

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



ВАЖНЕЙШИЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

в сфере медицинской химии
в 2025 году

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

**Важнейшие научные результаты
в сфере медицинской химии
в 2025 году**

2026

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, полученные в 2025 году. Москва: Научный совет РАН по медицинской химии, Отделение химии и наук о материалах РАН, 2025. – 124 с.

В настоящем издании Научного совета РАН по медицинской химии тезисно представлены разработки и достижения за 2025 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 получения физиологически активных соединений; компьютерные технологии; наноконъюгаты, диагностические агенты, системы доставки; новые материалы для медицины; междисциплинарные исследования.

Оглавление

ПОЛОЖЕНИЕ о Научном совете «Медицинская химия» при Отделении химии и наук о материалах РАН	7
Состав научного совета «Медицинская химия» Отделения химии и наук о материалах Российской академии наук	12
I. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях	14
I.1. Антиинфекционные средства	14
Разработка эффективных ингибиторов РСВ на основе монотерпеноидов и кумаринов	14
Синтез и противогриппозная активность новых тритерпеновых молекул	15
Замещенные 6-бензилоксикарбонил-5-метил-7-(гет)арил-4,7-дигидро-азоло[1,5- <i>a</i>]пиримидины активные в отношении вируса гриппа А/Н1N1	17
Образование тройного комплекса капсидного белка риновирусов и двух ингибиторов связывания дает синергетическое взаимодействие.....	18
Поиск новых ингибиторов металло- β -лактамазы NDM-1 для преодоления устойчивости бактерий к β -лактамамным антибиотикам	19
Разработка нового класса синергистов антибиотиков – производных (гетарилметил)бензойных кислот	21
Производные пиридоксина, содержащие 1,3-оксазолидин-2-оновые фрагменты: синтез и биологические свойства	23
Новые цефалоспорины, содержащие фрагменты тиомонотерпеновых карбоновых кислот: синтез и антибактериальная активность	24
Трифенилфосфониевые конъюгаты ацетиленированных нуклеиновых оснований и их аналогов как новый класс селективных противоопухолевых и антимикробных фармакологических веществ	26
Впервые синтезированы олигосахариды, имитирующие фрагменты макроциклического β -(1 \rightarrow 2)-связанного D-глюкана («полисахарид В») Brucella, и пилотный диагностикум бруцеллёза нового типа	27
Создание высокоэффективных биоцидных композиций на основе бис-четвертичных аммониевых соединений	28
Синтез и антимикотическая активность азидометилпроизводных пиридоксина и 3-гидроксипиридина	29
Синтез и оценка противогрибковой активности новых хиральных азолов, функционализированных монотерпенсульфанильными фрагментами	30
Разработка биядерных комплексов меди(II) с сульфанилпиразольными лигандами, обладающих цитотоксической и фунгицидной активностью.....	32
Разработка противомикробных комплексов с природными молекулами	34
Производное 9-селенабицикло[3.3.1]нонана как эффективный корректор вакцинации.....	35

I.2. Противоопухолевые средства	38
Новый эффективный ингибитор HDAC класса I, имбинонат, останавливает рост раковых клеток крови и индуцирует апоптоз	38
Новый ингибитор матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов: дизайн, синтез и изучение противоопухолевой активности	39
Молекулярный дизайн, синтез и первичный скрининг потенциальных блокаторов транспортного белка GLUT5.....	41
Платформа дизайна ингибиторов киназ.....	43
Противоопухолевая активность и митохондриальные эффекты новых фенотиозиновых производных с липофильными катионными группами в алкильной боковой цепи	45
Синтез и цитотоксическая активность экистероидов, литохоловой кислоты и холестерина.....	47
Перспективные цитостатики на основе циклических азатрипероксидов.....	48
Молекулярная сборка оригинальных гетероциклов тетраценового ряда и исследование их противоопухолевой активности <i>in vitro</i>	49
Новые 1 <i>Z</i> ,5 <i>Z</i> -диеновые макроциклические соединения: тетраеновые макродиолиты как инициаторы митохондриального апоптоза.....	51
Новые цитотоксичные производные 4,5-дихлор-2-(3,5-ди- <i>трет</i> -бутил- (3,5-ди-изопропил)-4-гидроксипенцилиден)циклопент-4-ен-1,3-дионов	52
Синтез и цитотоксические свойства тиоаналогов N-замещенных производных (-)-цитизина	53
Ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 – сенсители опухоли к действию топотекана	55
Синтез и хемосенсибилизирующие свойства новых монотерпен-содержащих ингибиторов гистоновых деацетилаз – гидроксамовых кислот и меркаптоацетамидов	57
Водорастворимые производные хлорина е6 с фрагментами галактозы на периферии макроцикла – перспективные потенциальные агенты для фотодинамической терапии онкологических заболеваний.....	58
Водорастворимый комплекс палладия(II) с хлорином е6 и оценка безопасности его применения на модели <i>in vitro</i>	60
Новые гетеролептические карбонильные комплексы Cr, Mo, W, Re с порфириновыми и карборановыми изонитрильными лигандами в качестве эффективных противоопухолевых фото/радиосенсибилизаторов	62
Комплексы лантаноидов в качестве противоопухолевых люминофоров.....	63
Оценка новых хелатирующих агентов на основе пиридиназакраун- соединений ПАТА, ПАТАМ и ПАТРА для радионуклидов ⁶⁸ Ga и ¹⁷⁷ Lu	65
ВАДРА-18 – эффективное хелатирующее соединение для связывания терапевтической пары ²¹² Pb/ ²¹² Bi.....	67
<i>нидо</i> -Карборанит-производные (<i>S</i>)-орнитина и (<i>S</i>)-лизина – потенциальные агенты доставки бора. Синтез и тестирование <i>in vitro</i>	68
Разработка конъюгатов хлоридных фотосенсибилизаторов и ариламинохиназолинов с наномолярной противоопухолевой активностью для селективной	

фотодинамической терапии: дизайн, синтез, SAR и исследование биологической активности.....	69
Разработка конъюгатов <i>мезо</i> -метил-BODIPY с <i>Вос-seco</i> -CBI и кабозантинибом: практические трудности на пути создания активируемых красным светом пролекарств для противоопухолевой фотодинамической терапии.....	71
I.3. Нейрофармакологические средства	73
Антагонист опиоидных рецепторов с фторированным фармакофором	73
Гибридные соединения на основе амиридина и витамина B6 как мультитаргетные фармакологические вещества при болезни Альцгеймера	74
Артемизинин ингибирует агрегацию мутантного α -синуклеина в клеточной модели нейродегенерации	76
Защита от нейротоксического действия окиси углерода на основе блокатора митохондриальной проницаемости	77
1-Азинил-1'-алкенилферроцены как мультифункциональные средства при болезни Альцгеймера.....	79
Предотвращение пол-специфичной оланзапин-индуцируемой гиперфагии и набора веса у <i>Drosophila melanogaster</i> посредством применения экстракта девясила высокого (<i>Inula helenium L.</i>).....	80
I.4. Лекарственные средства, перспективные при других заболеваниях	82
Дизайн, синтез и изучение связи структура–активность потенциальных EPAC2-ингибиторов.....	82
Синтез производных три- и тетразолов, оксадиазолов, пиримидинов и тиопирано[2,3- <i>b</i>]хинолинов, обладающих мультитаргетной активностью	83
Производные изопимаровой кислоты в качестве потенциальных двойных агонистов PPAR α / γ для лечения метаболического синдрома.....	84
Динитрозильный комплекс железа с 5-(3-пиридил)-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-тиолом – перспективный противовоспалительный агент.....	86
Влияние нитрозильного комплекса железа с тиосульфатными лигандами на показатели углеводного обмена и пероксидного окисления липидов у мышей с экспериментальным сахарным диабетом.....	87
Влияние динитрозильных комплексов железа (доноров оксида азота) на морфологию клеток и структуру ядра.....	89
Комплексы цинка с <i>N</i> -алкенил- и <i>N</i> -алкинилимидазолами как новые ранозаживляющие средства	90
II. Методы получения химических соединений для решения задач медицинской химии	92
От фотохимии гексанитратоплатината к синтезу про-лекарств.....	92
Способ получения препарата «Сабизабулин» для лечения коронавирусной инфекции и рака предстательной железы из крымской эфиромасличной полыни эстрагон	93
III. Компьютерные технологии для решения задач медицинской химии	95
Программный комплекс PASS GERO: ресурс для <i>in silico</i> оценки потенциальных геропротекторов.....	95

Модульная мультитаргетная полносвязная сверточная корреляционная нейронная сеть на основе спектров энергий множественного докинга: новый метод машинного обучения для поиска биологически активных веществ	97
Прогнозирование антибактериальной активности четвертичных аммониевых соединений с помощью нейронных сетей	99
IV. Наноконъюгаты, диагностические агенты, системы доставки	100
Мультитаргетная интраназальная терапия болезни Альцгеймера с использованием ультрадеформируемых липосом, нековалентно модифицированных изотиурониевыми ПАВ	100
Биосовместимые наночастицы для визуализации и управления окислительным стрессом в клетках.....	101
Особенности получения, кристаллическая структура и термодинамика растворения триморфной соли рилузола салицилата	102
Новые цикленовые производные бордифторидного комплекса дипиррометена для флуоресцентной визуализации лизосом	103
Новые водорастворимые полимерные железосодержащие наноконъюгаты с высокой антибактериальной и антибиопленочной активностью	104
Механохимический синтез органо-неорганических нанобиоконъюгатов – перспективных антимикробных и противоопухолевых препаратов.....	105
Новый контрастный реагент для магнитно-резонансной томографии, не содержащий металлов	106
V. Новые материалы для медицины	108
Термочувствительные гидрогели фармацевтического назначения на основе гидроксипропилцеллюлозы: закономерности формирования и свойства	108
Перспективный остеотропный материал: механохимический синтез и свойства гидроксиапатита, модифицированного ионами серебра.....	109
Новые перспективные материалы для применения в фотонике и биомедицине на основе палладиевых комплексов секо-цианоарил порфиразинов.....	111
Эффективные гибридные smart-покрытия с функцией активной защиты от коррозии магниевых сплавов для медицинского применения.....	112
Гибридные поверхностные слои с антибактериальной и противовоспалительной активностью для биорезорбируемых имплантатов.....	114
VI. Междисциплинарные исследования.....	116
Создание клеточных линий CHO FUT8 ^{-/-} как проявление эволюции биомедицинской химии от молекулярного дизайна к инженерии биосистем.....	116
Стабильный мутантный вариант метионин-γ-лиазы	117
Тест-система для скрининга кандидатов в анти-ВИЧ препараты	119
Неприродные G-богатые олигонуклеотидные конструкции для направленного формирования устойчивых квадруплексов на заданных участках ДНК и РНК	120
Указатель организаций, предоставивших материалы для сборника	122

ПОЛОЖЕНИЕ
о Научном совете «Медицинская химия»
при Отделении 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, конференции и семинары,

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

13. Совет выполняет следующие основные функции:

- Проводит анализ состояния и тенденций развития отечественной и мировой науки в области медицинской химии; по результатам анализа готовит рекомендации для Отделения или Президиума РАН, а также для заинтересованных органов государственной власти.
- Разрабатывает задачи и прогнозы основных направлений фундаментальных исследований в области медицинской химии; составляет координационные планы и научные программы; осуществляет координацию работ по этим направлениям, выполняемым в государственных научных организациях; рассматривает по поручению Бюро Отделения и Президиума РАН состояние материального обеспечения исследований и готовит рекомендации по этим вопросам.
- Подготавливает предложения по формированию новых академических и федеральных целевых программ научных исследований, включению новых проектов в существующие программы.
- Подготавливает предложения и рекомендации по использованию результатов научных исследований в различных областях государственной и хозяйственной деятельности.
- Принимает участие в 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.ipas.ac.ru>).

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

Бачурин Сергей Олегович, академик (ОХНМ) – Председатель Научного Совета

Кучин Александр Васильевич, академик (ОХНМ) – Заместитель председателя Научного Совета

Салахутдинов Нариман Фаридович, член-корр. РАН (ОХНМ) – Заместитель председателя Научного Совета

Балакин Константин Валерьевич, д.х.н., доцент – Ученый секретарь

Бовина Елена Владимировна, к.х.н. – Секретарь Научного Совета

ЧЛЕНЫ НАУЧНОГО СОВЕТА

Алдошин Сергей Михайлович, академик (ОХНМ)

Бубнов Юрий Николаевич, академик (ОХНМ)

Егоров Михаил Петрович, академик (ОХНМ)

Калмыков Степан Николаевич, академик (ОХНМ)

Синяшин Олег Герольдович, академик (ОХНМ)

Трофимов Борис Александрович, академик (ОХНМ)

Федюшкин Игорь Леонидович, академик (ОХНМ)

Чарушин Валерий Николаевич, академик (ОХНМ)

Чупахин Олег Николаевич, академик (ОХНМ)

Юнусов Марат Сабирович, академик (ОХНМ)

Габибов Александр Габибович, академик (ОБН)

Мясоедов Николай Федорович, академик (ОБН)

Попов Владимир Олегович, академик (ОНИТ)

Егоров Алексей Михайлович, академик (ОМН)

Стоник Валентин Аронович, академик (ОБН)

Угрюмов Михаил Вениаминович, академик (ОФН)

Дурнев Андрей Дмитриевич, академик (ОМН)

Поройков Владимир Васильевич, академик (ОМН)

Спасов Александр Алексеевич, академик (ОМН)

Фисенко Владимир Петрович, академик (ОМН)

Варфоломеев Сергей Дмитриевич, член-корр. РАН (ОХНМ)

Гудашева Татьяна Александровна, член-корр. РАН (ОМН)
Краснов Виктор Павлович, член-корр. РАН (ОХНМ)
Ненайденко Валентин Георгиевич, член-корр. РАН (ОХНМ)
Нифантьев Николай Эдуардович, член-корр. РАН (ОХНМ)
Русинов Владимир Леонидович, член-корр. РАН (ОХНМ)
Федоров Алексей Юрьевич, член-корр. РАН (ОХНМ)
Ярославов Александр Анатольевич, член-корр. РАН (ОХНМ)
Покровский Андрей Георгиевич, член-корр. РАН (ОМН)
Гарабаджиу Александр Васильевич, д.х.н., профессор
Зефирова Ольга Николаевна, д.х.н., профессор
Ивашенко Андрей Александрович, д.т.н., профессор РАН
Милаева Елена Рудольфовна д.х.н., профессор
Навроцкий Максим Борисович, д.х.н., профессор РАН

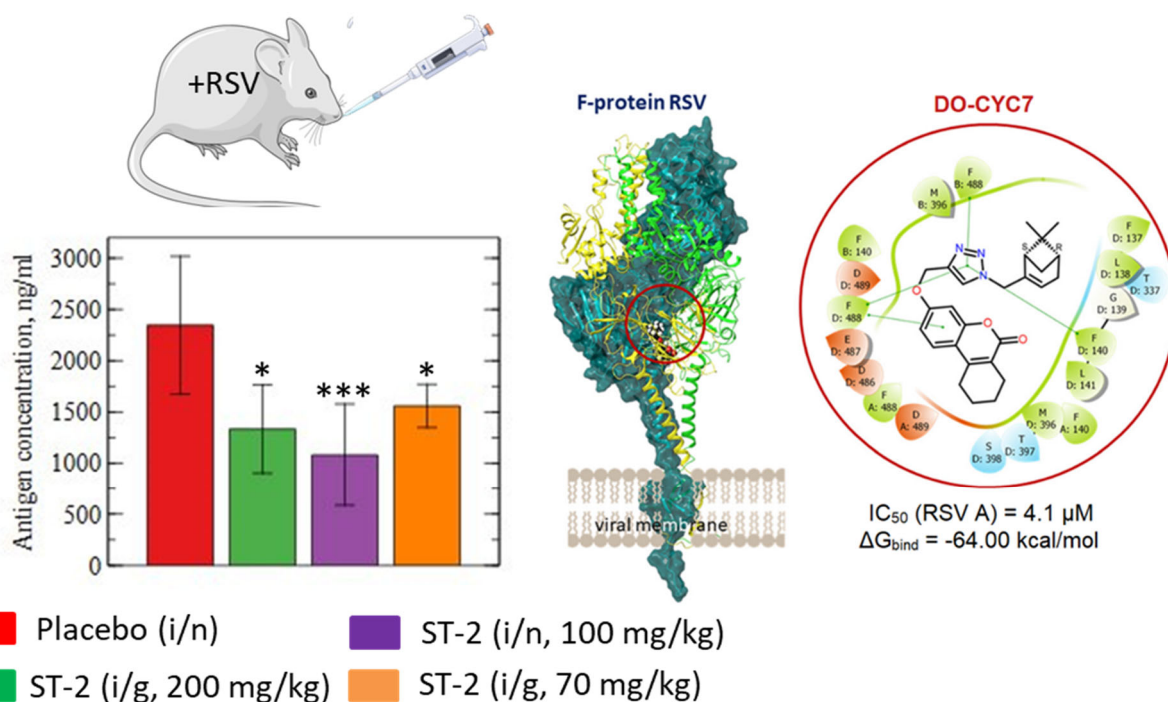
I. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях

I.1. Антиинфекционные средства

Разработка эффективных ингибиторов РСВ на основе монотерпеноидов и кумаринов

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

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является одной из основных причин тяжелых инфекций нижних дыхательных путей, будучи ответственным за примерно 20% сезонной заболеваемости ОРВИ. Хотя большинство заболевших выздоравливает за 1–2 недели, для младенцев, пожилых и людей с ослабленным иммунитетом инфекция опасна серьезными осложнениями, вплоть до смертельных исходов. Эффективных противовирусных препаратов против РСВ до сих пор не существует, что делает остро необходимой разработку безопасных и эффективных методов лечения.



Совместно с НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева мы впервые показали, что сложные эфиры (–)-борнеола, содержащие азотсодержащий гетероцикл, а также

триазол-связанные гибриды кумарина и монотерпенов эффективно ингибируют репликацию РСВ. Наиболее активные соединения демонстрируют значения IC₅₀ в микромолярном и субмикромолярном диапазонах концентраций и существенно превосходят препарат сравнения Рибавирин. Данные биологических исследований и молекулярного моделирования позволяют предположить, что мишенью этих соединений является F-белок РСВ, ответственный за проникновение вируса в клетку.

Для наиболее активных сложных эфиров (–)-борнеола была оценена метаболическая стабильность, противовирусная активность *in vivo* и фармакокинетические профили. Показано, что интраназальное введение превосходило по эффективности пероральное, демонстрируя более высокую противовирусную активность и улучшенные фармакокинетические свойства. Интересно, что сложный эфир борнеола ST-2 показал значительно более высокую метаболическую стабильность в человеческой крови по сравнению с кровью мышей и крыс.

Исследования выполнены в рамках гранта РФФИ № 24-13-00134.

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

Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: проф. РАН д.х.н. К.П. Волчо, д.х.н. О.И. Яровая, к.х.н. А.С. Соколова, к.х.н. Т.М. Хоменко, к.х.н. А.Д. Рогачев.

Публикации:

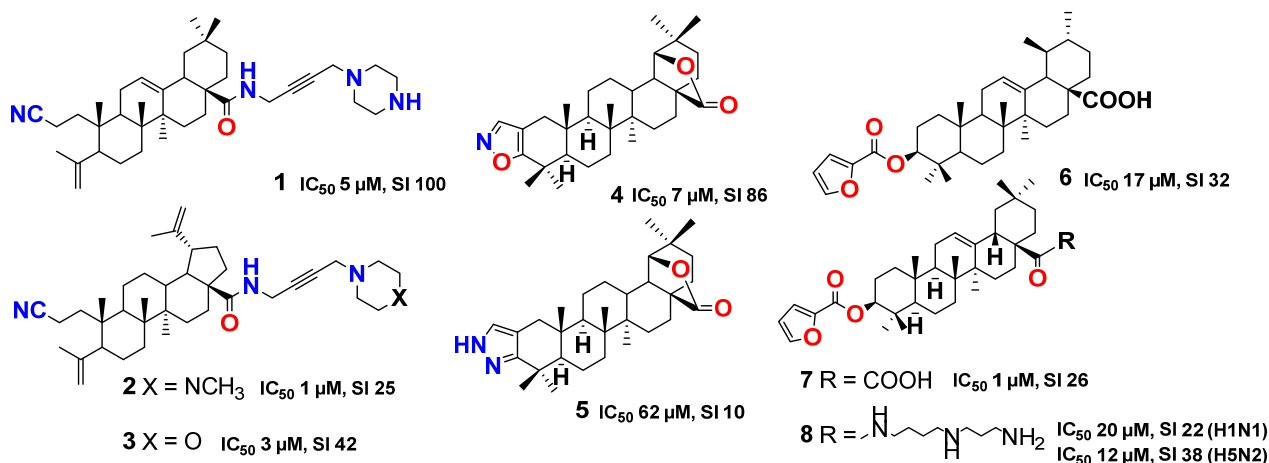
1. A.S. Sokolova, A.A. Okhina, A.A. Shtro, A.M. Klabukov, A.V. Galochkina, Yu.V. Nikolaeva, G.D. Petukhova, O.I. Yarovaya, A.D. Rogachev, D.S. Baev, A.V. Fatyanova, T.G. Tolstikova, N.F. Salakhutdinov. Biostability, *In Vivo* Antiviral Activity against Respiratory Syncytial Virus, and Pharmacokinetic Profiles of (–)-Borneol Esters. *European Journal of Pharmacology*, 996, 2025, 177567 doi: [10.1016/j.ejphar.2025.177567](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177567);
2. D. Tsypyshev, A. Klabukov, D. Razgulaeva, A. Galochkina, A. Shtro, S.S. Borisevich, T. Khomenko, K. Volcho, N.I. Komarova, N. Salakhutdinov. Design, synthesis and antiviral evaluation of triazole-linked 7-hydroxycoumari-monoterpene conjugates as inhibitors of RSV replication. *RSC Med. Chem.*, 16(3), 2025, 1151-1171; doi: [10.1039/D4MD00728J](https://doi.org/10.1039/D4MD00728J).

Синтез и противогриппозная активность новых тритерпеновых молекул

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (Уфа)

С использованием реакции Манниха осуществлен синтез новых производных А-секо-олеаноловой и А-секо-бетулиновой кислот с пропаргиламинным заместителем в положении С(28). В результате гетероциклизации тритерпеноидов ряда лупана, олеанана и урсана синтезирована серия [2,3]-изоксазолов и пиразо-

лов, аннелированных с кольцом А. Для изучения взаимосвязи структура–активность амидированием 3β-фууроилоксиолеаноловой кислоты синтезирована серия карбоксамидов с линейными и циклическими заместителями. Исследование противовирусной активности синтезированных соединений в отношении вирусов гриппа А (H1N1) и (H5N2) показало, что наибольшую активность в отношении штамма A/Puerto Rico/8/34 проявляют производные 1–7, тогда как амид 8 активен также в отношении штамма A/Mallard/Pennsylvania/1984 (схема 1). Установлено, что противовирусная эффективность и безопасность соединений существенно зависят от природы и положения заместителей в тритерпеновом остове. Пиперазиновые и морфолиновые заместители в А-секо-тритерпеноидах значительно повышают ингибирующую активность, а введение фууроилокси- и спермидиновой групп улучшает селективность и расширяет спектр противовирусного действия при снижении токсичности. Механизм действия соединений связан с ингибированием связывания вирусных частиц с клеточными рецепторами на ранних стадиях вирусного цикла, при этом фузогенная активность гемагглютинина не подавляется. Молекулярный докинг подтверждает специфическое связывание соединений с функциональными участками гемагглютинина вируса гриппа. Полученные данные указывают на потенциал новых тритерпеновых производных в качестве перспективных ингибиторов проникновения вируса гриппа с высокой селективностью и низкой токсичностью.



Руководитель работы – д.х.н., проф. О.Б. Казакова,
исполнители – к.х.н. И.Е. Смирнова, к.х.н. А.В. Петрова.

Публикации:

1. А.В. Петрова, Я.Л. Есаулкова, М.Г. Михальский, В.В. Зарубаев, О.Б. Казакова. «Противовирусная активность оснований Манниха, связанных с А-секо тритерпеноидами по положению С28» // Изв. АН. Серия хим. 2025. Т. 74, №3, Стр. 818-823.

2. I.E. Smirnova, A.S. Volobueva, I.L. Esaulkova, S.B. Fedij, V.V. Zarubaev, O.B. Kazakova. «Isoxazole and Pyrazole Derivatives of 28-Oxo-Allobetulone Target Viral Membrane Glycoprotein Hemagglutinin» // Chem. Biol. Drug. Des. 2025, 10.1111/cbdd.70099.
3. I. Smirnova, V. Zarubaev, O. Kazakova. «Discovery of furoyloxy-oleanolic acid conjugate with spermidine as a inhibitor of influenza viruses including avian flu» // Chemistry Select. 2025, №10, e03040. doi.org/10.1002/slct.202503040
4. I. Smirnova, M. Niukalova, A. Volobueva, V. Zarubaev, Y. Gatilov, D. Polovyanenko, O. Kazakova. «Synthesis and anti-influenza activity of a series triterpene furoyloxy-acylates» // Nat. Prod. Res. 2025. <https://doi.org/10.1080/14786419.2025.2569807>

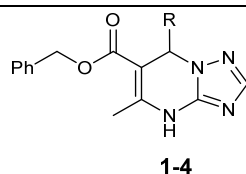
Замещенные 6-бензилоксикарбонил-5-метил-7-(гет)арил-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидины активные в отношении вируса гриппа А/Н1N1

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

*ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора
(р.п. Кольцово, Новосибирская область)*

С целью разработки нового поколения эффективных и малотоксичных противовирусных препаратов с использованием методологии мультикомпонентных реакций получены новые 6-бензилоксикарбонил-5-метил-7-(гет)арил-4,7-дигидроазоло[1,5-*a*]пиримидины. Разработан простой технологичный и экологически чистый способ их получения в воде, без использования специального оборудования, а также кислот и органических растворителей.

Цитотоксическая и противовирусная активность в отношении штамма вируса гриппа А/California/04/2009 (H1N1)_v (субтип А/H1N1_{pdm09})*



Соединение	R	Показатели токсичности и противовирусной активности соединений в клетках MDCK		
		CC ₅₀ , мкг/мл	IC ₅₀ , мкг/мл	SI (CC ₅₀ /IC ₅₀)
1	C ₆ H ₅	326,7 ± 45,1	10,74 ± 4,37	30,4
2	2-NO ₂ C ₆ H ₄	>300	116,754	>2,6#
3	2-тиенил	>300	129,141	>2,3#
4	3-тиенил	316,7 ± 25,2	16,97 ± 6,21	18,7

Соединения **1** и **4** превосходят по своим характеристикам препарат сравнения ремантадин (Патент РФ № 2529487).

Руководитель работы – акад. В.Н. Чарушин,

исполнители – к.х.н. О.В. Федорова, к.х.н. Е.С. Филатова, к.х.н. Г.Л. Русинов.

Публикация:

Elena S. Filatova, Olga V. Fedorova, Pavel A. Slepukhin, Nikolay I. Bormotov, Olga A. Serova, Maxim O. Skarnovich, Larisa N. Shishkina, Gennady L. Rusinov, and Valerij N. Charushin. 7-(Het)aryl-6-benzyloxycarbonyl substituted dihydro(azolo)pyrimidines exhibit activity against influenza A/H1N1 virus. ChemistrySelect 2025, 10, e202403600. doi.org/10.1002/slct.2024036

Способ получения 6-бензилоксикарбонил-5-метил-7-(гет)арил-4,7-дигидроазоло-[1,5-*a*]пиримидинов, в том числе активных в отношении вируса гриппа А/Н1Н1. Патент РФ № 2836465, БИ № 8,17.03.2025

**Образование тройного комплекса капсидного белка
риновирусов и двух ингибиторов связывания дает синергетическое
взаимодействие**

ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН (Москва)

Ингибиторы связывания с вирусным капсидом, такие как плеконарил и OBR-5-340, которые предотвращают прикрепление и/или декапсуляцию большинства типов риновирусов (РВ), рассматривались нами как перспективные кандидаты для разработки эффективных противовирусных препаратов. Оба ингибитора нацелены на вирусный белок 1 (VP1), но их эффективность, спектр противовирусной активности и механизм связывания существенно различаются. Мы предположили, что комбинации плеконарила и OBR-5-340 могут быть перспективным подходом к улучшению стратегий лечения инфекций РВ.

Мы показали, что VP1, плеконарил и OBR-5-340 могут связываться одновременно, образуя тройной комплекс с дополнительными стабилизирующими гидрофобными взаимодействиями и водородными связями и как результат комбинация плеконарил+OBR-5-340 превосходила эффективность монотерапии и подавляла более широкий спектр вируса РВ по сравнению с монотерапией.

Эта стратегия также может быть важна для лечения заболеваний, вызванных другими энтеровирусами. Выявленный сильный синергизм требует дальнейших доклинических исследований, например, с использованием моделей *ex vivo* или вирусного заражения человека, чтобы перенести этот синергизм на

пероральное или ингаляционное/местное применение для лечения риновирусных инфекций.

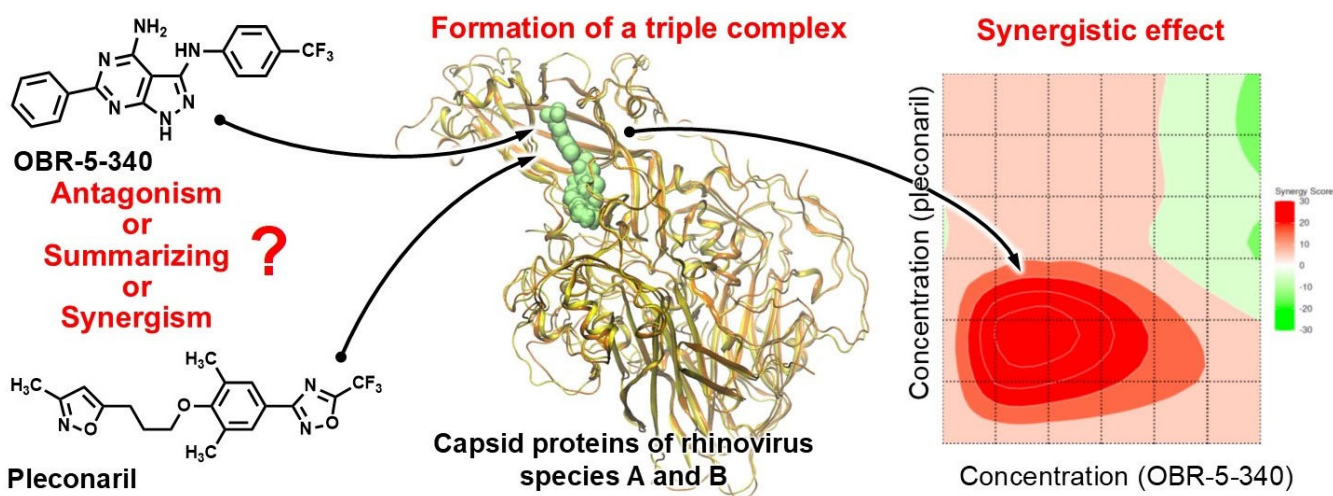


Рис. 1. Образование тройного комплекса вирусного капсида, плеконарила и OBR-5-340 приводит к синергетическому эффекту.

