А. Ромашова, академик РАН В.В. Береговых, д.м.н., проф. С.С. Маркин, д.б.н., проф. О.М. Ипатова, к.б.н. Е.Г. Тихонова, к.б.н. М.К. Гусева, к.б.н. С.В. Иванов, член-корр. РАН В.В. Кухарчук, д.ф.-м.н., проф. Е.Б. Яровая.

II. Синтетические подходы для решения задач медицинской химии

Синтез и оценка антиоксидантной активности аддуктов левоглюкозенона, содержащих метилзамещенные фенольные фрагменты

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (Уфа)

Получаемый пиролизом целлюлозы левоглюкозенон **1** зарекомендовал себя как уникальная хиральная платформа в тонком органическом синтезе для получения биологически активных соединений широкого спектра активностей. Наряду с этим, в последнее время растет число публикаций использования левоглюкозенона и его дигидропроизводного в промышленности, в частности, в «зеленой» химии. С целью поиска новых эффективных биологически активных соединений на основе левоглюкозенона нами осуществлен одностадийный синтез его аддуктов с *para*-крезолом **2**, 3,4-диметилфенолом **3**, 2,3,6-триметилфенолом **4**.



Антиоксидантную активность синтезированных соединений оценивали по скорости их реакции с пероксильным радикалом 1,4-диоксана. В результате было установлено, что все производные левоглюкозенона, рассмотренные в настоящем исследовании, снижали скорость радикально-цепного окисления. Наибольшая ингибирующая активность найдена для (1*S*,2*R*,5*R*)-2-(4-гидрокси-2,3,5-триметилфенил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-она **4**. Эффективная константа скорости ингибирования соединения **4** в 2 раза выше, чем у ионола.

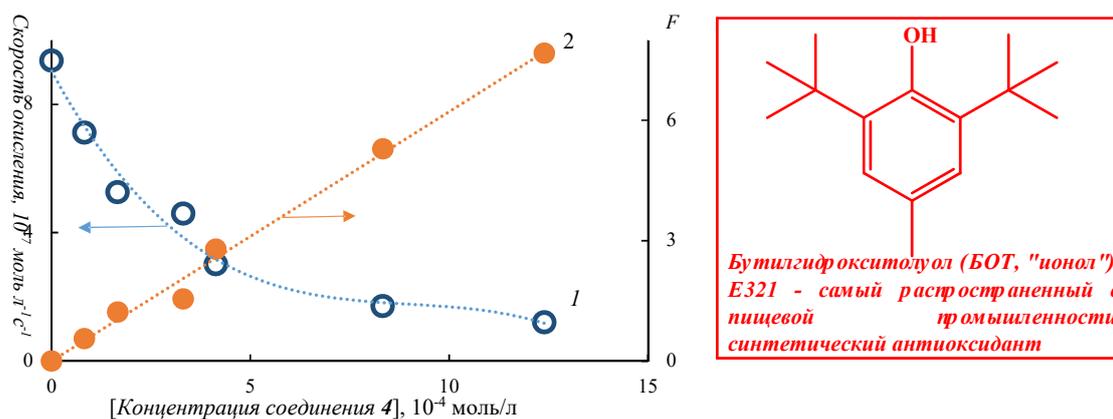


Рисунок 1. 1 – Зависимость скорости радикально-цепного окисления 1,4-диоксана от концентрации соединения 4, 2 – преобразование зависимости в координатах уравнения (1).

Полученные результаты открывают перспективу синтеза оптически активных фенолов для дальнейшей разработки лекарственных препаратов с заданными фармакологическими свойствами.

Руководители работы – д.х.н., доцент Л.Х. Файзуллина, д.х.н. Р.Л. Сафиуллин, исполнители – к.х.н., с.н.с. Якупова Л.Р., м.н.с. Карамышева Л.Ш.

Публикация:

Файзуллина Л.Х., Карамышева Л.Ш., Мигранов А.Р., Насибуллина Р.А., Якупова Л.Р., Сафиуллин Р.Л., Самородов А.В., Валеев Ф.А. Синтез и оценка антиоксидантной, антикоагуляционной и антиагрегационной активности аддуктов левоглюкозона, содержащих метилзамещенные фенильные фрагменты // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2024. – Т.58. – №6. – С. 14-19. DOI: 10.30906/0023-1134-2024-58-6-48-53.

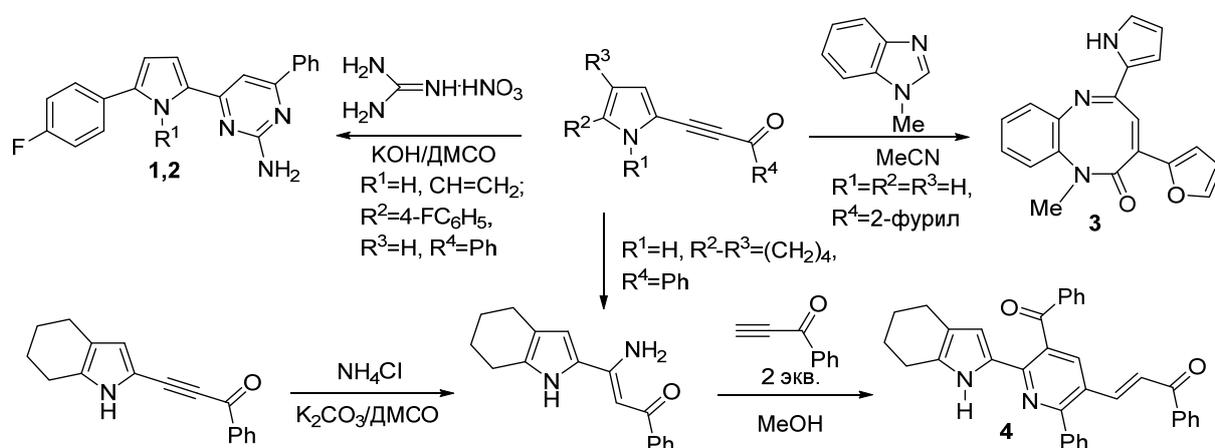
Пирролил-аминопиримидины, пирролил-диазоциноны и пирролил-пиридины – перспективные кандидаты для создания фармакологических веществ, эффективных при болезни Альцгеймера и сахарном диабете

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН*

С целью синтеза нового поколения эффективных и малотоксичных фармакологических веществ, эффективных при болезни Альцгеймера и сахарном диабете нами разработана методология синтеза пиррол-гетероциклических ансамблей – пирролил-аминопиримидинов, пирролил-диазоцинонов и пирролил-пиридинов – на основе реакции присоединения азотсодержащих нуклеофилов, таких

как гуанидин, бензимидазол или диметиламин, к ацилэтинилпирролам, легко доступным продуктам кросс-сочетания пирролов с ацилгалоацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов.

Так, пирролил-аминопиримидины **1,2** получены циклоконденсацией 1*H*- и 1-винил-2-бензоилэтинил-5-(4-фторфенил)пирролов с азотнокислым гуанидином (KOH/DMCO, 110–115°C, 4 ч). Пирролил-диазоцинон **3** синтезирован присоединением к 2-бензоилэтинилпирролу 1-метилбензимидазола (MeCN, 80–82°C, 24 ч). Пирролил-пиридин **4** получен аминированием (NH₄Cl/K₂CO₃/DMCO, 90°C, 16 ч) 2-бензоилэтинил-4,5,6,7-тетрагидроиндола с последующей циклизацией (MeOH, кипячение, 6 ч) образующегося промежуточного пирролиламинонона бензоилацетиленом.



Проведенные исследования совместно с турецкими и азербайджанскими коллегами показали, что все изученные соединения эффективно ингибируют ацетилхолинэстеразу (наиболее активны соединения **2** и **3** с константой ингибирования *K_i*: 4.50 ± 0.16 и 6.01 ± 0.15 nM) и α-глюкозидазу. В частности, ингибирующая активность по отношению к α-глюкозидазе пирролил-аминопиримидина **2** в 44 раза превышает активность метформина (IC₅₀ = 0.24 nM).

Руководители работы – акад. РАН Б.А. Трофимов, исполнители – д.х.н. Л.Н. Собенина, д.х.н. Беляева, к.х.н. О.В. Петрова, к.х.н. Томилин

Публикации: Petrova O.V., Tomilin D.N., Senol H., Belyaeva K.V., Nikitina L.P., Oparina L.A., Sobenina L.N., Trofimov B.A., Sadeghian N., Taslimi P., Farzaliyev V., Sujayev A., Gulçin I. Synthesis of pyrrole-heterocyclic derivatives as anti-Alzheimer and antidiabetic candidates: An in vitro-in silico study // Journal of molecular structure. – 2024. – V. 1315. — 138998. <https://doi.org/10.1016/j.mol-struct.2024.138998>.

Асимметричный синтез дигидропиримидинтион-содержащего поданда, обладающего туберкулостатической активностью

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

Разработана методика получения активного туберкулостатического агента RES-221, которая расширяет возможности использования C₂-симметричных хиральных индукторов в асимметрическом катализе и представляет интерес для синтеза энантиомерно чистых соединений близкой структуры.

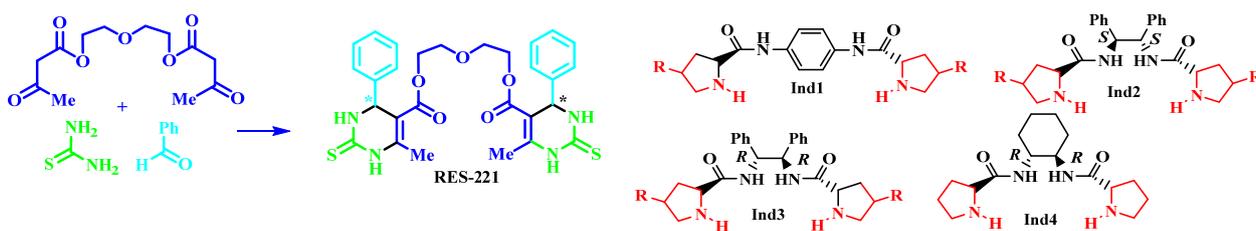


Рисунок. Синтез соединения RES-221 и структуры исследованных хиральных индукторов.

Стереоселективную реакцию Биджинелли с участием СН-активного поданда, тиомочевины и бензальдегида проводили в присутствии C₂-симметричных бис(гидрокси)пролинсодержащих амидов в качестве хиральных индукторов. Целевой дигидропиримидинтион-содержащий поданд (RES-221) получен с энантиомерным избытком 65–75% и выходом 58% в мягких условиях в присутствии хирального индуктора Ind 3 (R = H). Установлено, что величина *ee* зависит от наличия ОН-группы в пролиновом фрагменте и структуры линкера в молекуле хирального индуктора, в частности, от наличия асимметрических атомов углерода и подвижности одинарной связи между ними в самом линкере. На основании экспериментальных данных предложен один из вероятных механизмов реакции, подтверждающий особую роль фрагментов L-пролина или *транс*-4-гидроксипролина в асимметрической индукции в присутствии C₂-симметричных бис(гидрокси)пролинсодержащих амидов.

Руководители работы – с.н.с., к.х.н. Федорова О.В. и в.н.с., к.х.н. Русинов Г.Л.

Исполнитель – н.с., к.х.н. Филатова Е.С., н.с., к.х.н. Кочетков С.В. (ИОХ РАН).

Организация-соисполнитель – Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва).

Публикации:

Elena S. Filatova, Olga V. Fedorova, Irina G. Ovchinnikova, Sergei V. Kochetkov, Konstantin A. Chistiakov, Gennady L. Rusinov. Asymmetric synthesis of dihydropyrimidinethione podand in the presence of C2-symmetric bis(hydroxy)proline-containing amides. *ChemistrySelect* 2024, 9, e202401024.

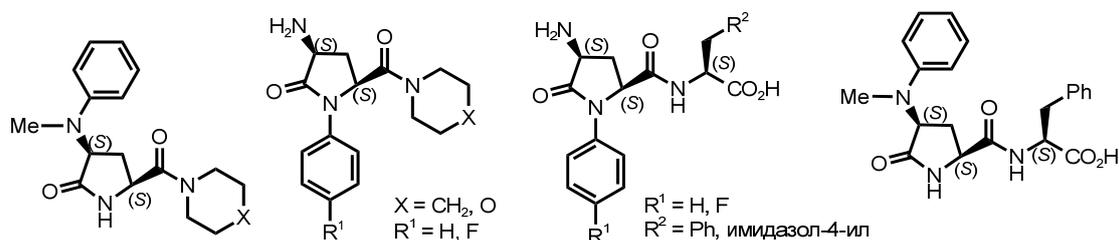
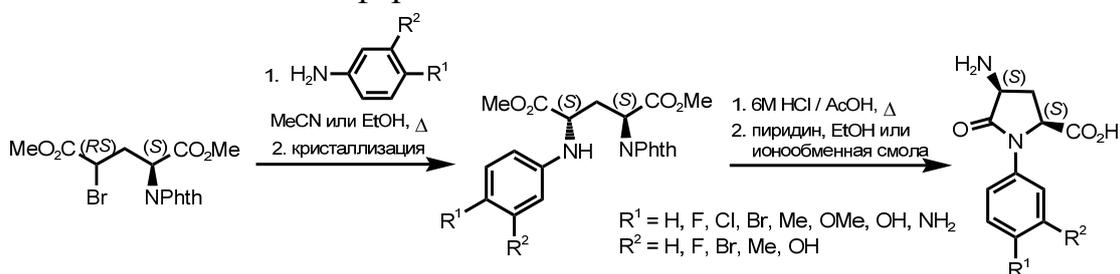
Синтез производных (2*S*,4*S*)-4-аминопироглутаминовой кислоты – перспективных антитромботических и ноотропных фармакологических веществ

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

Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ (Волгоград)

С целью разработки новых перспективных антитромботических и ноотропных фармакологических веществ методом нуклеофильного замещения галогена в 4-бромпроизводном глутаминовой кислоты с последующим разделением диастереомеров, удалением защитных групп и замыканием лактамного цикла впервые синтезированы энантиомеры (2*S*,4*S*)-4-амино-1-арилпироглутаминовых кислот, а также ряд их амидов и пептидов.

В опытах *in vitro* и *in vivo* (на крысах) показано, что антиагрегантная и антитромботическая активность некоторых соединений находится на уровне препарата сравнения (ацетилсалициловая кислота). Ноотропная активность некоторых соединений находится на уровне препаратов сравнения (фенибут и фасорацетам). Соединения малотоксичны, их острая токсичность (на мышах) составляет 2,5 г/кг, что позволяет их рассматривать в качестве перспективных кандидатов для создания новых фармакологических веществ.



Руководители работы – д.х.н., проф. В.П. Краснов (ИОС), член-корр. РАН, проф. И.Н. Тюренков (ВолгГМУ).

Исполнители – к.х.н. А.Ю. Вигоров, к.х.н. И.А. Низова, к.х.н. А.А. Тумашов, к.м.н. Д.А. Бакулин, н.с. Т.В. Матвеева, асп. Д.Д. Самаркин.

Публикации

Krasnov V.P., Nizova I.A., Vigorov A.Yu., Matveeva T.V., Levit G.L., Kodess M.I., Ezhikova M.A., Slepukhin P.A., Bakulin D.A., Tyurenkov I.N., Charushin V.N. Synthesis and Assessment of Antiplatelet and Antithrombotic Activity of 4-Amino-Substituted 5-Oxoproline Amides and Peptides // *Molecules* **2023**, 28(21), 7401.

III. Компьютерные технологии для решения задач медицинской химии

Предсказание индекса селективности малых молекул в отношении вируса гриппа штамма А/Н1N1 с использованием методов машинного обучения

Уфимский институт химии УФИЦ РАН (Уфа)

В рамках данной работы описываются возможности и границы применимости методов машинного обучения для предсказания противовирусной активности малых молекул. База данных соединений была сформирована на основе анализа базы ChEMBL и новых научных публикаций за 2022–2024 годы. Из 36 тысяч соединений было отобрано 1613 структур, для которых имелись значения IC₅₀ (ингибирующая активность в отношении вируса гриппа штамма А/Н1N1 разных серотипов, измеренная с помощью МТТ-теста), CC₅₀ (цитотоксичность для линии клеток MDCK) и индекса селективности (SI). Для решения задачи бинарной классификации по значению SI использовались классические и неклассические методы машинного обучения. В качестве порога для разделения двух классов было выбрано значение SI, равное 8. Соединения с SI больше 8 могут рассматриваться как перспективные с фармакологической точки зрения. В зависимости от используемых методов машинного обучения, точность предсказания составила от 59 до 79%. На рис. 1 представлены структуры, случайно выбранные из тестовой выборки, которые включают молекулы из базы данных ChEMBL и научных публикаций. Результаты предсказаний согласуются с экспериментальными данными.

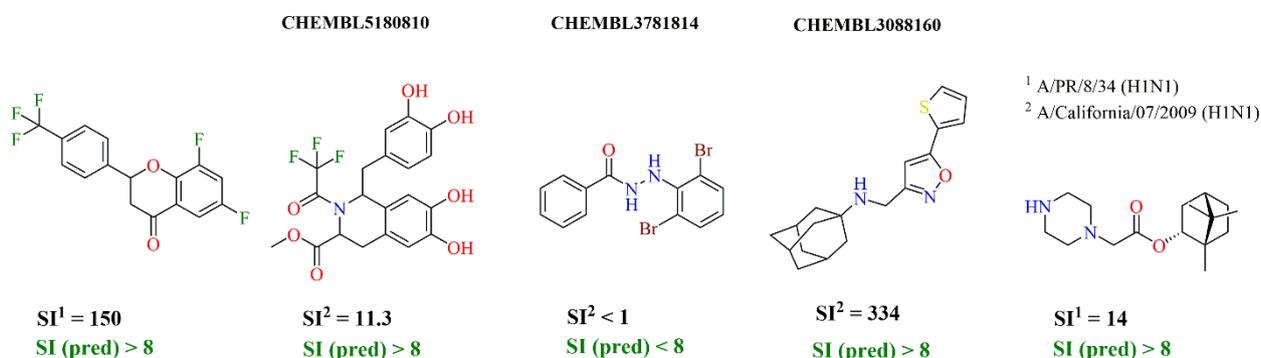


Рисунок 1. Результат решения задачи бинарной классификации ($SI > 8$) методом случайного леса (Random Forest) точность предсказания 79%.

Предполагается, что подобные прогностические модели могут быть использованы до предполагаемого синтеза молекул и оценки их биологического потенциала, что, несомненно, актуально в рамках разработки новых фармакологических веществ, эффективных при гриппе.

Работа выполнена совместно с Институтом интеллектуальных кибернетических систем НИЯУ МИФИ.

Руководитель работы: д.х.н. Борисевич С.С. (УФИХ),

Ответственные исполнители – Горохов Я.В. (УФИХ), Егоров А.Д. (МИФИ), Кузнецов М.М. (МИФИ).