Руководитель работы – д.фарм.н. В.А. Макаров, **основные исполнители** – д.х.н., проф. РАН М.Г. Хренова, к.х.н. О.Б. Рябова, к.х.н. Е.С. Казакова.

Публикация:

M. Richter, M. Khrenova, O. Riabova, V. Makarov, M. Schmidtke. Formation of a triple complex of viral capsid protein 1 and two capsid-binding inhibitors explains synergistic interactions observed in combination studies with rhinoviruses. // *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 188 (2025), 118193. DOI: 10.1016/j.biopha.2025.118193

Поиск новых ингибиторов металло- β -лактамазы NDM-1 для преодоления устойчивости бактерий к β -лактамным антибиотикам

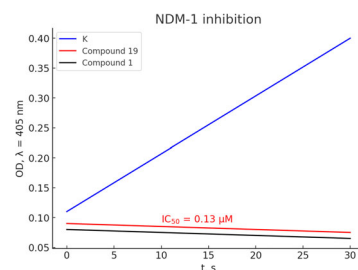
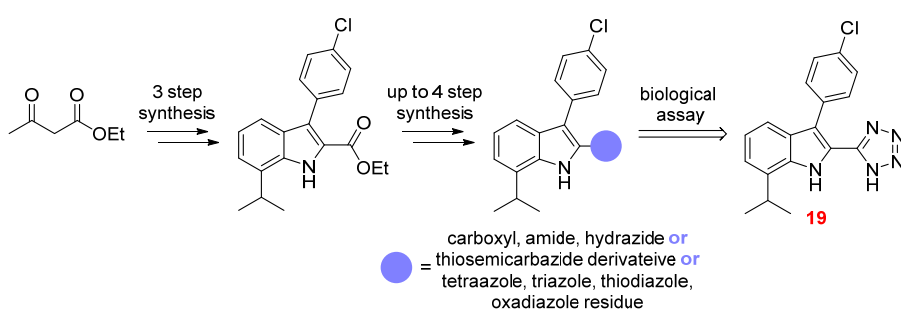
Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова (Москва)

Продукция металло- β -лактамаз (МБЛ) патогенными бактериями является глобальной проблемой здравоохранения, поскольку данные патогены становятся резистентными к β -лактамным антибиотикам – наиболее часто используемому классу антибактериальных препаратов. Распространенным подходом к преодолению резистентности, вызванной МБЛ, является использование комбинаций антибиотиков с ингибиторами этих ферментов.

В качестве потенциальных ингибиторов фермента NDM-1, характеризующегося самой широкой субстратной специфичностью среди МБЛ, были исследованы производные индол-2-карбоксамидов, содержащие фрагменты гидрок-

самовой кислоты, глицина и иминодиуксусной кислоты. Полученные соединения продемонстрировали способность ингибировать фермент в микромолярном диапазоне концентраций ($IC_{50} = 20\text{--}60\ \mu\text{M}$). Показано, что модификация карбоксильной группы в положении 2 индольного ядра функциональными фрагментами, обладающими собственной ингибирующей активностью, приводит к снижению активности исходного производного индол-2-карбоновой кислоты.

Другим подходом к созданию ингибитора МБЛ NDM-1 явилась химическая модификация ранее описанного ингибитора данного фермента на основе индол-2-карбоновой кислоты. Были синтезированы и исследованы новые производные 2-азолилиндолов, включающие триазольные, тиadiaзольные, оксадиазольные, тетразольные и тетразолилметильные фрагменты. Данные соединения продемонстрировали способность ингибировать NDM-1 в широком диапазоне концентраций ($IC_{50} = 0,04\text{--}15\ \mu\text{M}$), что подтверждает значительное влияние структуры азольного ядра на эффективность ингибирования. Методом докинга наиболее активных соединений в активном центре NDM-1 показана их правильная ориентация и установлено взаимодействие заместителей с ключевыми аминокислотными остатками и ионами Zn^{2+} . Далее активность лучших ингибиторов была исследована на клинических штаммах *E. coli* и *K. pneumoniae*, продуцирующих МБЛ NDM-1. Показано восстановление антибактериальной активности меропенема и цефепима в комбинации с данными ингибиторами. Наиболее перспективным кандидатом для дальнейших исследований является производное 2-тетразолилиндола, характеризующееся низкой цитотоксичностью ($IC_{50} > 50\ \mu\text{M}$).



Руководитель работы – акад. РАН д.б.н. А.М. Егоров,

основные исполнители – к.х.н. В.Г. Григоренко, профессор РАН д.ф.-м.н. М.Г. Хренова.

Организация-соисполнитель: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе», руководитель работы – профессор РАН д.х.н. Щекотихин А.Е.

Публикации:

1) Tiuleanu P., Ivanov I.V., Rychev K.V. et al. 2-azolyindoles: synthesis and evaluation of their potential as metallo- β -lactamase inhibitors. *Med Chem Res* 2025, 34, 1714–1732 <https://doi.org/10.1007/s00044-025-03436-y>;

2) Tiuleanu P., Ivanov I.V., Solov'eva S.E. et al. Indole-2-Carboxamide Derivatives: Synthesis and Estimation of Their Potential as Metallo-Beta-Lactamase Inhibitors. *Russ J Org Chem* 2025, 61, 1134–1140 <https://doi.org/10.1134/S1070428025602511>.

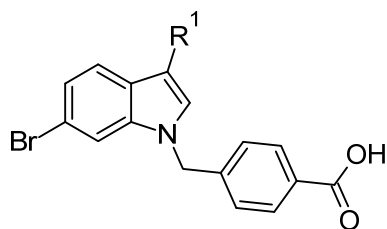
Разработка нового класса синергистов антибиотиков – производных (гетарилметил)бензойных кислот

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования Научно-технологический университет «Сириус»
(Федеральная территория Сириус)

Устойчивость к антибиотикам представляет собой одну из самых серьезных угроз для здоровья людей во всем мире, что объясняет важность разработки новых антибиотиков и синергистов известных антибактериальных препаратов.

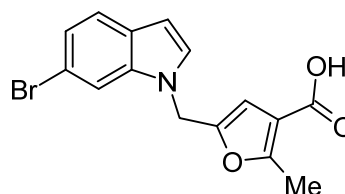
Одним из многообещающих подходов к решению проблемы является воздействие на бактериальную цистатионин- γ -лиазу (*bCSE*) — фермент, необходимый для выживания бактерий. В этой работе мы представили ряд производных (гетероарилметил)бензойной кислоты и оценили их способность ингибировать *bCSE* или его человеческий аналог *hCSE*, используя известный ингибитор *bCSE* NL-2 в качестве препарата сравнения.

Наиболее активными оказались производные, содержащие 6-броминдольную группу – 4-[(6-бром-1*H*-индол-1-ил)метил]бензойная и 4-[(6-бром-3-изопропил-1*H*-индол-1-ил)метил]бензойная кислоты:



Новые производные

Где $R^1 = H, i\text{-Pr}$



Вещество NL-2

Они продемонстрировали значения IC_{50} в микромолярном диапазоне концентраций и высокую селективность в отношении *bCSE* по сравнению с *hCSE*. Важно отметить, что ни одно из этих соединений не проявило значимой цито-

токсичности на колонии клеток НЕК293Т. Полученные данные по ингибированию фермента были рационализированы с помощью исследований *in silico*. Было установлено, что наиболее активные соединения являются эффективными синергистами известных антибактериальных препаратов в отношении клинически значимых штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Показана эффективность комбинированного применения 4-[(6-бром-3-изопропил-1*H*-индол-1-ил)метил]бензойной кислоты с цефепимом при моделировании септической инфекции и пневмонии на линии мышей DBA/2. Для воспроизведения инфекций использовали клинический изолят *Pseudomonas aeruginosa* GIMC5036:PA150608. В случае септической инфекции сочетанное действие 4-[(6-бром-3-изопропил-1*H*-индол-1-ил)метил]бензойной кислоты с цефепимом увеличивало продолжительность жизни на 100% по сравнению с контролем и на 40% при сравнении с группой лечения цефепимом. При лечении экспериментальной пневмонии выживаемость мышей в группе комбинированной терапии составила 60% при сравнении с 90% гибелью в группе лечения цефепимом.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-10-2021-113, уникальный идентификатор проекта RF-193021 × 0001).

Руководитель работ – председатель ученого совета АНОО ВО НТУ «Сириус», к.м.н. Иванов Р.А.

Ответственные исполнители от АНОО ВО НТУ «Сириус»: ведущий инженер-исследователь А.В. Головина, д.х.н., к. фарм. н. профессор Навроцкий М.Б., председатель ученого совета АНОО ВО НТУ «Сириус», к.м.н. Иванов Р.А.

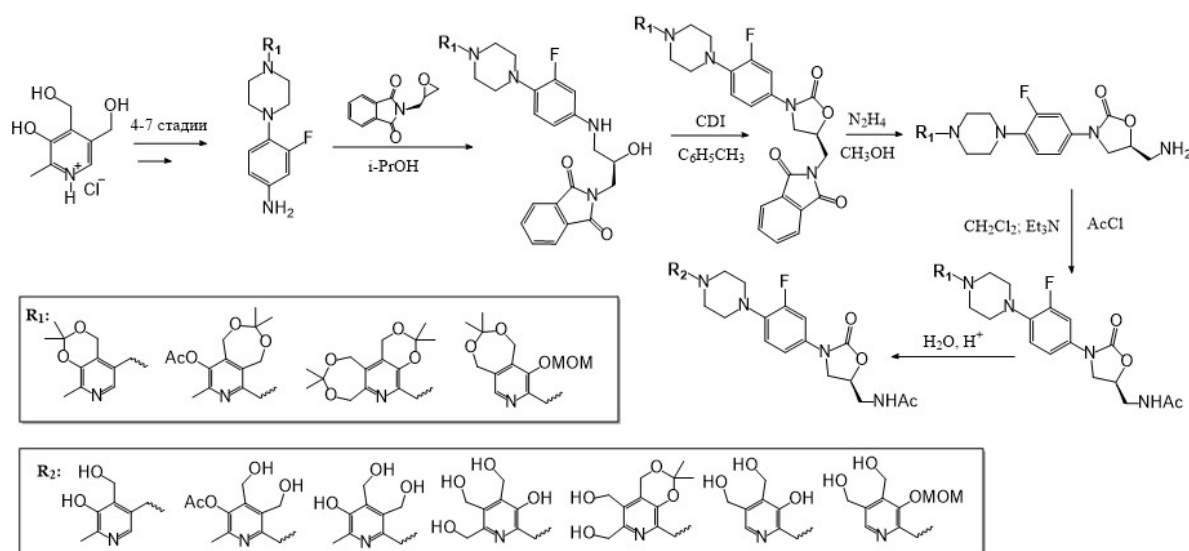
Публикации:

1. Пат. 2841816. <https://patents.google.com/patent/RU2841816C1/ru?q=2841816>
2. Golovina, A., Proia, E., Fiorentino, F., Yunin, M., Kasatkina, M., Zigangirova, N., & Ivanov, R. (2024). (Heteroaryl)methyl benzoic acids as a new class of bacterial cystathionine γ -lyase inhibitors: Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling. *ACS Infectious Diseases*, 10(6), 2127-2150.; doi: [10.1021/acsinfecdis.4c00136](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.4c00136).
3. Golovina, A. V., Al'mukhametov, A. Z., Kasatkina, M. A., Belik, A. R., Cherepanova, N. D., Nawrozkiy, M. B., & Ivanov, R. A. (2024). Inhibitors of bacterial cystathionine γ -lyase as antibiotic synergists Part 1. Functional derivatives of 1, 3, 4-oxadiazole-2-carboxylic acid: synthesis and biological activity. *Russian Chemical Bulletin*, 73(1), 204-212.; doi: [10.1007/s11172-024-4132-y](https://doi.org/10.1007/s11172-024-4132-y)

Производные пиридоксина, содержащие 1,3-оксазолидин-2-оновые фрагменты: синтез и биологические свойства

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

Вследствие неконтролируемого применения антибактериальных препаратов во всем мире наблюдается неуклонный рост резистентных бактериальных штаммов. Оксазолидиноны являются одним из наиболее эффективных антибактериальных препаратов новых классов для лечения инфекций, вызываемых резистентными грамположительными бактериями. Несмотря на высокую активность, они проявляют серьезные побочные эффекты при длительном применении (миелосупрессия и др.). В рамках систематических исследований по разработке антибактериальных средств системного действия в настоящей работе в 9–14 стадий была получена библиотека из 11 производных пиридоксина, содержащих 1,3-оксазолидин-2-оновые фрагменты во втором, пятом или шестом положениях.



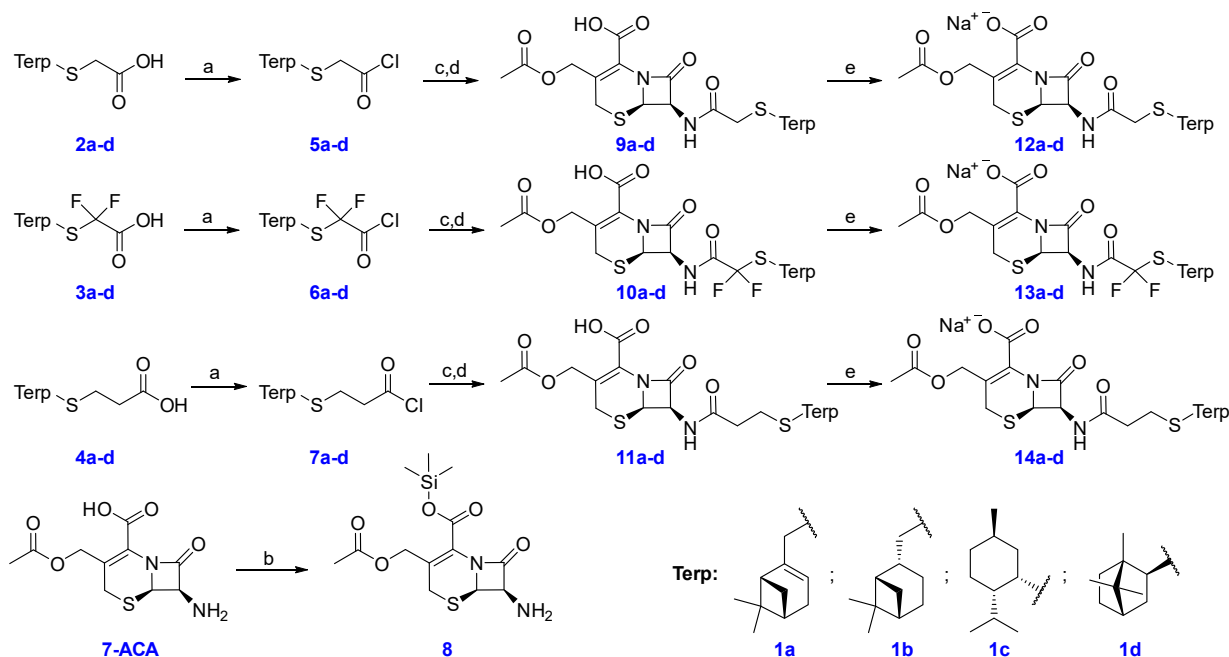
Исследования антибактериальной активности синтезированных соединений *in vitro* на 6 эталонных и 6 клинических штаммах грамположительных бактерий позволили выявить соединение-лидер, обладающее сопоставимой с препаратом сравнения (линезолидом) активностью (МИК = 2–32 мкг/мл). Исследования его токсичности *in vitro* на условно-нормальных клеточных линиях (НЕК-293, HSF, MSC), а также *in vivo* на мышах ($LD_{50} > 2000$ мг/кг, внутривенно) продемонстрировали благоприятный профиль безопасности. Кроме того, в отличие от линезолида, полученное соединение-лидер не обладает мутагенным действием в тесте Эймса.

Руководитель работы – д.х.н. Ю.Г. Штырлин,
исполнители – А.С. Акчурин, к.х.н. Н.В. Штырлин, к.х.н. С.В. Сапожников,
Е.С. Булатова, к.х.н. М.Н. Агафонова, М.Н. Мансурова.

Новые цефалоспорины, содержащие фрагменты тиомонотерпеновых карбоновых кислот: синтез и антибактериальная активность

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар)

На антибактериальный потенциал цефалоспоринов в отношении конкретного штамма бактерий влияют несколько факторов: их способность достигать фермента транспептидазы, стабильность по отношению к β -лактамазам и сродство к связыванию с целевым пенициллин-связывающим белком (РВР). Модификация заместителей в боковой цепи цефалоспоринового ядра позволяет тонко контролировать эти факторы. Наличие липофильного монотерпенового фрагмента в биоактивных молекулах увеличивает их сродство к мембране, что может нарушить целостность цитоплазматической мембраны и вызвать нарушения клеточной стенки патогенных микроорганизмов. В данном исследовании были синтезированы новые тиомонотерпеновые пропионовые кислоты из миртентиола (**1a**), *цис*-миртантиола (**1b**), неоментатиола (**1c**) и изоборнантиола (**1d**) с выходом 63–76%. Мы использовали эти тиомонотерпеновые пропионовые кислоты с ранее синтезированными производными уксусной кислоты и 7-аминоцефалоспориновой кислотой (7-АСА) для получения гибридных амидов с выходами 53–76% (Схема 1). Полученные конъюгаты проявили антибактериальное действие против грамположительных *S. aureus*, включая штаммы MRSA, более мощное, чем традиционные цефотаксим и цефепим (цефалоспорины III и IV поколения). Однако они не проявили активности против грамотрицательной *P. aeruginosa*. Некоторые конъюгаты вызывали деполяризацию клеточной мембраны, что предполагает пермеабиллизацию мембраны или структурное повреждение.



Reagents and conditions: a) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , cat - DMF, 0-4 °C, 2 h; b) *N,O*-bis(trimethylsilyl)acetamide, MeCN, r.t., 2 h; c) 8, CH_2Cl_2 , 4 °C to r.t., 24 h; d) 1M HCl, EtOAc, 1 h; e) sodium 2-ethylhexanoate, Et_2O -hexane.

Схема 1. Общая схема синтеза конъюгатов 7-АСА с тиомонотерпенкарбоновыми кислотами

Молекулярное моделирование и исследования докинга были использованы для оценки сродства связывания синтезированных конъюгатов с каталитическим сайтом PBP2a в полирезистентном *S. aureus*. Результаты демонстрируют корреляции со значениями антимикробной активности против *S. aureus*, измеренными в лабораторных условиях.

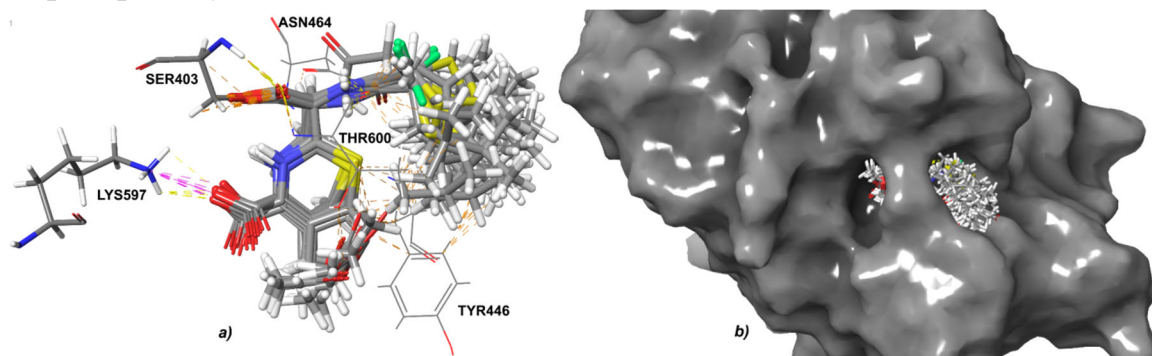


Рисунок 1. (a) Рассчитанные конформации конъюгатов, ковалентно связанных с PBP2a (1MWT) *S. aureus*; (b) Вид – Гауссова поверхность

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 125020301261-5). Антимикробная активность новых соединений исследована в Казанском федеральном университете, Институте фундаментальной медицины и биологии под руководством д.б.н. в.н.с. Каюмова А.Р.

Руководитель работы – академик РАН, д.х.н. А.В. Кучин,
исполнители – к.х.н. Д.В. Судариков, Е.В. Чащина.

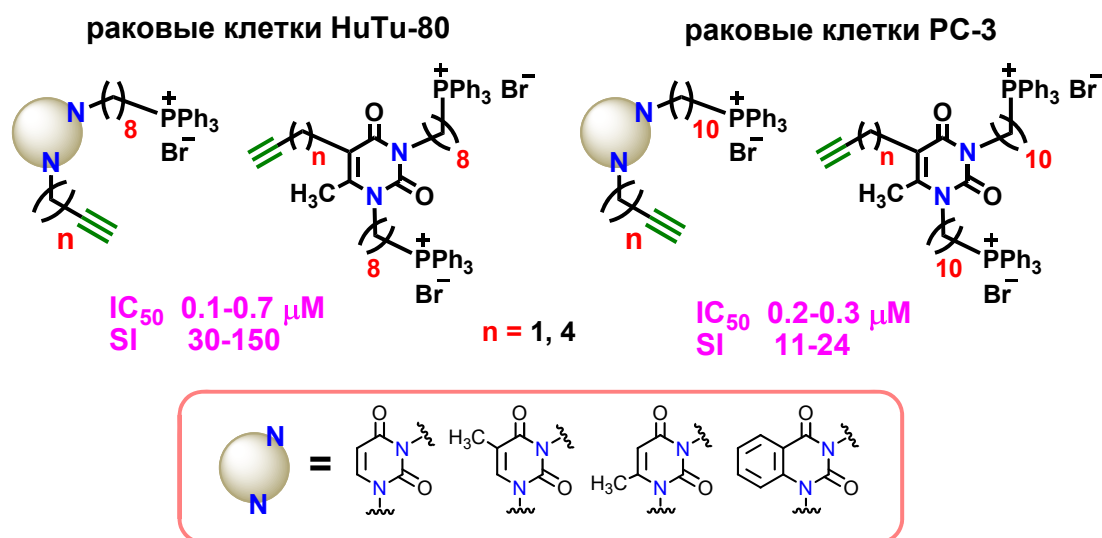
Публикации:

D.V. Sudarikov, E.V. Chashchina, A.I. Kolesnikova, A.R. Kayumov, S.A. Rubtsova, A.V. Kutchin. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Cephalosporins with Thiomonoterpene Carboxylic Acid Moieties // *Chem. pap.* (in print).

Трифенилфосфониевые конъюгаты ацетиленированных нуклеиновых оснований и их аналогов как новый класс селективных противоопухолевых и антимикробных фармакологических веществ

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

Впервые синтезирована серия трифенилфосфониевых конъюгатов ацетиленированных производных урацила, тимина и их аналогов, проявляющих высокую *in vitro* цитотоксичность в отношении раковых клеток (HuTu-80, РС-3, $IC_{50} = 0.1–0.7$ мкМ) с индексом селективности, более чем в 100 раз превышающим таковой для доксорубина. Показана высокая *in vitro* бактериостатическая и бактерицидная активность (МПК/МБК = 0.2–0.9 мкМ) в отношении грамположительных бактерий (*S. aureus*, *B. cereus*, *E. faecalis*) и штаммов MRSA, резистентных к фторхинолонам и бета-лактамам антибиотикам. Соединения-лидеры эффективно ингибируют образование биопленки *S. aureus* при концентрациях, близких к МБК (~0.8 мкМ), и разрушают уже сформировавшиеся биопленки в диапазоне 6.3–12.5 мкМ.



Руководитель работы – д.х.н., проф. Катаев В.Е.,
исполнители – к.х.н. Андреева О.В., д.х.н. Семенов В.Э., к.б.н. Волошина А.Д., Любина А.П., к.х.н. Стробыкина И.Ю., к.х.н. Сайфина Л.Ф., к.х.н. Гарифуллин Б.Ф., к.х.н. Беленок М.Г., к.б.н. Парфенов А.А., Сапунова А.С., Амерханова С.К.

Публикации:

1) Andreeva O.V., Voloshina A.D., Lyubina A.P., et al. *Bioorg. Chem.*, 2024, doi 10.1016/j.bioorg.2023.106959; 2) Andreeva O.V., Voloshina A.D., Lyubina A.P., et al. *The Journal of Antibiotics*, 2025, doi 10.1038/s41429-025-00864-1

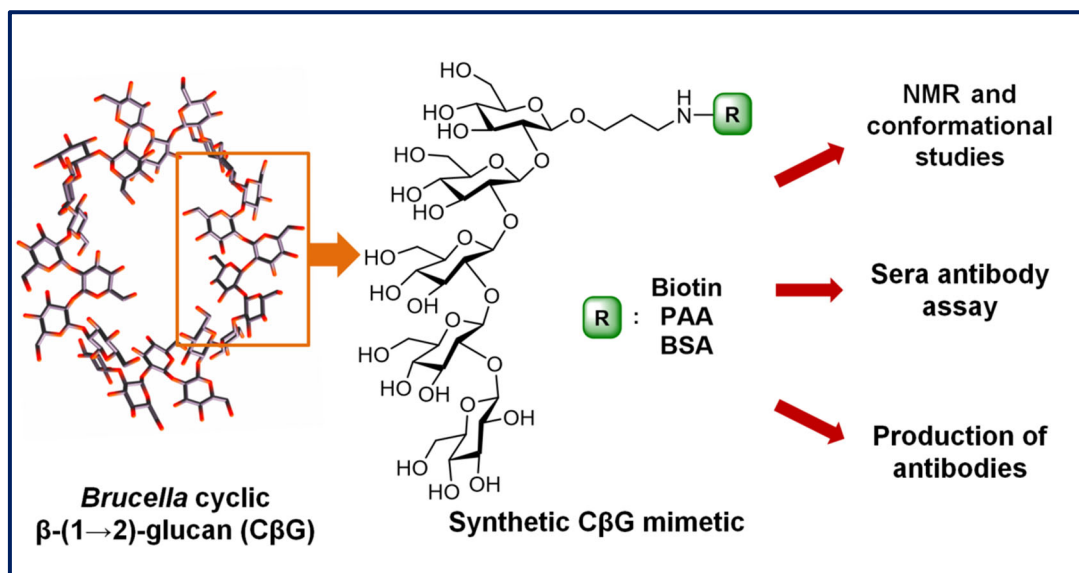
Впервые синтезированы олигосахариды, имитирующие фрагменты макроциклического β -(1 \rightarrow 2)-связанного D-глюкана («полисахарид В») *Brucella*, и пилотный диагностикум бруцеллёза нового типа

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

Сотрудники Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН впервые синтезировали олигосахариды, имитирующие фрагменты макроциклического β -(1 \rightarrow 2)-связанного D-глюкана («полисахарид В») – ключевого компонента клеточной стенки бактерии *Brucella*, вызывающей «бруцеллёз» – опасное заболевание людей и животных.

Проведены экспериментальные и теоретические исследования особенности 3D-структуры полученных олигосахаридов и показано, что пентасахарид является корректной моделью макроциклического β -(1 \rightarrow 2)-связанного D-глюкана *Brucella*. На основе олигосахаридов синтезированы конъюгаты с биотином, полиакриламидом и БСА. Конъюгат с БСА с пентаглюкозидом использован в качестве иммуногена, с помощью которого получены и охарактеризованы поликлональные, а затем (по гибридной технологии) и гомологичные антитела (мКАТ).

С использованием отобранных мКАТ и антигенов собрана пилотная тест-система для точного выявления *Brucella*. Начаты испытания этого продукта, требуемого в решении задач продуктовой и биобезопасности. Результаты работы опубликованы в *Communications Chemistry*, входящем в группу журналов Nature (<https://www.nature.com/articles/s42004-025-01570-7>).

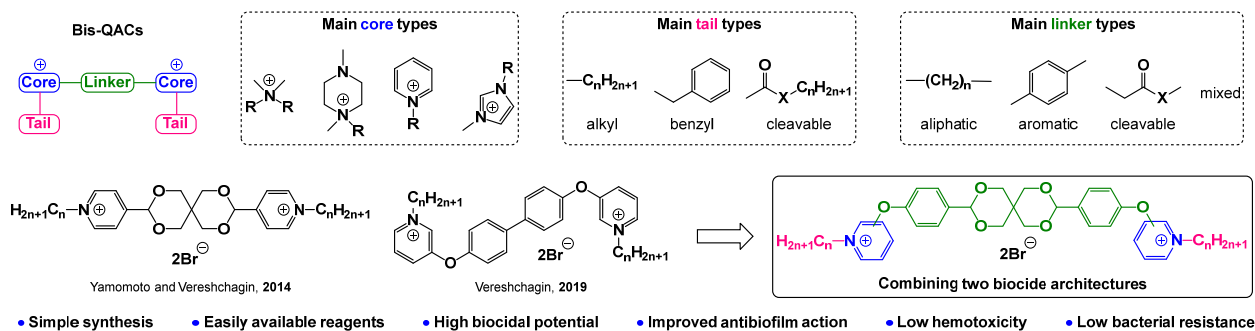


Руководители работы – чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьев и д.х.н. В.Б. Крылов;
отв. исполнители – асп. А.Н. Кузнецов, к.х.н. А.Г. Гербст, к.х.н. Ю.Е. Цветков.

Создание высокоэффективных биоцидных композиций на основе бис-четвертичных аммониевых соединений

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

Катионные биоциды, в частности четвертичные аммониевые соединения (ЧАС), играют жизненно важную роль в борьбе с микробными инфекциями в различных отраслях промышленности, учреждениях здравоохранения и домохозяйстве. В связи с риском развития резистентности у микроорганизмов, подвергающихся воздействию катионных биоцидов крайне важно заранее распознать эту угрозу и принять меры по модификации и замене старого поколения коммерческих биоцидов, которые в основном состоят из моно-ЧАС. В данной работе представлена разработка бис-ЧАС производных пиридина путем комбинации двух простых методов синтеза для получения новых биоцидных структур со смешанными ароматическими и гетероциклическими линкерами на основе пентаэритрита. Полученные соединения были подвергнуты широкому анализу биоактивности в отношении панели из 26 микробных патогенов, включая мультирезистентные бактериальные штаммы ESKAPEE, грибы и биопленки. Новые агенты продемонстрировали улучшенную антибактериальную и антибиопленочную активность, быструю эрадикацию бактерий в течение 15–30 минут после воздействия и в 4,5 раза более низкую гемотоксичность, а также меньший потенциал развития бактериальной резистентности по сравнению с коммерческими антисептиками.



Руководитель работы – в.н.с., д.х.н., Верещагин А.Н.

Исполнители – с.н.с., к.х.н. Фролов Н.А., м.н.с. Сеферян М.А.,
н.с. Детушева Е.В. (ГНЦ ПМБ).

Организация-соисполнитель – Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии (Оболенск).

Публикация:

Frolov N. A., Seferyan M. A., Detusheva E. V., Detusheva E. V., Saverina E. A., Son E., Akchurin R. N., Kartseva A. S., Firstova V. V., Firstova V. V., Vereshchagin A. N. Exploring the Correlation of Linker Structure and Antimicrobial Activities of Pyridinium-Based Cationic Biocides: Aromatic versus Aliphatic Architectures // European Journal of Medicinal Chemistry. 2025. Vol. 292. p. 117673.

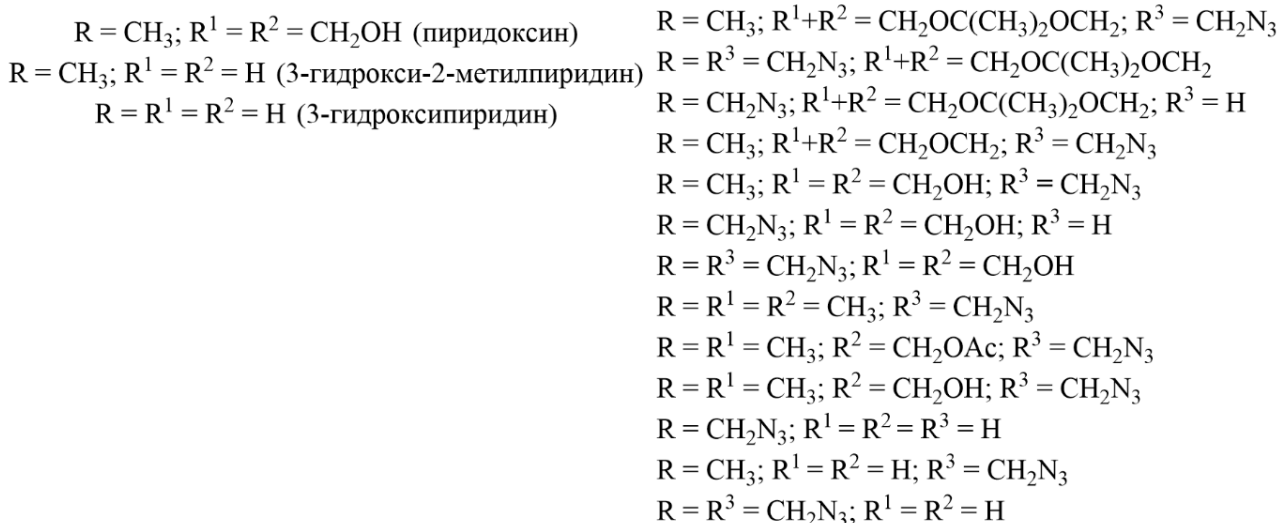
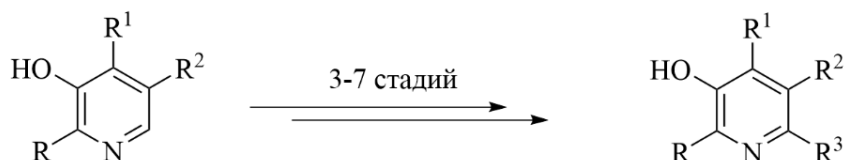
Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант №24-13-00307).

Синтез и антимикотическая активность азидометилпроизводных пиридоксина и 3-гидроксипиридина

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

По данным ВОЗ грибковые заболевания становятся все более значимой проблемой общественного здравоохранения вследствие возрастающей устойчивости грибов к применяемым в клинической практике антимикотическим препаратам. С целью создания новых высокоэффективных и малотоксичных противогрибковых лекарственных средств в настоящей работе был синтезирован широкий ряд азидометилпроизводных на основе пиридоксина и его неприродного миметика 3-гидроксипиридина и проведено исследование их активности и токсичности *in vitro*.

Азидометилпроизводные пиридоксина и 3-гидроксипиридина были синтезированы в 3–7 стадий. Полученные соединения проявили высокую антимикотическую активность на эталонных и клинических штаммах мицелиальных и дрожжевых грибов (МИК = 15.6–62.5 мкг/мл), которая значительно превосходит активность препарата флуконазола (МИК = 250–1000 мкг/мл). Кроме того, наиболее активные соединения показали умеренную токсичность ($CC_{50} > 100$ мкМ) в отношении условно нормальных клеток MSC (мультипотентные клетки жировой ткани человека) и HSF (клетки фибробластов кожи человека).



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

исполнители – Е.А. Платонова, к.х.н. Р.М. Хазиев, к.б.н. С.А. Лисовская, к.б.н. О.В. Бондарь.

Синтез и оценка противогрибковой активности новых хиральных азолов, функционализированных монотерпенсульфанильными фрагментами

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар)

На протяжении трех последних десятилетий флуконазол сохраняет статус препарата выбора для терапии и профилактики инвазивных форм кандидозной инфекции. В клинической практике для лечения системных микозов также применяются итраконазол, вориконазол и позаконазол. Однако формирование лекар-

ственной резистентности у патогенных штаммов и сопутствующий рост летальности при системных микозах обусловили необходимость разработки новых высокоэффективных азолсодержащих соединений.

Осуществлен синтез новых хиральных азольных соединений на основе монотерпеновых тиолов с выходами от 50 до 98%. Полученные производные структурно близки к фармакофорам итраконазола и кетоконазола и содержат тиомонотерпеновые фрагменты. Синтезированные соединения продемонстрировали высокую противогрибковую активность в отношении как чувствительных, так и резистентных к флуконазолу штаммов *Candida albicans*.

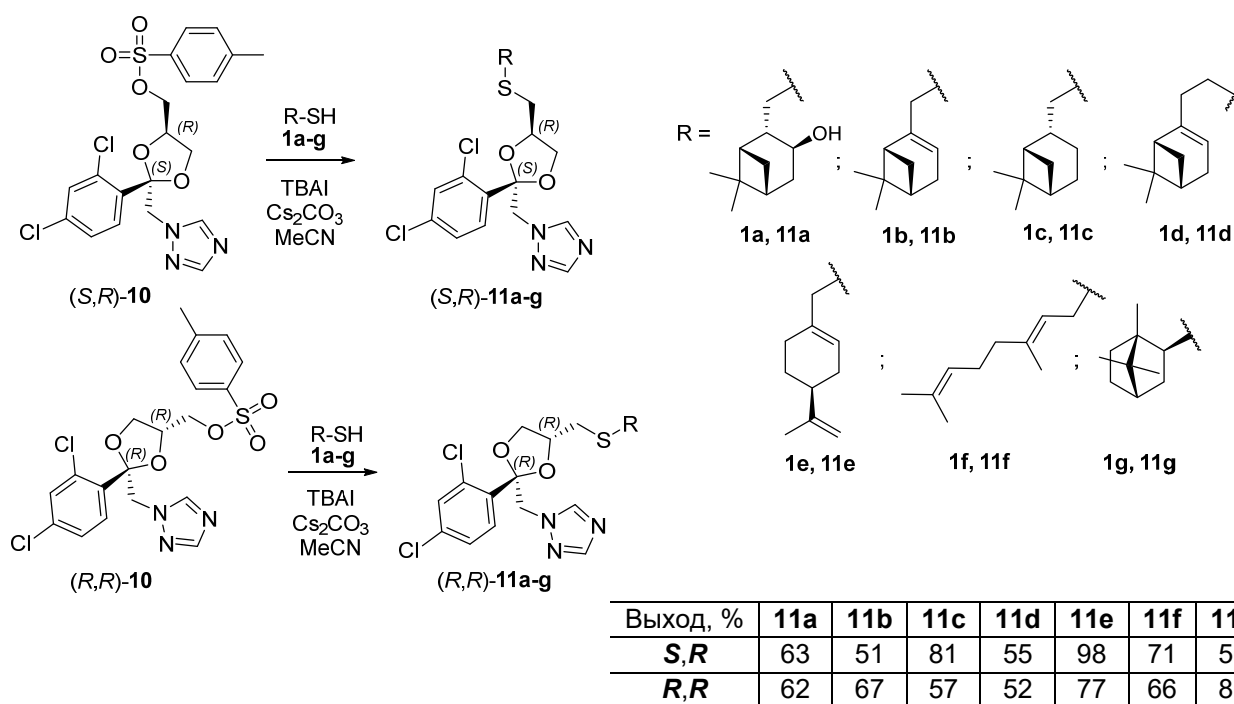


Схема 1. Общая схема синтеза новых хиральных азолов с тиомонотерпеновыми фрагментами.

Проведена оценка аффинности синтезированных соединений к грибковому ферменту ланостерол-14 α -деметилазе (ЛДМ, CYP51) *C. albicans*, катализирующему ключевую стадию биосинтеза эргостерола – стероидного компонента, играющего критическую роль в поддержании структурной целостности и функциональной активности клеточных мембран грибов. Результаты демонстрируют корреляции со значениями активности в отношении *C. albicans*, измеренными в лабораторных условиях.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-23-00199). Противогрибковая активность новых соединений исследована в Казанском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора под руководством к.б.н. в.н.с. Лисовской С.А.

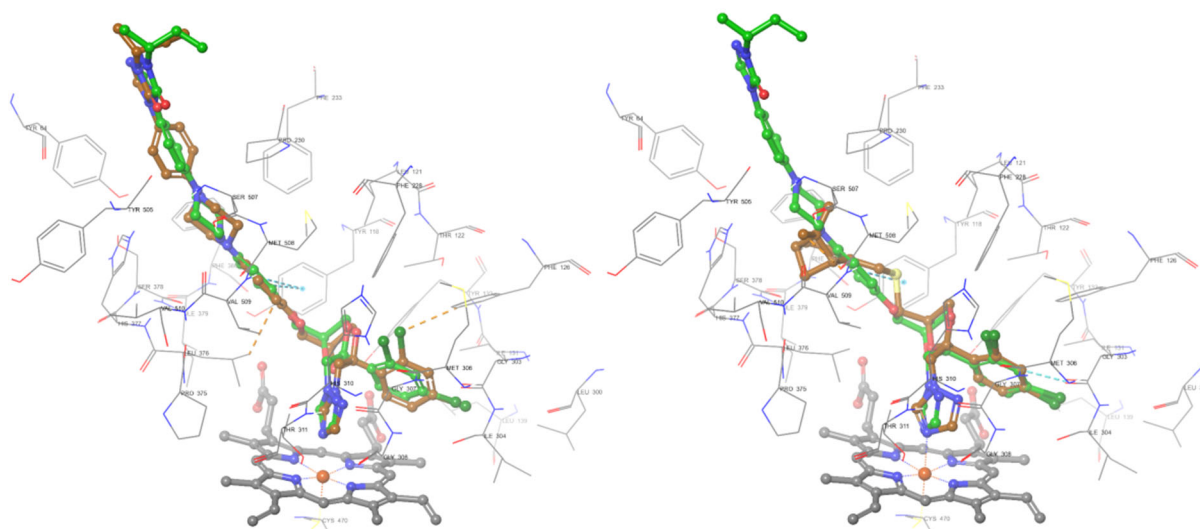


Рисунок 1. Суперпозиции пространственных конформаций комплексов в активном центре ЛДМ *C. albicans* CYP51A1 (PDB: 5V5Z): (а) нативный итраконазол (зеленый) и ре-докинг итраконазола (коричневый); (б) нативный итраконазол (зеленый) и докинг конъюгата (*R,R*)-**11b** (коричневый).

Руководитель работы – к.х.н. Д.В. Судариков.

Исполнитель – П.В. Грибков.

Публикации:

П.В. Грибков, Д.В. Судариков, С.А. Лисовская, Л.Е. Никитина, А.Р. Каюмов, С.А. Рубцова, А.В. Кучин. Синтез и оценка противогрибковой активности новых хиральных производных 1,2,4-триазола с монотерпенилсульфанильными фрагментами // *Изв. АН. Сер. хим.* 2025. Т. 74, № 12, 3810-3822.

Разработка биядерных комплексов меди(II) с сульфанилпиразольными лигандами, обладающих цитотоксической и фунгицидной активностью

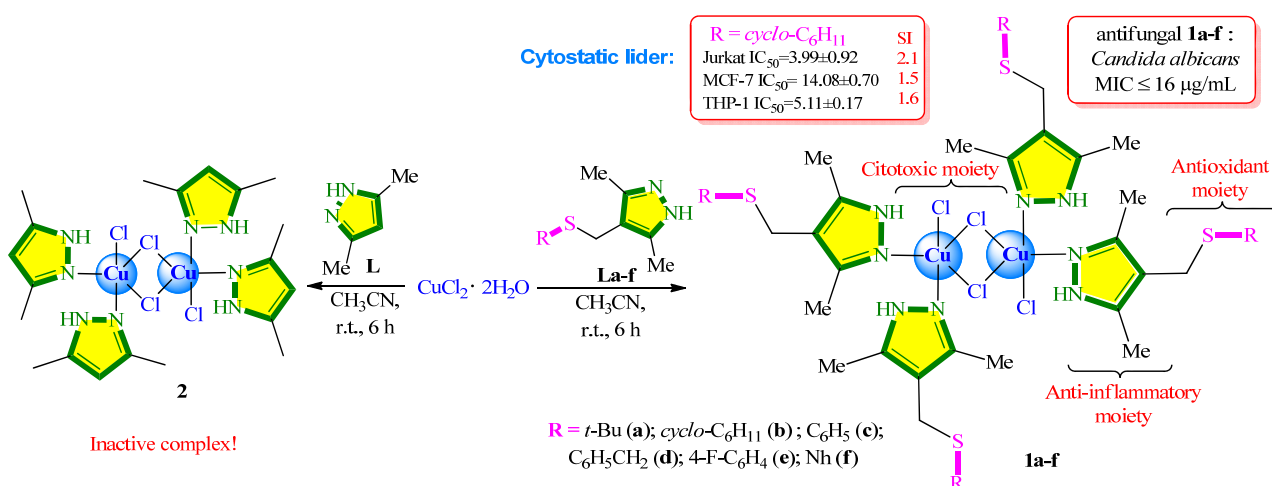
Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН (Уфа)

На основе фармакологически значимых сульфанилпиразольных скаффолдов, несущих противовоспалительную и антиоксидантную активность, получен ряд биядерных тетралигандных комплексов Cu(II) **1a–f** с выходами 60–89%. Показано, что комплекс меди **2** без сульфанильных заместителей в положении С-4 пиразола, не обладает цитотоксичностью (неопластические клетки Jurkat, ТНР-1, МСF-1) и фунгицидной активностью в отношении грибов рода *Candida albicans*.

Драг-дизайн комплексов путем варьирования заместителей у атома S ($R = t\text{-Bu}$, $\text{cyclo-C}_6\text{H}_{11}$, C_6H_5 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $4\text{-F-C}_6\text{H}_4$, Nh) в пиразольном лиганде позволил разработать соединение, превосходящее по цитотоксической активности препарат цисплатин. Соединением лидером является медный комплекс с циклогексилсульфанилметилзамещенным пиразольным лигандом (**1b**), цитостатическая активность которого определяется индукцией останковки клеточного цикла в фазе G2/M (арест клеток НЕК293, Jurkat и ТНР-1), а цитотоксичность возникает при запуске апоптоза без существенных изменений в ходе клеточного цикла (в клетках MCF-1). Показана способность медного комплекса индуцировать одно- и двухцепочечные разрывы ДНК.

Установлено, что комплексы меди(II) с сульфанилпиразольными лигандами **1a-f** не оказывают токсичного влияния на стабильность крови и проявляют фунгицидную активность в отношении грибов *Candida albicans*. Лидерами являются комплексы с фенильным (**1c**) и бензильным (**1d**) заместителями у атома серы, демонстрируя тем самым многофункциональную биологическую активность.



Руководители работы – д.х.н., г.н.с. Ахметова В.Р. (ИНК УФИЦ РАН), д.б.н., чл.-корр. РАН, Вахитова Ю.В. (ИБГ УФИЦ РАН);

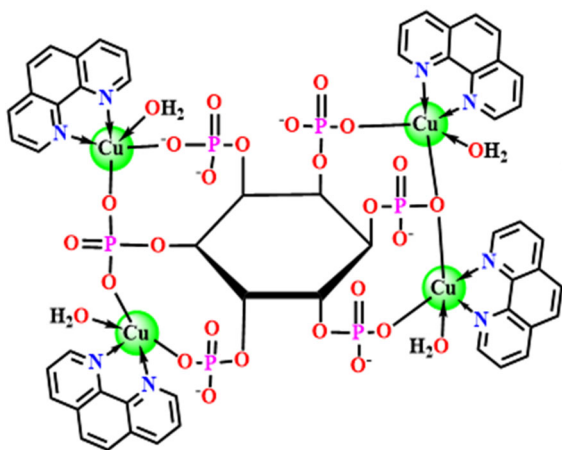
исполнители – к.х.н., с.н.с. Ахмадиев Н.С. (ИНК УФИЦ РАН), м.н.с. Ишметова Д.В. (ИБГ УФИЦ РАН).

Организация-соисполнитель – Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН (Уфа)

Разработка противомикробных комплексов с природными молекулами

Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (Москва)

Использование в качестве лигандов веществ природного происхождения (витамины, аминокислоты, пептиды) являются актуальным направлением при создании лекарственных препаратов. Инозитгексафосфорная (фитиновая) кислота (витамин В₈ – инозит, инозитол, IP₆, C₆H₆[OPO(OH)₂]₆) – это природный продукт растительного происхождения, содержащий 12 ионизируемых протонов. Благодаря этому она способна замещать и хелатировать ионы многовалентных металлов, взаимодействовать с протонированными аминами и белками.



Синтезирован новый анионный комплекс меди(II) на основе фитата натрия и 1,10-фенантролина. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, четыре катиона Cu²⁺ моно- и бидентатно связаны с циклогексановым кольцом посредством шести фосфатных фрагментов, а различия в их связывании определяются пространственной неэквивалентностью ионов PO₄³⁻ в цикле.

Супрамолекулярный уровень характеризуется образованием олигопиридиновых стопок, удерживаемых π-стекинг-взаимодействиями. Образующиеся пустоты содержат ионы натрия, аммония и молекулы воды. Проведенные эксперименты ЭПР показали, что при 4-кратном избытке сывороточного альбумина (HSA) фракция S = 1 исходного тетрамера полностью исчезает, а мономерная фракция увеличивается до 70%, при этом оставшиеся 30% соответствуют Cu(II), связанной с HSA. Хотя наши данные не дают прямых доказательств связывания мономерной фракции с белком, очевидно, что условия, в которых находится медь в преобладающей фракции, отличаются от условий, наблюдаемых при связывании мононуклеарной Cu(II) с HSA. Значения МИК, полученные при воздействии комплекса на штамм *Mycobacterium smegmatis*, сопоставимы с действием препарата сравнения рифампицина.

Руководители работы: Академик И.Л. Еременко, д.х.н. И.А. Луценко.

Исполнители: м.н.с. К.А. Кошенкова, д.х.н. Ф.М. Долгушин

Работа выполнена совместно с ИХ ДВО РАН (к.х.н. Н.В. Макаренко), ИО-Ген РАН (к.б.н. О.Б. Беккер), МТЦ СО РАН (чл.-корр. М.В. Федин, С.А. Дементьев, О.А. Крумкачева)

Публикация:

Koshenskova K.A., Makarenko N.V., Dolgushin F.M., Yambulatoev D.S., Bekker O.B., Fedin M.V., Dementev S.A., Krumkacheva O.A., Eremenko I.L., Lutsenko I.A. «Green-ligand» in metallodrugs design-Cu(II) complex with phytic acid: synthetic approach, EPR-spectroscopy, and antimycobacterial activity». *Molecules*. 2025 Jan 15;30(2):313. DOI: 10.3390/molecules30020313.

Производное 9-селенабицикло[3.3.1]нонана как эффективный корректор вакцинации

*ФИЦ «Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН» (Иркутск)*

Ранее в лаборатории халькогенорганических соединений ИрИХ СО РАН впервые введены в органический синтез дихлорид и дибромид селена, которые позволили провести ранее неизвестные реакции с разнообразными ненасыщенными субстратами и получить ряды новых функциональных селенорганических соединений.

Систематически изучена реакция трансаннулярного присоединения дигалогенидов селена к *цис,цис*-1,5-циклооктадиену, на основе которой синтезированы большие ряды 2,6-бисфункционализированных производных 9-селенабицикло[3.3.1]нонана и исследована их биологическая активность [1–5]. На основе реакции трансаннулярного присоединения дигалогенидов селена к циклооктадиену разработаны методы присоединения–функционализации, которые заключаются в одновременном введении в молекулу циклооктадиена атома селена и нуклеофильных групп. Установлено, что ряд водорастворимых производных 9-селенабицикло[3.3.1]нонана обладает высокой глутатионпероксидаза-подобной активностью, т.е. способностью катализировать процесс разложения вредных перекисных соединений в организме.

В совместных исследованиях с Сибирским институтом физиологии и биохимии растений СО РАН на растительных моделях обнаружено, что водорастворимые 2,6-дигидрокси- и 2,6-бис(2-гидроксиэтилокси)-9-селенабицикло[3.3.1]нонаны не только проявляют высокую глутатионпероксидаза-подобную активность, но и значительно увеличивают активность глутатионредуктазы [3]. Такое сочетание активности селенорганических соединений не было описано в литературе. В организме человека нейтрализация негативных перекисных соединений происходит под действием глутатиона и катализируется глутатионперокси-

дазой. Однако катализируемое глутатионредуктазой восстановление окисленной формы глутатиона имеет не менее важное значение для окислительно-восстановительных процессов в организме человека.

В Иркутском научно-исследовательском противочумном институте Сибири и Дальнего Востока проводится разработка методов коррекции неспецифических метаболических и функциональных патологий при инфекционном и вакцинальном процессах. В совместных исследованиях установлено, что 2,6-ди(пиридиний-1-ил)-9-селенабицикло[3.3.1]нонан дибромид является эффективным корректором вакцинации. Так, это водорастворимое соединение в значительной степени задерживает развитие патологических реакций организма экспериментальных животных под влиянием живой туляремийной вакцины *F. Tularensis* и примерно на порядок снижают реактогенность бруцеллезной вакцины *B. Abortus*. Более того, это производное не только проявляет протективные свойства, но и значительно увеличивает иммунный ответ организма, т.е. обладает иммуногенной активностью. Получен патент на способ повышения иммуногенной и протективной активности вакцины с использованием данного соединения [4].

Нами разработаны эффективные однореакторные способы получения дигалогенидов 2,6-ди(пиридиний-1-ил)-9-селенабицикло[3.3.1]нонана с выходами 95–98% из дигалогенидов селена, 1,5-циклооктадиена и пиридина. Исследования по поиску новых эффективных корректоров вакцинации в ряду производных 9-селенабицикло[3.3.1]нонана продолжаются.

Руководители работы – д.х.н., проф. В.А. Потапов, к.х.н. М.В. Мусалов,
исполнители – к.х.н. М.В. Мусалова, к.х.н. С.А. Живетьева, к.х.н.
А.Г. Хабибулина.

Публикации:

1. Musalov M.V., Potapov V.A. Click Chemistry of Selenium Dihalides: Novel Bicyclic Organoselenium Compounds Based on Selenenylation/Bis-Functionalization Reactions and Evaluation of Glutathione Peroxidase-like Activity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23, 15629. doi: **10.3390/ijms232415629**
2. Potapov V.A., Musalov M.V. Triple-Click Chemistry of Selenium Dihalides: Catalytic Regioselective and Highly Efficient Synthesis of Bis-1,2,3-Triazole Derivatives of 9-Selenabicyclo[3.3.1]nonane. *Catalysts*, 2022, 12, 1032. doi: **10.3390/catal12091032**
3. Musalov M.V., Kapustina I.S., Spiridonova E.V., Ozolina, N.V., Amosova S.V., Borodina T.N., Potapov V.A. Transannular Selenocyclofunctionalization of 1,5-cyclooctadiene: The Antioxidant Properties of 9-selenabicyclo[3.3.1]nonane Derivatives and the Discovery of Increasing Both GPx and GR Activities. *Inorganics*, 2023, 11, 304. doi: **10.3390/inorganics11070304**

4. Дубровина В.И., Юрьева О.В., Пятидесятникова А.Б., Старовойтова Т.П., Потапов В.А., Мусалов М.В., Иванова Т.А., Балахонов С.В. Способ повышения иммуногенной и протективной активности вакцинного штамма чумного микроба. Патент RU 2815337. Бюллетень. 2024. № 8.

5. Мусалов М.В., Пакеева А.А., Потапов В.А. Однореакторный метод синтеза 2,6-бис(органилсульфанил)-9-селенабицикло[3.3.1]нонанов из дибромида селена, циклооктадиена и тиолов. ЖОХ, 2025 (в печати).

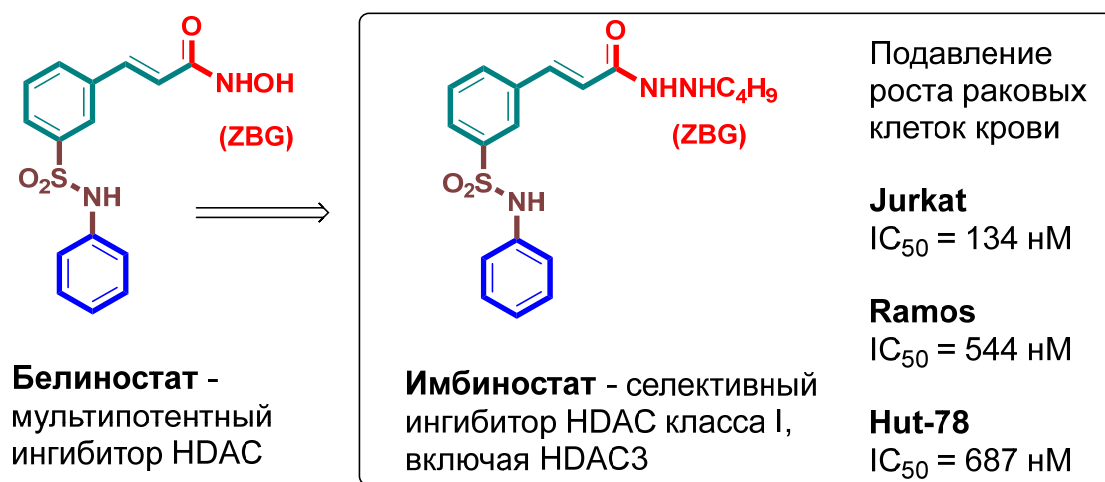
1.2. Противоопухолевые средства

Новый эффективный ингибитор HDAC класса I, имбинонат, останавливает рост раковых клеток крови и индуцирует апоптоз

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

Гистондеацетилазы (HDAC) являются перспективными мишенями противоопухолевой терапии, поскольку контролируют процессы клеточной пролиферации, апоптоза, иммунного ответа, а также метастазирование и ангиогенез. Изменения активности HDAC связаны с прогрессированием многих видов рака, включая лимфому. За последнее десятилетие FDA одобрило несколько ингибиторов HDAC для лечения лимфомы, что привело к повышенному интересу к этому новому классу препаратов. Для создания нового селективного ингибитора HDAC класса I, имбиноната, мы заменили в молекуле белиноната – эффективного при неходжинской лимфоме, гидроксамовую цинк-связывающую группу (ZBG) на N'-бутилгидразидную [1].

Полученный ингибитор был сопоставим по антипролиферативной активности с исходным белинонатом, но приобрел свойство класс-селективности в отношении HDAC класса I, что было подтверждено вестерн-блот анализом, молекулярным моделированием и определением даацилирования класс-селективных флуорогенных субстратов HDAC [2].



Кроме того, имбинонат в сравнении с белинонатом демонстрировал меньшие значения острой токсичности на животных моделях. Предлагаемый нами компилятивный способ конструирования новых препаратов для лечения гематологических злокачественных новообразований, таких как лимфома, лейкемия или

нейробластома [1,3], может быть распространен и на другие ингибиторы гистон-деацетилаз, изучающихся в качестве перспективных противоопухолевых фармакологических веществ.

Руководители работы: академик РАН С.Н. Кочетков, член-корр. РАН В.С. Прасолов.

Ответственные исполнители: д.б.н. П.В. Спиринов, к.х.н. М.В. Козлов.

Исполнители: асп. В.О. Ведерникова, м.н.с. А.А. Клейменова.

Результаты работы опубликованы в следующих источниках:

Spirin P., Vedernikova V., Volkava T., Morozov A., Kleymenova A., Zemskaya A., Shyrokova L., Porozov Y., Glumakova K., Lebedev T., Kozlov M., Prassolov V. 2025. New and effective inhibitor of class I HDACs, eimbinostat, reduces the growth of hematologic cancer cells and triggers apoptosis. *Pharmaceutics*, 17, 416. DOI: 10.3390/pharmaceutics17040416

Kleymenova A., Zemskaya A., Kochetkov S., Kozlov M. 2024. In-cell testing of zinc-dependent histone deacetylase inhibitors in the presence of class I selective fluorogenic substrates: Potential and limitations of the method. *Biomedicines*, 12, 1203. DOI: 10.3390/biomedicines12061203

Vagarova E.; Kozlov M.; Lebedev T.; Ivanenko K.; Leonova O.; Popenko V.; Spirin P.; Kochetkov, S.; Prassolov V. 2021. Selective inhibition of HDAC class I sensitizes leukemia and neuroblastoma cells to anticancer drugs. *Biomedicines*, 9, 1846. DOI: 10.3390/biomedicines9121846

Новый ингибитор матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов: дизайн, синтез и изучение противоопухолевой активности

*ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий (Москва)*

С целью разработки новых эффективных противоопухолевых лекарственных средств был сконструирован, синтезирован и изучен ингибитор матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (ММП-2 и ММП-9) на основе L-гидроксипролина.

На основании описанных в литературе [Verma R.P. et al. // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. No. 5. P. 2223-2268] структурных требований к ингибиторам ММП-2 и ММП-9 нами предложена фармакофорная модель для получения новых ингибиторов, содержащая все необходимые структурные элементы [Григорьевич О.С. и др. // *Хим.-фарм. журн.* 2018. 52, № 1. С. 8-14]. С использованием этой модели сконструирован новый потенциальный ингибитор – 1-(4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]фенил)сульфонил-(2*S*,4*R*)-4-гидроксипирролидин-2-карбоновая кислота (шифр ГГМ-27).

мг/кг при 14-дневном внутрибрюшинном введении мышам оно вызывает торможение роста опухоли на 15-е сутки на 71–76% и на 21-е сутки – 62–63%. Кроме того, ГГМ-27 увеличивало среднюю продолжительность жизни мышей на 45–47%.

Таким образом, соединение ГГМ-27 может быть основной для создания потенциального противоопухолевого препарата.

Руководители работы – д.фарм.н., проф. В.Л.Дорофеев; член-корр. РАН, д.б.н., проф. Т.А.Гудашева; в.н.с., д.х.н. Г.В.Мокров;

ответственные исполнители – н.с. О.С.Григоркевич; н.с. А.С. Пантилеев, в.н.с., д.б.н. Л.П.Коваленко.

Публикации:

О.С.Григоркевич, Л.П.Коваленко, Р.В.Журиков, А.С.Пантилеев, О.Ю.Кравцова, А.Г.Ребеко, Г.В.Мокров, Л.Г.Колик, Т.А.Гудашева, А.Д.Дурнев, В.Л.Дорофеев. Получение нового ингибитора матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов 1-({4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-(2S,4R)-4-гидроксипирроли-дин-2-карбоновой кислоты и выявление его противоопухолевой активности на модели аденокарциномы молочной железы. Хим.-фарм. журнал., 2025, 59(2), 10-19. DOI: 10.30906/0023-1134-2025-59-2-10-19

О.С.Григоркевич, Г.В.Мокров, С.В.Николаев, Т.А.Антипова, Л.П.Коваленко, Т.А.Гудашева, А.Д.Дурнев, В.Л.Дорофеев. Ингибитор матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов из ряда производного бензоиламино(фенилсульфонил)-L-оксипролина, обладающий нейропротекторной и противоопухолевой активностью. Патент РФ № 2826902 (18.09.24).