База данных WWAD: наиболее полный ресурс о разрешенных к медицинскому применению лекарственных средств

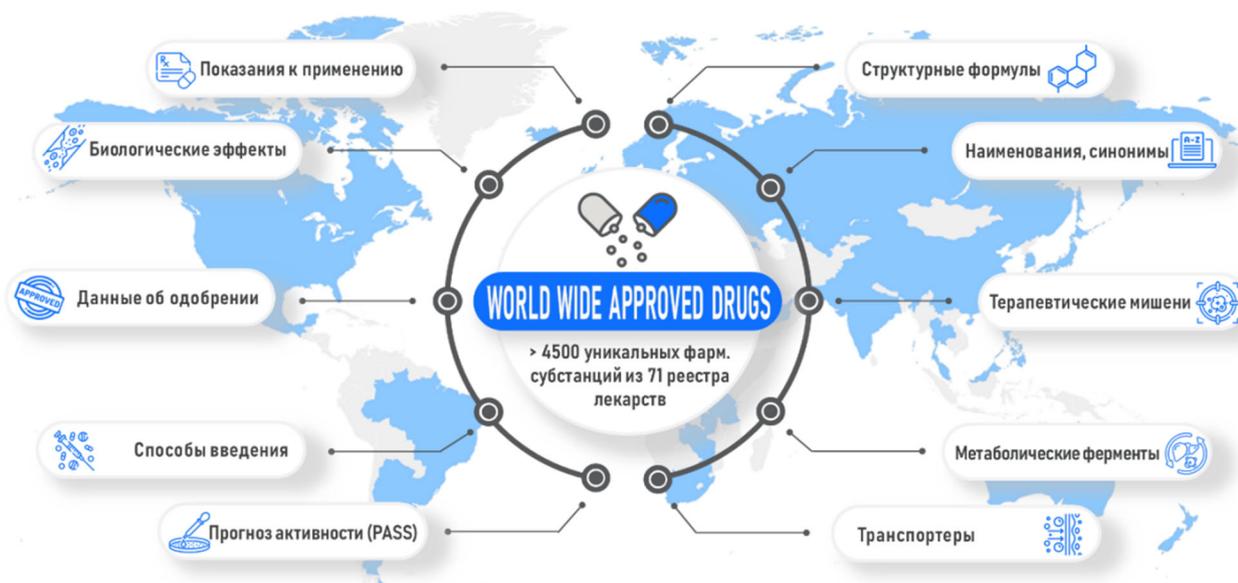
*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
имени В.Н. Ореховича (Москва)*

Свободно доступные в Интернете базы данных (БД) DrugBank и DrugCentral и др. в основном содержат сведения о лекарственных средствах, разрешенных к медицинскому применению в США, Канаде и странах Европейского Союза. Анализ показал, что не меньшее число лекарственных средств зарегистрировано и применяется в других странах мира, но информация о них отсутствует в этих БД. Для обеспечения широкого круга исследователей наиболее полной информацией о лекарственных препаратах независимо от страны их разработки и применения нами создана уникальная база данных World Wide Approved Drugs (WWAD).

Ключевой особенностью БД WWAD является агрегация сведений о лекарственных средствах из более чем 70 национальных реестров различных стран, в основе которых лежат публикуемые медицинскими ведомствами официальные документы, являющиеся наиболее достоверными источниками информации. Проведенная нами дополнительная верификация структурных формул веществ на основе анализа ассоциированных с ними патентов существенно повысила надежность собранных сведений. Показания к применению, виды биологической активности и мишени приведены в БД WWAD в виде перечней стандартизованных и унифицированных терминов. Это дает возможность не только выполнять поиск обладающих определенными видами активности препаратов, но

и использовать собранные данные без их предварительной обработки для получения различных оценок с использованием методов машинного обучения.

Современная версия БД WWAD содержит данные о более чем 4500 уникальных низкомолекулярных субстанциях, включая их структурные формулы, сведения о фармакодинамике, фармакокинетике, показаниях к применению, способах применения и т.д. Созданная нами база данных существенно расширяет знания об объеме и структурном разнообразии исследуемого фармакотерапевтического химического пространства за счёт уникальных лекарственных соединений, одобренных и используемых локально в одной-двух странах из-за генетических, фенотипических, этногеографических и экономических особенностей. Представленная в БД WWAD информация может быть использована в различных областях мультидисциплинарных исследований, направленных на поиск и разработку более безопасных и эффективных лекарственных средств, включая медицинскую химию, фармакологию, хемоинформатику и биоинформатику, а также для оценки особенностей и потребностей различных стран.



База данных WWAD свободно доступна для академических исследователей на веб-сайте: <https://way2drug.com/wwad/>.

Руководители работы – член-корр. РАН, проф., д.б.н., к.ф.-м.н. В.В. Поройков, к.б.н. Д.С. Дружиловский.

Исполнители – к.ф.-м.н. Д.А. Филимонов, П.И. Савосина.

Публикации:

Савосина П.И., Дружиловский Д.С., Филимонов Д.А., Поройков В.В. Свидетельство о государственной регистрации базы данных «World Wide Approved Drugs» №

2024621221. Москва: Федеральная служба по интеллектуальной собственности, 21.03.2024.

Savosina, P., Druzhilovskiy, D., Filimonov, D., Poroikov, V. WWAD: the most comprehensive small molecule World Wide Approved Drug database of therapeutics // *Frontiers in pharmacology*. – 2024. – Т. 15. – 1473279.

Савосина П.И., Дружиловский Д.С., Филимонов Д.А., Поройков В.В. Большие данные национальных реестров лекарственных средств // *Biomedical Chemistry: Research and Methods*. – 2024. – Т. 7. – № 3. – e00230.

IV. Наноконъюгаты для диагностики и лечения, системы доставки

Взаимодействие магнитных наночастиц с клетками опухоли в экспериментах *in vivo* на клеточном уровне

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

Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

Магнитные наночастицы (МНЧ) в настоящее время рассматриваются как одни из лучших кандидатов для разработки интеллектуальных наносистем для биомедицинских целей, таких как, например, МРТ диагностика или терапия рака. Ранее нами были синтезированы МНЧ, покрытые SiO_2 , и ковалентно модифицированные молекулами полиэтиленгликоля (MNPs-PEG), которые затем конденсированы с молекулярным нацеливающим на опухолевые ткани лигандом, pH-зависимым встраиваемым пептидом (MNPs-pHLIP), а также флуоресцентным красителем Cy5 (рис. 1А). Для данных материалов показана высокая флуоресценция, специфичное накопление в опухолях и возможность использования в качестве МРТ-контрастных агентов.

Включение в структуру наночастиц флуоресцентной метки позволило изучить их биораспределение, особенности проникновения и распределения данных материалов в опухолевых тканях с использованием комплекса методов, в том числе, интравитальной микроскопии и эпифлуоресцентной визуализации (Рис. 1Б) [1].

В результате в экспериментах *in vivo* показано, что конъюгация МНЧ с pHLIP способствовала их взаимодействию с эндотелиальными клетками опухоли и клетками крови в кровотоке, тем самым влияя на биораспределение наночастиц. Было выявлено, что МНЧ проникают в опухоль в результате локальных утечек в периваскулярную область или посредством эндотелиального трансцитоза (рис. 1В). Реализовав подход, основанный на высокопроизводительном секвенировании РНК отдельных клеток, мы идентифицировали все популяции клеток, которые непосредственно захватывали МНЧ в опухоли 4Т1, и выявили преимущественное накопление наночастиц в регуляторных макрофагах.

Полученные результаты способствуют лучшему пониманию общей картины взаимодействия наночастиц с клетками опухоли, что необходимо для рационального поиска средств тераностики рака.

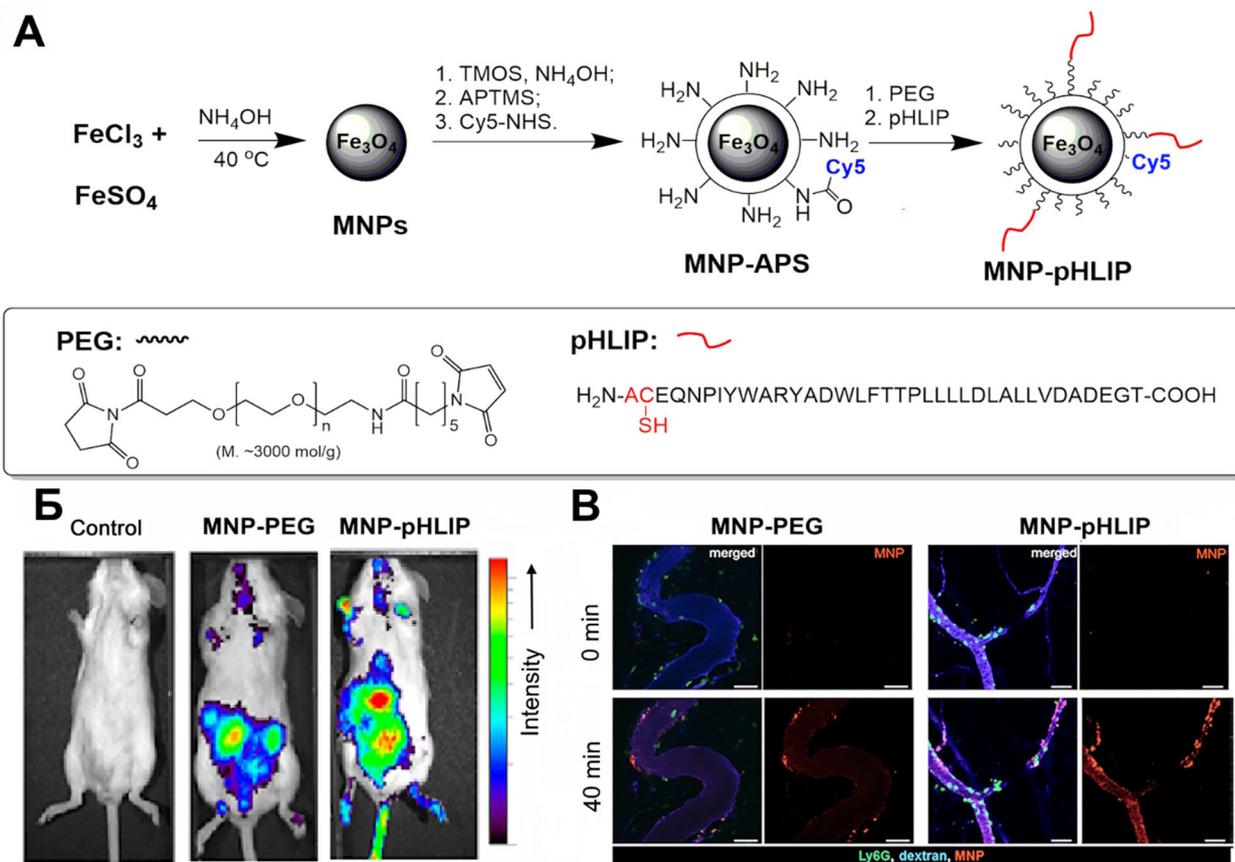


Рисунок 1. (А) Схема синтеза наноконъюгатов MNP-pHLIP. (Б) Биораспределение частиц MNP-PEG и MNP-pHLIP после их внутривенной инъекции в мышах BALB/c с опухолями 4T1 (эпифлуоресцентная визуализация всего тела через 4 ч после введения препарата). (В) Визуализация проникновения наночастиц через эндотелий опухолевых сосудов.

Руководители работы – к.б.н. А.Г. Першина (СибГМУ, ТПУ), д.м.н., член-корр. РАН Л.М. Огородова (СибГМУ), к.х.н. А.М. Дёмин и д.х.н., проф. РАН В.П. Краснов (ИОС УрО РАН).

Исполнители – Л.В. Ефимова, О.Я. Брикунова, к.м.н. К.В. Невская, Е.В. Сухинина, к.м.н. Е.С. Хмелевская (СибГМУ), д.м.н. В.А. Науменко (НМИЦПН им. В.П. Сербского), к.б.н. Д.А. Малкеева и к.б.н. Е.В. Киселёва (ИЦиГ СО РАН), А.А. Хозяинова, к.м.н. М.Е. Меняйло и д.б.н. Е.В. Денисов (ТНИМЦ РАН), к.ф.-м.н. А.С. Волегов (УрФУ), к.ф.-м.н. М.А. Уймин (ИФМ им. М.Н. Михеева УрО РАН).

Публикации:

[1] Pershina A.G., Efimova L.V., Brikunova O.Ya., Nevskaya K.V., Sukhinina E.V., Hmelevskaya E.S., Demin A.M., Naumenko V.A., Malkeyeva D., Kiseleva E., Khozyainova A.A., Menyailo M.E., Denisov E.V., Volegov A.S., Uimin M.A., Krasnov V.P., Ogorodova L.M., Nano-bio interaction of

Конъюгаты наночастиц CeO_2 с азакраун-соединениями для использования в качестве радиофармпрепаратов

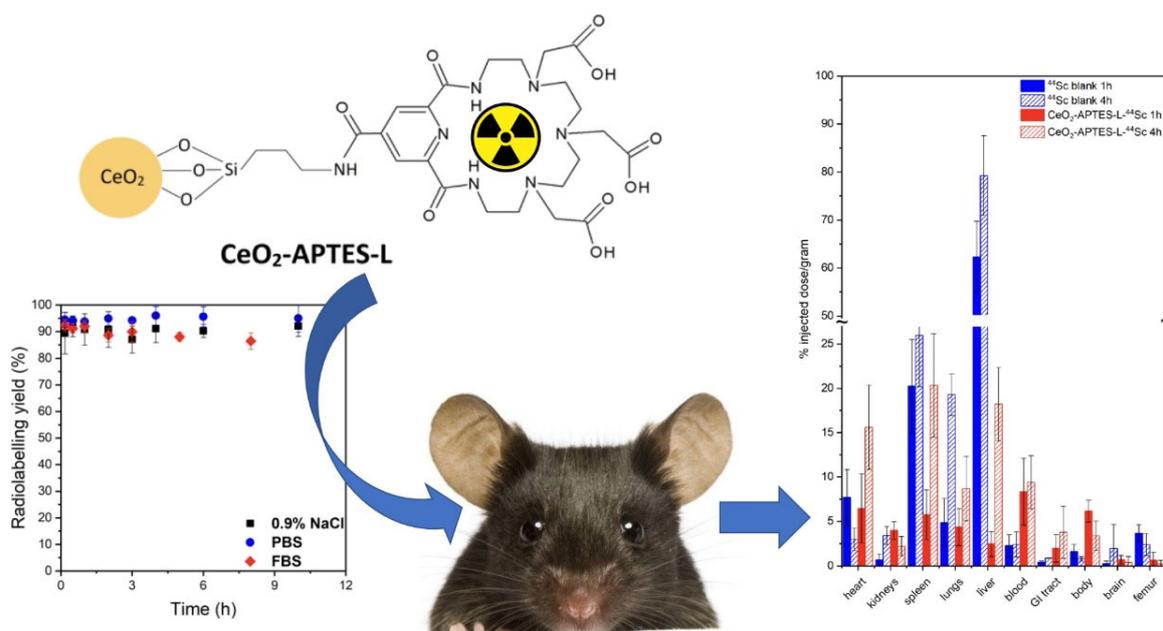
*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук (Москва)*

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва)

Применение наночастиц перспективно для целей ядерной медицины в связи с возможностями использования их в качестве векторов и переносчиков радионуклидов, поскольку они обладают свойством повышенного накопления в опухолевых тканях. Наночастицы CeO_2 обладают низкой токсичностью, биосовместимостью, эффективным выведением из организма и высоким накоплением в целевых органах, что позволяет минимизировать дозовую нагрузку на организм и делает их перспективными в исследованиях противоопухолевой активности. В данной работе были успешно синтезированы конъюгаты наночастиц CeO_2 и макроциклического хелатора на основе азакраун-эфира, подобраны условия мечення радионуклидами ^{65}Zn , ^{44}Sc и ^{207}Bi и оценена кинетическая устойчивость комплексов в биологически значимых средах. В результате были найдены оптимальные условия для мечення конъюгатов CeO_2 -APTES-L и CeO_2 -APTES-DOТА: 0.1 г/л конъюгата и 10^{-9} М катионов металлов при 90°C для комплексов с $^{65}\text{Zn}[\text{Zn}]^{2+}$, $^{44}\text{Sc}[\text{Sc}]^{3+}$ и $^{207}\text{Bi}[\text{Bi}]^{3+}$. Эксперименты *in vitro* показали, что комплекс конъюгата CeO_2 -APTES-L- ^{44}Sc (радиохимическая чистота более 90%) стабилен в фетальной бычьей сыворотке.

Полученные результаты позволили выбрать наиболее перспективный комплекс для дальнейшего биомедицинского применения и провести исследования устойчивости в условиях *in vivo*. Показано, что наночастицы диоксида церия и ее производные не проявили токсичности в отношении эндотелиальных клеток человека EA.hy926. Стабильность исследуемого комплекса CeO_2 -APTES-L- ^{44}Sc была продемонстрирована *in vivo*.

Таким образом, функционализированные наночастицы диоксида церия приводят к созданию стабильных, меченных радиоактивным изотопом наносистем, которые можно использовать для адресной доставки лекарств, диагностики и лечения онкологических заболеваний.



Руководители работ – к.х.н. Г.Ю. Алешин, д.х.н. Ю.В. Федоров.

Исполнители – С.Ю. Хабирова, М.А. Меншиков-Тонян, к.б.н.

А.С. Приходько, Д.А. Козлов, Е.О. Анохин, К.А. Бабешкин, Н.А. Титченко,
к.х.н. А.А. Щукина, к.х.н. А.Д. Зубенко.

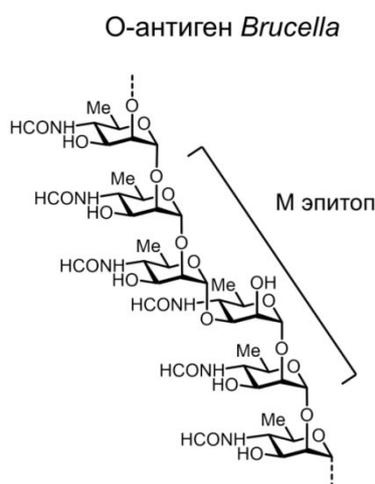
Публикация:

Khabirova S., Menshikov-Tonyan M., Aleshin G., Prikhodko A., Kozlov D., Anokhin E., Babeshkin K., Titchenko N., Zubenko A., Shchukina A., Fedorov Y., Kalmykov S. «Assessing the biocompatibility and stability of CeO₂ nanoparticle conjugates with azacrowns for use as radiopharmaceuticals» // *RSC Med. Chem.*, 2024, Advance Article (doi.org/10.1039/D4MD00515E).

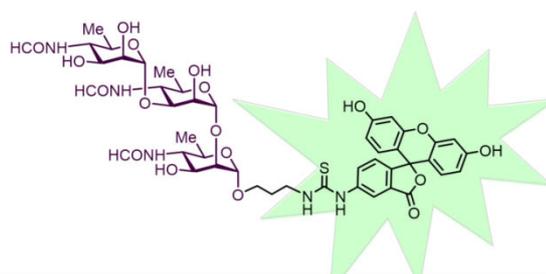
Разработана тест-система для определения поражения бруцеллёзом методом поляризации флуоресценции с использованием синтетического биосенсорного трейсера

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва)

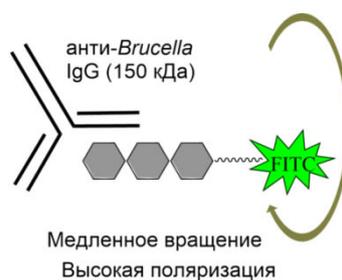
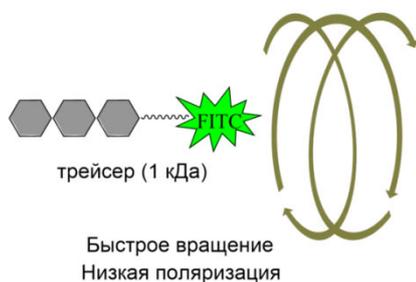
Синтезирована серия антигенных олигосахаридов, структурно родственным М-эпитопному фрагменту О-полисахариду *Brucella*, а также соответствующие конъюгаты олигосахаридов с флуоресцеином. Среди них отобрано активное соединение для использования в качестве биосенсорного трейсера при экспресс-определении поражения бруцеллёзом методом поляризации флуоресценции с высокой чувствительностью и специфичностью.



Синтетический трейсер



Диагностические характеристики ПФИА	
Чувствительность	Специфичность
87%	88%



Front. Chem., **2024**, *12*, 1424157

Biosensors, **2024**, *14*, 404

Molecules, **2024**, *29*, 4712

Руководители работы – чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьев и д.х.н. В.Б. Крылов.

Ответственные исполнители – д.х.н. Д.В. Яшунский, к.х.н. Ю.Е. Цветков, н.с. В.И. Юдин, асп. Т.М. Волков, студ. А.Н. Кузнецов; в сотрудничестве с коллегами из Химического факультета МГУ (профессор С.А. Ерёмин), ВГНКИ (д.в.н. О.Д. Скляр) и НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи (д.б.н. Ю.К. Кулаков).