Молекулярный дизайн, синтез и первичный скрининг потенциальных блокаторов транспортного белка GLUT5

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

Институт физиологически активных веществ ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка)

Институт цитологии РАН (Санкт-Петербург)

Внутриклеточный транспорт фруктозы, опосредованный белком-транспортером GLUT5, играет важную роль при некоторых метаболических расстройствах и в ряде опухолевых заболеваний. Так, для определенных видов клеток рака молочной железы, миелоидного лейкоза и др. характерна повышенная экспрессия GLUT5, что делает важным поиск ингибиторов этого белка. В литературе описано несколько селективных ингибиторов GLUT5, к которым относятся аналоги

моносахаридов и структурно отличный от них лиганд MSNBA (I, рис. 1). В поиске новых модуляторов GLUT5 неуглеводной природы нами начаты работы по синтезу разнообразных (как структурно близких, так и имеющих заметные отличия) аналогов MSNBA.

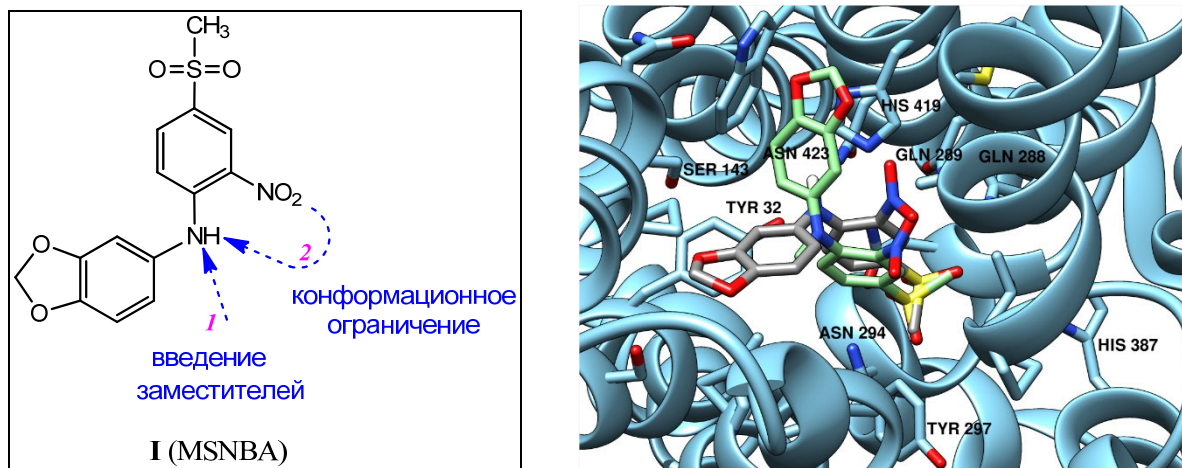


Рисунок 1. Структура MSNBA (I), первичные направления ее модификации и данные молекулярного докинга для N-Ме-MSNBA.

Несколько соединений в ходе первичного биотестирования продемонстрировали эффект замедления характерного для клеток хронического миелоидного лейкоза K562 усиления пролиферации во фруктозосодержащей среде. Эти вещества рекомендованы для специфического тестирования способности блокировать GLUT5. Если обнаруженный эффект обусловлен таким блокированием, то это открывает пути для получения новых, лекарствовподобных ингибиторов GLUT5 неуглеводной природы.

Руководители работ – д.х.н., зав. каф. Е. Р. Милаева, д.х.н., зав. каф.

О. С. Медведев, д.х.н., проф. О. Н. Зефирова.

Основные исполнители – к.х.н. Е. В. Нуриева, к.х.н. Н. А. Зефиров (ФИЦ ПХФ и МХ РАН, ИФАВ РАН), к.м.н. Д. А. Шашурин, к.б.н. В. И. Чубинский-Надеждин (ИНЦ РАН).

Публикация:

Е. В. Нуриева, Д. А. Шашурин, В. И. Чубинский-Надеждин, Н. А. Зефиров и др. Хим.-фарм. журнал, 2025, 59 (4), 18–23. DOI: 10.30906/0023-1134-2025-59-4-18-23.

Платформа дизайна ингибиторов киназ

Центр медицинской химии, Тольяттинский государственный университет
(Тольятти)

Создание оригинальных (IP-чистых) и аффинных и ингибиторов киназ является нетривиальной задачей и требует выхода за пределы известного химического пространства. Нами был реализован пайплайн дизайна на основе аналога, который объединил генерацию синтетически доступных молекул, высокоточные расчёты сродства FER+, оценку селективности, прогнозирование ADME-профиля и экспериментальную валидацию. Платформа была реализована на основе программного пакета Schrodinger и использована для реализации внутренних проектов центра медицинской химии, направленных на открытие ингибиторов CDK8, ULK1/2, EGFR, PI3K.

De novo генерация на основе аналога. Первый этап базировался на алгоритмах CoreDesign и AutoDesinger, оригинальных решениях Schrodinger для задач *de novo* генерации. Выбранные молекулы-прототипы с валидным способом связывания разбивались на константные и переменные части, а затем происходила генерация аналогов на основе экспериментально подтвержденных MMP- и SMARTS-трансформаций. Также выполнялась фильтрация по физико-химическим, топологическим свойствам, синтетической доступности (SAscore) и патентной чистоте. На этом этапе применялся докинг с ограничением по ядру, что не только позволяло учитывать геометрические особенности сайта, но и обеспечивало совпадение константного фармакофора с прототипом. Это гарантировало совместимость выходных данных с последующими FER+-расчётами. В случае CDK8 алгоритм позволил сгенерировать до 10^7 молекул с высокой степенью новизны ($MCE18 > 70$, рисунок 1А). После генерации мы применили WScore для более точной переоценки верхнеуровневых молекул. WScore использует ансамблевый докинг и позволяет корректно оценивать десольватационные эффекты.

Высокоточные расчеты аффинности методом возмущения свободной энергии. Для выбранных кандидатов были проведены расчеты ΔG связывания методом FER+. Карты возмущений и параметры запуска симуляций были оптимизированы для систем интереса с помощью ML. Валидация полученных моделей на основе литературных данных (CDK8) показала превосходную точность предсказаний ($R^2 = 0.85$, рисунок 1Б). Дополнительно в рамках данного этапа было осуществлено предсказание способов связывания избранных кандидатов с помощью индуцированного докинга с молекулярной динамикой (IFD-MD).

Анализ селективности. Для выявления триггерных *off-target* киназ мы оценивали $\Delta\Delta G$ связывания кандидатов с киназой интереса при мутации остатка гейткипера на ряд возможных альтернатив (Ile, Leu, Met, Val, Gln, Thr (CDK8)). Отрицательные $\Delta\Delta G$ позволяли выявлять потенциальные *off-target* взаимодействия с другими киназами.

Прогнозирование ADME-параметров. Наконец, для оценки фармакокинетического профиля интегрировались квантово-химические и ML-подходы. Особое внимание уделялось Efflux Ratio (ER) как индикатору взаимодействия с P-gp. Классификация ER проводилась на основе свободной энергии гидратации, рассчитанной методом FEP+. Полученная модель показала хорошую точность и низкий процент ложных результатов в ходе валидации (Accuracy = 0.7, рис. 1B). Дополнительно строились ML-модели для оценки LogP, Caco-2 проницаемости, pK_a , PSA, метаболической стабильности и связывания с белками плазмы на основе экспериментального набора киназных ингибиторов.

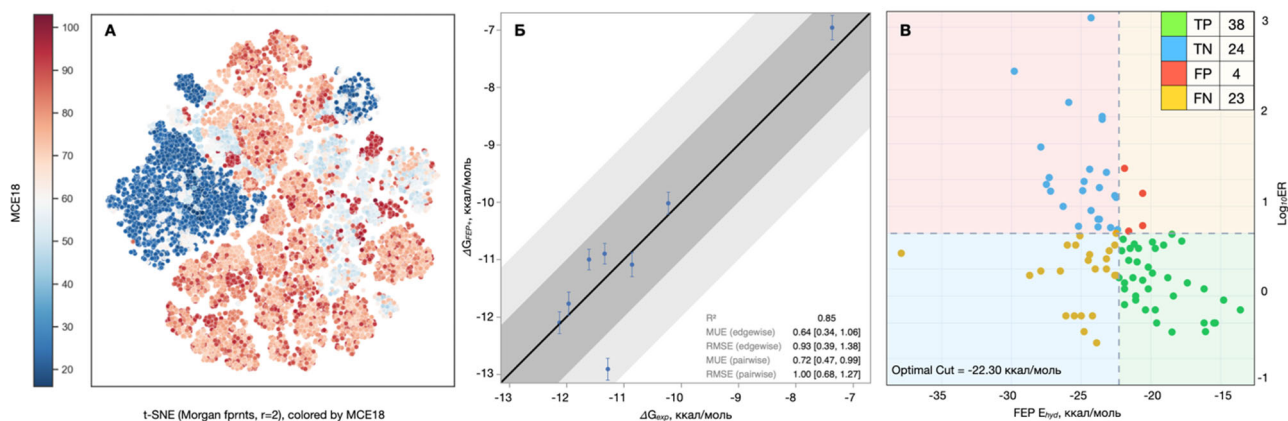


Рисунок 1 — Химическое пространство сгенерированных молекул (A); результаты предсказаний с использованием оптимизированного FEP+ протокола (B); Оценка качества модели классификации молекул по ER (C).

Таким образом, развернутый пайплайн позволяет формировать химическое пространство перспективных кандидатов с прогнозируемой высокой аффинностью и требуемым ADME-профилем. Так, в случае CDK8, соединения 1–4 были отобраны нами и синтезированы.

Оценка ингибирующей активности с помощью ADP-Glo (Promega) показала, что все молекулы обладают субнаномолярными значениями IC_{50} (CDK8/СусС), согласуясь с предсказаниями FEP+ (рис. 2).

Схематично весь рабочий процесс представлен на рисунке 3.

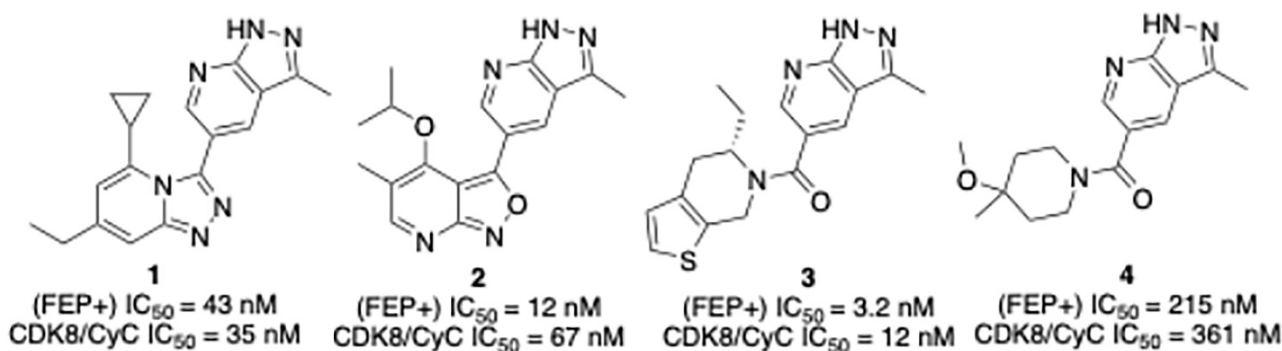


Рисунок 2 — Структуры, аффинность и биологическая активность отобранных ингибиторов CDK8

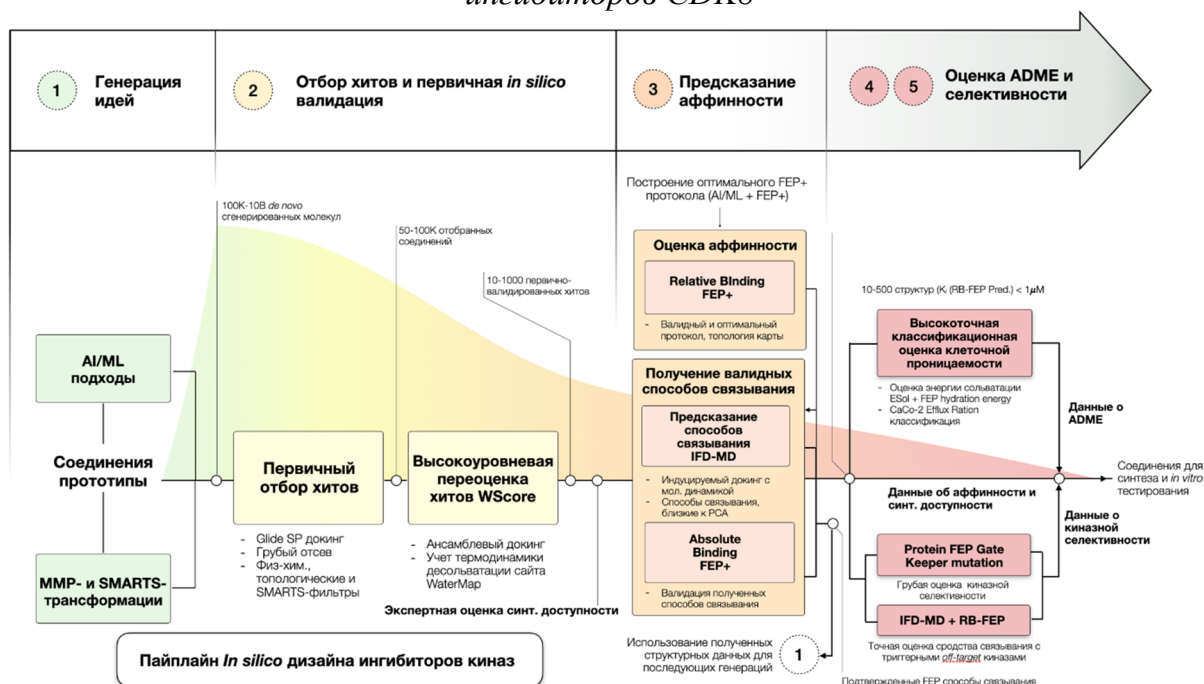


Рисунок 3 — Реализованная платформа дизайна ингибиторов киназ

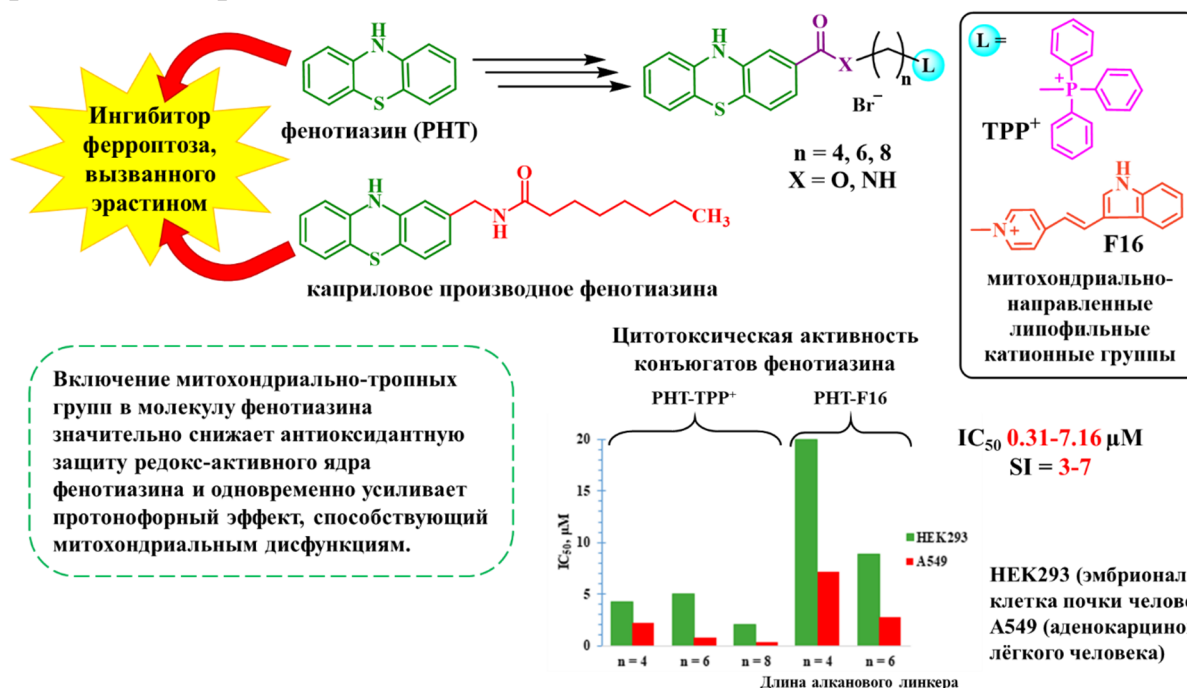
Руководители работы – директор ЦМХ А.С. Бунев,
 исполнители – профессор О.Б. Григорьева, доцент А.Ю. Кудинов, м.н.с.
 Е.О. Мясков, ассистент Н.А. Евстифеев.

Противоопухолевая активность и митохондриальные эффекты новых фенотиозиновых производных с липофильными катионными группами в алкильной боковой цепи

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)
 Марийский государственный университет (Йошкар-Ола)

Среди инновационных противоопухолевых препаратов, разрабатываемых на основе гетероциклических соединений, фенотиазины привлекают значительное

внимание благодаря своей разнообразной биологической активности и хорошему потенциалу для химической трансформации фенотиазиновой платформы. Нами синтезирована серия ранее неизвестных митохондриально-направленных производных фенотиазина, содержащих липофильные катионные группы трифенилфосфония и индолвинилпиридиния (F16) в 2-алкильной боковой цепи. Полученные соединения продемонстрировали значительную цитотоксическую активность при тестировании на шести линиях опухолевых клеток человека по сравнению с нетоксичным фенотиразином или его амидом с каприловой кислотой. В исследованной серии соединений трифенилфосфониевые соли эфиров были значительно более активными, чем соответствующие амиды и производные F16, а активность возрастала с увеличением длины линкера ($n = 4 < 6 < 8$). В экспериментах с изолированными митохондриями печени крыс трифенилфосфониевые соли алкиловых эфиров фенотиазина значительно уступали фенотиазину по антиоксидантной активности в отношении H_2O_2 и вызывали митохондриальные дисфункции. В частности, они снижали эффективность окислительного фосфорилирования и рассеивали мембранный потенциал. Эти эффекты, по-видимому, являются основной причиной цитотоксической активности новых производных фенотиазина.



В отличие от митохондриально-тропных катионных производных фенотиазина его алкильное производное с каприловой боковой цепью ингибировало перекисное окисление липидов в клеточных мембранах и продемонстрировало антиферроптотический эффект в эрастин-индуцированной модели гибели клеток BT-474. Таким образом, включение митохондриально-тропных групп в молекулу

фенотиазина значительно снижает антиоксидантную защиту редокс-активного ядра фенотиазина и одновременно усиливает протонфорный эффект, способствующий митохондриальным дисфункциям.

Руководители работы – к.х.н. Спивак А.Ю. (ИНК УФИЦ РАН), д.б.н. Дубинин М.В.(МарГУ), д.б.н. Белослудцев К.Н.(МарГУ);

исполнители – к.х.н. Недопёкина Д.А.(ИНК УФИЦ РАН), к.х.н. Давлетшин Э.В.(ИНК УФИЦ РАН)

Публикации:

1. M.V. Dubinin et al. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2025, Vol. 368, pp. 10867–10876. DOI: 10.1007/s00210-025-03986-3.
2. A.Yu. Spivak et al. Russian Journal of General Chemistry. 2025, Vol. 95, No. 6, pp. 1494–1500. DOI: 10.1134/S1070363225601826.
3. A.Yu. Spivak et al. Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2025, Vol. 51, No. 6, pp. 2797–2811. DOI: 10.1134/S1068162025603301.

Синтез и цитотоксическая активность экдистероидов, литохолевой кислоты и холестерина

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

Стероиды являются привлекательными платформами для создания новых лекарств благодаря их липофильности и способности проникать через клеточные мембраны. Стратегия присоединения липофильного катиона трифенилфосфония (TRP⁺) для направленной доставки лекарств в митохондрии является мощным инструментом в дизайне противоопухолевых препаратов. С целью синтеза ранее неизвестных катионных производных стероидов и выявления эффективности стратегии TRP⁺-конъюгации для селективной цитотоксичности в отношении опухолевых клеток рака легкого (NSCLC) в качестве стартовых объектов были задействованы нетоксичные экдистероиды и физиологически активные стероиды (холестерин и его метаболит-литохолевая кислота). В результате были синтезированы TRP⁺ соли экдистероидов **6**, **7** и стероидов **12**, **13**. Биологические испытания солей позволили выявить критическую роль стероидного скаффолда и его полярности в проявлении цитотоксической активности. В ряду синтезированных соединений соль литохолевой кислоты **12** показала максимальную цитотоксичность в отношении линий раковых клеток H460 и A549 (IC₅₀ = 1 μM). Кроме того, установлено, что основной механизм цитотоксичности для данного

класса соединений – не апоптоз, а некроз, вызванный нарушением целостности мембран. Это согласуется с гипотезой о том, что TRP⁺-конъюгаты действуют как митохондриальные разобщители или мембранно-разрушающие агенты, что приводит к быстрой потере мембранного потенциала и осмотическому лизису клетки.



Руководитель работы – д.х.н., г.н.с. Парфенова Л.В.;
ответственные исполнители – к.х.н., с.н.с. Савченко Р.Г.,
к.б.н. Шувалов О.Ю.

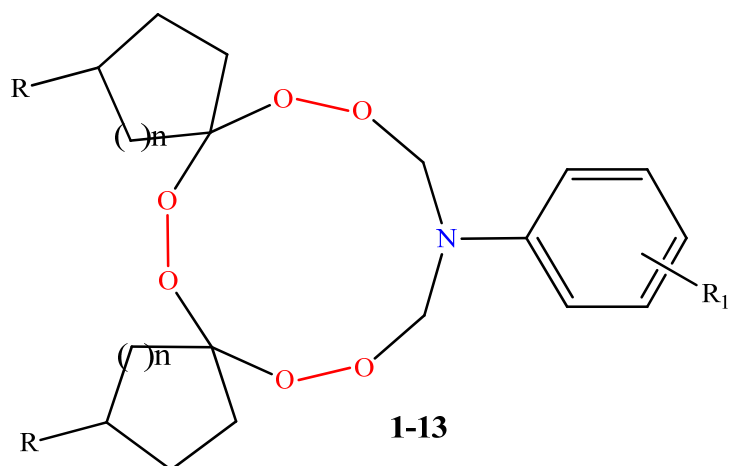
Организация-соисполнитель: Институт цитологии РАН (Санкт-Петербург)

Перспективные цитостатики на основе циклических азатрипероксидов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

Циклические пероксиды являются важным классом биологически активных соединений как природного, так и синтетического происхождения. В ряду большого числа циклических пероксидов гетероциклопероксиды занимают особое место благодаря более высокой биологической активности. В частности, азотсодержащие циклические пероксиды обладают высокой противомаларийной и противоопухолевой активностью.

В данном исследовании было показано, что N-арилазапероксиды при взаимодействии с 1,3,5-триарил-1,3,5-триазинанами в присутствии катализатора Sm(NO₃)₃·6 H₂O превращаются в N-арилзамещенные циклические азатрипероксиды **1–13** с высокими выходами.



$n = 1$, $R = H$, $R_1 = p\text{-Cl}$ (**1**), $p\text{-F}$ (**2**), $o\text{-F}$ (**3**), $m\text{-F}$ (**4**), $o\text{-Cl}$ (**5**);
 $n = 2$, $R = 4\text{-CH}_3$, $R_1 = p\text{-Cl}$ (**6**), $p\text{-F}$ (**7**), $o\text{-Cl}$ (**8**);
 $n = 3$, $R = H$, $R_1 = p\text{-Cl}$ (**9**), $p\text{-F}$ (**10**), $o\text{-F}$ (**11**), $m\text{-F}$ (**12**), $o\text{-Cl}$ (**13**)

Исследования по изучению цитотоксической активности полученных соединений показали, что одиннадцатичленные азатрипероксиды **1–13** проявляют высокую цитотоксическую активность в отношении опухолевых культур Jurkat, K562, U937 и A549. Кроме того, исследуемое соединение **3** демонстрирует быстрый цитотоксический эффект, гораздо более выраженный, чем у контрольного соединения – камптотецина. Остальные взятые в эксперимент соединения также имеют схожую с камптотецином кривизну графика цитотоксичности.

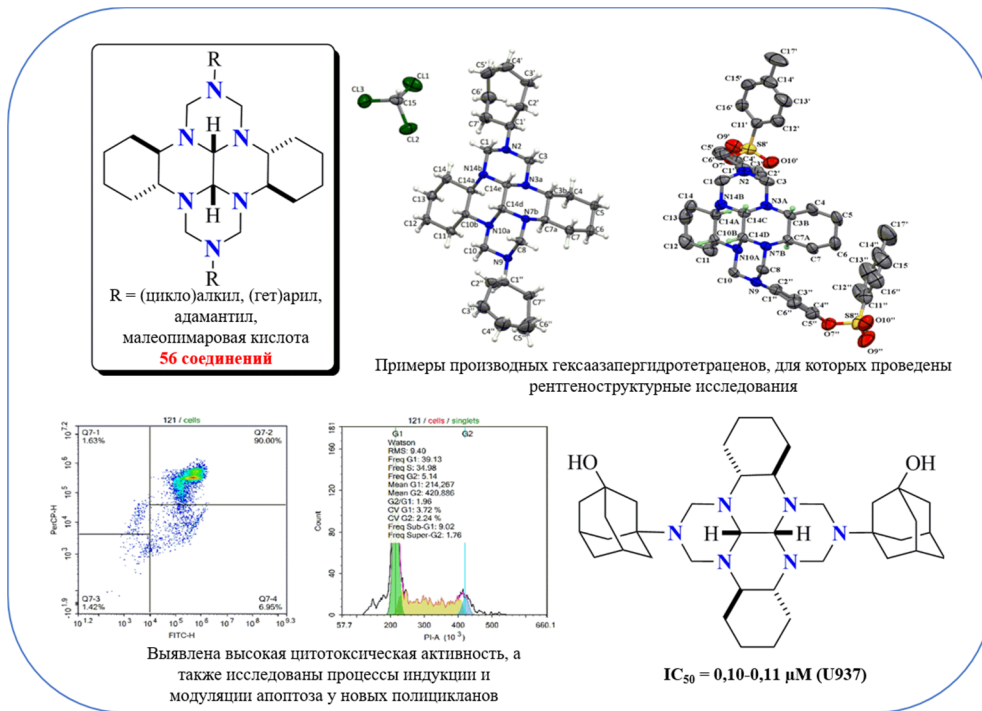
Руководитель работы – д.х.н., с.н.с. Махмудиярова Н.Н.,
исполнитель – к.х.н., м.н.с. Ишмухаметова И.Р.

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

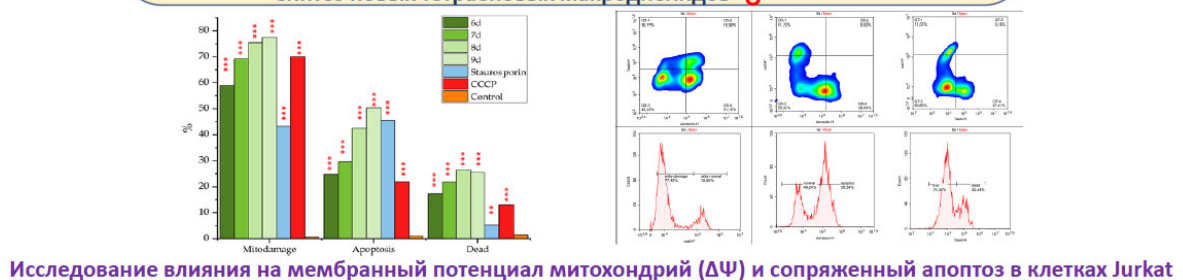
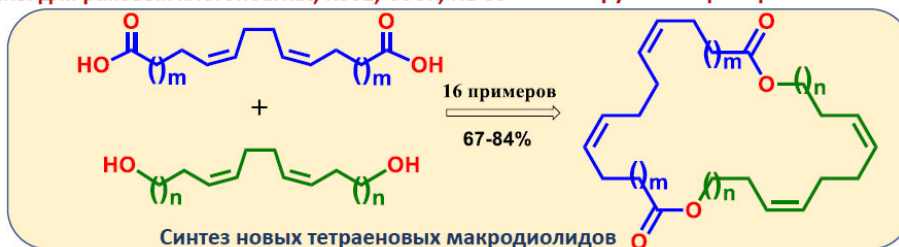
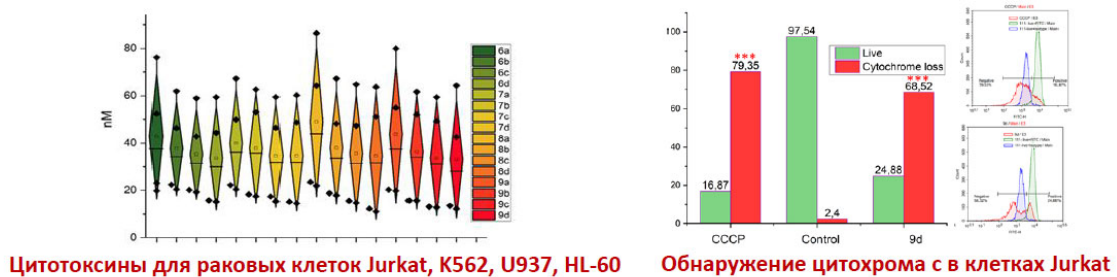
Молекулярная сборка оригинальных гетероциклов тетраценового ряда и исследование их противоопухолевой активности *in vitro*

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

Предложены каталитические методы направленного синтеза ранее не описанных N,N' -дизамещенных аннелированных гетероциклов тетраценового ряда, содержащих различные функциональными заместителями. Подобные структуры могут выступать в роли агентов, индуцирующих апоптоз опухолевых клеток, модулируя активность ключевых ферментов процесса.



В основу разработанных подходов синтеза гексазапергидрибензотетраценов положены реакции двух- и мультикомпонентной циклоконденсации (цикло)алкиламинов, (гет)ариламинов, адамантиламинов и аминоксидных малеопимаровой кислоты с формальдегидом и тетразапергидротетраценом, катализируемые с помощью алюмосиликатов (цеолит H-Y) или солей *d*- и *f*-элементов.



Цитотоксический эффект *N,N'*-дизамещенных гексаазAPERгидробензотетраценов, определенный МТТ-тестом, по отношению к шести опухолевым линиям клеток человека (Jurkat, K562, U937, A549, A2780, T74D) имеет выраженный дозозависимый характер. Исследуемые соединения показали способность индуцировать апоптоз клеток и оказывать влияние на все фазы клеточного цикла.

Руководители работы – к.х.н. Кирсанов В.Ю., к.х.н. Рахимова Е.Б.

Публикации:

1. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Tretyakova E.V., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemileva L.U., Dyakonov V.A., Dzhemilev U.M. **Synthesis, structure, and antitumor activity of 2,9-disubstituted perhydro 2,3a,7b,9,10a,14b-hexaazadibenzotetracenes** // **RSC Advances**, 2020, 10, 36, 21039-21048. DOI: **10.1039/D0RA03209C**
2. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Mescheryakova E.S., Ibragimov A.G., Dzhemilev U.M. **Stereochemical outcome of perhydro hexaazadibenzotetracene formation from trans-1,2-diaminocyclohexane** // **Mendeleev Communications**, 2020, 30, 3, 308-310. **doi.org/10.1016/j.mencom.2020.05.015**
3. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Kuzmina U.Sh., Vakhitova Y.V. One-pot multi-component synthesis and cytotoxic activity of terpenoid dimers containing azapolycyclic spacers // **Mendeleev Communications**, 2023, 33, 64-66. DOI:10.1016/j.mencom.2023.01.020
4. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Kuzmina U.Sh., Galyautdinov I.V., Vakhitova Y.V. Synthesis and cytotoxic activity of new hexaazadibenzotetracenes derived from trans-1,2-diaminocyclohexane. // **Mendeleev Communications**, 2023, 33, 112-114. DOI:10.1016/j.mencom.2023.01.035
5. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu. Synthesis of new polycyclic adducts based on perhydro-tetraazatetracene // **Russian Chemical Bulletin**, 2024, 73, 8, 2303-2308. DOI:10.1007/s11172-024-4353-0
6. Kirsanov V.Yu., Rakhimova E.B. Synthesis of enantiomerically pure 2,9-dicycloalkyl substituted perhydro hexaazadibenzotetracenes // **Mendeleev Communications**, 2025, 35, 527-529. DOI:10.71267/mencom.7729

Новые 1*Z*,5*Z*-диеновые макроциклические соединения: тетраеновые макродиолиды как инициаторы митохондриального апоптоза

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

Синтезирован новый класс тетраеновых макродиолидов, имеющих в своей структуре два фармакофорных *цис,цис*-1,5-диеновых фрагмента, на основе реакции каталитической межмолекулярной циклоконденсации α,ω -алка-*nZ*,(*n*+4)*Z*-диендиолов с α,ω -алка-*nZ*,(*n*+4)*Z*-диендионовыми кислотами с использованием

$\text{Hf}(\text{OTf})_4$. Эта реакция, ранее не наблюдавшаяся в данных условиях, привела к синтезу макродиолидов с выходами от 67 до 84%. Проведена оценка цитотоксичности синтезированных макродиолидов в отношении раковых клеточных линий Jurkat, K562, U937, HL-60. Установлено, что новые тетраеновые макродиолиды проявляют более высокую цитотоксическую активность *in vitro* в сравнении с диеновыми производными. Исследование противоопухолевой активности синтезированных макроциклических соединений показало, что макродиолиды индуцируют апоптоз митохондриального типа в культурах раковых клеток, процесс, который приписывается высвобождению цитохрома С в цитозоль.

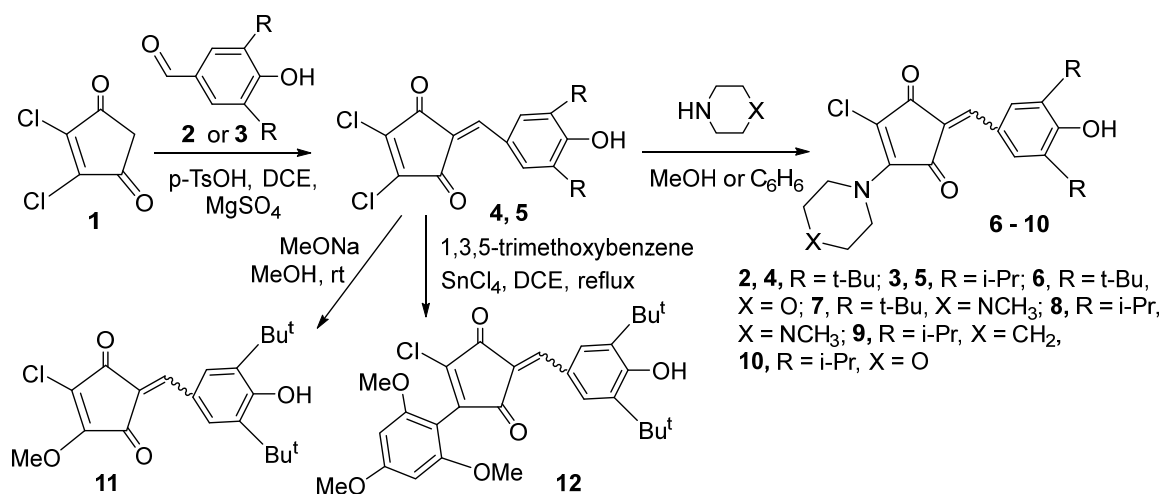
Руководители работы – к.х.н. Исламов И.И., член-корр. РАН Джемилев У.М., **исполнители** – д.м.н. Джемилева Л.У., асп. Гайсин И.В., к.х.н. Макаров А.А., д.х.н. Дьяконов В.А.

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

Новые цитотоксичные производные 4,5-дихлор-2-(3,5-ди-*трет*-бутил(3,5-ди-изопропил)-4-гидроксибензилиден)циклопент-4-ен-1,3-дионов

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (Уфа)

Кротоновой конденсацией 4,5-дихлорциклопент-4-ен-1,3-диона **1** с 3,5-ди-*трет*-бутил- и 3,5-ди-изопропил-4-гидроксибензальдегидами **2** и **3** синтезированы соответствующие 2-арилиденциклопент-4-ен-1,3-дионы и изучены реакции замещения винильного $\text{C}^5\text{-Cl}$ полученных соединений **4**, **5** с некоторыми *N*-, *O*-, *C*-нуклеофилами.



Синтезированные соединения **4–8, 11, 12** показали высокую и умеренную активность по отношению ко всем исследованным линиям опухолевых клеток (табл. 1).

Таблица 1. Цитотоксическая активность полученных соединений

Соединение	IC ₅₀ , мкМ				
	Hek293	MCF-7	HCT-116	HepG2	Jurkat
4	1.51 ± 0.13	4.57 ± 0.23*	2.92 ± 0.28*	3.83 ± 0.02*	2.16 ± 0.01*
5	40.56 ± 2.48	20.54 ± 2.17*	24.52 ± 0.26*	19.32 ± 0.74*	20.88 ± 0.50*
6	10.53 ± 0.43	7.84 ± 0.15*	6.26 ± 0.12*	4.15 ± 0.10*	16.53 ± 0.10*
7	13.22 ± 0.07	6.34 ± 0.42*	6.71 ± 0.01*	2.46 ± 0.03*	8.94 ± 0.02*
8	6.87 ± 0.02	2.21 ± 0.30*	3.30 ± 0.23*	2.79 ± 0.11*	6.64 ± 0.06
11	10.49 ± 1.06	5.26 ± 0.62*	4.37 ± 0.28*	4.08 ± 0.88*	7.47 ± 0.15*
12	31.82 ± 3.42	18.57 ± 0.59*	17.76 ± 0.30*	29.26 ± 7.47	4.50 ± 0.20*

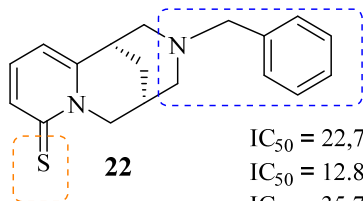
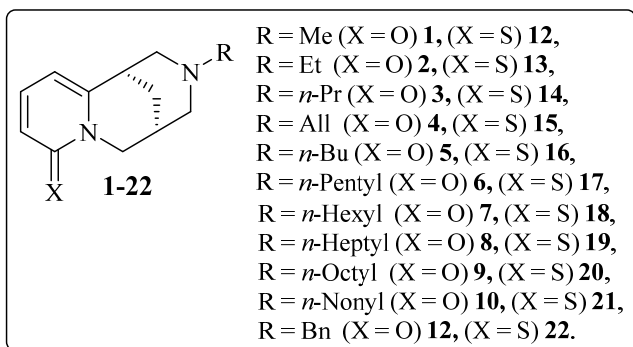
Данные представлены в виде среднего арифметического значений выживаемости клеток ± стандартная ошибка среднего ($n = 3$, выполненные трижды для каждой концентрации тестируемого соединения). * – $p < 0.05$ относительно контроля.

Руководитель работы – д.х.н., проф. М.С. Мифтахов, **ответственный исполнитель** – д.х.н., проф. Ф.А. Гималова,
исполнители – к.х.н. В.А. Егоров, к.х.н. Л.С. Хасанова; исследования цитотоксичности – д.б.н., проф. В.А. Вахитов, Д.В. Ишметова (Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН).

Синтез и цитотоксические свойства тиоаналогов N-замещенных производных (–)-цитизина

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (Уфа)
 Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН (Уфа)

С целью поиска новых противоопухолевых веществ среди производных алкалоида (–)-цитизина синтезированы тиоаналоги его N-замещенных производных **1–22**, и изучены их цитотоксические свойства (рис. 1). Лидирующее по способности ингибировать метаболическую активность условно нормальных клеток HEK293, опухолевых клеток MCF-7 (аденокарцинома легкого) и A-549 (рак молочной железы) в микромолярном диапазоне концентраций соединение **22** представлено на рис. 1.



$IC_{50} = 22,78 \pm 5,76 \mu M$ (HEK293)
 $IC_{50} = 12,83 \pm 1,2 \mu M$ (A-549)
 $IC_{50} = 35,75 \pm 7,43 \mu M$ (MCF-7)

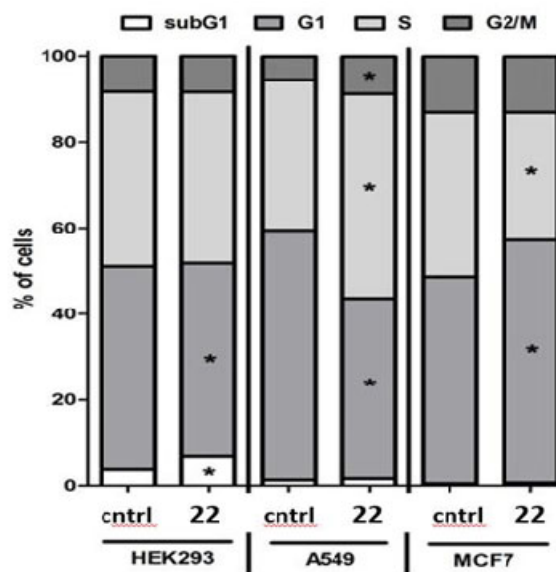


Рисунок 1 – Библиотека производных (-)-цитизина и цитотоксическая активность соединения-хита **22**

Оценка влияния **22** на клеточный цикл (рис. 1) показала, что обработка HEK293 в течение 48 часов приводит к двукратному увеличению числа апоптотических клеток, о чем свидетельствует накопление клеток в фазе G1. В клеточной линии A-549 соединение **22** вызывало остановку клеточного цикла в фазах S/G2/M с последующим увеличением числа апоптотических клеток. В клеточной линии MCF-7 при инкубации с **22** отмечено увеличение популяции клеток в фазе G1. Таким образом, антипролиферативные свойства **22** могут быть связаны с механизмами регуляции клеточного цикла, проявляя в изученных опухолевых клетках цитостатический эффект, тогда как в условно-нормальных клетках **22** индуцирует апоптоз, запуская цитотоксические механизмы.

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

Исполнители – к.х.н. И.П. Цыпышева, к.х.н. А.В. Ковальская, член-корр. РАН Ю.В. Вахитова.

Ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 – сенсibilизаторы опухолей к действию топотекана

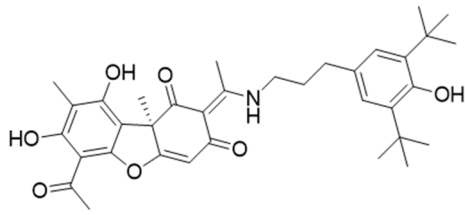
*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
(Новосибирск)*

С целью повышения эффективности противоопухолевой химиотерапии онкозаболеваний и снижения ее токсичности предложена разработка агентов вспомогательной терапии, повышающей эффективность традиционных химиопрепаратов, в частности, цитостатика топотекана. Суть вспомогательной терапии заключается в сенсibilизации опухоли к действию топотекана путем ингибирования фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1) с помощью низкомолекулярных соединений.

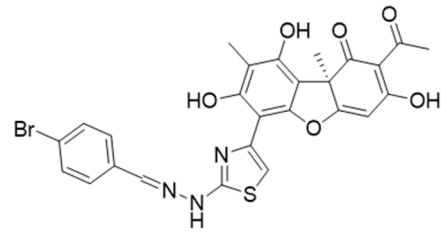
Для реализации выдвинутой идеи мы провели виртуальный и экспериментальный скрининг соединений – производных природных биологически активных веществ на способность ингибировать рекомбинантную TDP1, исследовали их собственную цитотоксичность и способность усиливать цитотоксичность топотекана *in vitro*. Отобранные по итогам скрининга соединения-лидеры, принадлежащие к трем разным структурным классам, были протестированы как противоопухолевые препараты и сенсibilизаторы действия топотекана на модельных мышинных опухолях *in vivo*. Было показано, что ингибиторы TDP1 не обладают собственным противоопухолевым эффектом, либо он слабо выражен; эти соединения способны значительно усиливать противоопухолевое и антиметастатическое действие топотекана, хорошо переносятся животными, способны улучшать состояние периферической крови животных с онкологическими заболеваниями. Учет данных фармакокинетики ингибитора TDP1 повышает эффективность терапии в комбинации с топотеканом.

Ингибиторы TDP1 усиливают эффекты топотекана (ДНК-повреждающий, цитотоксический/антипролиферативный) только в клетках дикого типа, но не в дефицитных по TDP1, что указывает на необходимость ингибирования TDP1 для проявления сенсibilизирующих свойств этих соединений. Использование ингибиторов TDP1 позволяет снизить на порядок концентрацию топотекана, вызывающую значительные повреждения ДНК.

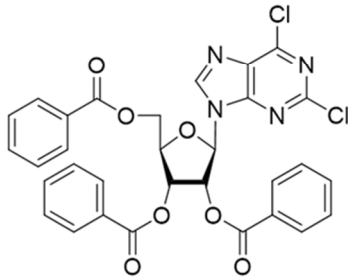
Таким образом, разработанные ингибиторы TDP1 являются перспективными прототипами для создания противоопухолевых и гемопротекторных препаратов.



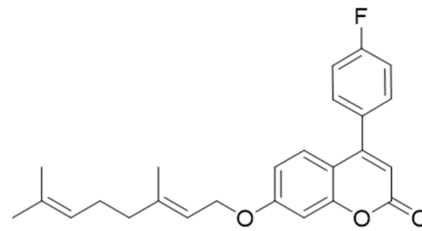
1



2

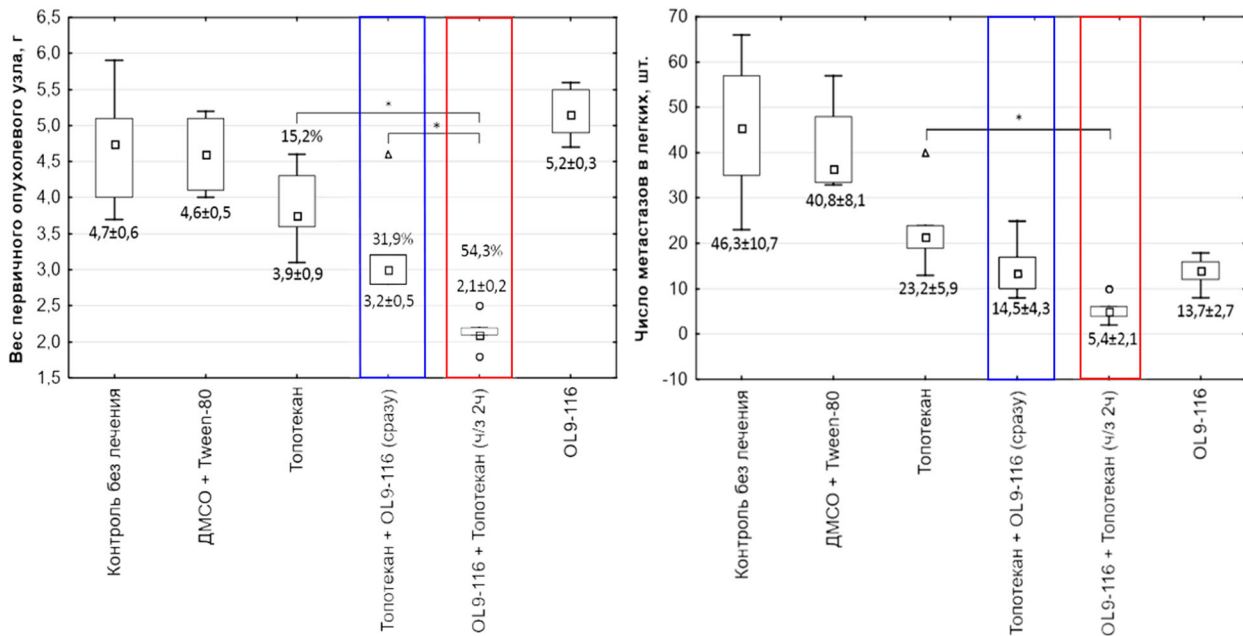


3



4

Производные природных биологически активных соединений – сенсibiliзаторы опухолевых клеток к действию топотекана. **1** и **2** – производные усниновой кислоты, **3** – производное пуринового нуклеотида, **4** – производное кумарина.



Внутрибрюшинное введение OL9-116 в комбинации с топотеканом при совмещении пиков максимальных концентраций веществ в крови позволяет добиться выраженного противоопухолевого и антиметастатического эффекта у мышей с карциномой легких Льюис.

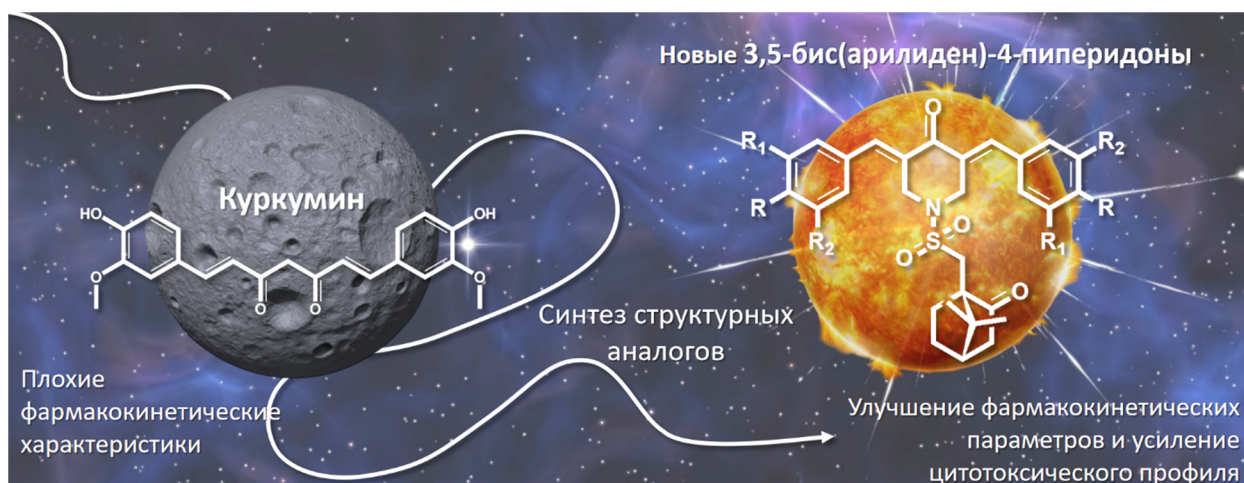
Руководитель работы – академик РАН, д.х.н., проф. РАН О.И. Лаврик.

Исполнители – Т.Е. Корниенко, к.х.н. А.Л. Захаренко, к.х.н. Н.С. Дырхеева, к.б.н. А.А. Чепанова, И.А. Чернышова.

**Синтез и хемосенсибилизирующие свойства новых
монотерпен-содержащих ингибиторов гистоновых деацетилаз –
гидроксамовых кислот и меркаптоацетамидов**

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

С целью создания новых гибридных противоопухолевых агентов в рамках данной работы был сконструирован ряд структурных монокарбонильных аналогов куркумина на основе 3,5-бис(бензилиден)-4-пиперидиновых каркасов, которые были функционализированы (1*R*)-борнеоил хлорацетатом или (1*S*)-камфорсульфонилхлоридом. Были получены молекулы, которые проявили селективную цитотоксическую и цитостатическую активность против опухолевых клеток в субмикромольном диапазоне значений IC_{50} . *In silico* анализ ADME профиля показал, что эти камфорсульфонил-конъюгированные пиперидоны обладают улучшенными лекарственно-подобными свойствами (всасывание, метаболизм и биодоступность) по сравнению с куркумином. Наиболее эффективными аналогами были галогензамещенные и триметоксизамещенные аналоги, которые показали наиболее сильное ингибирование роста опухолевых клеток.



В целом эта стратегия терпеновой функционализации 3,5-бис(бензилиден)-4-пиперидонов устраняет фармакокинетические ограничения и улучшает цитотоксический профиль у синтезируемых соединений по сравнению с исходным куркумином.

Публикации:

Aleksandrova, M. Neganova, A. Tapalova, A. Sokolova, A. Rodionov, I. Shagina, N. Ap-razov, and V. Brel. Terpene-functionalized 3,5-bis(benzylidene)-4-piperidones: Synthesis, cytotoxicity properties, in silico and in vitro studies. *Chemistry (MDPI)*, 7(5):167–167, 2025.

Руководители работы – д.б.н. М.Е. Неганова, д.х.н., проф. В.К. Брель.

Исполнители – к.б.н. Ю.Р. Александрова, асп. И.А. Шагина.

Водорастворимые производные хлорина е6 с фрагментами галактозы на периферии макроцикла – перспективные потенциальные агенты для фотодинамической терапии онкологических заболеваний

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар)

Разработаны эффективные методы внедрения фрагментов галактозы на периферию макроцикла производных хлорофилла *a*. Синтезирован ряд растворимых в воде производных хлорина е6 (**1–10**), различающиеся между собой количеством фрагментов галактозы в молекуле, их положением и способом связывания фрагментов галактозы с хлориновым макроциклом (рис. 1) [1–3].

Кроме того, синтезированы производные хлорина е6 с фрагментами галактозы в макроцикле, имеющие на периферии макроцикла заместители с постоянным положительным зарядом (соединения **6** и **7**), а также заместители, обеспечивающие возможность формирования цвиттер-ионных форм (соединения **8–10**). Показано, что полученные производные хлорина е6 с фрагментами галактозы на периферии макроцикла имеют низкую темновую, но высокую фотоиндуцированную цитотоксичность. Полумаксимальная ингибирующая концентрация в темноте (IC_{50ph}) превышает полумаксимальную ингибирующую концентрацию при фотоиндуцированном воздействии (IC_{50ph}) как минимум на два порядка. Результаты, полученные при изучении острой токсичности *in vivo* (серые беспородные мыши) соединений **1**, **2**, **6** и **7** позволяют сделать вывод о значительно меньшей токсичности производных хлорина е6 с фрагментами галактозы в молекуле по сравнению с собственно хлорином е6.

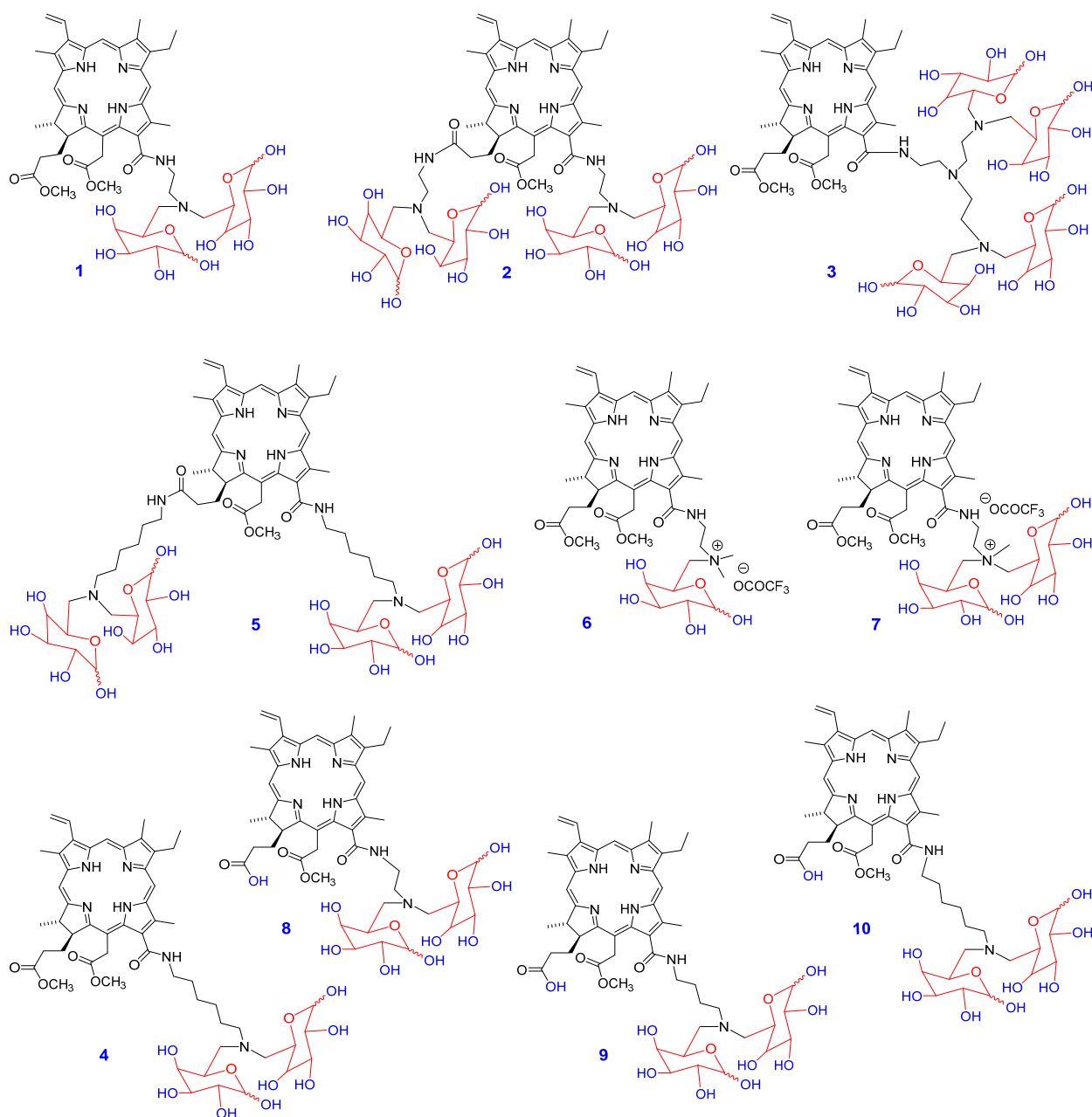


Рисунок 1. Растворимые в воде производные хлорина еб с фрагментами галактозы на периферии макроцикла

Самое токсичное из изученных соединений имеет LD_{50} равную 772 ± 11 мг/кг, что как минимум в 3 раза превышает LD_{50} хлорина еб при значительно лучшей растворимости в воде. Высокая эффективность фотодинамического действия, сочетающаяся с хорошей растворимостью в воде и низкой острой токсичностью позволяет считать синтезированные производные хлорина еб с фрагментами галактозы на периферии макроцикла перспективными потенциальными агентами для фотодинамической терапии онкологических заболеваний.

Исполнители – д.х.н. Д.В. Белых, к.х.н. М.В. Мальшакова, к.х.н. Я.И. Пылина, к.б.н. О.В. Раскоша, к.б.н. Е.С. Белых, Н.Н. Старобор.

Публикации:

1. Mal'shakova M.V., Belykh N.D., Shestakova L.N., Galochkina N.E., Belotelov A.O., Soroko S.S., Balalaeva I.V., Belykh D.V., Shilyagina N.Y. *J Photochem Photobiol B*. 2025, Nov; 272: 113268. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2025.113268
2. Мальшакова М.В. Пылина Я.И., Белых Д.В. *Химия природных соединений*. 2025, № 6, 1015-1022.
3. Раскоша О.В., Мальшакова М.В., Старобор Н.Н., Белых Е.С., Белых Д.В. *Макрогетероциклы*. 2025 (в печати).

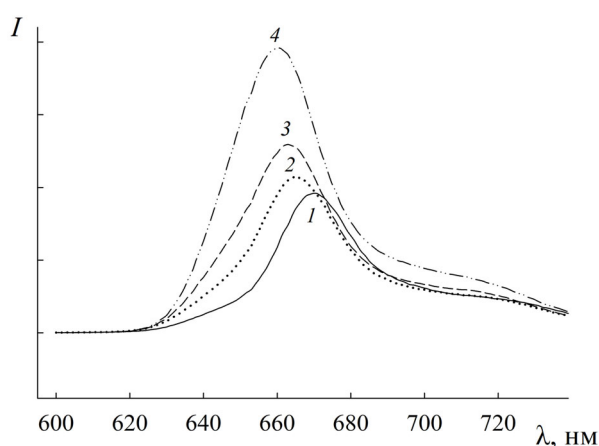
Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 125020301261-5).

Водорастворимый комплекс палладия(II) с хлорином еб и оценка безопасности его применения на модели *in vitro*

Институт химии ДВО РАН (Владивосток)

Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток)

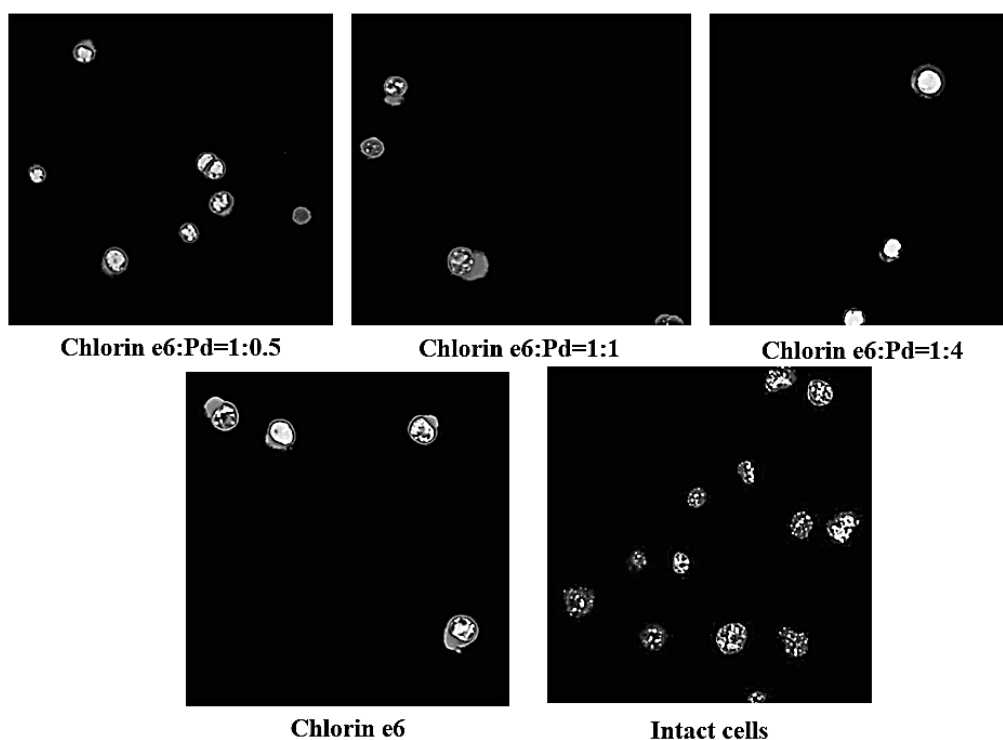
Для химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований широко используются препараты на основе координационных соединений платины. В то же время отмечаются значительные побочные эффекты платиновых препаратов, такие как токсичность в отношении здоровых клеток из-за недостаточной избирательности, появление эффекта множественной лекарственной устойчивости и др. Отмечается, что в настоящее время поиск новых препаратов на основе платины, по-видимому, исчерпал себя.