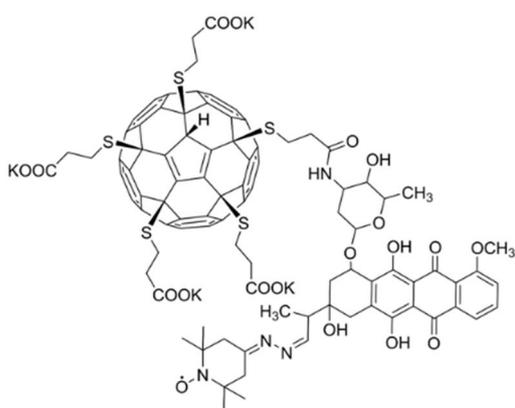
Влияние диады фуллерен–рубоксил на маркеры митохондриальной дисфункции *in vitro*

ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН
(Черноголовка, Московская область)

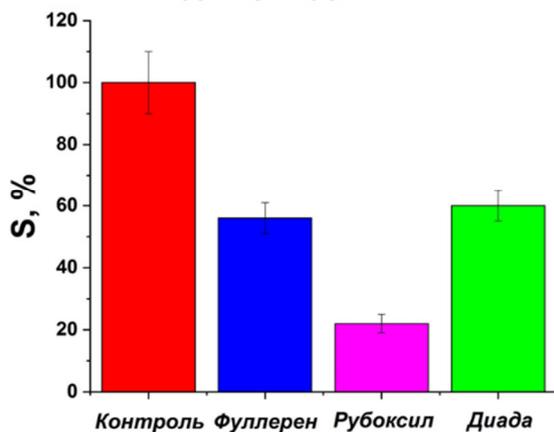
Антрациклины, широко используемые противоопухолевые лекарственные средства, известны своей кардиотоксичностью, существенно ограничивающей возможность их применения. В качестве механизмов кардиотоксичности рассматриваются окислительный стресс и митохондриальная дисфункция. Известно, что

фуллерены рассматриваются в качестве платформы для создания систем доставки лекарственных средств и являются ловушками свободных радикалов, что делает конъюгаты фуллеренов с противоопухолевыми препаратами интересными и перспективными объектами исследования.

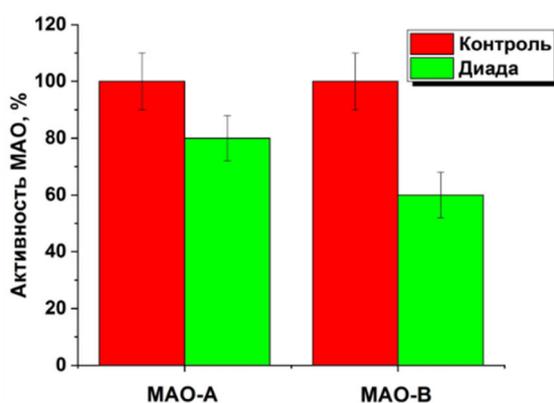
Целью настоящей работы является исследование биологической активности конъюгата водорастворимого производного фуллерена и рубоксила – нитроксильного производного рубомицина, противоопухолевого антибиотика антрациклинового ряда. В работе было исследовано влияние диады фуллерен–рубоксил на процесс перекисного окисления липидов и работу митохондриальных мембраносвязанных ферментов, таких как моноаминоксидазы А и В и цитохром с-оксидаза.



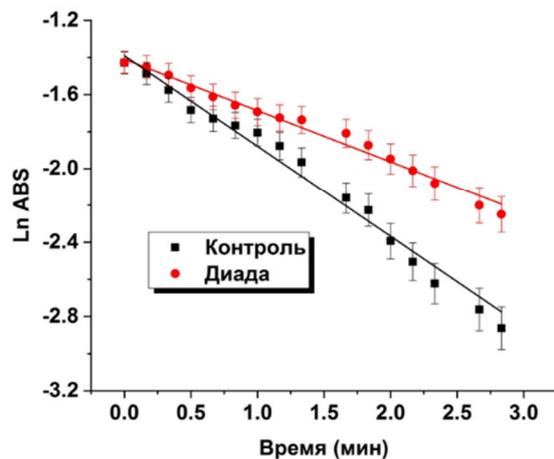
Молекулярная структура диады фуллерен-рубоксил



Антирадикальная активность



Ингибирование MAO



Ингибирование цитохром с-оксидазы

Исследование показало, что диада водорастворимого производного фуллерена с рубоксилом проявляет антиоксидантные свойства благодаря способности перехватывать активные формы кислорода (АФК). Также было показано, что диада фуллерен–рубоксил ингибирует работу митохондриальных ферментов

моноаминоксидаз А и В, что может поддерживать нормальную работу митохондрий, защищая их от повреждений, вызванных образованием АФК. Диада также ингибирует активность цитохром *c*-оксидазы в митохондриях головного мозга мышей, таким образом ограничивая потребление кислорода в условиях гипоксии. Этот механизм является основой для развития защитной реакции тканей в ответ на патологическое состояние. Конъюгация рубоксила с фуллереном существенно снижает острую токсичность соединения по сравнению с исходным производным фуллерена, диада не проявляет токсических свойств в дозах до 1000 мг/кг.

Таким образом, диада фуллерен–рубоксил потенциально может защитить клетки от токсического действия антрациклинов, что на сегодняшний день является важной задачей современной медицинской химии.

Руководители работы – И.о.зав.отделом, к.б.н. И.И. Файнгольд, зав.лаб., к.х.н. П.А. Трошин.

Исполнители – к.б.н. Д.А. Полетаева, к.б.н. А.В. Смолина, м.н.с. Е.Н. Климанова, к.х.н. Е.А. Хакина, к.х.н. О.А. Краевая.

Публикации:

Nanobiotechnology Reports, 2024, Vol. 19, No. 3, pp. 461–467

Конъюгат антибиотика ванкомицина с флуоресцеином как новое средство для избирательного окрашивания бактерий в биологических образцах

Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН (Москва)

Ванкомицин известен как антибиотик, предназначенный для лечения инфекций, вызванных метициллин-чувствительными штаммами стафилококков. Его молекулярной мишенью является димер D-аланина, входящий в состав пептидогликана большинства грам-положительных бактерий.

Создание флуоресцентных красителей, обладающих способностью к избирательному связыванию с бактериями в составе биологических образцов от больных, является важной задачей. В ходе работы был получен конъюгат ванкомицина с флуоресцеинизотиоцианатом и проведены испытания его способности избирательно связывать грам-положительные и грам-отрицательные бактерии в присутствии различных биомакромолекул. Показано, что реакция синтеза с высоким выходом протекает в среде 96% водного диметилсульфоксида. Конъюгат может быть очищен осаждением ацетоном в конечной концентрации 85% после

подкисления раствора 150 мМ ацетатом калия до рН = 4,8, а также тонкослойной хроматографией на пластинах Силуфол в системе изопропанол 90%, вода 10%, карбонат аммония 1%. Конъюгат не обладает бактерицидной активностью в отношении бацилл, стафилококков и представителей типа *Actiobacteriota* в концентрации 10 мкг/мл и ниже. Он может быть использован для прижизненного окрашивания бактерий указанных таксономических групп с целью наблюдения за ними методами флуоресцентной микроскопии и спектрофлуориметрии.

Исследование влияния конъюгата ванкомицина с ФИТЦ на бактерии различных таксономических групп в условиях высева на плотную среду.

Тестируемые бактериальные изоляты				Наличие роста					
#	Название изолята	Видовая принадлежность	Тип клеточной стенки	Ванкомицин, мкг/мл			Конъюгат, мкг/мл		
				2	5	10	2	5	10
1	SC7.2	<i>Leucobacter aridicollis</i>	Грам-положит	-	-	-	+	+	+
2	E7	<i>Bacillus pumilus</i>	Грам-положит	-	-	-	+	+	-
3	BN4E9.2	<i>Pseudomonas silesiensis</i>	Грам-отрицат	+	+	+	+	+	+
4	PE2.1	<i>Pseudomonas edaphica</i>	Грам-отрицат	+	+	+	+	+	+
5	DG1.1.3	<i>Staphylococcus equorum</i>	Грам-положит	+	-	-	+	+	+
6	DG1.5	<i>Staphylococcus lentus</i>	Грам-положит	+	-	-	+	+	+
7	MG5.4b	<i>Brachybacterium sp.</i>	Грам-положит	-	-	-	+	+	+
8	M4.4	<i>Acinetobacter sp.</i>	Грам-отрицат	-	-	-	+	-	-
9	TG1	<i>Escherichia coli</i>	Грам-отрицат	+	+	+	+	+	+

Руководители работы – д.б.н. А.Б. Шевелев и д.б.н. Е.В. Трубникова, исполнители – Е.Ю. Эпова, М.А. Шабунина, к.б.н. Н.В. Позднякова.

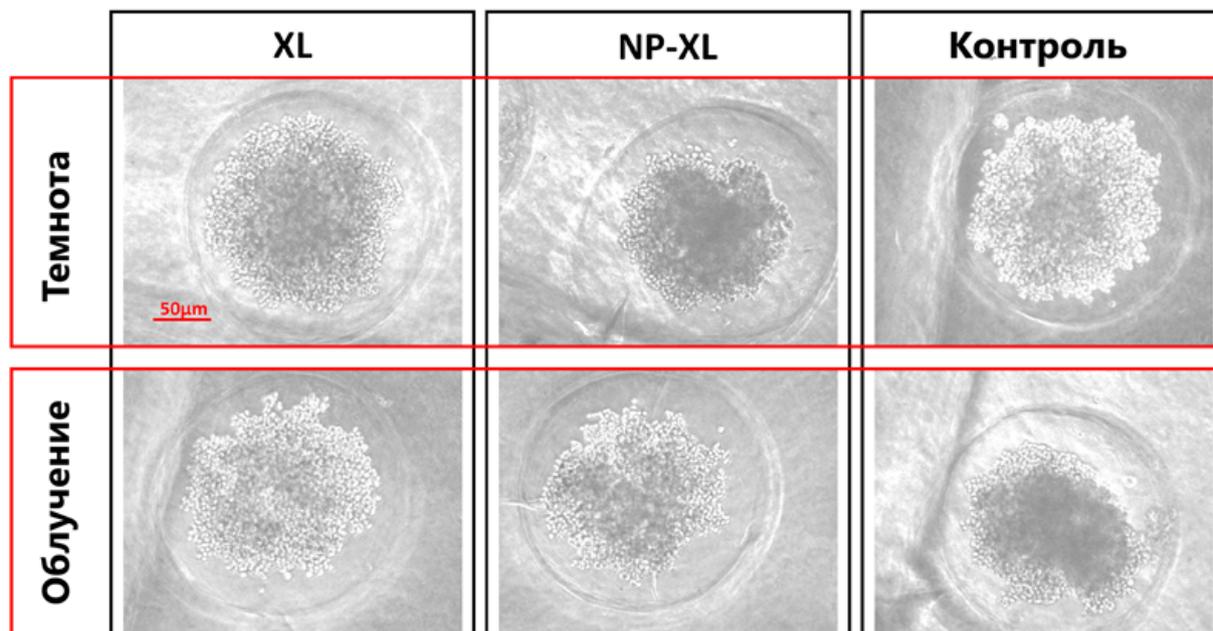
Новая наноразмерная форма фотосенсибилизатора – производного хлорофилла α для фотодинамической терапии

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

Целью данного исследования являлся дизайн метода получения наноразмерной формы и ее характеристика для инкапсуляции производного хлорофилла α (XL). Наноразмерная форма представляет собой полимерные частицы из сополимера молочной и гликолевой кислот – PLGA (NP-XL).

Было показано, что определенные количества XL связываются с поливиниловым спиртом (он был выбран в качестве стабилизатора эмульсии), усиливая фотофизическую активность XL. XL и NP-XL не показали реактивации эпиге-

нетически репрессированных генов, что указывает на отсутствие у NP–XL эпигенетических свойств. XL сохранил цитотоксическую активность в отношении как 2D-, так и 3D-моделей (рисунок) опухолевых клеток линий MCF-7, HeLa, SKOV-3, A549 и 4T1. Основные механизмы повреждения клеток NP–XL включали высокие уровни генерации АФК; индукцию апоптоза; истощение GSH; перекисное окисление липидов; деполяризацию митохондриальной мембраны. Данные показали активацию путей ферроптоза и апоптоза после фотодинамической терапии (ФДТ).



Микрофотографии 3D моделей опухолевых клеток до (темнота) и после (облучение) проведения ФДТ

Таким образом, полученные данные доказали потенциал разработанной формы для применения в фотодинамической терапии.

Руководитель работы – к.х.н. Е.Д. Никольская.

Исполнители – к.б.н. Н.Г. Яббаров, М.В. Чиркина, М.Р. Моллаева, М.Б. Сокол.

Публикации:

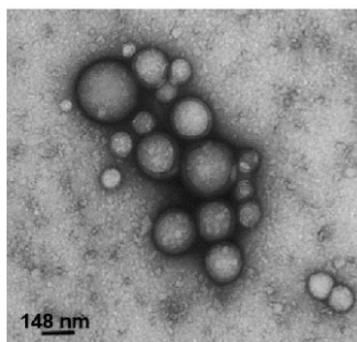
Результаты опубликованы в статье Sokol M.B. et. al. // *Pharmaceutics*. 2024; 16(1):126.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010126>

Олеиновая и линолевая кислоты, модифицированные тимолом, инкапсулированные в полимерные наночастицы: новые препараты для антибактериальной терапии

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

На основе прогнозов PASS и моделирования ADMET 2.0 мы представили обоснование модификации олеиновой кислоты (ОА) и линолевой кислоты (ЛА) с биологически активными производными фенола (ТОА и ТЛА (см. рисунок)) и их дальнейшей инкапсуляции в наночастицы из сополимера молочной и гликолевой кислот – PLGA.

Исследования подтвердили отсутствие химических взаимодействий жирных кислот с матрицей PLGA после инкапсуляции. Модифицированные ОА и ЛА продемонстрировали длительное устойчивое высвобождение из наночастиц (NP) как в модельных средах желудочно-кишечного тракта, так и в модельных средах кровотока. Примечательно, что в первом случае мы наблюдали, что основная фракция инкапсулированных соединений высвобождалась при pH 6.8, что соответствует условиям кишечника, где сосредоточена микробиота. Сравнивая ТОА-NP и ТЛА-NP, мы наблюдали, что последние показали более высокую активность как против бактериальных, так и против штаммов грибов. ТЛА-NP показали более высокую активность против грам-положительных бактерий по сравнению с ТЛА. Однако мы наблюдали противоположный эффект в отношении штаммов грибов.



Микрофотография наночастиц

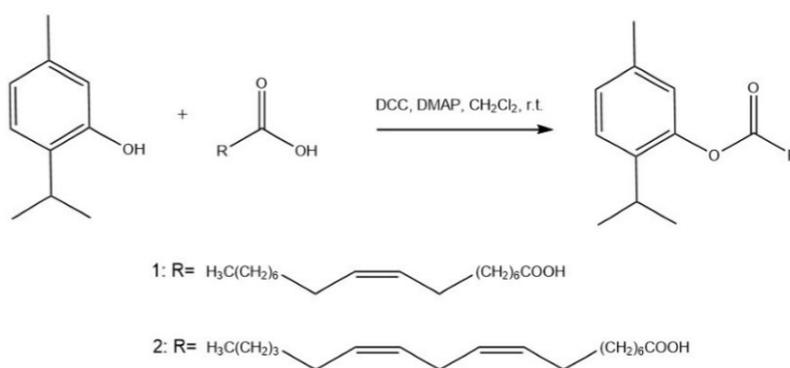


Схема синтеза соединений

Таким образом, полученные результаты показывают перспективность наночастиц PLGA, нагруженных модифицированными жирными кислотами, для различного биомедицинского применения, включая антимикробное и противогрибковое.

Руководитель работы – к.х.н. Е.Д. Никольская.

Исполнители – к.б.н. Н.Г. Яббаров, М.В. Чиркина, М.Р. Моллаева, М.Б. Сокол.

Публикации:

Sokol M.B. et. al. // *Polymers*. 2024; 16(1):72. <https://doi.org/10.3390/polym16010072>

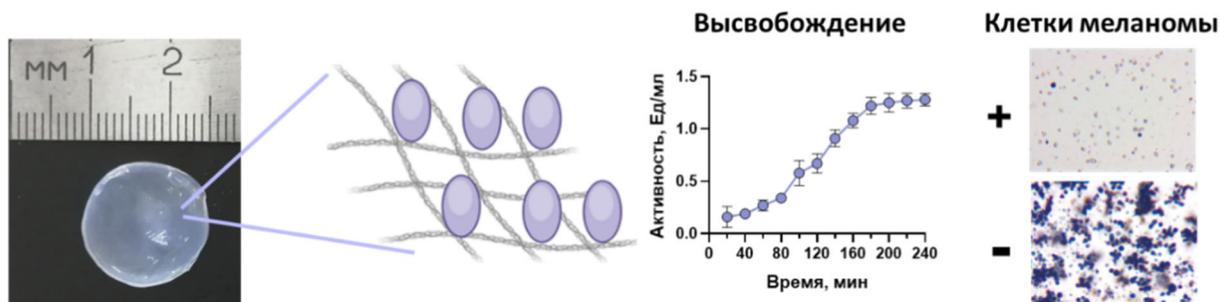
Плѐнки бактериальной целлюлозы для доставки L-аспарагиназы к клеткам меланомы

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
им. В.Н. Ореховича (Москва)*

L-Аспарагиназа – это фермент, который катализирует гидролиз L-аспарагина до L-аспарагиновой кислоты и аммиака. Данный фермент используется для лечения острого лимфобластного лейкоза. Он также токсичен для клеток некоторых солидных опухолей, включая клетки меланомы. Иммобилизация этого фермента может повысить его активность в отношении опухолевых клеток меланомы. В работе были изучены свойства бактериальной целлюлозы (БЦ) продуцента *Glucanacetobacter hansenii* и возможность использования плѐнок БЦ в качестве нового носителя для иммобилизованной L-аспарагиназы *Erwinia carotovora*. Изменяя продолжительность культивирования продуцента, удалось получить плѐнки с различной толщиной и пористостью. Эти значения определяли содержание воды в плѐнках и их способность адсорбировать и высвобождать фермент.

Инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье подтвердила адсорбцию фермента на плѐнках БЦ. Общая активность адсорбированной L-аспарагиназы и её высвобождение были исследованы для плѐнок, выращенных в течение 48, 72 и 96 ч. Плѐнки БЦ, выращенные в течение 96 ч, показали наиболее выраженное высвобождение, описываемое моделями нулевого порядка и Корсмайера-Пеппаса. Высвобождение характеризовалось контролируемой диффузией, при которой фермент высвобождался с постоянной скоростью. Плѐнки БЦ с иммобилизованной L-аспарагиназой показали цитотоксическое действие на клетки линии A875 меланомы человека. При дальнейшей разработке иммобилизация L-аспарагиназа на БЦ может стать альтернативной стратегией доставки противоопухолевых лекарственных средств в поверхностные опухоли.

Бактериальная целлюлоза с иммобилизованной L-аспарагиназой



Руководитель работ – д.б.н., доцент, Жданов Д.Д.