Спектры люминесценции растворов Фотодитазина и Фотодитазина с палладием:
1 – Фотодитазин; 2 – Фотодитазин:Pd =1:0,5; 3 – Фотодитазин:Pd =1:1;
4 – Фотодитазин:Pd =1:4; λ_{ex} =406 нм, 300 К

Поэтому целенаправленно изучается противоопухолевая активность комплексов других переходных металлов, в том числе палладия. Особый интерес представляют препараты на основе комплексов палладия с порфиринами или хлоринами, которые проявляют комбинированный эффект и могут быть использованы для флуоресцентной визуализации, химиотерапии и фотодинамической терапии (ФДТ).

В этой связи нами исследовано комплексообразование палладия с Хлорином е6 в составе препарата «Фотодитазин». В результате проведенных исследований получен водорастворимый препарат для ФДТ на основе комплекса Хлорина е6 с палладием. На основании данных люминесцентной спектроскопии установлено, что комплекс показывает более интенсивную люминесценцию по сравнению с хлорином е6, что может указывать на ожидаемую более эффективную фотодинамическую активность и способность к генерации синглетного кислорода. С применением калориметрического МТТ-теста и метода проточной цитофлуориметрии определен оптимальный диапазон концентраций. Методом флуоресцентной микроскопии получены микрофотографии клеток АКЭ, подтверждающие результаты проточной цитофлуориметрии.



Микрофотографии клеток АКЭ через 1 сут после контакта с 12,5 мкг/мл Хлорина е6 с палладием, Хлорина е6 и контрольных клеток. Окраска Hoechst 33342, ув. x 40.

После обработки клеток исследуемыми веществами наблюдается диффузная красная флуоресценция в цитоплазме клеток, вокруг окрашенного Hoechst 33342 ядра.

В то время как для интактных клеток, наблюдается только флуоресценция окрашенных ядер.

По результатам исследования цитотоксичности определено оптимальное соотношение Pd: хлорин е6 в составе препарата, обладающего одновременно высокой скоростью накопления в клетках опухоли и низким значением темновой токсичности, что обеспечит более щадящее проведение фотодинамической терапии.

Публикации:

Shevchenko O.V., Belobeletskaya M.V., Medkov M.A., Yurieva K.A., Zadorozhny P.A. Investigation of palladium(II) binding with Chlorin e6 and evaluation of safety for use in an “*in vitro*” model // *Inorganic Materials: Applied Research*. 2025. Vol. 16, No. 6, P. 1896–1906.

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

исполнители – к.х.н. М.В. Белобелецкая, О.В. Шевченко, К.А. Юрьева, к.б.н.

П.А. Задорожный.

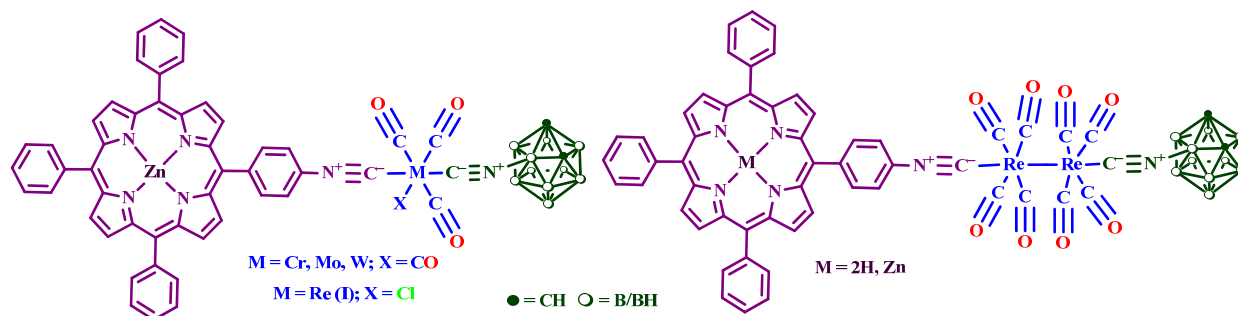
Новые гетеролептические карбонильные комплексы Cr, Mo, W, Re с порфириновыми и карборановыми изонитрильными лигандами в качестве эффективных противоопухолевых фото/радиосенсибилизаторов

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

Комплексы переходных металлов в настоящее время привлекают значительное внимание в терапии онкологических заболеваний благодаря своей уникальной способности взаимодействовать с биомолекулами, обеспечивая целенаправленное и эффективное противоопухолевое действие. Это привело к разработке металлопрепаратов, обладающих более широким спектром функций и механизмов действия по сравнению с органическими молекулами.

С целью разработки новых и эффективных мультифункциональных противоопухолевых фото/радиосенсибилизаторов для бинарных противоопухолевых стратегий, таких как фотодинамическая (ФДТ) и бор-нейтронозахватная (БНЗТ) терапии были получены гетеролептические карбонильные комплексы Cr, Mo, W, Re с порфириновыми и карборановыми изонитрильными лигандами. Синтез основан на реакции замены CO лиганда в ряде карбонильных комплексов $M(CO)_6$ ($M = Cr, Mo, W$), $Re(CO)_5Cl$ и $Re_2(CO)_{10}$ на 5-(*n*-изонитрилофенил)-10,15,20-трифенилпорфирин, который отвечает за избирательность внутриклеточного накопления в опухолевых клетках и ФДТ-активность, и 3-изонитрил-*o*-карборан, наличие которого делает эти соединения перспективными для БНЗТ. Наличие в

их составе металлокарбонильных фрагментов позволяет использовать синтезированные гетеролептические комплексы как молекулы контролируемого высвобождения CO (CO-releasing molecules, CORM).



Исследования синтезированных гетеролептических комплексов как в бесклеточных растворах, так и в живых клетках показали, что использование определенных длин волн для их облучения приводило к генерации активных форм кислорода для ФДТ или высвобождению CO (photoCORM). Таким образом, было показано, что эти соединения служат источниками двух видов фотоиндуцируемых цитотоксических частиц, вызывающих гибель опухолевых клеток. Работа выполнена совместно с ИБХФ РАН и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Руководитель работы – к.х.н. В.А. Ольшевская,

исполнители – к.х.н. В.М. Алпатова, к.х.н. Е.Г. Рыс.

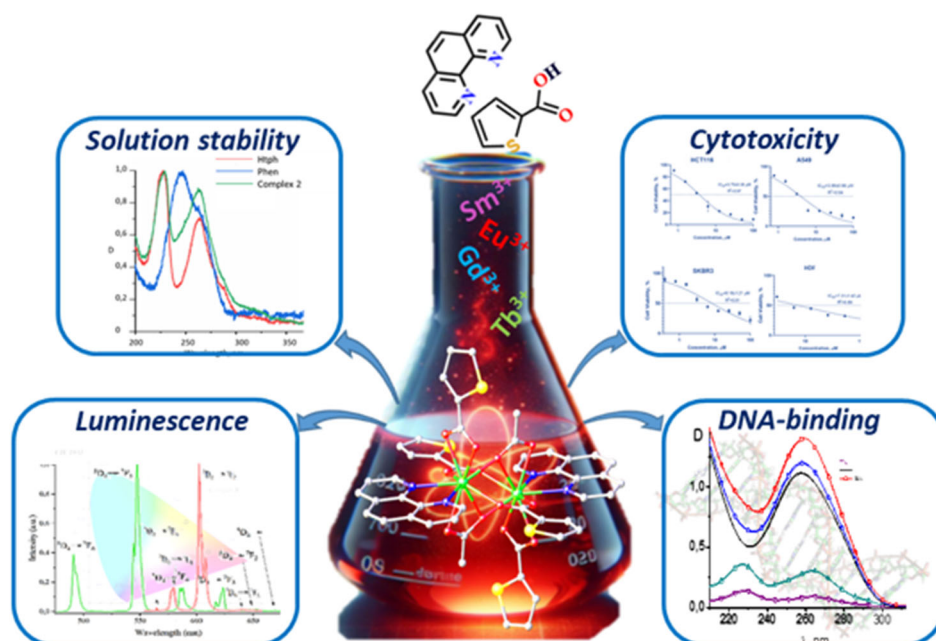
Публикации:

1. Biomater. Sci., 2025, 13, 711-730. <https://doi.org/10.1039/D4BM01293C>
2. Патент на изобретение RU2850650C1. Опубл. 12.11.2025 Бюл. № 32

Комплексы лантаноидов в качестве противоопухолевых люминофоров

Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (Москва)

Синтезирована и охарактеризована серия комплексов редкоземельных металлов $[\text{Ln}_2(\text{tph})_4(\text{OAc})_2(\text{phen})_2]$ ($\text{Ln}^{\text{III}} = \text{Gd, Eu, Sm, Tb}$) с анионами тиофенкарбоновой кислоты (tph) и 1,10-фенантролином (phen). Комплексы демонстрируют интенсивную лантанид-центрированную люминесценцию с квантовым выходом до 30% и проявляют противоопухолевую активность в отношении клеток аденокарциномы яичников (SKOV3), аденокарциномы молочной железы (SKBR3), колоректальной аденокарциномы (HCT116) и карциномы легких (A549). Комплекс европия $[\text{Eu}_2(\text{tph})_4(\text{OAc})_2(\text{phen})_2]$ продемонстрировал селективную цитотоксичность в отношении SKOV3 с IC_{50} равным 2.7, и индексом селективности равным 3.



Также изучено возможное связывание комплексов с ДНК и стабильность соединений в водном растворе. Сочетание люминесцентных и цитотоксических свойств делает эти комплексы перспективными агентами для возможной био-визуализации в живых системах с одновременным терапевтическим эффектом.

Руководители работы: Академик И.Л. Еременко.

Исполнители: к.х.н. М.А. Уварова, д.х.н. И.А. Луценко, д.х.н. Ф.М. Долгушин.

Работа выполнена совместно с ФИАН (к.ф.-м.н. М.Т. Метлин, Д.А. Метлина, д.х.н. И.В. Тайдаков), НМИЦ им. Н.Н. Блохина (к.б.н. Д.В. Соколова), СПбГУ (д.ф.н. Н.А. Касьяненко, Н.А. Комолкина).

Публикация:

Uvarova M. A., Dolgushin F. M., Metlin M. T., Metlina D. A., Taydakov I. V., Sokolova D. V., Kasyanenko N. A., Komolkina N., Lutsenko I. A., Eremenko I. L. Synthesis, DNA binding and cytotoxicity studies of luminescent Ln(III) thiophenecarboxylate complexes // Journal of Molecular Structure. 2026. Vol. 1349. p. 143671. [https:// doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.143671](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.143671)

Работа поддержана грантом РФФ № 24-23-00188

Оценка новых хелатирующих агентов на основе пиридиназакраун-соединений РАТА, РАТАМ и РАТРА для радионуклидов ^{68}Ga и ^{177}Lu

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

Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна
ФМБА России (Москва)

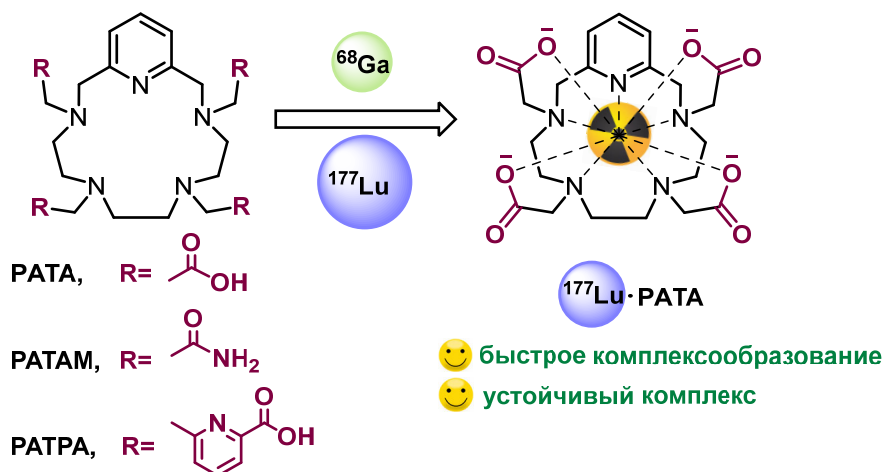
Создание новых эффективных и безопасных радиофармпрепаратов на основе катионов радиоактивных металлов является крайне востребованной задачей как для диагностики, так и для терапии онкологических заболеваний. В качестве связующего агента между радионуклидом и молекулой-носителем обычно используется бифункциональный хелатор, который должен соответствовать ряду критериев: быстрое и количественное связывание радионуклида в мягких условиях, высокая устойчивость комплекса в биологических средах, возможность его модификации для получения биоконъюгатов без ухудшения комплексообразующих характеристик. Коммерчески доступные хелаторы, такие как ДОТА и ДТРА, не являются универсальными и имеют серьезные ограничения, не позволяющие их использовать с короткоживущими радионуклидами или с термочувствительными векторными биомолекулами. Разработка новых, оригинальных хелаторов остается актуальной проблемой, поскольку недостатки существующих лигандов значительно ограничивают возможности их практического применения.

В настоящей работе представлен синтез новых хелаторов для радионуклидов ^{68}Ga и ^{177}Lu на основе пиридиназакраун-соединений с ацетатными (РАТА), ацетамидными (РАТАМ) и пиколинатными (РАТРА) хелатирующими группами, а также их координационная химия, радионуклидное мечение и стабильность полученных комплексов в условиях *in vitro*. Благодаря своим ядерно-физическим характеристикам ^{68}Ga представляет интерес для позитронно-эмиссионной томографии, а ^{177}Lu – для терапии онкологических заболеваний.

В результате всесторонних исследований были изучены комплексообразующие характеристики новых пиридиназакраун-соединений по отношению к катионам Ga^{3+} и Lu^{3+} , проанализированы закономерности их свойств в зависимости от природы хелатирующих групп, выявлен наиболее эффективный хелатор для радиофармацевтического применения.

С помощью ЯМР-спектроскопии были изучены особенности строения комплексов Ga^{3+} и Lu^{3+} с лигандами РАТА, РАТАМ и РАТРА в водных растворах. В случае Ga^{3+} комплекс с жесткой симметричной структурой образуется только

с лигандом ПАТА, в то время как ПАТАМ и ПАТРА недостаточно прочно связывают Ga^{3+} и формируют в растворе несколько различных конформеров, между которыми происходят быстрые динамические переходы. Комплексообразование Lu^{3+} с лигандом ПАТА приводит к образованию жесткой структуры, где все гетероатомы участвуют в координации катиона металла. При связывании Lu^{3+} лигандами ПАТАМ и ПАТРА в координации участвуют только три из четырех хелатирующих групп, что приводит к формированию комплексов асимметричного строения.



Исследования радионуклидного мечения показали, что ацетатный (ПАТА) и пиколинатный (ПАТРА) хелаторы при концентрации 20 μM эффективно (>90%) связывают оба радионуклида ^{68}Ga и ^{177}Lu при комнатной температуре (25°C). В то же время ацетамидный хелатор (ПАТАМ) требует более высоких температур (95°C) для достижения полного комплексообразования. Анализ кинетической устойчивости комплексов *in vitro* в фетальной бычьей сыворотке и 1000-кратном избытке EDTA выявил быстрое перехелатирование ^{68}Ga из всех исследованных комплексов. Однако, комплексы лигандов ПАТА и ПАТАМ с ^{177}Lu оказались высокоустойчивыми и сохранялись интактными (> 94%) не менее 24 часов.

Таким образом, учитывая быстрое и количественное мечение при комнатной температуре и высокую стабильность комплекса $[^{177}Lu]Lu$ -ПАТА *in vitro*, можно сделать вывод, что разработанный хелатор ПАТА является наиболее перспективным для дальнейших исследований *in vivo* и потенциального использования в качестве компонента радиофармпрепаратов с ^{177}Lu .

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 23-13-00424.

Руководители работы – к.х.н. А.Д. Зубенко, д.х.н. проф. О.А. Федорова.

Исполнители – к.х.н. А.А. Щукина, О.В. Тарасенко, к.х.н. А.А. Ларенков, к.х.н. В.Б. Бубенчиков, к.х.н. Е.Ю. Черникова, д.х.н. Ю.В. Федоров.

Публикация:

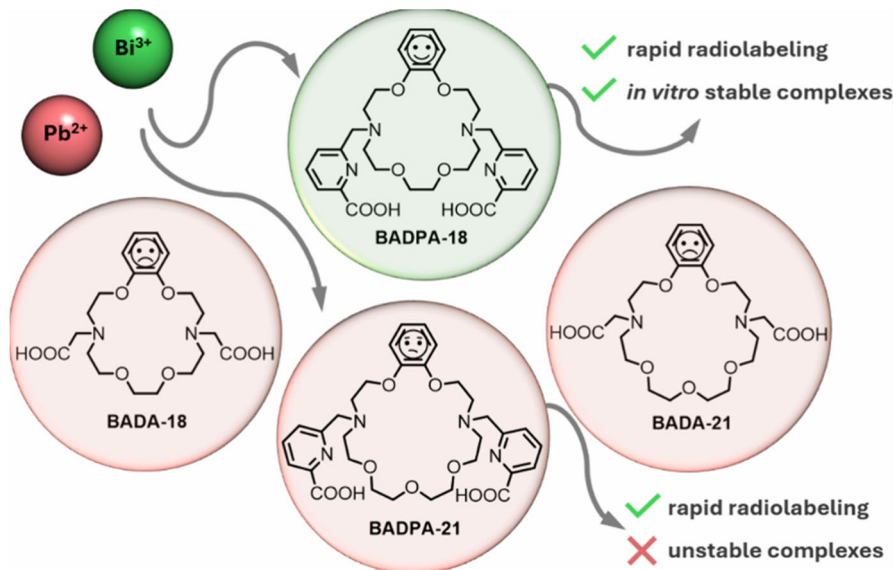
Shchukina, A. A., Zubenko, A. D., Tarasenko, O. V., Larenkov, A. A., Bubenshchikov, V. B., Chernikova, E. Y., Fedorov, Y. V., Fedorova, O. A. Evaluation of chelating agents based on pyridine-azacrown compounds H4PATA, PATAM, and H4PATPA for ^{68}Ga and ^{177}Lu // Nuclear Medicine and Biology, 2025, Vol. 140, P. 108972.

DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2024.108972](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2024.108972).

ВADPA-18 – эффективное хелатирующее соединение для связывания терапевтической пары $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова (Москва)
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва)

Таргетная альфа-терапия – активно развивающееся направление ядерной медицины. Альфа-излучатели позволяют преодолевать возможную резистентность раковых клеток к бета-излучению, что делает их более эффективными в рамках терапии. В мире осуществляется интенсивная разработка способов получения ^{212}Pb , который может использоваться в качестве так называемого *in vivo* генератора $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$, где дочерний радионуклид ^{212}Bi является альфа-излучателем.



Для получения биомолекул, меченных $^{212}\text{Pb}/^{212}\text{Bi}$, необходим хелатирующий агент, который способен быстро и эффективно связывать оба катиона. С этой целью в данной работе серия бензодиазакраун лигандов была исследована с радионуклидами ^{210}Pb и ^{207}Bi . Установлено, что лиганд ВADPA-18 с пиколинатными заместителями обладает наибольшей эффективностью мечения (концентрации 10^{-5} М достаточно для полного связывания ^{210}Pb и ^{207}Bi), а комплексообразование протекает в первые минуты реакции при комнатной температуре.

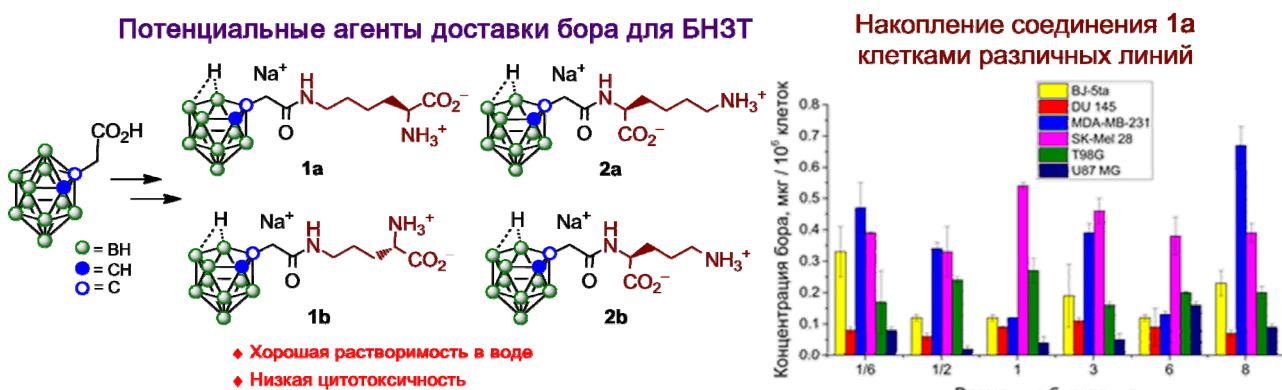
Кроме того, комплексы ВADPA-18 с ^{210}Pb и ^{207}Bi устойчивы в сыворотке крови как минимум в течение 2 сут, что, по предварительным данным, делает целесообразным дальнейшее изучение конъюгатов на основе ВADPA-18 как с пептидами, так и с более крупными белковыми молекулами, обладающим более длительным временем полувыведения.

Руководители работы – к.х.н. Б.В. Егорова, к.х.н. А.Д. Зубенко, д.х.н., проф. О.А. Федорова, д.х.н. Ю.В. Фёдоров,
исполнители – А.В. Пашанова, С.П. Мосалева, к.х.н. Е.Ю. Черникова, В.А. Карноухова, к.х.н. И.В. Федянин, к.х.н. А.А. Щукина.

нидо*-Карборанил-производные (*S*)-орнитина и (*S*)-лизина – потенциальные агенты доставки бора. Синтез и тестирование *in vitro

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

Одним из инструментов создания агентов направленной доставки бора в опухолевые клетки, пригодных для использования в бор-нейтронозахватной терапии (БНЗТ) рака, является модификация природных аминокислот производными 1,2-дикарба-клозо-додекаборана или 7,8-дикарба-нидо-ундекаборана (карборанов). Особый интерес представляют производные отрицательно заряженного *нидо*-карборана в связи с их способностью образовывать водорастворимые соли.



Нами впервые синтезированы производные (*S*)-орнитина и (*S*)-лизина, содержащие остаток (*нидо*-карборанил)уксусной кислоты (соединения **1a,b**, **2a,b**). Соединения **1a,b** хорошо растворимы в воде (~5 мг/мл) и проявили низкую цитотоксичность в отношении фибробластов кожи и клеток различных линий опухолей человека (МТТ-тест). Показано, что *нидо*-карборанил-производное (*S*)-лизина **1a** способно накапливаться клетками рака молочной железы MDA-

МВ-231 и меланомы SK-Mel 28 в количестве до 0.67 мкг В / 106 клеток, что превышает данный показатель для препаратов борофенилаланин и боркапнат, используемых для БНЗТ в клинике.

Таким образом, N^ε-(нидо-карборанил)ацетил-(S)-лизин (**1a**) является перспективным соединением для тестирования токсичности и биораспределения в опытах на лабораторных животных и может рассматриваться в качестве потенциального агента доставки бора для БНЗТ.

Руководители работы – д.х.н. Д.А. Груздев, чл.-корр. РАН В.П. Краснов,
исполнители – д.х.н. Г.Л. Левит, к.х.н. В.В. Мусияк, к.х.н. И.Н. Ганебных,
к.х.н. М.И. Кодесс, М.А. Ежикова, А.А. Телегина.

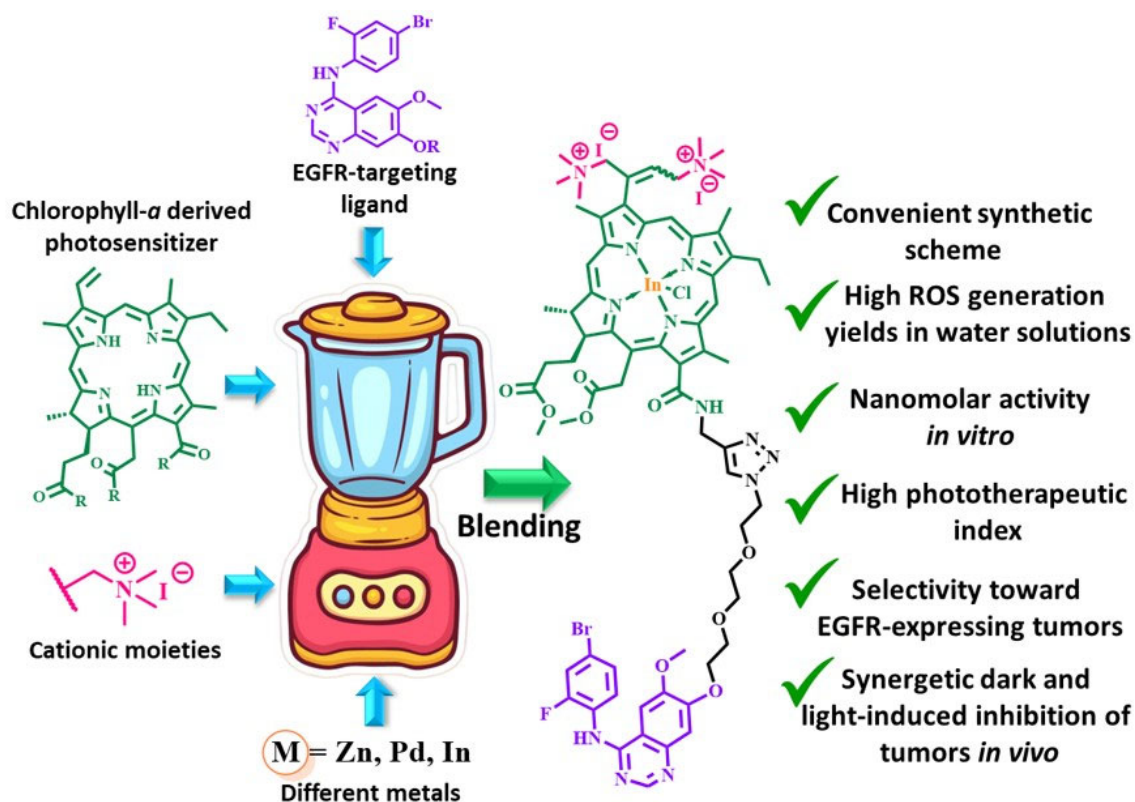
Публикация:

Gruzdev D.A., Levit G.L., Musiyak V.V., Telegina A.A., Ganebnykh I.N., Ezhikova M.A., Kodess M.I., Solovieva O.I., Gusel'nikova T.Y., Razumov I.A., Krasnov V.P. Nido-Carborane Derivatives of (S)-Ornithine and (S)-Lysine as Potential Boron Delivery Agents: Synthesis and In Vitro Evaluation // International Journal of Molecular Sciences 2025, 26, 8560.

Разработка конъюгатов хлориновых фотосенсибилизаторов и ариламинохиназолинов с наномолярной противоопухолевой активностью для селективной фотодинамической терапии: дизайн, синтез, SAR и исследование биологической активности

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

В ходе проекта были разработаны новые конъюгаты хлориновых фотосенсибилизаторов и ариламинохиназолинов для селективной фотодинамической терапии опухолевых заболеваний. Синтезированные фотосенсибилизаторы представляли собой металлокомплексы хлорина-*e*₆ (Zn, In или Pd), конъюгированные с ариламинохиназолиновыми лигандами, обладающими высокой аффинностью к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR). Кроме того, была исследована селективность и противоопухолевая активность конъюгатов *in vitro* на клеточной линии эпидермоидной карциномы человека A431, экспрессирующей EGFR. Среди изученных молекул наибольшей активностью обладал конъюгат, содержащий индий, который эффективно подавлял пролиферацию опухолевых клеток при наномолярных концентрациях.



В экспериментах *in vivo* конъюгаты быстро накапливались в пораженных тканях у иммунодефицитных мышей с привитыми опухолями A431. Последующий анализ распределения конъюгатов в различных тканях свидетельствовал о выраженной селективности новых агентов ФДТ. При этом, наиболее перспективный индийсодержащий конъюгат не обладает выраженной токсичностью и подавляет рост привитых опухолей у животных с помощью механизмов комбинированной терапии. Таким образом, полученные результаты могут стать основой для создания нового эффективного и безопасного средства для лечения опухолевых заболеваний.

Работа выполнена при поддержке РФФ 24-13-00179.

Авторы: Л.В. Крылова, В.Ф. Отвагин, Г.П. Грибова, Н.С. Кузьмина, Е.А. Федотова, И.В. Зелепукин, А.В. Нючев, А.В. Кустов, Ф.К. Моршнева, Д.Б. Березин, М.О. Койфман, С.З. Вацадзе, И.В. Балалаева, А.Ю. Федоров.

Публикации:

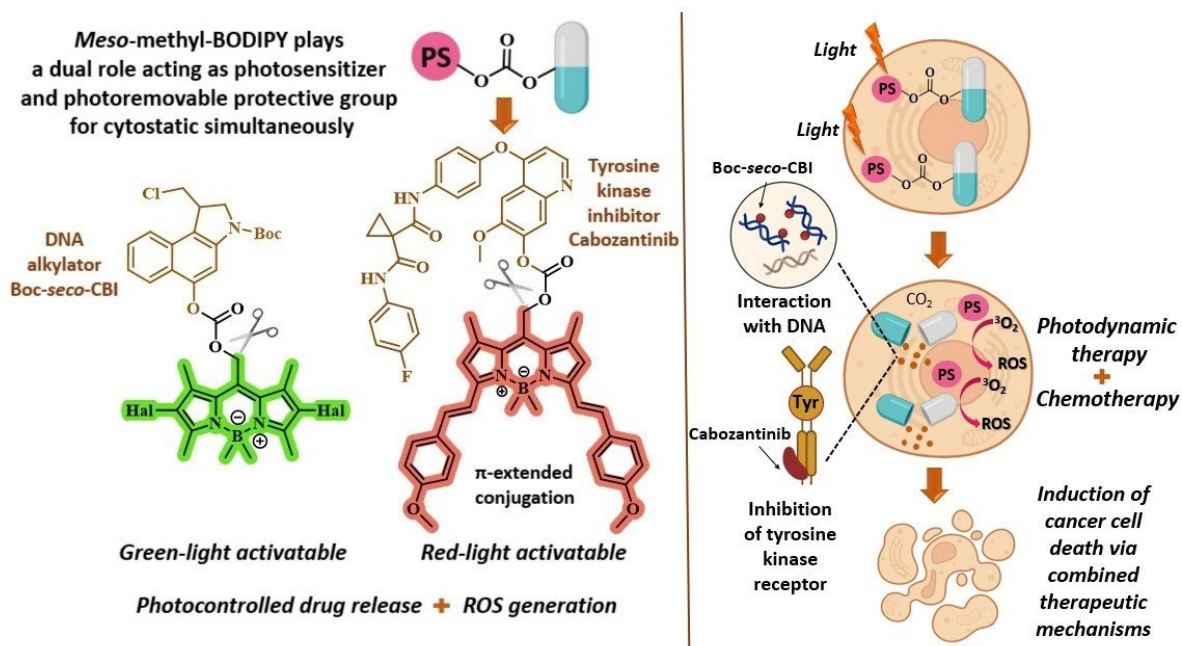
Journal of Medicinal Chemistry 2025, 68, 2, 1901–1923.
DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c02643

Разработка конъюгатов *мезо*-метил-BODIPY с *Boc-seco*-CBI и кабозантинибом: практические трудности на пути создания активируемых красным светом пролекарств для противоопухолевой фотодинамической терапии

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

Последние исследования показывают, что краситель BODIPY с *мезо*-метильной группой является перспективной платформой для создания пролекарств, которые высвобождают биологически активные соединения под действием видимого света.

В данной работе разработаны новые конъюгаты *мезо*-метил BODIPY с алкилирующим ДНК цитостатиком *Boc-seco*-CBI и производным кабозантиниба – таргетным цитостатиком, ингибирующим активность тирозинкиназ с-Met/EGFR. Синтезированные соединения высвобождали цитостатики под действием зеленого или красного света и также генерировали АФК – ключевые окислители в противоопухолевой ФДТ.



Было проведено исследования фотофизических и фотохимических особенностей синтезированных соединений. Показано, что при использовании зелёного света происходит быстрое высвобождение цитостатиков из производных BODIPY. При воздействии красного света требуется более длительное облучение целевых соединений. Исследования *in vitro* показали, что конъюгат

ВODIPY-кабозантиниб проявляет главным образом фотосенсибилизирующее действие, тогда как вклад высвобождаемого цитостатика минимален.

Выполненная работа выявила ключевые трудности на пути использования мезо-метил ВODIPY в дизайне фотоактивируемых препаратов для ФДТ, что включало их выраженную фотодеградацию. Также были предложены пути преодоления данных недостатков.

Работа выполнена при поддержке РФФ 24-13-00179.

Авторы: Н.С. Кузьмина, Г.П. Грибова, Е.М. Пначина, Л.В. Крылова, Е.А. Федотова, И.В. Балалаева, А.Ю. Федоров, В.Ф. Отвагин.

Публикации:

Bioconjugate Chemistry 2025, 36, 9, 2061–2078. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5c00343.

1.3. Нейрофармакологические средства

Антагонист опиоидных рецепторов с фторированным фармакофором

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

Опиоидная система человека опосредует целый ряд важнейших функций организма (дыхание, реакцию на боль, работу желудочно-кишечного тракта и т.д.). Хорошо известна безальтернативность использования опиоидных (наркотических) анальгетиков при лечении сильных и очень сильных болей. Однако серьезные негативные побочные эффекты, связанные с применением таких анальгетиков, заставляют вести поиск более безопасных молекул путем регулирования профиля и параметров их связывания с опиоидными рецепторами. Для экстренного устранения вызываемых опиоидными препаратами тяжелых побочных эффектов, угрожающих жизни и здоровью пациентов, приходится прибегать к использованию антагонистов опиоидных рецепторов (налоксон, налтрексон, дипренорфин), которые снимают эффекты опиоидов. Антагонисты используются также и при лечении опиоидных наркоманий. В этой связи на практике требуются антагонисты опиоидных рецепторов с различными характеристиками.

Для тонкой регулировки свойств опиоидных лигандов, относящихся к структурному классу орвинолов, мы предложили использовать замену некоторых атомов водорода на фтор в важном фармакофорном фрагменте таких молекул (выделен зеленым на рис.1). Объединив в одной молекуле структурные фрагменты эталонного опиоидного антагониста налоксона, используемого в медицине, и опиоидного антагониста дипренорфина, используемого в ветеринарии, мы получили соединение **1**, содержащее сразу три атома фтора.

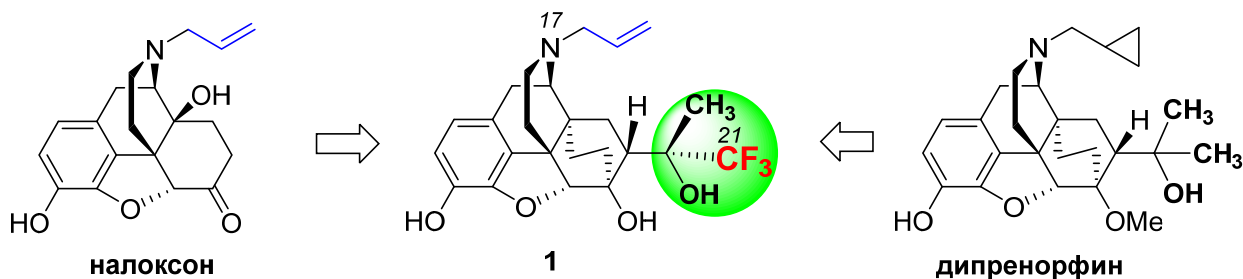


Рисунок 1. Антагонисты опиоидных рецепторов.

Эксперименты *in vivo* показали, что соединение **1** действительно является антагонистом опиоидных рецепторов с выраженной активностью. Эксперименты проводились на модели острой боли у мышей (модель отдергивания хвоста, tail-flick) при подкожном введении препарата. Оказалось, что соединение **1** в дозах 5–10 мг/кг устраняет анальгетический эффект морфина с эффективностью на уровне налоксона (1 мг/кг, подкожно), но на более длительный период (не менее 120 минут) по сравнению с налоксоном (60 минут).

Эти результаты, наряду с ранее полученными нами данными по анальгетической активности C(21)-трифторированных производных орвинолов, демонстрируют способность лигандов опиоидных рецепторов на основе C(21)-фторированных орвинолов проявлять полный диапазон возможных профилей фармакологической активности – от агонистов до антагонистов. Это делает фторированные орвинолы классом лигандов опиоидных рецепторов, привлекательным для поиска новых лекарственных средств.

Руководитель работы – д.х.н. С.К. Моисеев.

Ответственный исполнитель – к.х.н., с.н.с. А.А. Амбарцумян.

Фармакологические исследования выполнены в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. академика И.П. Павлова (д.м.н., проф. Э.Э. Звартау, к.б.н. И.В. Белозерцева, к.б.н. О.А. Драволина).

Публикации:

A.A. Ambartsumyan, I.V. Belozertseva, O.A. Dravolina, E.E. Zvartau, I.V. Sandulenko, M.V. Zelentsova, A.S. Peregudov, S.K. Moiseev. Eur. J. Med. Chem. 2025, 284, 117189. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2024.117189>

Гибридные соединения на основе амиридина и витамина B6 как мультитаргетные фармакологические вещества при болезни Альцгеймера

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

*Институт физиологически активных веществ ФИЦ проблем химической
физики и медицинской химии РАН (Черноголовка)*

Для создания мультифункциональных средств терапии болезни Альцгеймера (БА), которая остается до сих пор мировой нерешенной проблемой, выдвинута оригинальная идея синтеза гибридных молекул на основе отечественного анти-

холинэстеразного препарата амиридин и производных витамина В6, который необходим для нормального функционирования нервной системы. Впервые получены конъюгаты амиридина с пиридоксимином/амином, синтетическая доступность которых определяется удобными методиками и твердым агрегатным состоянием.

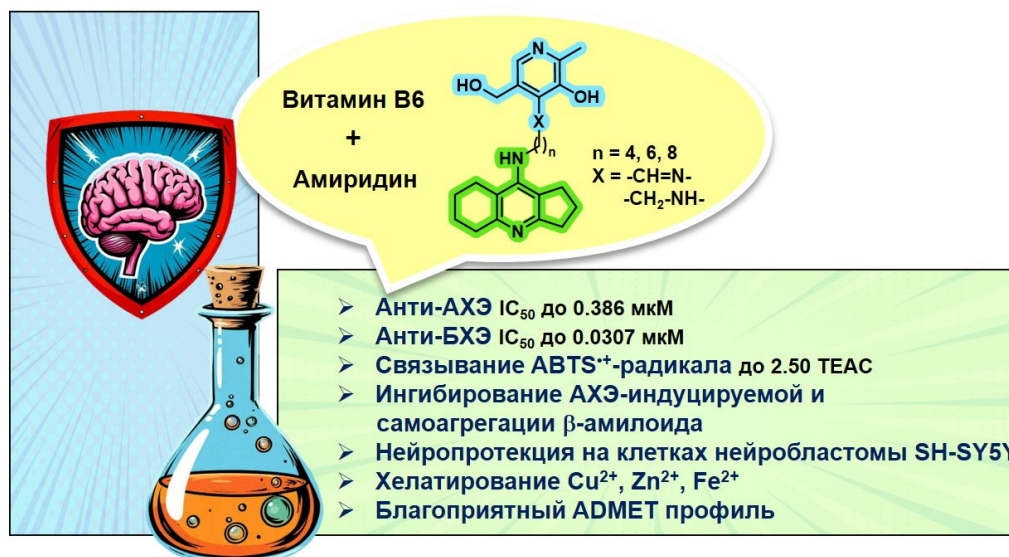


Рисунок 1 – Спектр биологической активности конъюгатов амиридина с производными витамина В6.

Все гибриды высокоэффективно ингибируют ацетилхолинэстеразу (АХЭ) и бутирилхолинэстеразу (БХЭ) (рис. 1), блокируют АХЭ-индуцируемую и самоагрегацию β-амилоида, превышая активности базового фармакофора амиридина. Наблюдаемые эффекты согласуются с результатами молекулярного докинга. Конъюгаты проявляют высокую радикал-связывающую активность на уровне Тролокса или значительно его превосходящем, при этом более активны производные пиридоксамина, что объяснено квантово-химическими расчетами. Гибридные соединения обладают также способностью эффективно связывать ионы биогенных металлов Cu²⁺, Fe²⁺ и Zn²⁺. Соединения демонстрируют нейропротекторные свойства на модели окислительного стресса, вызванного перекисью водорода и глутаматом, в клетках нейробластомы SH-SY5Y, где производные пиридоксамина более активны, чем иминовые аналоги. Все полученные конъюгаты имеют благоприятный ADMET профиль.

Таким образом, новые гибридные соединения представляют несомненный интерес для дальнейших углубленных исследований и оптимизации в качестве потенциальных мультитаргетных веществ при БА.

Руководители работы – акад. РАН В.Н. Чарушин, член-корр. РАН В.И. Салоутин,

ответственные исполнители – к.х.н. Г.Ф. Махаева, д.х.н. Я.В. Бургарт,
исполнители: М.В. Грищенко, к.б.н. Н.П. Болтнева, к.х.н. Е.В. Рудакова, к.х.н.
Н.В. Ковалева, асп. Т.С. Скорнякова, к.х.н. О.Г. Худина, к.х.н. Е.В. Щегольков,
к.х.н. Т.Ю. Астахова, к.х.н. П.Г. Пронкин, к.б.н. М.А. Лапшина,
Е.С. Дубровская, к.х.н. В.А. Палюлин.

Публикация:

Makhaeva G.F., Grishchenko M.V., Rudakova E.V., Kovaleva N.V., Boltneva N.P.,
Skornyakova T.S., Khudina O.G., Shchegolkov E.V., Zhilina E.F., Astakhova T.Yu., Pron-
kin P.G., Timokhina E.N., Lapshina M.A., Dubrovskaya E.S., Radchenko E.V., Palyulin
V.A., Burgart Ya.V., Saloutin V.I., Charushin V.N., Richardson R.J. Eur. J. Med. Chem.
2025, In Press

**Артемизинин ингибирует агрегацию мутантного α -синуклеина
в клеточной модели нейродегенерации**

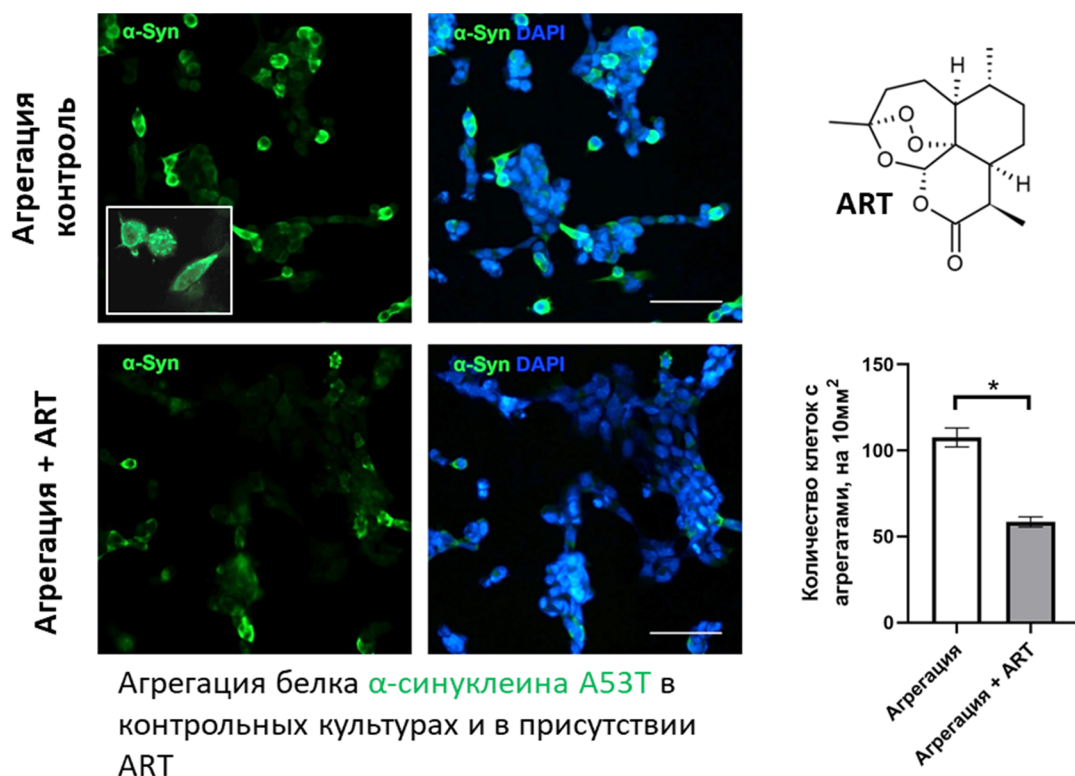
Институт физиологически активных веществ

ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка)

Отличительным патогенетическим признаком болезни Паркинсона (БП) является формирование цитотоксических включений (агрегатов), состоящих из белка α -синуклеина (α -Syn). В качестве стратегии лечения БП рассматривается ингибирование агрегации этого белка с помощью низкомолекулярных химических соединений. Артемизинин – сесквитерпеновый лактон, используемый в клинической практике для лечения малярии. Для моделирования патологической агрегации проводилась трансфекция клеток нейронального типа SH-SY5Y плазмидным вектором, кодирующим мутантную версию белка человека α -SynA53T. Экспрессия данного генетического конструктора приводила к накоплению соответствующего белка, его агрегации и гибели клеток. Артемизинин ингибировал агрегацию α -SynA53T, снижая количество клеток с агрегатами.

Таким образом, артемизинин может рассматриваться как перспективная основа для создания на базе этой структуры новых средств для фармакотерапии болезни Паркинсона.

Руководители работы – акад. С.О. Бачурин, д.б.н. М.С. Кухарский,
исполнители – С.А. Пухов, Н. Е. Пукаева, А.В. Семаков, О. А. Кухарская,
М. Р. Наздрачева, М. В. Бурак, В.С. Крышкова, Р. К. Овчинников.



Публикации:

Pukhov S.A., Semakov A.V., Pukaeva N.E., Kukharskaya O.A., Ivanova T.V., Kryshkova V.S., Bachurin S.O., Kukharsky M.S. Artemisinin Stimulates Neuronal Cell Viability and Possess a Neuroprotective Effect In Vitro // *Molecules*. – 2025. – V. 30. – № 1.

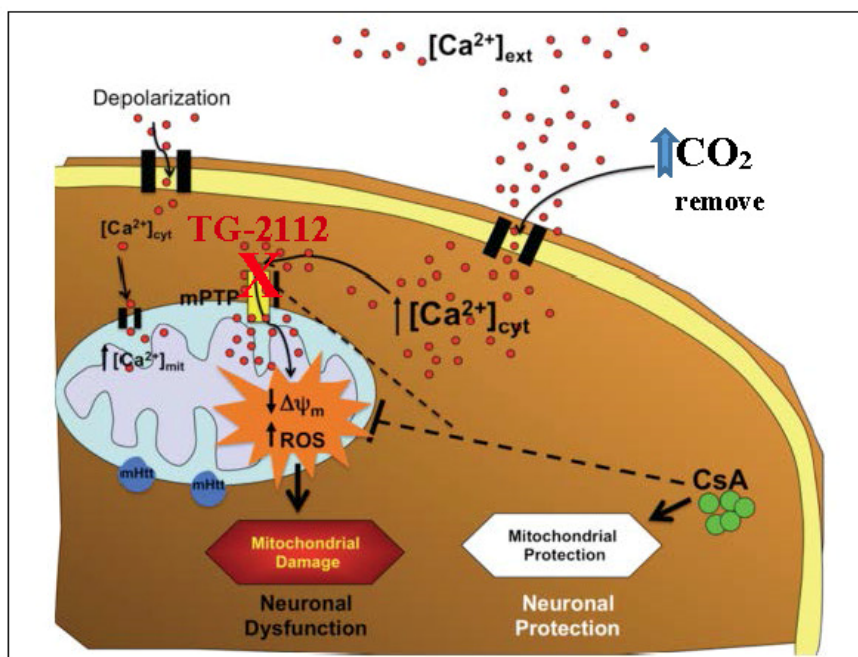
Пукаева Н. Е., Кухарская О. А., Иванова Т. В., Наздрачева М. Р., Бурак М. В., Попов А. А., Овчинников Р. К., Антохин А. И., Московцев А. А., Кухарский М. С. Агрегация мутантной формы белка альфа-синуклеина α -Syn A53T в клетках нейронального типа SH-SY5Y: валидация модели // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025. Т. 69. № 1. С. 29–41.

Защита от нейротоксического действия окиси углерода на основе блокатора митохондриальной проницаемости

*Институт физиологически активных веществ РАН
ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка)
(совместная работа с Национальным Университетом г.Ташкент)*

Окись углерода (ОУ) является важным гастромедиатором и регулятором клеточных функций в различных тканях, включая и центральную нервную систему (ЦНС). Однако в больших дозах газ ОУ является ядом, вызывающим удушье и смерть. При этом, у выживших людей, подвергшихся высоким дозам ОУ, очень часто развиваются серьезные неврологические патологии. В данной работе было

исследовано влияния высоких доз ОУ на нервные клетки и астроциты и проведен поиск средств, способных защищать от токсического действия ОУ.



Показано, что захват митохондриями внутриклеточного Ca^{2+} резко возрастает после удаления ОУ из среды параллельно с усилением образования реакционных метаболитов кислорода (ROS) что, в целом, индуцирует возрастание митохондриальной проницаемости и последующую гибель клетки. Установлено, что такой токсический эффект может быть купирован путем частичного ингибирования захвата Ca^{2+} митохондриями препаратом TG-2112, который способен избирательно блокировать митохондриальные поры (PTP) и проявлять уникальное митопротекторное действие (Патент РФ 2608737). Обнаруженное защитное действие препарата TG-2112 может быть использовано для создания на этой основе нового поколения протекторов от отравления угарным газом.

Руководитель проекта д.б.н., проф. Абрамов А.Ю.

Руководитель синтетической части работ академик РАН Бачурин С.О.

Публикация:

Angelova PR, Baev AY, Bachurin SO, Myers I, Abramov AY. Mitochondrial calcium overload is the trigger for carbon monoxide neurotoxicity. Cell Death Dis. 2025 Oct 21;16(1):747. doi: 10.1038/s41419-025-08012-1. (Q1; IF9).

1-Азинил-1'-алкенилферроцены как мультифункциональные средства при болезни Альцгеймера

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

Институт физиологически активных веществ ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка)

Институт цитологии РАН (Санкт-Петербург)

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

С целью поиска перспективных соединений в качестве мультифункциональных препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний предложен оригинальный метод синтеза новых олефинсодержащих ферроценов и исследована их биологическая активность.

Было показано, что азинилферроцены способны вступать в региоселективное ацетилирование по Фриделю–Крафтсу. Полученные 1-ацетил-1'-азинилферроцены **2a–e** подвергались восстановлению ацетильного фрагмента под действием NaBH_4 с последующей дегидратацией спиртов **6a–c** с образованием 1-азинил-1'-алкенилферроценов **3a–c** (Схема 1). В свою очередь, ацетилферроцены **2a–e** вступали в реакцию Виттига с илидами с образованием 1-азинил-1'-изопропенилферроценов **5a–e**.

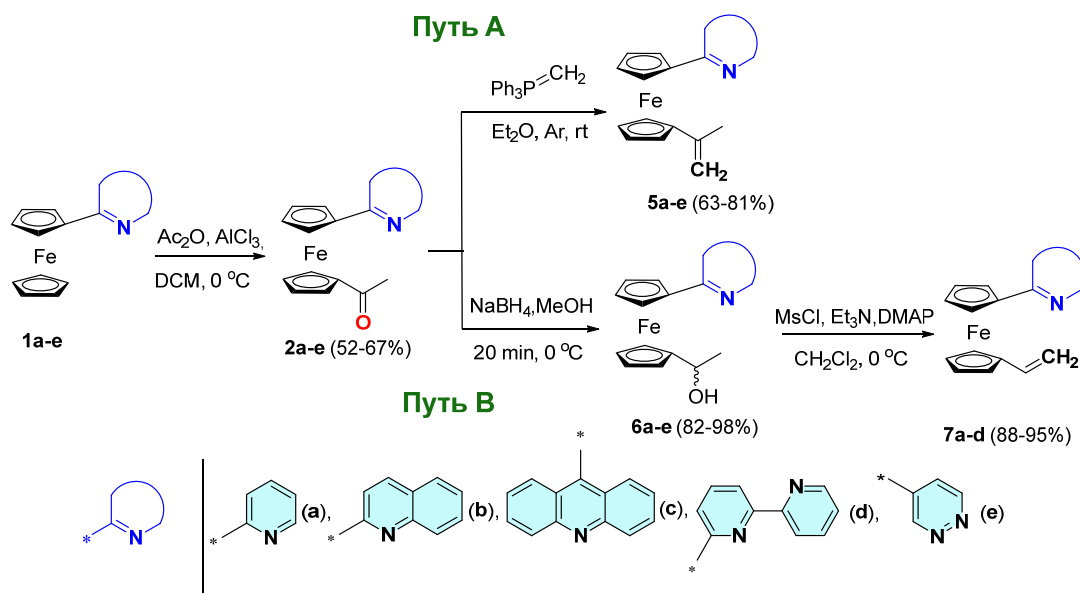


Схема 1. Синтез алкенилферроценов

Представители синтезированных 1-алкенил-1'-азинилферроценов с хинолиновым и бипиридиновым заместителями показали высокий уровень антиоксидантной активности в тестах ABTS и FRAP и ингибиторной активности в отношении холинэстераз (особенно соединение **7b**: АХЭ IC_{50} 3.32 мкМ; БХЭ IC_{50} 3.68

мкМ), оказались способны эффективно ингибировать самоагрегацию A β 42 и блокировать АХЭ-индуцированную агрегацию β -амилоида. Предполагаемые механизмы действия были подтверждены при помощи квантово-химических расчетов и молекулярного докинга. Сочетание выраженной биологической активности с низкой цитотоксичностью позволяет оценить полученные олефин-содержащие ферроцены как перспективные для дальнейших исследований в качестве мультифункциональных лекарственных средств, направленных на лечение болезни Альцгеймера.

Руководители работы – академик РАН В.Н. Чарушин, академик РАН

О.Н. Чупахин, д.х.н. И.А. Утепова, к.х.н. Г.Ф. Махаева,

исполнители – к.х.н. Е.В. Рудакова, к.х.н. Н.В. Ковалева, к.б.н. Н.П. Болтнева,

Е.Ю. Зырянова, к.х.н. А.А. Мусихина, к.б.н. В.Ф. Лазарев, С.А. Владимирова,

д.б.н. И.В. Гужова, к.х.н. И.Н. Ганебных, к.х.н. Т.Ю. Астахова, к.ф.-м.н.

Е.Н. Тимохина.

Публикация:

Makhaeva G.F., Uteпова I.A., Rudakova E.V., Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Zyryanova E.Yu., Musikhina A.A., Lazarev V.F., Vladimirova S.A., Guzhova I.V., Ganebnykh I.N., Astakhova T.Y., Timokhina E.N., Chupakhin O.N., Charushin V.N., and Richardson R.J. 1-Azinyl-1'-alkenylferrocenes with anticholinesterase, antioxidant and antiaggregation activities as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. – *Pharmaceuticals*, 2025, in press (Preprint-182821. <https://doi.org/10.20944/preprints202510.2390.v1>).

Предотвращение пол-специфичной оланзапин-индуцируемой гиперфагии и набора веса у *Drosophila melanogaster* посредством применения экстракта девясила высокого (*Inula helenium L.*)

Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр Российской академии наук» (ИБМИ ВНЦ РАН), РСО-А

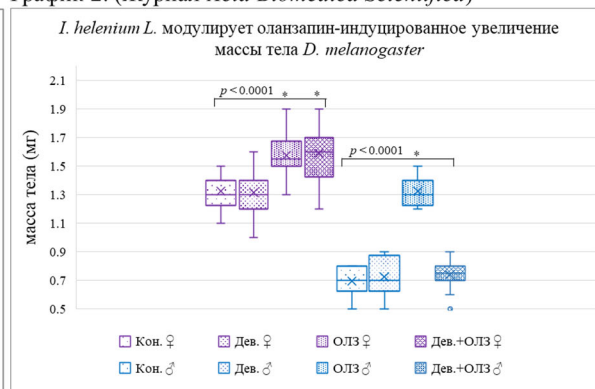
Оланзапин, широко используемый и высокоэффективный антипсихотический препарат второго поколения, в первую очередь назначают для лечения шизофрении, которая входит в 10 основных причин инвалидности во всем мире, а также для лечения биполярного расстройства. Одним из преимуществ оланзапина является быстрое начало его действия, позволяющее в короткий срок облегчить симптомы заболевания по сравнению с другими антипсихотическими препаратами. Он эффективен в продолжительной терапии, предотвращает рецидивы и поддерживает психическую стабильность.

Несмотря на значительные терапевтические преимущества, оланзапин связан с рядом серьезных побочных эффектов различной степени тяжести, включая ожирение и инсулинорезистентность, сопряженные с высоким риском развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Особый интерес для решения проблемы побочных эффектов оланзапина представляют фитоадаптогены и их потенциальная способность модулировать его побочные эффекты, в частности повышение аппетита, приводящего к гиперфагии и к патофизиологическому увеличению веса и ожирению.

График 1



График 2. (Журнал *Acta Biomedica Scientifica*)



Плодовая мушка *Drosophila melanogaster*, универсальный модельный организм, который более века используется в биомедицинских исследованиях для изучения широкого спектра процессов, включая молекулярные механизмы действия лекарственных препаратов. Несмотря на эволюционное расстояние между мухами и человеком, дрозофила разделяет фундаментальные нейробиологические особенности с высшими организмами, включая сложные формы поведения, контролируемые консервативными нейронными и нейротрансмиссивными системами. Более того, схожесть фармакологических реакций между мухами и человеком (График 1) позволяет понять эффективность лекарственных препаратов и механизмы их действия. Например, оланзапин вызывал выраженную гиперфагию и прибавку массы тела (~90%), особенно у самцов, однако добавление экстракта *Inula helenium L.* вместе с оланзапином полностью предотвращало индуцируемые оланзапином гиперфагию и увеличение массы тела у самцов, но не у самок (График 2).

Руководитель работы: к.б.н. Дзитоева С.Г.,
исполнители: Каркусова М.Д., Гаккоева К.О.

Статья находится в печати, журнал *Acta Biomedica Scientifica*.

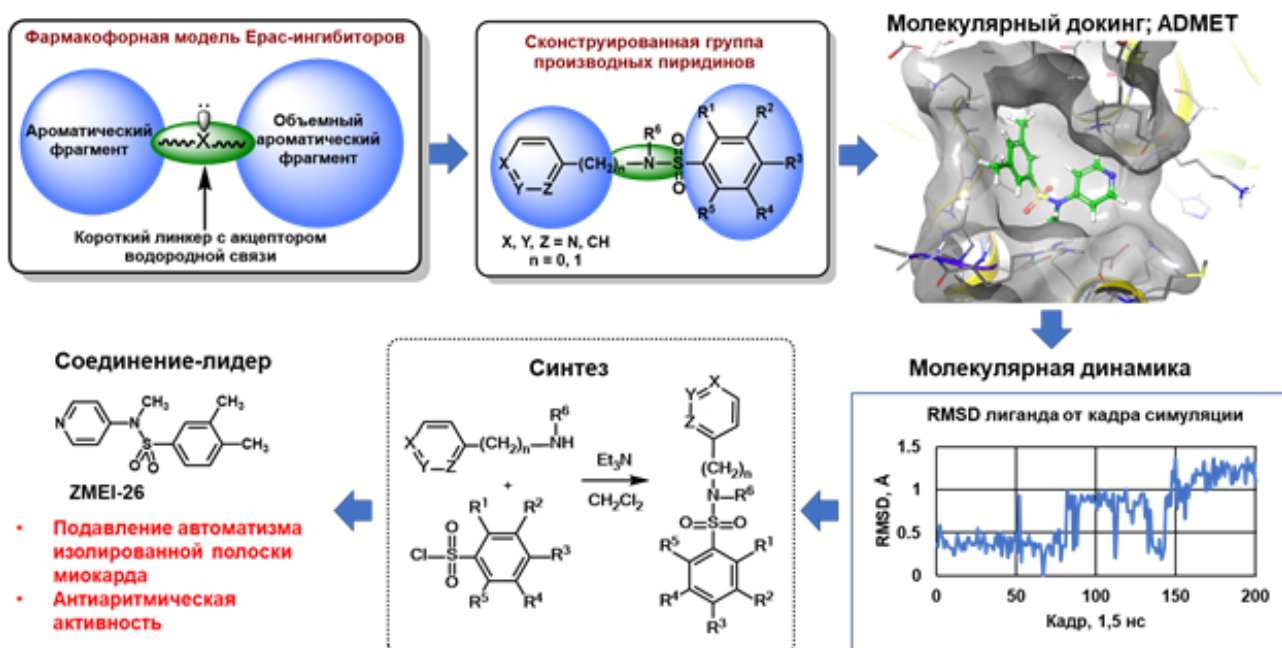
I.4. Лекарственные средства, перспективные при других заболеваниях

Дизайн, синтез и изучение связи структура–активность потенциальных ЕРАС2-ингибиторов

ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий (Москва)

Поиск новых эффективных кардиотропных средств остается одной из приоритетных задач медицинской химии. Убедительные научные данные свидетельствуют о ключевой роли цАМФ-регулируемых факторов обмена гуаниновых нуклеотидов – белков ЕРАС – в развитии фундаментальных паталогических процессов сердца, включая гипертрофию, ремоделирование, фиброз и аритмии. Это свидетельствуют о перспективах разработки селективных ингибиторов белков ЕРАС в качестве эффективной фармакологической стратегии для лечения заболеваний сердца.