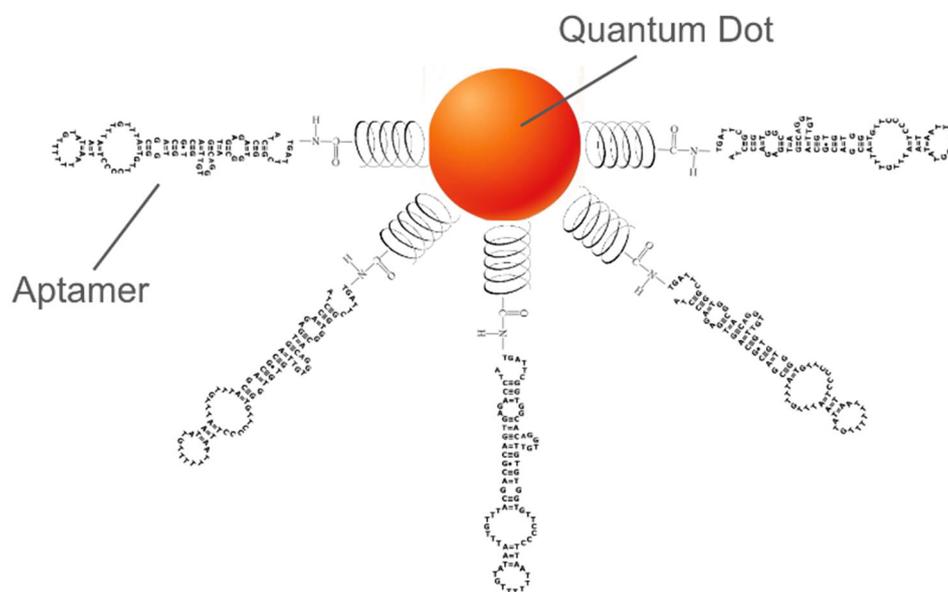
Исполнители – Шишпарёнок А.Н., Королёва С.А., Добрякова Н.В., к.б.н. Гладилина Ю.А., д.б.н., Громовых Т.И., Солопов А.Б., д.б.н., проф. Кудряшова Е.В.

Синтез новых люминесцентных гибридных комплексов квантовая точка–аптамер для биовизуализации

Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева РАН (Москва)

Работа направлена на создание новых материалов для медицины и развитию их функционального применения, в частности, для ранней визуализации опухолей. Суть заключается в получении гибридных комплексов, объединяющих неорганические наночастицы, обладающие люминесценцией, а именно полупроводниковые квантовые точки (КТ), с аптамерами – олигонуклеотидами, обеспечивающими специфичность взаимодействия комплекса с мишенью. Для реализации данной идеи синтезированы КТ различного состава, а именно CdSe/ZnS и InP/ZnS. Растворимость в водных средах достигается за счет гидрофильных сополимеров на поверхности наночастиц с функциональными группами (–SH, –COOH), обеспечивающими как взаимодействие с КТ, за счет тио-группы, так и возможность дальнейшей модификации наночастиц по карбоксильной группе. На основе полученных КТ был синтезирован ряд комплексов с ДНК аптамерами, такими как U8, U31, Goll, обладающими специфичностью к внеклеточному домену рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Комплекс КТ–аптамер получали путем взаимодействия карбоксильных групп на поверхности КТ с аминогруппой аптамера на 5'-конце. Анализ полученных комплексов методом динамического рассеяния света показал рост среднего гидродинамического радиуса на 4–6 нм при присоединении аптамеров к наночастице. При этом речь идет о

присоединении нескольких десятков аптамеров к одной наночастице, что улучшает связывание комплекса с мишенью. За счет присутствия аптамеров на поверхности КТ данные системы проявляют специфичность к белку EGFR, тем самым таргетно доставляя люминесцирующие наночастицы.



Исследование выполнено за счет средств гранта РФФИ №24-23-00551, <https://rscf.ru/project/24-23-00551/>.

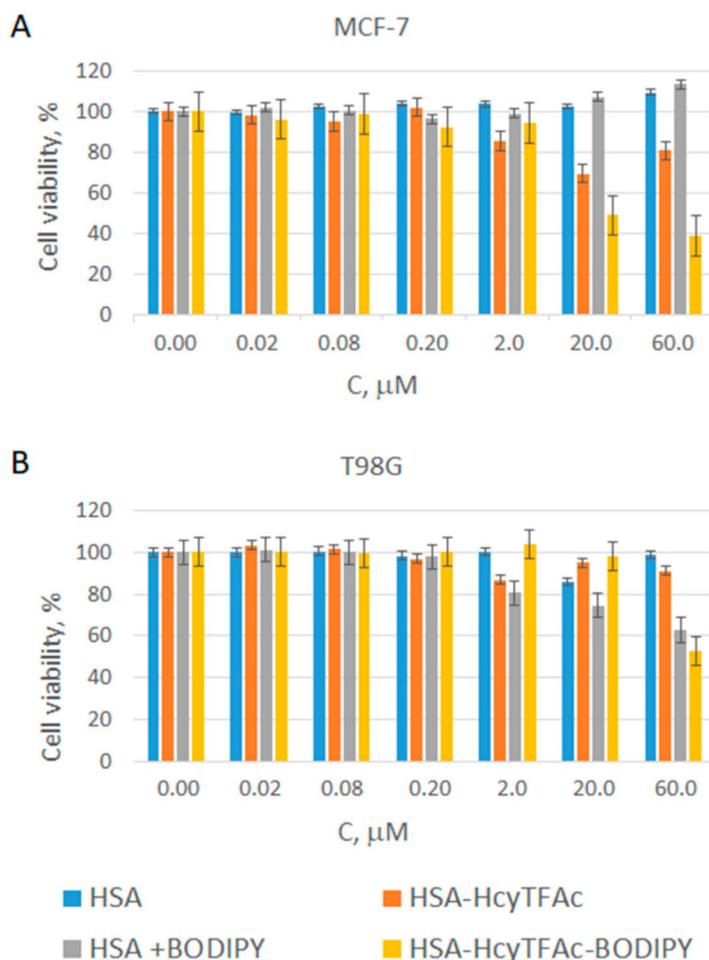
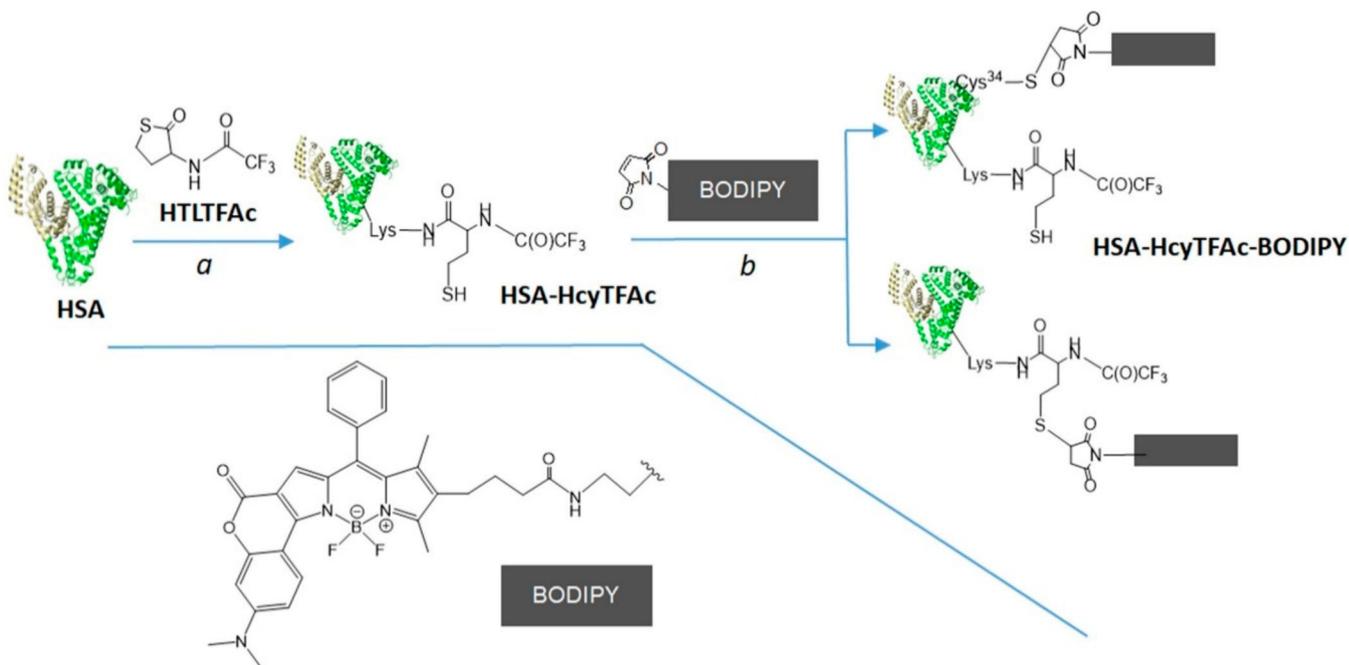
Руководитель работы – д.х.н., проф. Р.В. Тальрозе.

Исполнители – к.х.н. О.Н. Карпов, О.А. Отмахова, М.В. Григорьева.

Светостойкие красители для интраоперационной визуализации внутричерепных опухолей

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
(Новосибирск)*

Серьезную проблему в нейрохирургии представляет определение границ внутричерепных опухолей (особенно глиом) непосредственно во время оперативного вмешательства. Важная информация может быть получена путем интраоперационной визуализации с помощью операционного микроскопа. С целью разработки нового поколения эффективных светостойких красителей для интраоперационной визуализации был разработана серия уникальных флуоресцентных красителей с длиной волны возбуждения/испускания 400–405 нм и 650–670 нм соответственно.



Предложенные красители совместимы с имеющимися операционными микроскопами и отличаются высокой светостойкостью и высоким квантовым выходом. Наличие линкерной группы позволяет получать конъюгаты с различными опухоль-ориентирующими молекулами.

В частности, были получены конъюгаты с человеческим сывороточным альбумином, способным накапливаться в опухоли за счет EPR-эффекта. Полученные конъюгаты практически не токсичны в рабочем диапазоне концентраций (0.01–0.1 мкМ).

Руководители работы – д.х.н. Сильников В.Н., д.х.н. Абрамова Т.В.

Исполнители работы – к.х.н. Аврамчук Т.В., к.б.н. Захарова О.Д., Рогалева В.И.

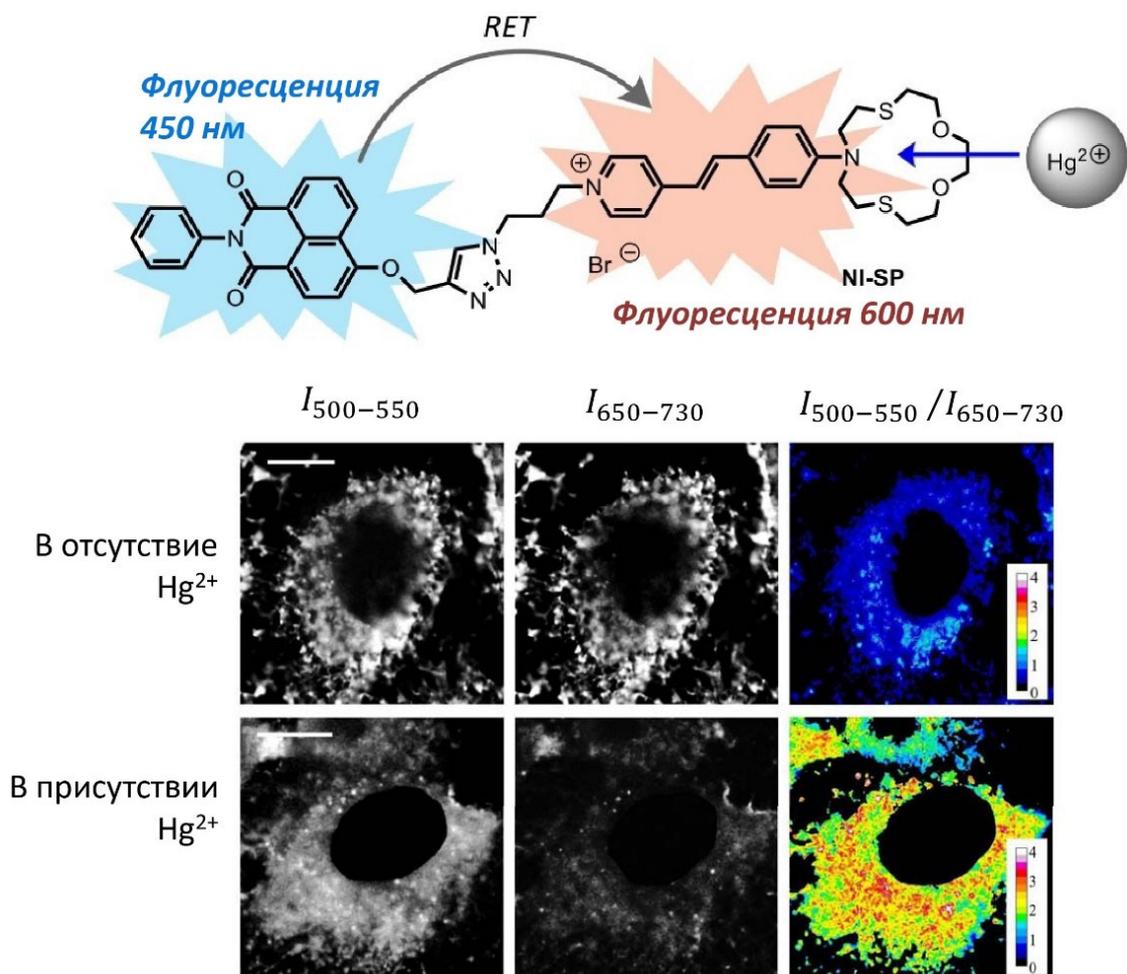
Ратиометрический флуоресцентный хемосенсор катионов Hg^{2+} в водном растворе и в живых клетках

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

В результате деятельности человека ртуть широко распространена в окружающей среде. Ионы Hg^{2+} легко преобразуются морскими микроорганизмами в метилртуть (CH_3Hg^+), которая более вредна, чем неорганическая или элементарная ртуть. Далее, поднимаясь по пищевой цепи, CH_3Hg^+ может накапливаться в организмах промысловых рыб, что представляет угрозу для здоровья человека. Чрезвычайная токсичность соединений ртути обусловлена высоким сродством к тиоловым группам белков и ферментов. Подобные взаимодействия вызывают дисфункцию клеток и, как следствие, приводят к повреждениям пищеварительной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы.

В настоящей работе с использованием клик-реакции азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения получен высокоселективный бис-хромофорный краунсодержащий хемосенсор **NI-SP** на катионы ртути(II) в водном растворе. Синтезированное соединение **NI-SP** содержало фрагмент 4-метокси-1,8-нафталимида, выполняющего роль хромофора-донора (ХД) энергии электронного возбуждения, и стирилпиридина, являющегося хромофором-акцептором (ХА). При облучении остатка нафталимида в **NI-SP** светом с длиной волны из диапазона 375–405 нм реализуется резонансный перенос энергии (*англ.* Resonance Energy Transfer, RET), эффективность которого уменьшается при комплексообразовании сенсора с катионами Hg^{2+} за счет гипсохромного сдвига полосы переноса заряда ХА. Наблюдаемые при добавлении Hg^{2+} изменения в спектре флуоресценции позволяют регистрировать ратиометрический флуоресцентный отклик за счет роста отношения интенсивности испускания (*I*) в канале ХД (450–

550 нм) к интенсивности в канале ХА (600–730 нм). Биологические эксперименты показали, что сенсор **NI-SP** проникает в клетки аденокарциномы легкого человека A549 и аккумулируется в цитоплазме и лизосомах. В случае, когда клетки предварительно инкубировали с перхлоратом ртути(II), отношение интенсивностей испускания в двух каналах $I_{500-550} / I_{650-730}$ увеличивалось в 2.6 раза, что позволяло осуществлять детектирование ионов Hg^{2+} и их количественное определение внутри клетки в интервале концентраций 0.7–6.0 мкмоль/л.



Руководители работы – г.н.с. зав.лаб. д.х.н. проф. Федорова О.А. (ИНЭОС РАН), в.н.с. д.х.н. доц. Панченко П.А. (ИНЭОС РАН).

Основные исполнители – н.с. Ефременко А.В. (ИБХ РАН), м.н.с. Полякова А.С. (ИНЭОС РАН), н.с. к.х.н. Устимова М.А. (ИНЭОС РАН).

Публикации:

Panchenko P.A., Efremenko A.V., Polyakova A. S., Feofanov A. V., Ustimova M. A., Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. Application of RET Approach for Ratiometric Response Enhancement of ICT Fluorescent Hg^{2+} Probe Based on Crown-containing Styrylpyridinium Dye // Chem. Asian J. – 2024. – Art. № e202400777. DOI: 10.1002/asia.202400777

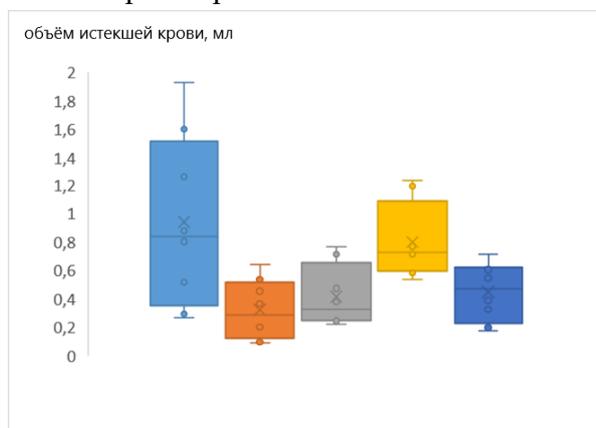
Синтез полиакрилата кобальта (Гестатина) и тестирование его гемостатических свойств

Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова РАН (Москва)

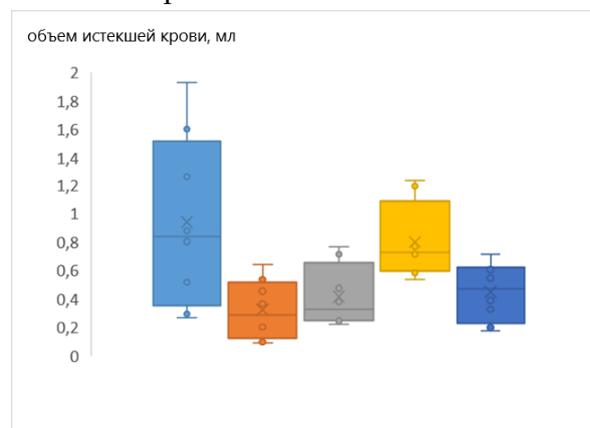
Получены варианты координационного комплекса полиакриловой кислоты (ПАА) со средней молекулярной массой 9 356 и 184 631 кДа с ионом Co^{2+} . Образцы ПАА с точно заданной молекулярной массой были синтезированы в контролируемых условиях с использованием изопропанола в качестве вещества, ограничивающего рост цепи за счет осаждения продукта. Очистку прочных комплексов от Co^{2+} в виде соли проводили с помощью многократного диализа против деионизованной воды. Элементный анализ показал, что комплекс с Co^{2+} ПАА 10 кДа (Гестатин 10) имел стехиометрическое соотношение 1 ион металла на 32 акрилатных звена, а комплекс ПАА 200 кДа – 1 ион на 19 звеньев.

Гестатин 10, Гестатин 200 и препараты сравнения ПАА10 и ПАА200 были исследованы на способность ускорять гемостаз при венозном и капиллярном кровотечении у кроликов. В качестве измеряемого параметра использовался объем крови, истекшей из раны до полной остановки кровотечения. Не было выявлено статистически значимой разницы между контрольной группой и ПАА200. Использование Гестатина 200 снижало кровопотерю как при капиллярном, так и при венозном кровотечении. Гестатин 10 показал свою эффективность в случае венозного кровотечения, хотя ПАА10 в этом случае также проявила гемостатическую способность. Применение ПАА200, напротив, увеличивало кровопотерю по сравнению с плацебо как при капиллярном, так и при венозном кровотечении.

Капиллярное кровотечение



Венозное кровотечение



■ контроль

■ Гестатин 10

■ Гестатин 200

■ ПАА10

■ ПАА200

Руководители работы – д.б.н. А.Б. Шевелёв и д.б.н. Е.В. Трубникова.

Исполнители – к.б.н. А.В. Шibaева, А.П. Васильева, к.б.н. М.А. Смирнова.

Наночастицы BODIPY-содержащих пролекарств Pt(IV) с тройным противоопухолевым действием

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

Впервые получены наночастицы (НЧ) с тройным противоопухолевым действием (фотоактивируемая химиотерапия/фототермальная терапия/фотодинамическая терапия) на основе фотоактивируемых соединений Pt(IV) с фрагментами BODIPY в качестве аксиальных лигандов, самособирающихся в НЧ в водном растворе. Полученные НЧ могут быть использованы также для флуоресцентной и фототермической визуализации опухолевых тканей.

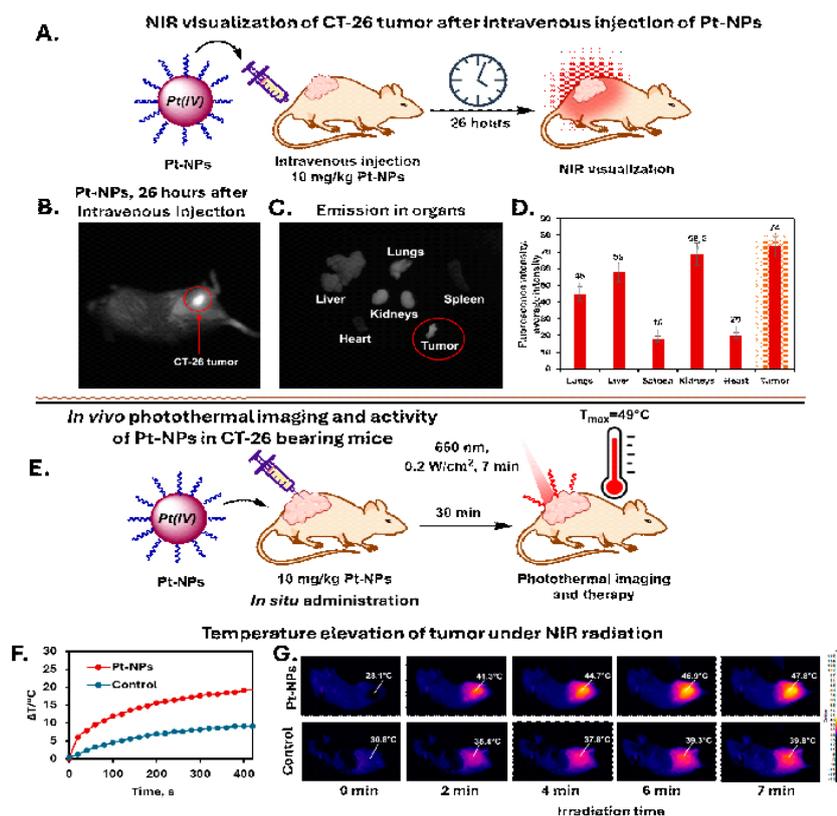


Рисунок 1. *In vivo* флуоресцентная визуализация опухоли с Pt-Nps.

А. Общая схема эксперимента по биовизуализации. В. Флуоресцентная визуализация мыши опухолью CT-26 через 26 часов после внутривенной инъекции 10 мг/кг Pt-NP.

С. Флуоресценция опухоли и органов через 26 часов после внутривенной инъекции.

Д. Средняя интенсивность флуоресценции опухоли и органов. Е. Оценка фототермического эффекта Pt-Nps *in vivo* Общая схема эксперимента. F. Рост температуры опухоли.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 22-115-00182).

Руководитель работы – ст. преп, к.х.н. О.О. Красновская.

Публикации:

D.V. Spector, O.O. Krasnovskaya et.al. Nanoformulation of Photoactive Cisplatin Prodrug for Combined Photothermal Therapy and Bioimaging”, ACS Applied Nano Materials, 2024, just accepted manuscript.

Синтез и биологическое исследование радиофармацевтических конъюгатов на основе лигандов простатического специфического мембранного антигена

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

Простатический специфический мембранный антиген (ПСМА), гиперэкспрессируемый в опухолевых клетках, – одна из наиболее привлекательных белковых мишеней для направленной доставки в опухоли предстательной железы. Была получена серия из >100 новых молекул с показателями аффинности (IC₅₀) к ПСМА-рецептору до 1.5 ± 0.9 нМ и их конъюгатов с хелатирующими агентами (DOTA, DOTAGA, DTPA и др.). Для ряда конъюгатов было показано превосходящее контрольный препарат ПСМА-11 (одобрен FDA для диагностики опухолей предстательной железы) накопление в опухолевой ткани, при низком накоплении в почках.

Руководитель работы – с.н.с, к.х.н. А.Э. Мачулкин.

Публикации:

A.E. Machulkin, S.A. Petrov, V. Bodenko et.al. Synthesis and preclinical evaluation of urea-based prostate-specific membrane antigen-targeted conjugates labeled with 177Lu. ACS Pharmacology and Translational Science, 7(5):1457–1473, 2024. DOI: 10.1021/acspsci.4c00070

Патент RU2823164C2, Петров С.А., Мачулкин А.Э., Ларенков А.А. и др. Соединение пептидной природы, обладающее способностью связываться с ПСМА, способ его получения и применения, 2024

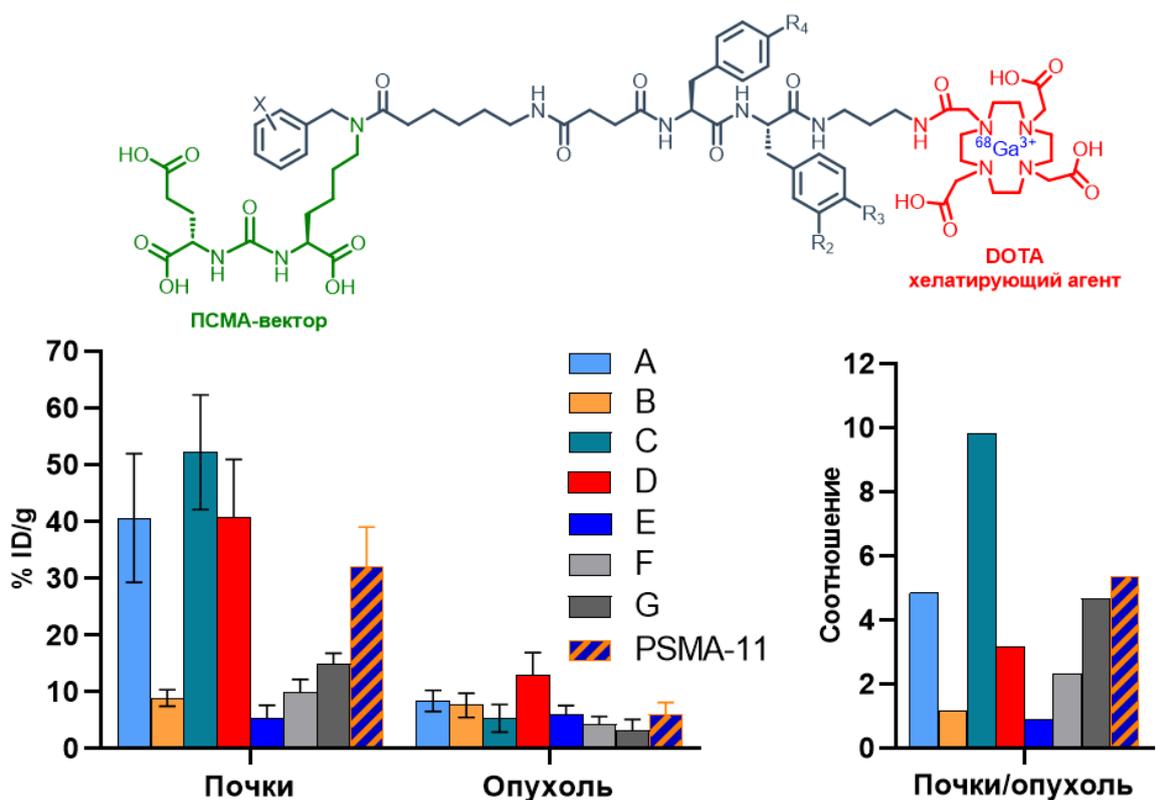


Рисунок 1. Общая структура ПСМА-направленных радиофармацевтических конъюгатов с ^{68}Ga , а также анализ их биораспределения на ксенографтных моделях опухолей предстательной железы – LNCaP (ПСМА+).

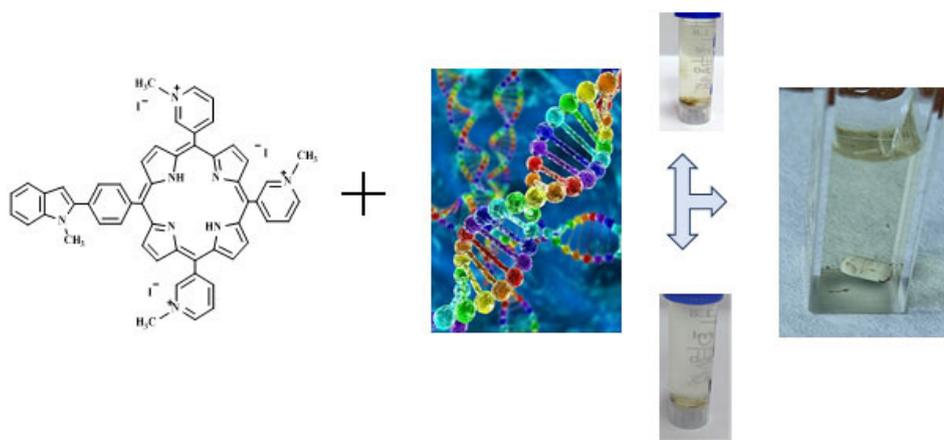
Работа выполнена совместно с ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России при финансовой поддержке РФФ (грант № 22-15-00098), <https://rscf.ru/project/22-15-00098/>.

Водорастворимый катионный порфирин, содержащий N-метилпиридильные фрагменты и остаток индола для выделения и концентрирования ДНК

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

Исследование направлено на получение соединения, которое может быть использовано в медицине, клинической лабораторной диагностике, биохимии, молекулярной биологии, вирусологии, пищевой промышленности, криминалистике в качестве комплексообразующего реагента ДНК, олигонуклеотидов, приводящего к агрегации нуклеиновых кислот (НК) и образованию осадка. Для реализации данного взаимодействия был сконструирован порфирин, содержащий катионные группы в составе трех периферийных заместителей, обеспечивающих

электростатическое взаимодействие порфирина с отрицательно заряженным остовом одной молекулы ДНК и один периферийный заместитель, способный к интеркаляционному взаимодействию с другой молекулой ДНК. Указанным требованиям соответствует 5-[4'-(1''-метилиндол-2''-ил)фенил]-10,15,20-трис-(N-метилпирид-3'-ил)порфиринтриоидид, полученный впервые. Доказана его структура, изучены спектральные, фотохимические свойства. Проведено исследование взаимодействия синтезированного порфирина с репрезентативным короткоцепочечным олигонуклеотидом poly[d(GC)₂], ДНК спермы лосося и тимуса теленка. Доказано, что порфирин с остатком индола способен к специфическому взаимодействию с НК, приводящему к осаждению НК.



Руководители – д.х.н. Лебедева Н.Ш., д.х.н. Сырбу С.А.

Ответственные исполнители – к.х.н. Юрина Е.С., к.х.н. Киселев А.Н.

Публикации:

Lebedeva N.Sh., Yurina E. S., Kiselev A. N., Lebedev M. A., Syrbu S. A. Unsymmetrical cationic porphyrin that forms sedimentation-unstable complexes with nucleic acids // Mendeleev Commun. 2024. 34. № 4. P. 525–527. DOI: 10.1016/j.mencom.2024.06.018

Применение 5-[4'-(1''-метилиндол-2''-ил)фенил]-10,15,20-трис(N-метилпиридин-3'-ил)порфирин трииодида для высаживания нуклеиновых кислот из растворов. Подана заявка на патент от 23.04.2024, пройдена формальная экспертиза.

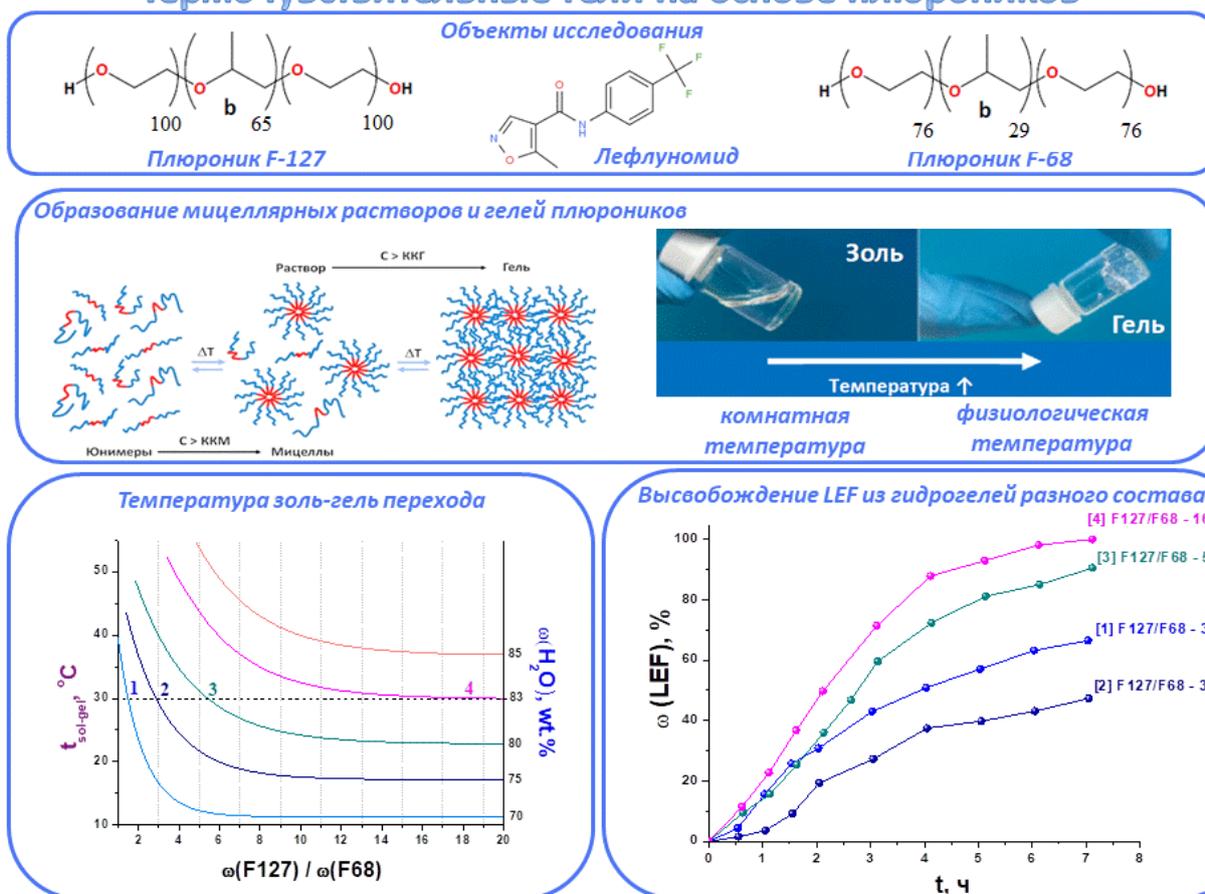
Дизайн и свойства термочувствительных гидрогелей плуроников фармацевтического назначения

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

В последнее время особенно популярными становятся «умные» гидрогели, привлекательной особенностью которых является возможность гелеобразования *in*

situ под действием внешних стимулов (температуры, pH, магнитных полей и т.д.). Для получения «умных» гидрогелей важно, чтобы введенное в их состав фармакологическое вещество имело растворимость в воде, достаточную для проявления своего действия. Однако большинство фармакологических веществ плохо растворимо в водной среде. Поэтому использование полимеров, которые одновременно выполняли бы функции гелеобразователя и солюбилизатора, могло бы решить эту проблему. С этой точки зрения подходящими полимерами для получения «умных» гидрогелей являются плуроники – триблок-сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена. В водном растворе плуроники способны к мицеллообразованию, проявляя таким образом солюбилизующее действие. При нагревании мицеллы самоорганизуются, и образуются гидрогели. Температура золь–гель-перехода плуроников находится вблизи физиологической, что важно для разработки и применения термочувствительных инъекционных гидрогелей.

Термочувствительные гели на основе плуроников



В данной работе были получены гидрогели на основе плуроников F127 и F68 с содержанием лефлуномида – лекарственного соединения, оказывающего

антипролиферативное, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Как было определено, плуроник F127 существенно повышает растворимость лефлуномида в водной среде, а с помощью плуроника F68 можно контролировать вязкоупругие свойства и температуру золь–гель-перехода, а также кинетику высвобождения лефлуномида из гидрогелей. Полученные гидрогели разного состава могут быть использованы наружно и в виде инъекций для лечения социально значимых заболеваний.

Руководитель – д.х.н. Терехова И.В.

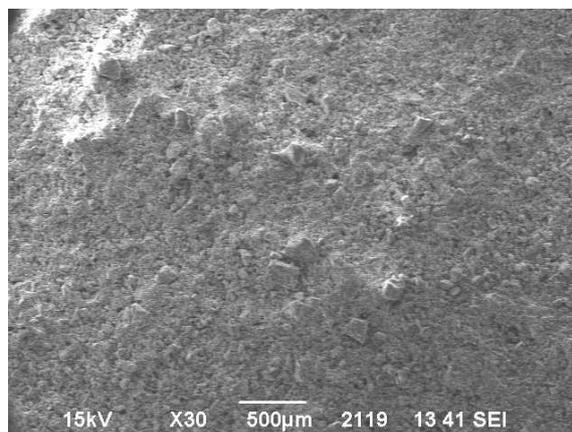
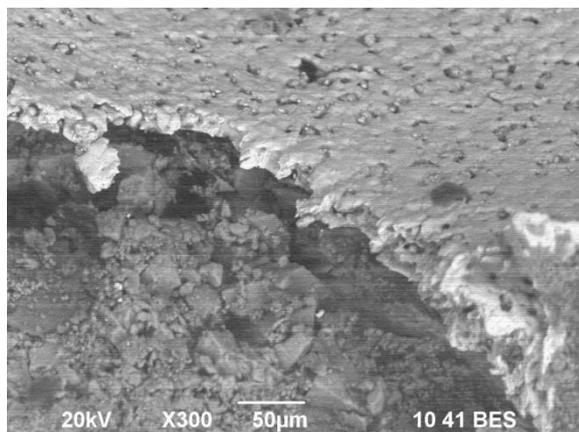
Исполнители – к.х.н. Агафонов М.А., асп. Никитина М.Г.

V. Новые материалы для медицины

Материал на основе гидроксиапатита и алюмосиликатных цеолитов со связующим веществом для покрытия имплантатов

Институт химии твердого тела УрО РАН (Екатеринбург)

Разработан упрочненный композиционный материал с пористой структурой, полученный путем механохимического синтеза из наноструктурированного гидроксиапатита (ГАП), осажденного методом химической конденсации из водного раствора, с армирующими добавками синтетических алюмосиликатных цеолитов. Предложено биоактивное покрытие для металлокерамических и костных имплантатов, сформированное из водно-желатиновой суспензии упрочненного композита, причем введение желатина в качестве связующего агента позволяет существенно сократить сроки формирования покрытия, значительно повышает адгезионную прочность и способствует образованию равномерной развитой поверхности на пористых и гладких подложках. Также желатин в составе смеси улучшает реологические свойства получаемой водной суспензии и, как следствие, увеличивает пластичность наносимого покрытия, что позволит формировать покрытие на имплантатах различной формы и размера.



Микрофотографии поверхности покрытий композит–желатин (а) и ГАП–желатин (б), нанесенных на нержавеющую сталь.

Прочностные характеристики сформированных на стальной матрице биоактивных покрытий ГАП–желатин и композит–желатин.

Материал покрытия	Характеристики покрытия		
	Адгезия, Н/м ²	Твердость по Виккерсу HV, ед. тв.	Предел прочности на трехточечный изгиб, МПа
ГАП–желатин	1089	19	5,53
Композит–желатин	1125	29-35	8,69

Руководитель работы – д.т.н. Н.А.Сабирзянов.

Исполнители – к.х.н. Е.А.Богданова, к.х.н. В.М.Скачков, н.с. С.А.Бибанаева.

Применение карбоксилатов в качестве зеленых ингибиторов коррозии магниевых сплавов для имплантационной хирургии

Институт химии ДВО РАН (Владивосток)

Впервые установлена эффективность «зеленых» ингибиторов коррозии на основе карбоксилатов для снижения интенсивности деградации многофункционального магниевых сплава МА8 (Mg-Mn-Ce) и биомедицинского сплава Mg-0,8 Ca. Проведен анализ морфологии, химического состава и кинетики роста пассивирующих пленок, формируемых на сплавах в 0,9 масс.% физиологическом растворе NaCl с ингибитором. Показано, что наибольшей эффективностью обладают фумарат натрия и гликолят натрия, обеспечивающие формирование защитного слоя с высоким значением поляризационного сопротивления. Магниевые сплавы в присутствии данных ингибиторов проявляют наименьшую локальную электрохимическую активность и наименьшую скорость коррозии. Эффективность применяемых ингибиторов составила 81%. Установлен механизм подавления процесса коррозии, основанный на сорбции молекул органических ингибиторов и формировании металлорганического каркаса. Результаты показывают высокую совместимость используемых ингибиторов с кальций-фосфатным покрытием, получаемым методом плазменного электролитического оксидирования, что свидетельствует о возможности формирования биосовместимого самовосстанавливающегося гибридного покрытия на поверхности биодеградируемых магниевых сплавов для нужд имплантационной хирургии.



Руководители работы – член-корр. РАН С.В. Гнеденков, член-корр. РАН С.Л. Синебрюхов, д.х.н., проф. РАН А.С. Гнеденков.

Исполнители – А.Д. Номеровский, В.С. Марченко.

Публикации:

Gnedenkov A.S., Sinebryukhov S.L., Nomerovskii A.D., Marchenko V.S., Ustinov A.Y., Gnedenkov S.V. Carboxylates as green corrosion inhibitors of magnesium alloy for biomedical application // Journal of Magnesium and Alloys. 2024. Vol. 12. P. 2909-2936. DOI: 10.1016/j.jma.2024.07.004 (Q1, IF=15.8)

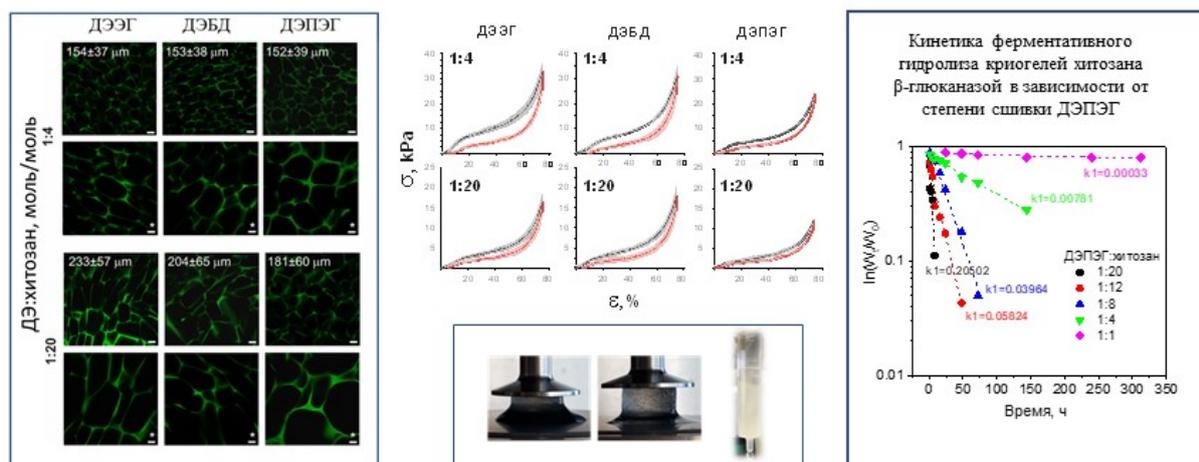
**Криогели хитозана для клеточных технологий
и регенеративной медицины**

Институт химии ДВО РАН (Владивосток)

Национальный центр морской биологии ДВО РАН (Владивосток)

Оптимизированы условия получения криогелей хитозана, сшитых диглицидиловыми эфирами (ДЭ) гликолей с разной длиной цепи для применения в клеточных технологиях и тканевой инженерии. Показано, что одним из преимуществ ДЭ перед глутаровым альдегидом является более низкая скорость сшивки, обеспечивающая формирование криогелей с большим размером пор (до 230 мкм) и более высокой проницаемостью. При этом степень набухания, механические свойства и скорость ферментативного гидролиза криогелей можно настраивать за счет варьирования длины цепи ДЭ и мольного отношения ДЭ : хитозан. На примере ферментативной деструкции под действием β -глюканызы показано, что гидролитическая устойчивость криогелей хитозана является параметром, наиболее сильно зависящим от условий сшивки. Устойчивость к гидролизу снижается с увеличением длины цепи ДЭ. Для наиболее мягкого и эластичного криогеля хитозана, сшитого ДЭПЭГ, скорость ферментативной деструкции снизилась в 612 раз при изменении мольного отношения ДЭ : хитозан с 1:20 до 1:1, что позволяет получать биосовместимые материалы с контролируемой скоростью био-резорбции.

Криогели хитозана, сшитые диглицидиловыми эфирами гликолей



Руководитель работы – член-корр. РАН С.Ю. Братская (ИХ ДВО РАН),

Исполнители – к.б.н. А.В. Борода (ННЦМБ ДВО РАН), к.х.н. А.П. Голиков (ИХ ДВО РАН), Ю.О. Привар (ИХ ДВО РАН).

Публикации:

Privar Yu.O., Skatova A.V., Maiorova M.A., Golikov A.P., Boroda A.V., Bratskaya S.Yu. Tuning mechanical properties, swelling, and enzymatic degradation of chitosan cryogels using diglycidyl ethers of glycols with different chain length as cross-linkers // Gels. 2024. Vol. 10, No. 7. # 483. DOI: 10.3390/gels10070483 (Q1, IF=5.0)

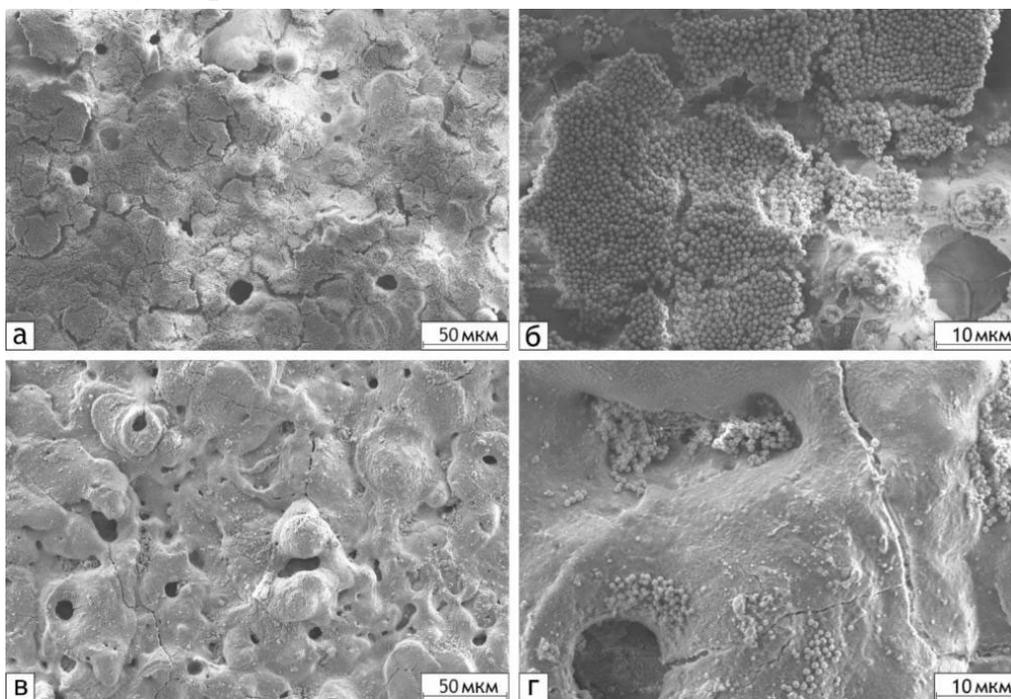
Биоактивные покрытия на сплаве МА8 с наночастицами тантала

Институт химии ДВО РАН (Владивосток)

Разработан способ формирования биоактивных покрытий на магниевом сплаве МА8 методом плазменного электролитического оксидирования в электролитах с наночастицами пентаоксида тантала. Полученные покрытия обладают выраженными антибактериальными свойствами, значительно уменьшая адгезию бактерий *S. aureus* к поверхности покрытия, что снижает риск образования бактериальной пленки и, следовательно, возможность развития имплантат-ассоциированных инфекций.

Исследование образцов в условиях *in vivo* продемонстрировало высокую гистосовместимость полученных покрытий. Сложная трехмерная морфология покрытий облегчает адсорбцию и отложение белков плазмы, что способствует врастанию тканей. Кроме того, внедренные наночастицы существенно влияют на процесс зарождения апатита за счет увеличения поверхностной энергии покрытий и создания мест для осаждения апатита.

Вышеуказанные свойства и характеристики могут иметь особое значение для применения ПЭО-покрытий, содержащих наночастицы Ta_2O_5 , в качестве защитных слоев биорезорбируемых магниевых имплантатов. ПЭО-покрытия, модифицированные Ta_2O_5 , могут обеспечить достаточную фиксацию имплантата и стимулировать остеогенез, обеспечивая снижение риска хирургического вмешательства и лучшую приживаемость имплантата.



Руководитель работы – д.х.н. Д.В. Машталяр.

Исполнители – к.х.н. К.В. Надараиа, И.М. Имшинецкий.

Публикации:

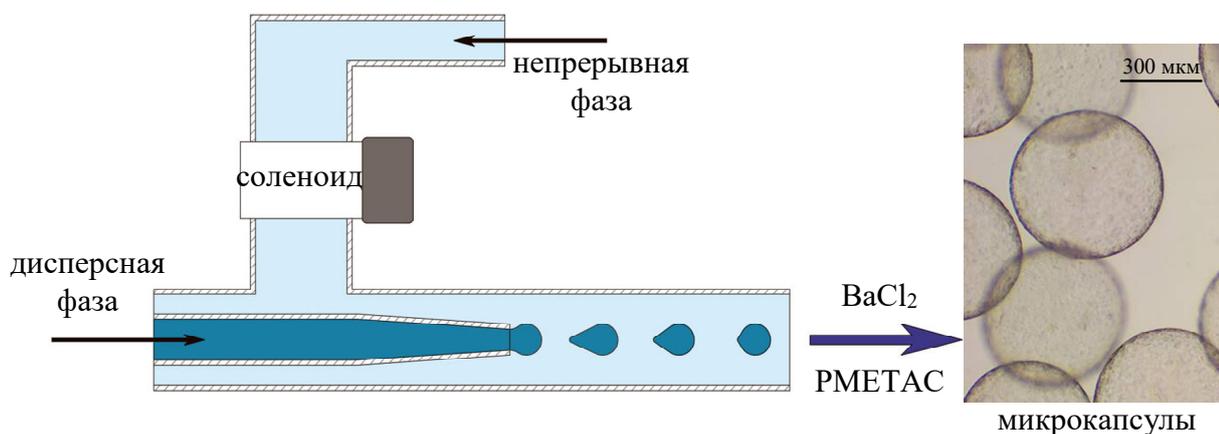
Mashtalyar D.V., Imshinetskiy I.M., Kashepa V.V., Nadaraia K.V., Piatkova M.A., Pleshkova A.I., Fomenko K.A., Ustinov A.Yu., Sinebryukhov S.L., Gnedenkov S.V. Effect of Ta_2O_5 nanoparticles on bioactivity, composition, structure, in vitro and in vivo behavior of PEO coatings on Mg-alloy // Journal. of Magnesium and Alloys. 2024. Vol. 12. P. 2360–2379. DOI: 10.1016/j.jma.2024.06.014 (Q1, IF = 15.8)

Микрокапсулы с полимерным покрытием для иммуноизоляции островковых клеток поджелудочной железы

*Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН
(Нижний Новгород)*

Разработана стратегия, обеспечивающая иммунную защиту и поддержание жизнеспособности островков Лангерганса (инсулин-продуцирующих клеток подже-

лудочной железы) за счет помещения их в альгинатные микрокапсулы с полимерным покрытием, что значительно увеличивает срок жизни клеток в организме реципиента. В ИМХ РАН разработана микрофлюидная установка для контролируемого формирования микрокапсул и полимерное покрытие микрокапсул на основе поли [2-(метакрилоилокси)этил]триметиламмонийхлорид (РМЕТАС), которое повышает биосовместимость и стабильность микро-капсул.



Микрокапсулы обладают порами, размер которых обеспечивает иммуноизоляцию инкапсулированных в них островков и проницаемость для питательных веществ и инсулина. В результате панкреатические островки остаются жизнеспособными и функционально активными. Полученные альгинатные микрокапсулы, покрытые РМЕТАС, будут использованы в дальнейшем для экспериментов *in vivo*.

Руководитель работы – д.х.н. Чесноков С.А.

Исполнители – к.х.н. Батенькин М.А., к.х.н. Конев А.Н., Анисимова Н.Д., к.х.н. Егошина А.А., к.х.н. Захарина М.Ю.

Публикации:

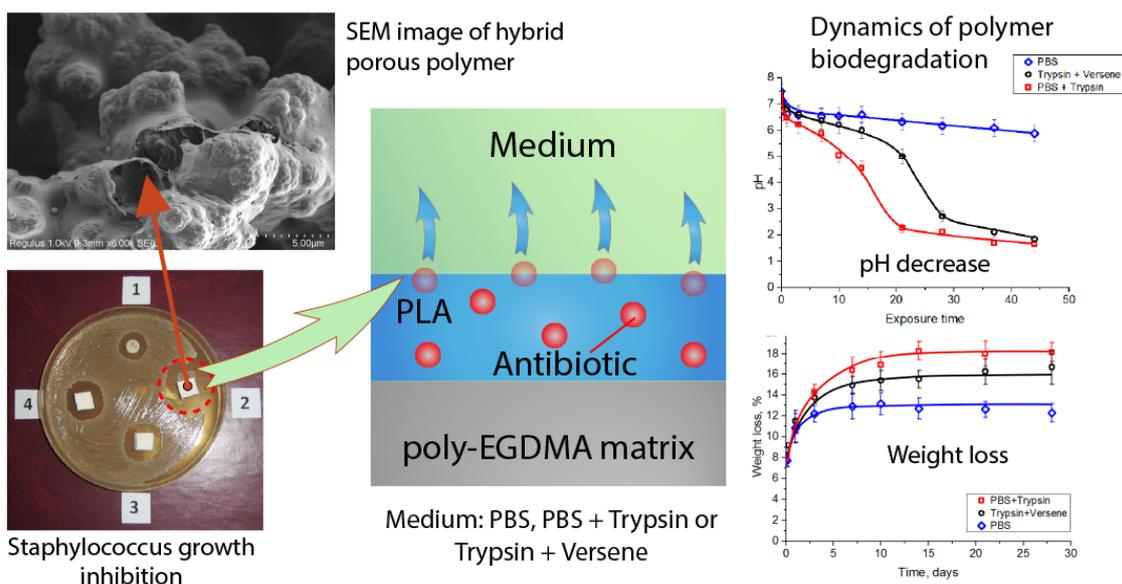
Ermakova P., Vasilchikova E., Baten'kin M., Bogomolova A., Konev A., Anisimova N., Egoshina A., Zakharina M., Tselousova J., Naraliev N., Kuchin D., Lugovaya L., Zagaynov V., Chesnokov S., Kashina A., Zagaynovaet E. Probing of New Polymer-Based Microcapsules for Islet Cell Immunoisolation // *Polymers*, 2024, Vol. 16, Article Number 2479. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym16172479>

Исследование выполнено совместно с «ПИМУ» Минздрава России, ННГУ, Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Нижегородский областной клинического онкологического диспансера и Федерального научно-клинического центра Физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина.

Новый костнозамещающий полимерный материал с антибактериальными свойствами

Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН
(Нижний Новгород)

Сотрудники ИМХ РАН совместно с коллегами из «ПИМУ» Минздрава России (Нижний Новгород) синтезировали пористый гибридный полимер на основе поли(диметакрилатэтиленгликоля) и разработали метод иммобилизации антибиотика ванкомицина на поверхности пор полученного гибридного материала. Это позволяет загружать целевое лекарственное средство в широком диапазоне концентраций, различающихся до двух порядков. Положительным свойством используемого полимера является его цитосовместимость, что продемонстрировано при взаимодействии с ним клеток человека *in vitro*. Пористая структура материала, его антибактериальные свойства и цитосовместимость дают основание рассматривать этот тип полимерного материала как основу для дальнейшей разработки трансплантатов нового поколения для лечения костных дефектов.



Руководитель работы – д.х.н. Чесноков С.А.

Исполнители – Юдин В.В., к.х.н. Куликова Т.И., к.х.н. Морозов А.Г., к.х.н. Ковылин Р.С.

Публикации:

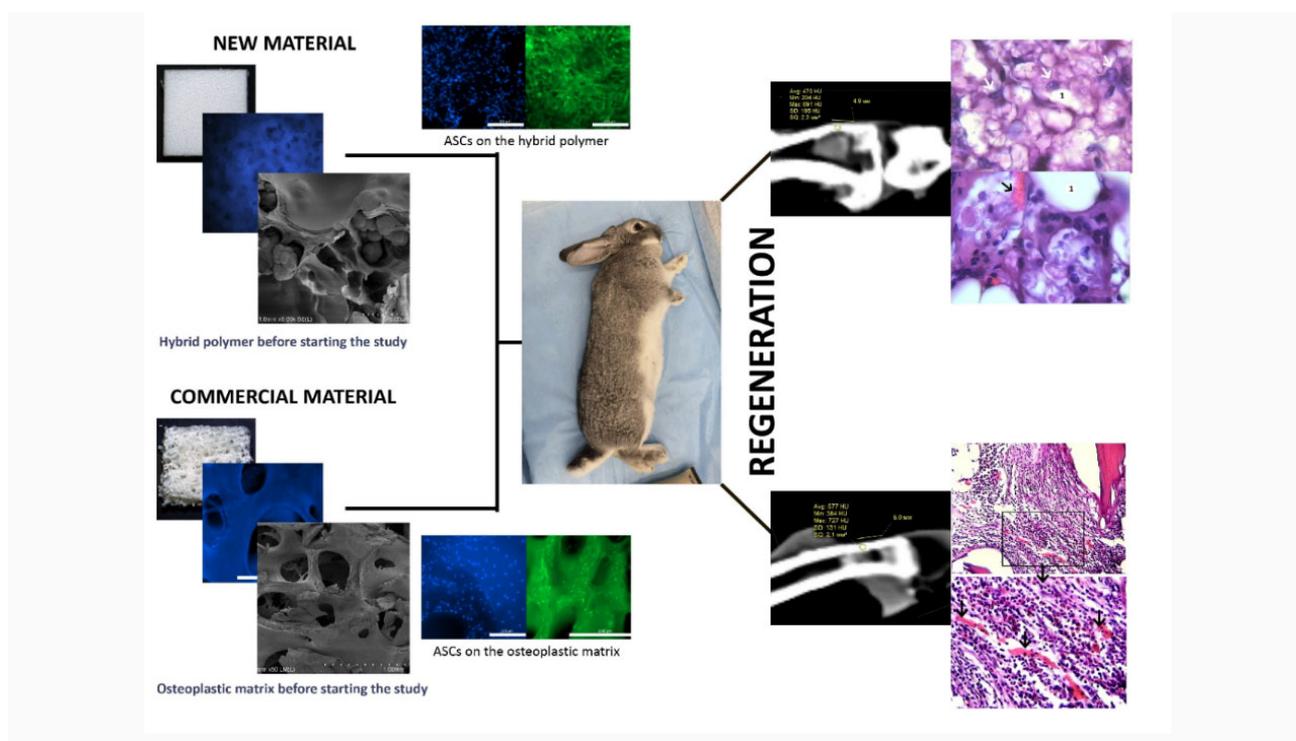
Yudin V. V., Kulikova T. I., Morozov A. G., Egorikhina M. N., Rubtsova Y. P., Charykova I. N., Linkova D. D., Zaslavskaya M. I., Farafontova E. A., Kovylin R. S., Aleynik D. Ya., Chesnokov S. A. Features of Changes in the Structure and Properties of a Porous Polymer Material with Antibacterial Activity during Biodegradation in an In Vitro Model // Polymers. 2024. Vol. 16. No. 3. p. 379. <https://doi.org/10.3390/polym16030379>

Работа выполнена совместно с ПИМУ Минздрава России.

Новый костнозамещающий материал на основе гибридного пористого полимера

Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН
(Нижний Новгород)

Сотрудниками ИМХ РАН разработан новый костнозамещающий материал на основе гибридного пористого полимера. В кооперации с сотрудниками ПИМУ Минздрава России проведено сравнительное исследование разработанного материала и коммерческого остеопластического матрикса на основе ксенотрансплантата крупного рогатого скота. Экспериментами *in vitro* показано, что оба материала характеризуются взаимосвязанной пористой структурой, обеспечивающей условия для адгезии и жизнедеятельности стромальных стволовых клеток человека. Исследования *in vivo* на кроликах показали, что к концу периода наблюдения (6 мес.) восстановление дефектов у животных обеих групп завершилось. Данные морфологического исследования показали, что скорости регенерации костной ткани кролика при использовании того и другого материалов сопоставимы. При этом данные КТ и измерения денситометрии указывают на возможность более равномерной структурной перестройки в области хирургического дефекта при использовании нового материала. Таким образом, разработанный в ИМХ РАН материал продемонстрировал цитосовместимость, безопасность и биосовместимость при восстановлении костных дефектов, аналогичные характеристикам коммерческого остеопластического матрикса на основе ксеногенных тканей.



Руководитель работ – д.х.н. Чесноков С.А.

Исполнители - Юдин В.В., к.х.н. Ковылин Р.С., к.х.н. Морозов А.Г.

Публикации:

Aleynik D. Ya., Zhivtsov O. P., Yudin V. V., Kovylin R., Komarov R. N., Charykova I., Linkova D. D., Rubtsova Y. P., Guseva M. S., Vasyagina T. I., Morozov A. G., Chesnokov S. A., Egorikhina M. N. Specifics of Porous Polymer and Xenogeneic Matrices and of Bone Tissue Regeneration Related to Their Implantation into an Experimental Rabbit Defect // Polymers. 2024. Vol. 16. No. 8. p. 1165. <https://www.mdpi.com/2073-4360/16/8/1165>

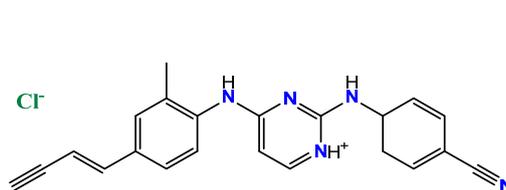
Работа выполнена совместно с ПИМУ Минздрава России.

VI. Междисциплинарные исследования

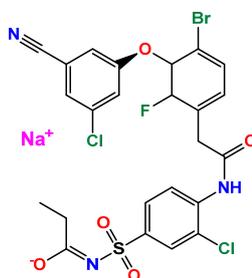
Определение кристаллической структуры активных субстанций методами рентгеновской дифракции

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

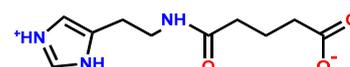
Производство лекарственных препаратов нуждается в изучении возможных твердых форм активных субстанций для таких целей как контроль чистоты действующего вещества, качественный и количественный состав таблетлируемой массы, предотвращение патентных споров. Коллектив лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН определил структуры гидрохлорида алектиниба (противораковый препарат), гидрохлорида рилпивирина (ингибитор обратной транскриптазы, используемый при лечении ВИЧ), сукцината суматриптана (препарат для лечения мигреней), гидрохлорида нилотиниба (противораковый препарат, используемый при лечении лейкозией), двух полиморфов эльсульфаверина натрия (ингибитор обратной транскриптазы, используемый при лечении ВИЧ) и двух полиморфов ингавирина (препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ).



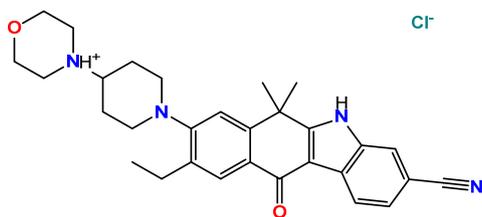
Гидрохлорид рилпивирина
Powder Diffr. 2024, **39**, 151



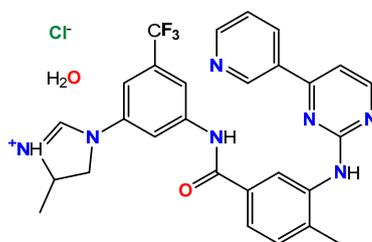
Эльсульфаверин натрия
Ж. Структ. Хим. 2024, **65**,
123238



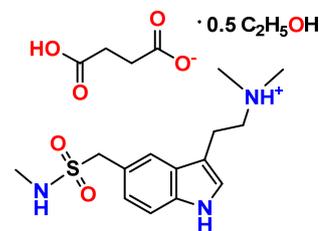
Ингавирин
Cryst. Growth Des. 2024,
24, 8589



Гидрохлорид алектиниба
Molbank 2024, **2024**, M1766



Моногидрат гидрохлорида нилотиниба
Ж. Структ. Хим. 2024, **65**,
124349



Этанол сольват сукцината суматриптана
Molbank 2024, **2024**,
M1766

Полученные данные о кристаллическом строении соединений, дифрактограммы, твердотельные ИК- и ЯМР спектры могут быть использованы в дальнейшем в фармацевтической промышленности.

Руководитель работы – д.х.н. А.А. Корлюков.

Исполнители – к.х.н. А.В. Вологжанина, к.х.н. А.Д. Володин, к.х.н. А.С. Головешкин, асп. П.А. Буйкин.

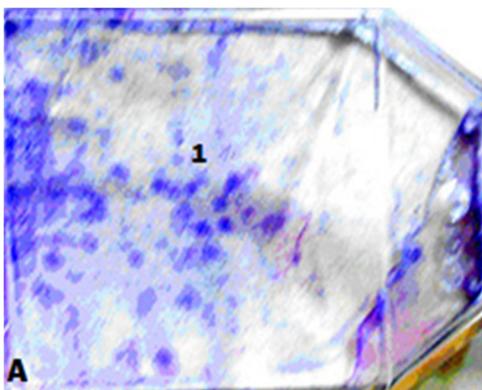
**Способ получения лиофилизированной композиции,
перспективного гепатопротектора с использованием биотехнологий**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск)*

С целью получения нового препарата для лечения заболеваний печени, основанного на действии фактора роста гепатоцитов, предложен вариант получения лиофилизированной фармацевтической композиции, обогащенной HGF.

Суть выдвигаемой идеи заключается в способности гепатоцитов регенерировать под влиянием фактора роста гепатоцитов, который вырабатывается непаренхиматозными клетками печени, клетками селезенки. Фактор роста гепатоцитов непосредственно участвует в восстановлении печени после её повреждения (токсического, инфекционного, хирургического).

Для лиофилизации мы предлагаем использовать 5-ти суточную культуру клеток, содержащую максимальное количество HGF (А,1), с оптимально подобранными условиями (среда культивации, рН среды, время культивации, контроль по количеству HGF в среде культивации), а также предложена оригинальная среда высушивания для лиофилизации, что позволяет сохранить биологически активные вещества и получить лиофилизированную субстанцию культуры клеток печени, обогащённую фактором роста гепатоцитов (Б). Предложенное техническое решение обеспечивает достижение результата, а именно – обеспечение возможности получения композиции лиофилизата культуры клеток печени, с повышенным содержанием концентрации активного вещества – HGF до 240 (198–251) нг/мл, что обеспечит возможный фармакологический эффект.



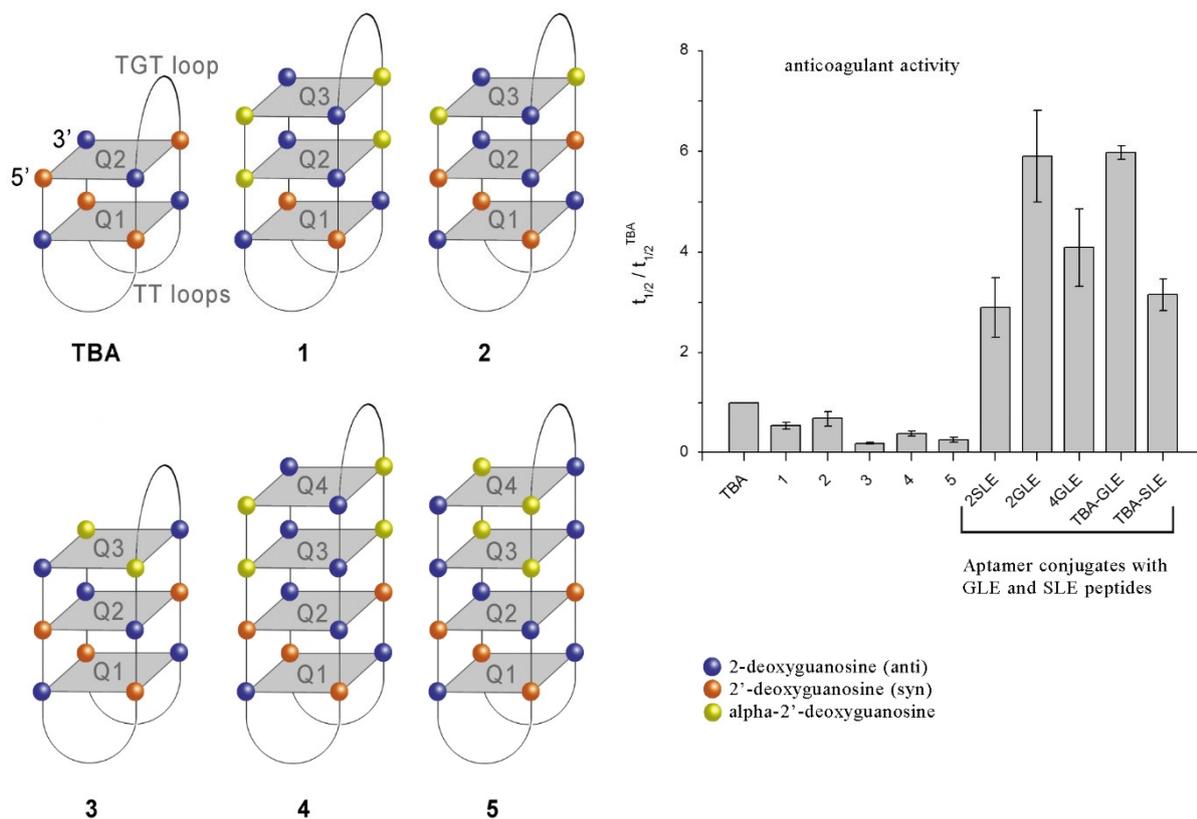
Руководители работы – д.б.н. С.А. Лепехова.

Исполнители – канд. фарм. наук П.О. Иноземцев, к.м.н. И.С. Курганский, канд. вет. наук Г.Е. Григорьев.

Неприродные аналоги тромбинового аптамера с модифицированным ядром квадруплекса

Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН (Москва)

Оптимизация ДНК и РНК аптамеров с целью увеличения их термодинамической стабильности, повышения аффинности к мишени и обеспечения устойчивости к биодеградации является важным этапом разработки фармакологических веществ на основе аптамеров. В рамках этой задачи нами получена серия новых аналогов тромбинового аптамера (ТВА), содержащих модифицированные трех- и четырехполочные квадруплексы. В модифицированных аптамерах одна или две G-тетрады в выбранных положениях содержали альфа-дезоксигуанозин, характеризующийся *анти*-конформацией гликозидной связи, что позволило контролировать топологию квадруплексов. Полученные структуры продемонстрировали высокую термодинамическую стабильность, при этом сохранили антикоагулянтную активность и аффинность к тромбину. Мы наблюдали некоторое снижение антикоагулянтной активности по сравнению с ТВА, однако этот эффект удалось полностью компенсировать за счет региоселективной конъюгации аптамеров с ранее подобранными трипептидными фрагментами, которые обеспечивали дополнительное взаимодействие с аминокислотными остатками тромбина вблизи основного сайта связывания.



Руководитель работы – д.х.н. Э.Н. Тимофеев.

Исполнители – к.х.н. И.В. Варижук, к.х.н. Н.А. Колганова.

Медико-биологический потенциал и вероятные механизмы протективной активности матрикинов голотурий

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (Владивосток)

Недавние исследования выявили среди традиционных средств восточной медицины широкий спектр натуральных ингредиентов с эффективным действием при усталости, что открывает перспективы для исследований в области разработки новых адаптогенов. При повышенной физической нагрузке образуется большое количество высокоагрессивных радикалов активных форм кислорода (АФК) и факторов воспаления, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Повышенный уровень противовоспалительных цитокинов активирует ядерный фактор κ -B (NF- κ B), создавая порочный круг воспалительных реакций, что приводит к митохондриальной дисфункции. Поврежденные митохондрии производят больше АФК, приводя к снижению мы-

шечной силы и повышенной утомляемости. К природным соединениям, перспективным для преодоления усталости, относят и матрикины – низкомолекулярные продукты (с массой ниже 2 кДа) ферментативной фрагментации биополимеров внеклеточного матрикса, состоящего из коллагена и гликопротеинов. Применение матрикинов дальневосточного трепанга *Apostichopus japonicus* (МКТ) вызывает положительный эффект в виде увеличения мышечной силы и снижения утомляемости. МКТ характеризуются относительно высокой биологической активностью, низкой молекулярной массой, легкой абсорбцией и низкой токсичностью, что делает их перспективными кандидатами для разработки новых пептидных адаптогенов. Проявление ими антиоксидантного и противовоспалительного потенциалов помогает устранить свободные радикалы, образующиеся при физической и умственной перегрузке, тем самым снижая переутомление.

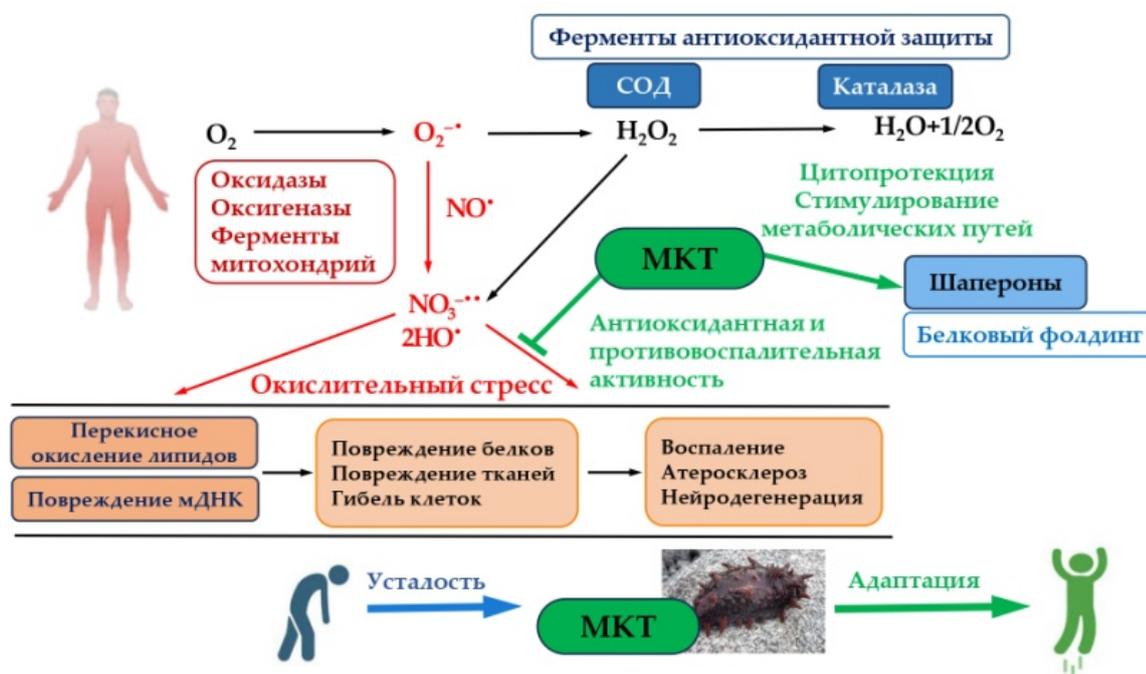


Рисунок 1. Адаптогенные механизмы защитного действия МК и МКТ на организм человека при окислительном стрессе, вызывающем усталость и потерю жизненных сил. Сокращения: МКТ-матрикины *A. japonicus*; СОД-супероксиддисмутаза.

Руководитель работы – д.б.н. Попов А.М.

Исполнители: д.х.н. Козловская Э.П., Рущкова Т.А., к.б.н. Стышова О.Н., к.х.н. Маханьков В.В., Вахрушев А.И.

Публикация:

Popov A.; Kozlovskaya E.; Rutckova T.; Styshova O.; Makhankov V.; Vakhrushev A.; Hushpulian D.; Gazaryan I.; Son O.; Tekutyeva L. Matrikinines of Sea Cucumbers: Structure,

Технология получения рекомбинантного нейротоксина, модулятора потенциал-зависимых натриевых каналов, открывает возможность его применения

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (Владивосток)

Потенциал-зависимые натриевые каналы (Nav), отвечающие за инициацию и распространение потенциалов действия в возбудимых клетках сердца, нервной системы и скелетных мышц живых организмов, являются молекулярными мишенями для довольно большого числа соединений, включая нейротоксины, выделенные из яда животных. В раковых клетках Nav участвуют в процессах миграции, инвазии, протеолитической деградации внеклеточного матрикса и адгезии, что обуславливает фармакологический потенциал нейротоксинов.

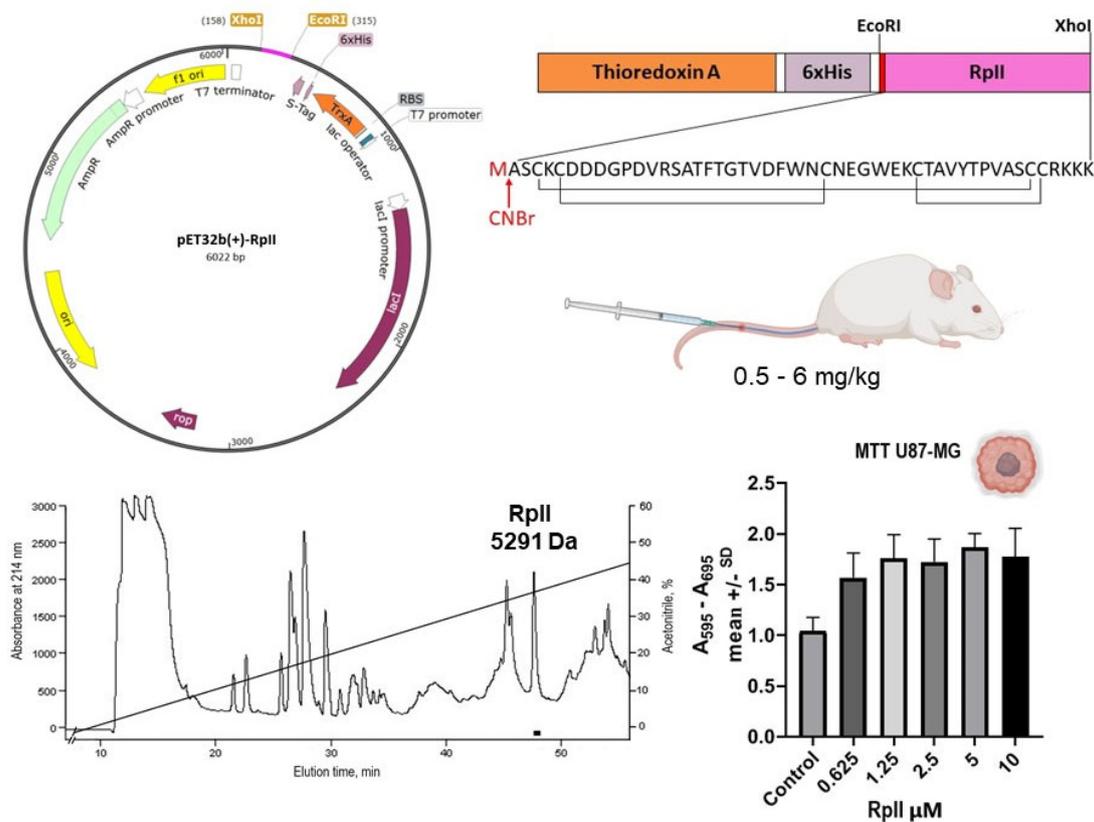


Рисунок. Схема получения рекомбинантного нейротоксина RpII и его эффект на пролиферацию клеток глиомы U87-MG

Нами была разработана технология получения рекомбинантного нейротоксина RpII, модулятора потенциал-зависимых натриевых каналов, выделенного ранее из морской анемоны *Heteractis magnifica*. Это открывает возможность получения чистого нейротоксина для дальнейших фармакологических исследований. RpII замедляет инактивацию каналов Nav млекопитающих, экспрессируемых в центральной нервной системе, таких как Nav1.1, Nav1.2 и Nav1.6, но не Nav1.3, и не оказывает эффекта на каналы скелетных мышц Nav1.4, сердечные каналы Nav1.5 и каналы периферической нервной системы Nav1.8. Токсин проявляет нейротропный эффект при внутривенном введении мышам в дозах более 1 мг/кг, но не является летальным в дозах до 6 мг/кг; RpII не активен по отношению к клеткам нейробластомы мыши Neuro 2a, но значительно увеличивает метаболизм злокачественной глиобластомы человека U87-MG в диапазоне концентраций 0,6–10 мкМ, что, возможно, делает эти клетки более чувствительными к антипролиферативным лекарственным средствам.

Руководитель работы – к.х.н. Лейченко Е.В.

Ответственный исполнитель – к.х.н. Гладких И.Н.; в сотрудничестве с коллегами из Дальневосточного федерального университета

Публикация:

Sintsova O. V., Priymenko N. A., Garbuz M. M., Klimovich A. A., Shved N. A., Menshov A. S., Anastyuk S. D., Isaeva M. P., Gladkikh I. N., Leychenko E. V. Efficient recombinant production of RpII, a Nav_v-modulating peptide from the sea anemone *Heteractis magnifica*. // Mendeleev Communications. 2024. Vol. 34, N 1. P. 15–17. DOI 10.1016/j.mencom.2024.01.005

**Молекулярная модель транслокации норфлоксацина
через пориновый канал *Yersinia pseudotuberculosis***

*Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН
(Владивосток)*

Проведено комплексное исследование механизма транслокации клинически используемого фторхинолонового антибактериального лекарственного средства – норфлоксацина (Nf) через канал неспецифического порина OmpF патогенной для человека бактерии *Yersinia pseudotuberculosis* (YpOmpF). С помощью методов, основанных на использовании бислойных липидных мембран, молекуляр-

ного моделирования, квантово-химических расчетов и тестирования антибактериальной активности на примере солей Nf (моно- и дигидрохлорида) впервые изучено влияние положительного заряда в молекуле антибиотика на взаимодействие с пориновым каналом. Обнаружено асимметричное поведение молекул $(NfH)^{+1}$ и $(Nf2H)^{+2}$ при движении по каналу YrOmpF в зависимости от напряжения на мембране и от стороны добавления лекарственного средства. Показано, что по сравнению с самим Nf заряженные производные антибиотика более эффективно взаимодействуют с пориновым каналом благодаря наличию двух периферических высокоаффинных сайтов связывания, а также асимметричного сайта блокировки тока вблизи сужения канала. Нейтральная форма Nf имеет только один сайт связывания вблизи зоны сужения канала, который представляет собой кластер сайтов с более низким общим средством по сравнению с упомянутыми выше периферическими сайтами связывания. Показано также, что особенности распределения зарядов на поверхности молекул норфлоксацина и его солей определяют их ориентацию и скорость прохождения через канал YrOmpF (Рис.). Небольшие различия были обнаружены в антибактериальной активности трех форм Nf в отношении псевдотуберкулезного микроба, что, вероятно, определяется их разным зарядовым состоянием (подтверждено квантово-химическими расчетами) и, соответственно, разной проникающей способностью и/или способностью связываться внутри канала YrOmpF. Полученные данные представляют интерес для усиления эффективности действия производных фторхинолонового ряда и, возможно, направленного конструирования новых антибактериальных лекарственных средств.

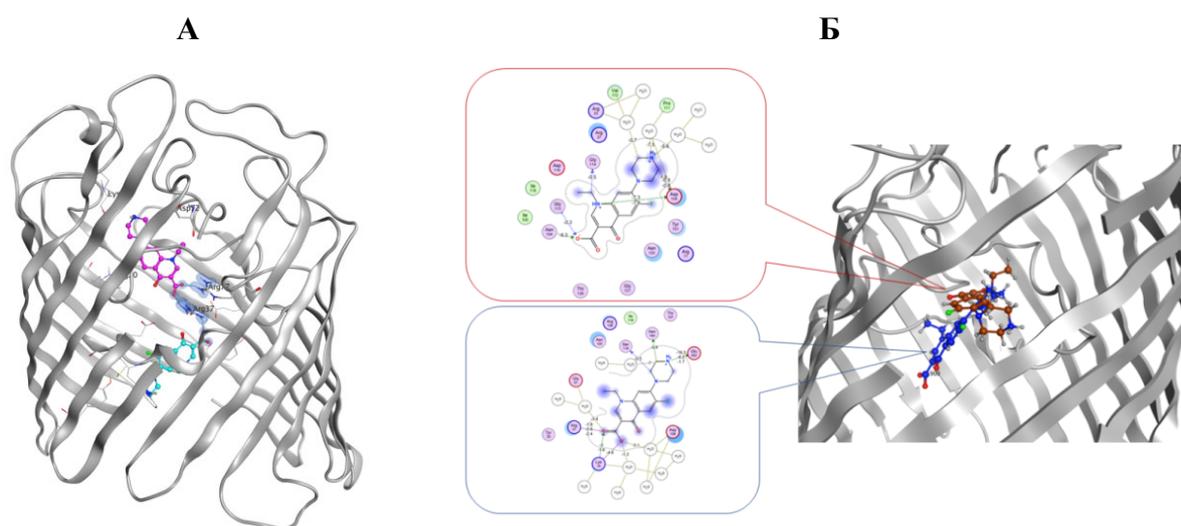


Рисунок 1. Пространственная организация вероятных комплексов YrOmpF с Nf (А) и NfH^{+1} и $Nf2H^{+2}$ (Б) в зоне сужения канала (ЗК).

На рис. 1 3D-структура мономера порина YrOmpF представлена в виде ленточной диаграммы, часть β -тяжа, липиды и водное окружение удалены для наглядности. (А) Возможные ориентации молекулы Nf (верхняя часть – розовый цвет и нижняя часть – голубой цвет) в ЗК приведены в шаро-стержневом представлении; остатки, ответственные за связывание Nf, приведены в стержневом представлении и обозначены. Ионные взаимодействия обозначены голубыми поверхностями, водородные связи – серыми стержнями. (Б) Молекулы NfH^{+1} (синий цвет) и $Nf2H^{+2}$ (коричневый цвет) в сайте связывания NFS3 приведены в шаро-стержневом представлении. В выносках приведены 2D диаграммы нековалентных межмолекулярных взаимодействий NfH^{+1} и $Nf2H^{+2}$ с YrOmpF.

Руководитель работы – д.х.н. О.Д. Новикова.

Ответственные исполнители – к.х.н. Д.К. Чистюлин, к.ф.-м.н. Е.А. Зелепуга, д.х.н. В.Л. Новиков.

Исполнители – к.х.н. В.А. Хоменко, к.х.н. Н.Н. Баланева, к.ф.-м.н. В.П. Глазунов, к.б.н. Е.А. Чингизова.

Публикации:

Чистюлин Д. К., Зелепуга Е. А., Новиков В. Л., Баланева Н. Н., Глазунов В. П., Чингизова Е. А., Хоменко В. А., Новикова О. Д. Молекулярная модель транслокации норфлоксацина через канал OmpF порина *Yersinia pseudotuberculosis* // Биологические мембраны. 2024. Т. 41, № 1. С. 36–57. DOI 10.31857/S02334-75524010032

Симпозиум по медицинской химии в рамках XXII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии

В период с 7 по 12 октября 2024 года на федеральной территории «Сириус» состоялся XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (mendeleevcongress.ru) – одно из основных мероприятий, посвящённых 190-летию Д.И. Менделеева и 300-летию основания Российской Академии наук.

Менделеевские съезды проводятся раз в 4–5 лет в основных научных и культурных центрах России и определяют главные направления развития химической науки и промышленности нашей страны. Это важные международные научные форумы в области фундаментальной и прикладной химии. Тематика съездов охватывает основные направления развития химической науки, технологии и промышленности, химического образования и взаимодействия бизнеса с наукой и промышленностью. Особенностью XXII Менделеевского съезда стало обсуждение роли химии в достижении технологического суверенитета Российской Федерации в решении задач приоритетных направлений технологического суверенитета и структурной адаптации, утвержденных постановлением Правительства РФ от 15.04.2023 г. №603. В работе XXII Менделеевского съезда приняли участие почти 4000 человек, в том числе 500 иностранных учёных.

В рамках XXII Менделеевского съезда 8 и 9 октября состоялся Симпозиум по медицинской химии, посвящённый одной из самых актуальных проблем современной химической науки – разработке и выводу на фармацевтический рынок инновационных лекарственных средств. В Симпозиуме приняли участие представители ведущих научных коллективов из Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Новосибирска, Екатеринбурга, Казани, Уфы, Волгограда, Сочи, Сыктывкара, Томска и других крупных научных центров России. Первый день Симпозиума был посвящён классическим медицинско-химическим исследованиям, а второй – научным работам по применению подходов математической, физической и неорганической химии для разработки лекарств. За два дня было заслушано 32 научных доклада, в том числе 2 ключевых, 9 приглашенных, 18 регулярных устных и 3 молодежных. В рамках Симпозиума также состоялась постерная сессия, на которой было представлено 40 работ.

Ключевые роли в подготовке и проведении симпозиума сыграли члены Научного Совета по медицинской химии РАН. Сопредседателями симпозиума стали акад. В.Н. Чарушин и акад. С.О. Бачурин. Ключевыми докладчиками явились член-корр. РАН А.Ю. Федоров и член-корр. В.В. Поройков. Приглашенные

доклады сделали член-корр. РАН Н.Ф. Салахутдинов, д.х.н. К.В. Балакин, д.х.н. Е.Р. Милаева, д.х.н. М.Б. Навроцкий. Модераторами всех сессий также выступали члены Совета.

В ходе прозвучавших на Симпозиуме выступлений обсуждался широкий ряд проблем современной медицинской химии, относящихся к направленному конструированию и поиску физиологически активных соединений как потенциальных средств терапии онкологических, инфекционных, неврологических, сердечно-сосудистых и других социально значимых заболеваний. Основное внимание докладчиков было фокусировано на мишень-ориентированных подходах, а также на оптимизации перспективных соединений-лидеров, полученных при помощи передовых технологий биотестирования. Традиционно значительная часть докладов была посвящена синтезу новых хемотипов потенциальных лекарственных соединений, применению компьютерных методов конструирования активных структур, разработке систем доставки, а также другим актуальным направлениям современной медицинской химии.

Своеобразной кульминацией Симпозиума стали доклады победителей молодежного конкурса научных докладов, проведенного на XXII Менделеевском съезде в рамках международной молодежной мастерской по медицинской химии. В этом мероприятии приняли участие более 50 студентов и аспирантов, обучающихся по химическим, биологическим и фармацевтическим специальностям в ведущих университетах России, а также из ряда зарубежных стран. В рамках мастерской состоялся конкурс научных блиц-докладов, победителями которого стали А. Кудинов (Тольятти), А. Сидорова и Ф. Богданов (Москва). Именно эти молодые исследователи получили возможность представить свои научные работы на основном Симпозиуме. По своей концептуальной новизне, научному содержанию и высокотехнологичному инструментарию они в полной мере соответствовали современным медицинско-химическим исследованиям. В целом участники молодежной мастерской, представляющие ведущие медицинско-химические школы России, показали высокий уровень подготовки, владение современными технологиями исследований, стремление к непрерывному профессиональному совершенствованию.

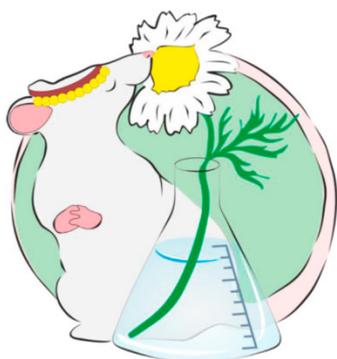
Симпозиум по медицинской химии вызвал значительный, неформальный интерес участников XXII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. По мнению многих ведущих участников съезда, Симпозиум продемонстрировал растущую значимость медицинско-химических исследований в ряду ключевых направлений развития отечественной химической науки.

**Указатель организаций,
предоставивших материалы для сборника**

- | | |
|--|-----------------------|
| 1. Волгоградский государственный медицинский университет
МЗ РФ (Волгоград) | 68 |
| 2. Институт биохимической физики
им. Н.М. Эмануэля РАН (Москва) | 80, 81, 83 |
| 3. Институт металлоорганической химии
им. Г.А. Разуваева РАН (Нижний Новгород) | 101, 103, 104 |
| 4. Институт нефтехимического синтеза
им. А.В. Топчиева РАН (Москва) | 85 |
| 5. Институт общей генетики
им. Н.И. Вавилова РАН (Москва) | 90 |
| 6. Институт органического синтеза
им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург) | 47, 60, 67,
68, 74 |
| 7. Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва) | 77 |
| 8. Институт физиологически активных веществ
Федерального исследовательского центра проблем
химической физики и медицинской химии РАН
(Черноголовка) | 32, 46, 50 |
| 9. Институт химии ДВО РАН (Владивосток) | 43, 98, 99,
100 |
| 10. Институт химии растворов им. Г.А. Крестова
Российской академии наук (Иваново) | 26, 93, 94 |
| 11. Институт химии твердого тела УрО РАН (Екатеринбург) | 97 |
| 12. Институт химии Федерального исследовательского центра
Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар) | 39, 40 |
| 13. Институт химической биологии и фундаментальной
медицины СО РАН (Новосибирск) | 33, 36, 86 |

14. Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва)	76, 88, 106
15. Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск)	65, 107
16. Казанский (Приволжский) федеральный университет, научно-образовательный центр фармацевтики (Казань)	58, 59
17. Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова (Казань)	24
18. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Москва)	32, 44, 48, 62, 76, 91, 92
19. Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (Москва)	62, 71, 84
20. Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова (Москва)	62
21. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва)	42
22. Национальный центр морской биологии ДВО РАН (Владивосток)	99
23. Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского (Нижний Новгород)	29, 37
24. Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск)	17, 18, 28, 36
25. Сибирский государственный медицинский университет (Томск)	74
26. Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (Владивосток)	43, 109, 111, 112
27. Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (Уфа)	20, 57, 64, 70
28. Федеральный исследовательский центр Биотехнологии РАН (Москва)	52

- | | |
|--|-------------|
| 29. Федеральный исследовательский центр Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (Москва) | 22, 23, 108 |
| 30. Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий (Москва) | 48, 55 |
| 31. Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка) | 42, 54, 78 |
| 32. Центр медицинской химии, Тольяттинский государственный университет (Тольятти) | 30 |



MedChemSchool – 2025

Первое информационное письмо

Третья всероссийская школа-конференция по медицинской химии для молодых ученых

С **23 по 27 июня 2025** года состоится **Третья всероссийская школа-конференция по медицинской химии для молодых ученых**. Основными организаторами школы являются Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ УФИЦ РАН, ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и Научный Совет РАН «Медицинская химия»

Научная программа конференции

В программу школы-конференции по медицинской химии входят доклады приглашенных ученых и устные флеш-доклады молодых ученых (5-7 мин) с последующим обсуждением у стендов. Основные тематические направления докладов охватывают области молекулярного моделирования и машинного обучения, синтеза биологических активных веществ, вирусологии, онкологии, доклинических исследований, системы доставки лекарств и прочее.

Место проведения

Межвузовский студенческий кампус Евразийского НОЦ, расположенный в историческом центре Уфы, ул. Заки Валиди, 32/2

Ключевые даты

Начало регистрации	3 февраля 2025
Завершение регистрации	25 апреля 2025
Окончание приема тезисов	30 апреля 2025
Окончание приема раннего организационного взноса	30 апреля 2025
Оповещение о принятии тезисов	19 мая 2025
Окончание приема организационного взноса	31 мая 2025
Начало школы-конференции	23 июня 2025

Регистрационный взнос

	до 30 апреля 2025	после 30 апреля 2025
сотрудники вузов и научных организаций	5000 руб.	7000 руб.
студенты, аспиранты и молодые ученые до 35 лет	3000 руб.	5000 руб.
сопровождающие лица	2000 руб.	2000 руб.

Регистрационный взнос участника включает: вход на любые сессии школы-конференции, сертификат участника, публикацию тезисов одного доклада в электронном сборнике материалов конференции, флеш-доклад, пакет участника, кофе-брейки и приветственный фуршет.

Регистрационный взнос сопровождающего лица включает: вход на любые сессии школы-конференции, кофе-брейки и приветственный фуршет.

Организационный комитет

Председатели:

Мартыненко Василий Борисович, чл.-корр.
АН РБ, д.б.н, руководитель УФИЦ РАН

Павлов Валентин Николаевич, академик
РАН, д.м.н., профессор, ректор БГМУ

Заместители председателей:

Борисевич София Станиславовна
д.х.н., вед.науч.сотр., УФИХ УФИЦ РАН

Кабирова Миляуша Фаузиевна, д.м.н., про-
ректор по стратегическому развитию БГМУ

Ученый секретарь:

Латыпова Ляйсан Рамильевна, к.х.н., н.с. УФИХ УФИЦ РАН

Пленарные и ключевые докладчики (список дополняется и уточняется)

- Бачурин Сергей Олегович, академик РАН, ИФАВ РАН, Черноголовка
- Хуснутдинова Эльза Камилевна, академик АН РБ, д.б.н. ИБГ УФИЦ РАН, Уфа
- Гудашева Татьяна Александровна, член-корр. РАН, д.б.н. ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских технологий, Москва
- Поройков Владимир Васильевич, член-корр. РАН, д.б.н. Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва
- Салахутдинов Нариман Фаридович, член-корр. РАН, НИОХ им. Н. Н. Ворожцова, Новосибирск
- Бургарт Янина Валерьевна, д.х.н. ИОС им. Постовского, Екатеринбург
- Зарубаев Владимир Викторович, д.б.н., НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург
- Макаров Вадим Альбертович, д.фарм.н. ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва
- Самородов Александр Владимирович, д.м.н., БГМУ, Уфа.
- Халиуллин Феркат Адельзянович, д.фарм.н., проф. БГМУ, Уфа
- Яровая Ольга Ивановна, д.х.н., НИОХ им. Н. Н. Ворожцова, Новосибирск

Контакты

Организационный комитет конференции расположен по адресу г. Уфа, Проспект Октября, 69

Сайт конференции: <https://кванты-динамика.пф/medchemschool-2025/>

Email: medchemschool-2025@monrel.ru

Телефон для связи: +7 917 44-64-736

Технический секретариат: ООО «МЕСОЛ»

Координатор проекта Татьяна Волкова, к.х.н.

Email: medchemschool-2025@mesol.ru

Тел.: +7 926 688 68 86

**Важнейшие научные результаты
в сфере медицинской химии
в 2024 году**

Сдано в печать 30.01.25. Подписано в печать 05.02.25

Формат 60 × 90/16. Объем 7,75 п.л. Заказ 12. Тираж 100

Отпечатано ФИЦ ПХФ и МХ РАН

142432, Московская обл., г. Черноголовка, пр-т ак. Семенова, 5

Тел.: 8(49652)2-44-71

ISBN 978-5-91845-119-9



9 785918 451199 >