В процессе дизайна новых молекул нами была определена фармакофорная модель ингибиторов белка ЕРАС2, характеризующаяся наличием двух ароматических фрагментов, соединенных коротким линкером с акцептором водородной связи. На основании данной модели и с использованием методов молекулярного докинга (ЕРАС2 PDB ID: 2BYV); ADMET-оптимизации и молекулярной динамики, была предложена группа производных аминопиридина.



In silico-исследования продемонстрировали, что разработанные соединения эффективно стабилизируют белок ERAC2 в неактивной конформации. Целевые молекулы были синтезированы на основе различных аминопиридинов и арилсульфонилхлоридов. В *ex vivo* экспериментах было выявлено, что новые соединения снижали как силу сокращений, так и автоматизм изолированной полоски миокарда крыс, что характерно для ингибиторов белка ERAC2. Для соединения-лидера ZMEI-26 выявлена антиаритмическая активность на модели реперфузионных аритмий.

Руководители работы – в.н.с., д.х.н. Г.В.Мокров; проф.,

д.м.н. С.А.Крыжановский; в.н.с., к.б.н. Л.Ф.Зайнуллина;

ответственные исполнители – н.с. Т.Ю.Воробьева; н.с. А.С.Пантеев; в.н.с., д.б.н. И.Б.Цорин; с.н.с., к.м.н. В.Н.Столярук.

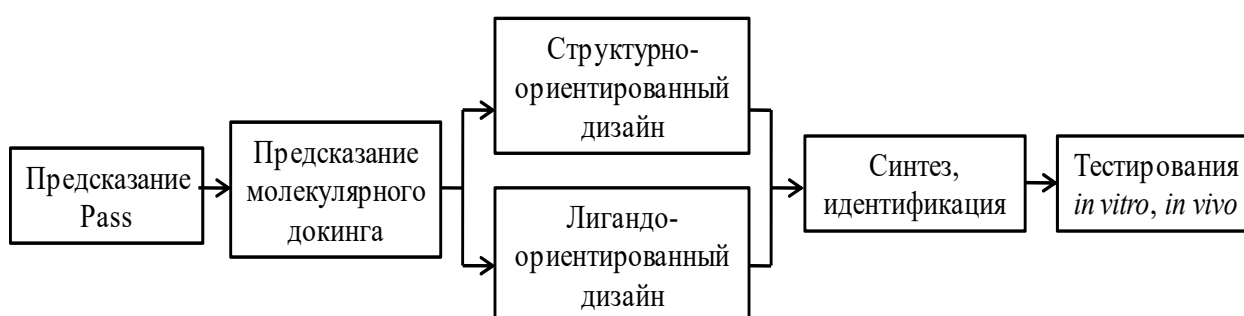
Публикации:

Г.В.Мокров, С.А.Крыжановский, Т.Ю.Воробьева, В.Н.Столярук, В.В.Барчуков, М.Б.Вититнова, И.Б.Цорин, И.М.Рощевская, С.Л.Смирнова, Л.Г.Колик, А.Д.Дурнев, Т.А.Гудашева, В.Л.Дорофеев. Производные пиридинов со свойствами Ерас-ингибиторов. Патент РФ № 2837899 (07.04.25).

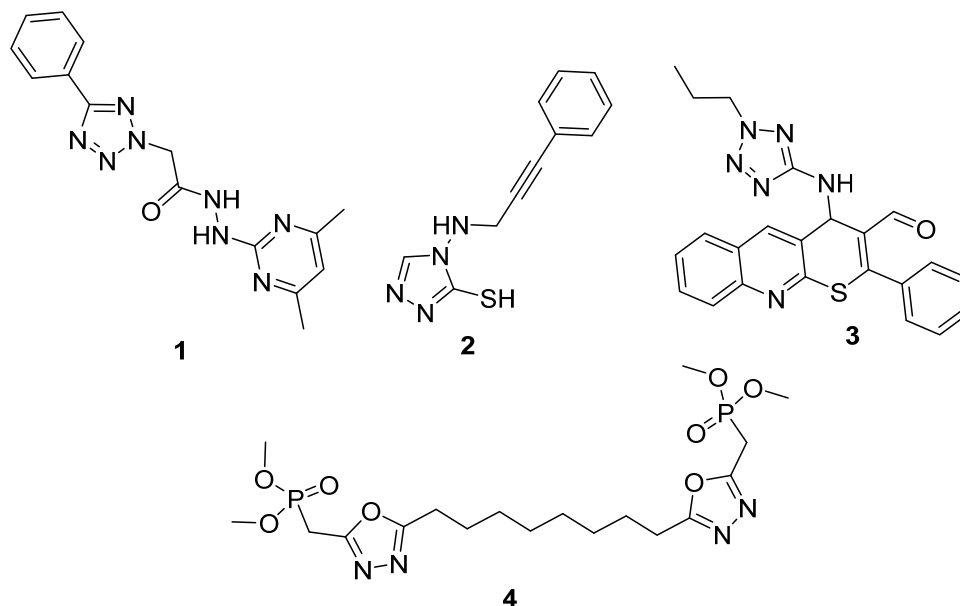
Синтез производных три- и тетразолов, оксадиазолов, пиримидинов и тиопирано[2,3-*b*]хинолинов, обладающих мультитаргетной активностью

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

Завершен трехлетний цикл исследований, посвященных направленному синтезу «гибридных» гетероциклических соединений как активных ингредиентов потенциальных лекарственных средств для терапии социально-значимых инфекционных заболеваний, а также фармакологической коррекции метаболических нарушений. Разработки и исследования выполнены в рамках унифицированной блок-схемы.



В рамках этого алгоритма синтезировано 198 гетероциклических соединений, из которых 29 (14%) проявили выраженную мультитаргетную активность. Наилучшие результаты в сравнении с референтными препаратами проявили соединения: **1** (грипп А(H1N1), сахарный диабет 2-го типа, ожирение); **2** ((грипп А(H1N1), вирусные белки М2, РМ2. NА)); **3** ((грипп А(H1N1), SARS-CoV-2)); **4** (*Staphylococcus aureus* ATCC и *Candida utilis* ЛИА-01, гриппа А(H1N1)). Соединения **1–4** рекомендованы к доклиническим исследованиям.



Руководитель работ – д.х.н., проф. В.А Островский;

основные исполнители – к.х.н. доц. Д.М. Егоров, к.х.н., ст. препод.

М.А. Скрыльникова.

Производные изопимаровой кислоты в качестве потенциальных двойных агонистов PPAR α / γ для лечения метаболического синдрома

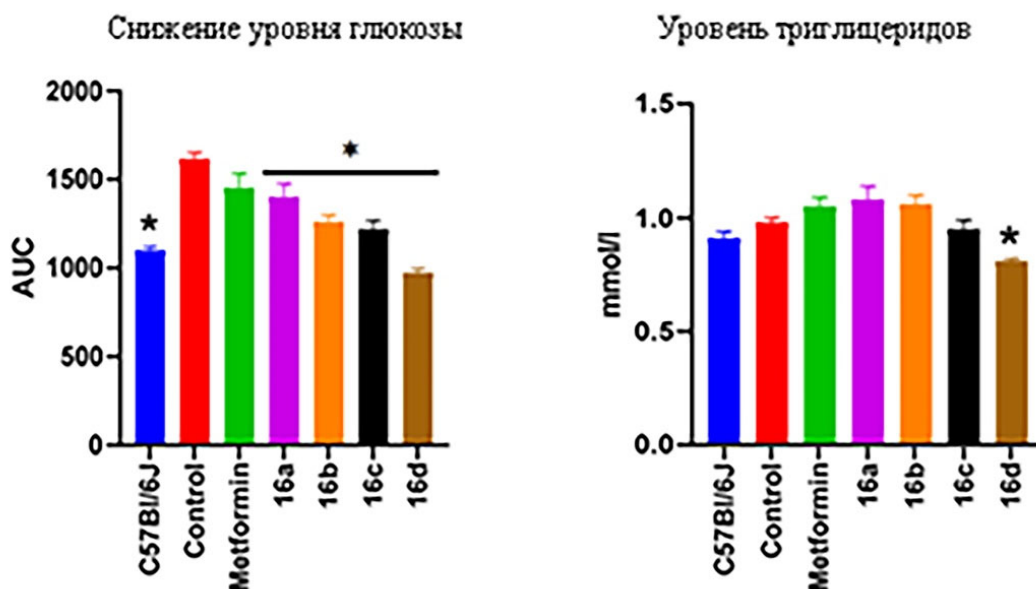
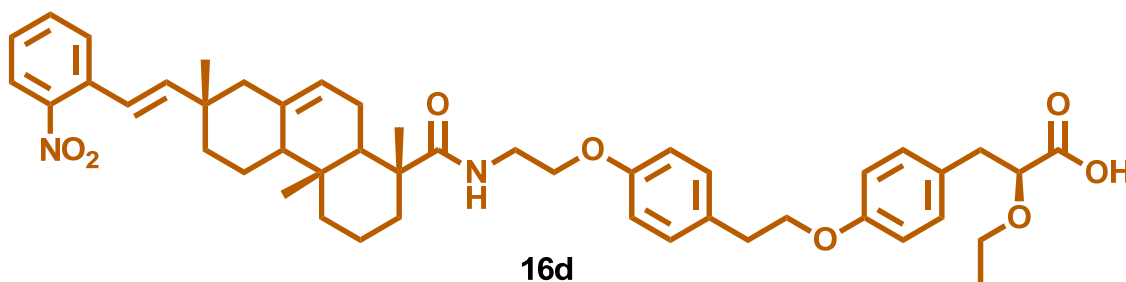
*Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН
(Новосибирск)*

Метаболический синдром, характеризующийся сочетанием ожирения, повышенного уровня глюкозы и холестерина в крови, представляет собой глобальную медико-социальную проблему из-за высокой распространенности, что стимулирует поиск новых эффективных методов терапии. Перспективным направлением является разработка двойных агонистов PPAR α / γ (глитазаров), способных одновременно корректировать углеводный и жировой обмен. Новые потен-

циальные глитазары, содержащие фармакофорный фрагмент (*S*)-2-этокси-3-фенилпропановой кислоты, были синтезированы на основе производных изопимаровой кислоты.

В исследованиях на модели мышей с развившимся ожирением и инсулинорезистентностью все соединения проявили выраженную гипогликемическую активность. Лидером по активности стало производное **16d** с 2-NO₂-фенильным заместителем, которое также продемонстрировало гиполипидемический эффект, значимо снижая уровень триглицеридов. Данные теста на толерантность к инсулину и гистологического анализа указывают, что механизм его действия связан с повышением чувствительности тканей к инсулину. При этом соединение **16d** показало благоприятный профиль безопасности, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного кандидата для дальнейшего изучения в качестве двойного агониста PPAR α/γ для терапии метаболического синдрома.

Исследования выполнены в рамках гранта РФФ № 24-25-00120.



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

Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: Блохин М.Е., к.б.н. Борисов С.А., к.б.н. Мешкова Ю.В., д.м.н. Жукова Н.А., д.х.н. Лузина О.А., д.б.н. Хвостов М.В.

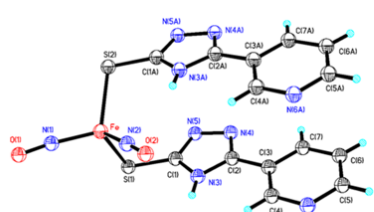
Публикация:

Blokhin M.E., Borisov S.A., Gromova M.A., Meshkova Yu.V., Zhukova N.A., Nikonova S.V., Zhurakovskiy I.P., Luzina O.A., Khvostov M.V., Kudlay D.A., Salakhutdinov N.F. Isopimaric Acid Derivatives as Potential Dual PPAR α/γ Agonists in the Treatment of Metabolic Syndrome. Sci. Pharm. 2025, 93, 44. <https://doi.org/10.3390/scipharm93030044>

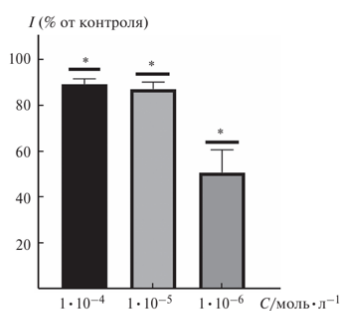
Динитрозильный комплекс железа с 5-(3-пиридил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиолом – перспективный противовоспалительный агент

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

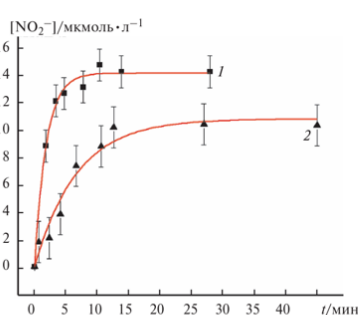
Впервые доказано влияние анионного 5-(3-пиридил)-4H-1,2,4-триазол-3-тиолатного динитрозильного комплекса железа (комплекс **1**, рис. А) на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) – фермент, индуцируемый воспалительными стимулами и цитокинами. Комплекс **1** является эффективным ингибитором функций ЦОГ-2 (рис. Б) и перспективен для дальнейшего изучения в качестве препарата противовоспалительного действия. Показано, что в присутствии бычьего сывороточного альбумина (БСА) генерация NO комплексом **1** становится более пролонгированной (рис. В), чем в буферном растворе, при этом в системе наблюдается образование высокомолекулярного белок-связанного динитрозильного комплекса.



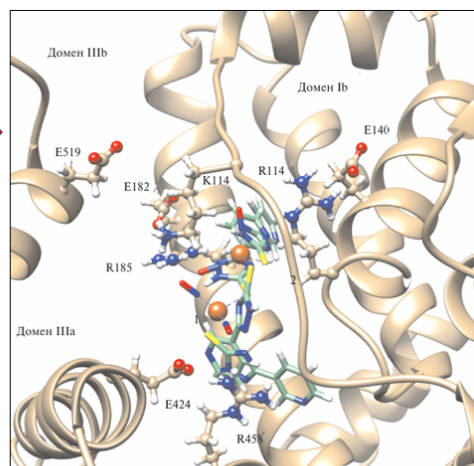
А Структура динитрозильного аниона комплекса $\text{Na}[\text{Fe}(\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_4)_2(\text{NO})_2] \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ (**1**).



Б Ингибирование активности фермента ЦОГ-2 комплексом **1**.



В Кинетические кривые накопления нитрит-ионов при распаде комплекса **1** в отсутствие (**1**) и в присутствии БСА (**2**).



Г Позиции **1** и **2** комплекса **1** после стыковки с БСА. Вторичная структура цепей А димера 4f5s.pdb показана палевым цветом.

Рассчитана константа Штерна–Фольмера: $\text{KSV} = 5.4 \cdot 10^5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1}$. По данным молекулярного докинга (рис. Г) связывание комплекса **1** с белком осуществляется

на стыке трех доменов белка, при этом, наиболее низкие по энергии позиции анионного комплекса **1** находятся в субдомене Ib со стороны домена III в окружении положительно заряженных боковых групп лизина 114 и аргининов 144, 185, 458.

Руководители работы – ИО зав. отделом, гл.н.с., д.х.н. Н.А. Санина,
исполнители – гл.н.с., д.х.н. В. Б. Лужков, к.б.н., в.н.с. О.В. Покидова, Л. М. Мазина, К. С. Руина.

Публикация:

Известия Академии наук. Серия химическая, 2025, том 74, № 7, стр.2190

Влияние нитрозильного комплекса железа с тиосульфатными лигандами на показатели углеводного обмена и пероксидного окисления липидов у мышей с экспериментальным сахарным диабетом

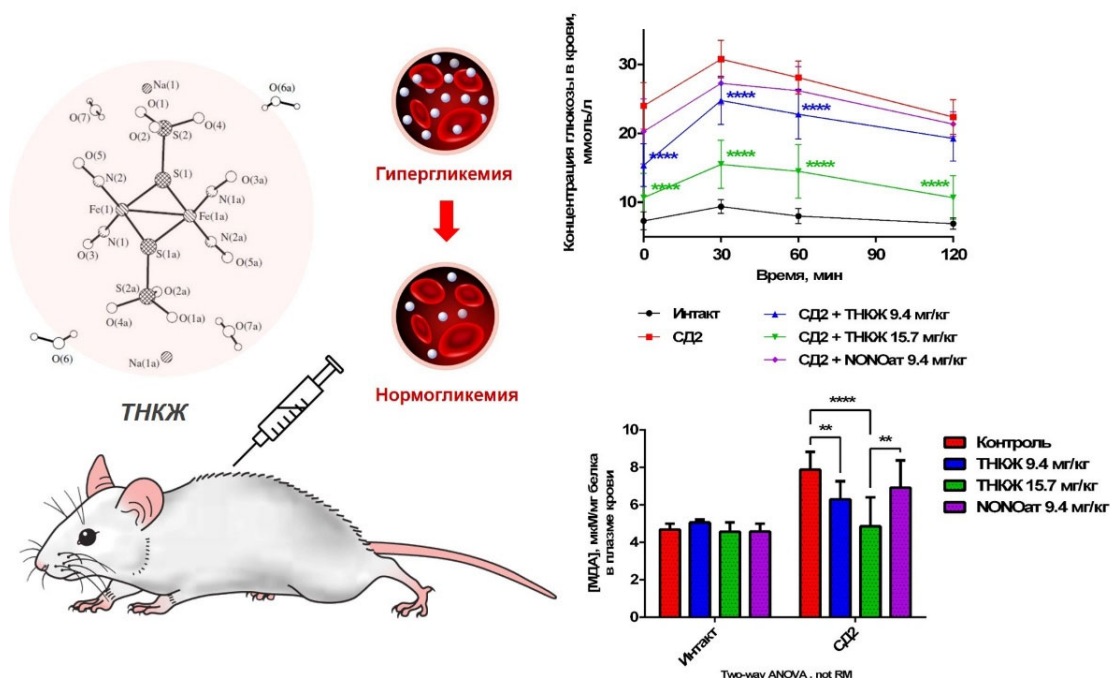
*ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН
(Черноголовка, Московская область)*

Открытие физиологического действия NO является одним из наиболее значимых научных достижений последних лет в области биохимии и медицины. NO участвует во многих физиологических процессах, выполняя защитную и регуляторную роль, а также в некоторых патологических процессах, например, индуцируя пероксидное окисление липидов и повреждение ДНК. Поскольку NO обеспечивает нормальное функционирование целого ряда систем организма, большой интерес представляет исследование возможности использования доноров NO в терапии социально-значимых заболеваний. Среди экзогенных доноров NO значительный интерес представляют биядерные серанитрозильные комплексы железа, которые являются синтетическими аналогами активных центров негемовых железосерных белков.

Настоящая работа посвящена исследованию антидиабетических свойств тиосульфатного нитрозильного комплекса железа (ТНКЖ) состава $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \times 4 \text{H}_2\text{O}$.

Исследование проводилось на модели сахарного диабета (СД2) у мышей C57B/6J, индуцированного сочетанием высокожировой диеты и стрептозотцина (СТЗ) а 2 дозах 100 мг/кг и 50 мг/кг. У животных после введения СТЗ отмечался существенный рост уровня глюкозы: до 18–20 ммоль/л. После возникновения устойчивой гипергликемии животным внутрибрюшинно вводили

ТНКЖ в дозах 9.4 мг/кг или 15.7 мг/кг. Животные в контрольной группе получали физиологический раствор. В качестве препарата сравнения использовался диэтилентриамин NONOат. ТНКЖ в дозе 15.7 мг/кг оказывал более сильное антигипергликемическое действие по сравнению с дозой 9.4 мг/кг и препаратом сравнения, снижая уровень глюкозы практически до уровня здоровых мышей. Глюкозотолерантный тест показал, что через 120 мин после введения глюкозы у животных, получавших терапию ТНКЖ, происходит достоверное снижение уровня сахара в крови. Кроме того, у животных, получавших ТНКЖ, отмечалось снижение уровня ТБК-активных продуктов – маркера пероксидного окисления липидов – в печени и в плазме крови. Полученные результаты указывают на перспективность дальнейших исследований антидиабетического действия нитрозильных комплексов железа.



Руководители работы – ИО зав. отделом, к.б.н. И.И. Файнгольд, зав. отделом, д.х.н. Н.А. Санина,
исполнители – к.б.н., с.н.с. Д.А. Полетаева, к.б.н., с.н.с. А.В. Смолина, к.б.н., с.н.с. Ю.В. Солдатова, м.н.с. Т.Е. Сашенкова.

Публикация:

Известия Академии наук. Серия химическая, 2025, том 74, № 5

Влияние динитрозильных комплексов железа (доноров оксида азота) на морфологию клеток и структуру ядра

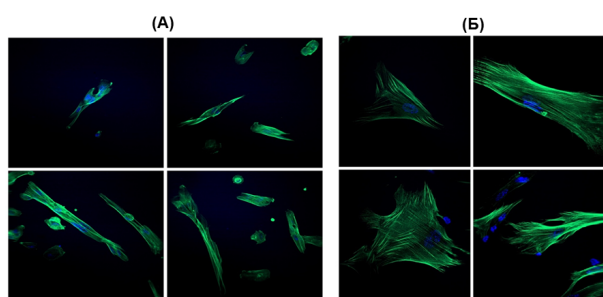
ФГБУН ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН
(Черноголовка, Московская область)

ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава (Москва)

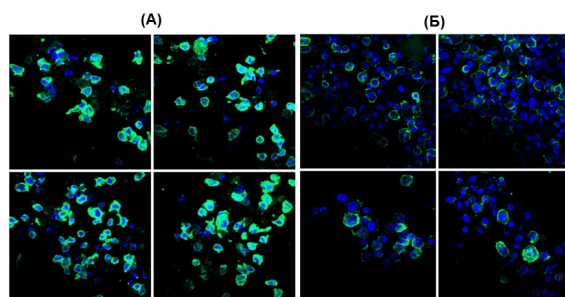
Динитрозильные комплексы железа (доноры оксида азота) могут быть использованы в кардиологии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и в онкологии в качестве противоопухолевых препаратов. Поэтому синтез новых динитрозильных комплексов железа и изучение механизма их действия является актуальной и важной задачей.

Влияние динитрозильных комплексов железа на морфологию и ядерную структуру клеток изучалось с помощью конфокальной флуоресцентной микроскопии. Для этого были синтезированы динитрозильные комплексы железа: $[\text{Fe}(\text{SC}(\text{NH}_2)(\text{NHC}_2\text{H}_5))_2(\text{NO})_2]\text{Cl}$ [$\text{Fe}(\text{SC}(\text{NH}_2)(\text{NHC}_2\text{H}_5))\text{Cl}(\text{NO})_2$] (ДНКЖ№4) – потенциальный цитопротектор и $\text{Fe}(\text{SC}(\text{NHCH}_3)_2)_2(\text{NO})_2\text{BF}_4$ (ДНКЖ№7) – потенциальный цитостатик.

Результаты показали, что при обработке фибробластов легких человека ДНКЖ№4 (цитопротектор, 4×10^{-3} М) морфология клеток и структура ядер практически не изменялись, актиновая структура состояла из длинных, хорошо организованных волокон, а ядра имели округлую форму. В то же время было обнаружено, что после обработки клеток множественной миеломы ДНКЖ№7 (цитостатик, 3.4×10^{-3} М) наблюдались резкие изменения морфологии клеток, актиновые волокна и цитоплазматические мембраны разрушались, а ядра фрагментировались. Таким образом, результаты подтверждают, что ДНКЖ№4 оказывает цитопротекторное действие на клетки, а ДНКЖ№7 является цитотоксическим соединением.



Конфокальное изображение морфологии клетки и структуры ядер клеток FLEH до обработки ДНКЖ№4 (А) и после обработки ДНКЖ№4 (Б), ядра показаны синим цветом (Hoechst), структура актина и филаменты – зеленым (FITC).



Конфокальное изображение морфологии клетки и структуры ядер клеток ММ до обработки ДНКЖ№7 (А) и после обработки ДНКЖ№7 (Б), ядра показаны синим цветом (Hoechst), структура актина и филаменты – зеленым (FITC).

Следовательно, ДНКЖ№4 имеет потенциал для применения в кардиологии, а ДНКЖ№7 – для лечения множественной миеломы человека. Результаты исследования имеют практическое значение, так как они могут быть востребованы в биотехнологии, биомедицине и в фармацевтической промышленности.

Руководители работы – Н.П. Акентьева, д.б.н., Н.А. Санина, д.х.н.,
исполнители – С.И. Шрам, к.х.н, С.С. Шушанов, д.б.н., А.Р. Гизатуллин, м.н.с., К.А. Поповичева.

Публикация:

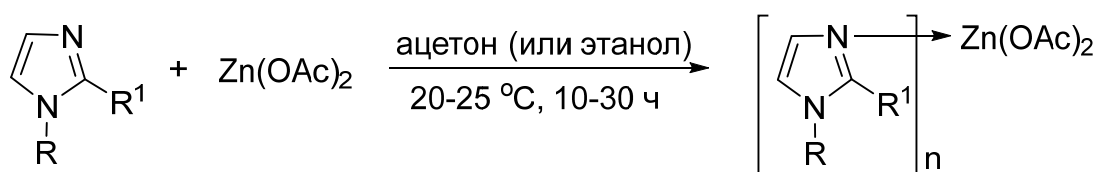
Biointerface Research in Applied Chemistry, 2025, Vol.15, No. 2, pp.1-15.

Комплексы цинка с N-алкенил- и N-алкинилимидазолами как новые ранозаживляющие средства

*ФИЦ Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск)
Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар)*

Цинк влияет на многочисленные процессы в клетке, играя важную роль в заживлении ран и регенерации тканей. Его комплексные соединения с N-алкенилимидазолами проявляют высокие антигипоксические, антиоксидантные, противовоспалительные и анальгезирующие свойства, что явилось предпосылкой для исследования их в качестве ранозаживляющих средств.

В ходе данного исследования был осуществлен синтез шести комплексов ацетата цинка с N-алкенил- и N-пропаргилимидазолами:



R = CH=CH₂, CH₂CH=CH₂, CH=C=CH₂, CH(CH₃)=CH₂, CH₂C≡CH
R¹ = H, CH₃; n = 1, 2

На моделях кожных линейных и плоскостных ран у крыс полученные комплексы цинка проявили высокую ранозаживляющую активность, превосходящую таковую референтных средств: цинка сульфата, диоксометилтетрагидропиримидина и солкосерила. Лучшие результаты показали бис(N-аллилимидазол)цинкдиацетат и особенно (N-изопрпенилимидазол)цинкдиацетат. Последнее соединение – комплекс цинка с N-изопрпенилимидазолом – перспективно

для разработки на его основе нового эффективного и безопасного ранозаживляющего средства.

Руководители работы – акад. РАН Б.А. Трофимов, член-корр. РАН, проф. П.А. Галенко-Ярошевский.

Исполнители работы – д.х.н. Л.Н. Паршина, к.х.н. Л.А. Грищенко, д.б.н. С.А. Лебедева, П.А. Галенко-Ярошевский (мл.), О.В. Шелемех, А.В. Сергеева, Г.Р. Мурашко, д.ф.н. Н.Д. Бунятян, М.Ю. Матеренчук, к.м.н. А.В. Зеленская.

Публикация:

Лебедева С.А., Галенко-Ярошевский (мл.) П.А., Трофимов Б.А., Паршина Л.Н., Шелемех О.В., Сергеева А.В., Мурашко Г.Р., Бунятян Н.Д., Матеренчук М.Ю., Зеленская А.В., Галенко-Ярошевский П.А. Цинк-зависимые механизмы репаративной регенерации: теоретические аспекты и трансляционные перспективы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2025. Т. 23. № 2. С. 105-118.

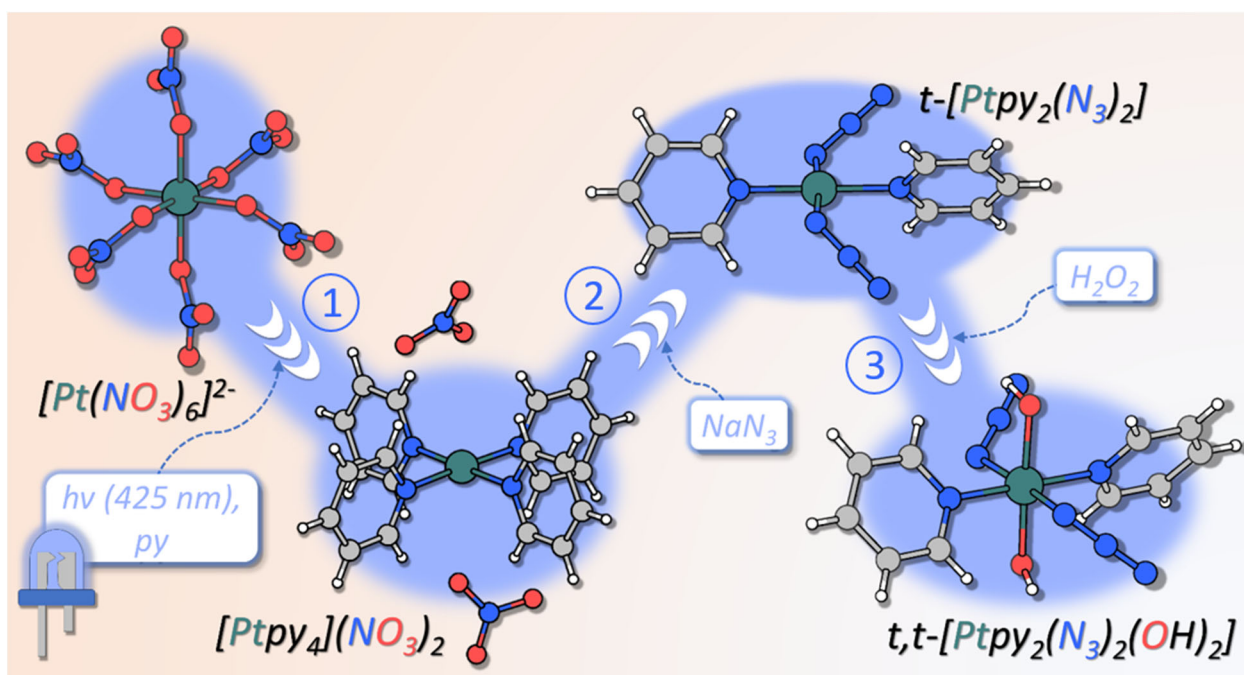
Doi: 10.17816/RCF660184

II. Методы получения химических соединений для решения задач медицинской химии

От фотохимии гексанитратоплатината к синтезу про-лекарств

Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (Новосибирск)

Обнаружено, что фотохимическая реакция аниона $[\text{Pt}(\text{NO}_3)_6]^{2-}$ с пиридином или его производными (L) приводит к образованию солей $[\text{PtL}_4](\text{NO}_3)_2$ с высоким выходом. Соли $[\text{PtL}_4](\text{NO}_3)_2$ выделены и всесторонне охарактеризованы. Экспериментальными и теоретическими методами исследована реакционная способность пиридинового комплекса $[\text{Pt}(\text{py})_4]^{2+}$ и показано, что преобладающим продуктом его взаимодействия с азид-ионами является *транс*- $[\text{Pt}(\text{py})_2(\text{N}_3)_2]$. Наконец, предложен новый трехэтапный синтетический маршрут для получения *транс*-,*транс*- $[\text{Pt}(\text{py})_2(\text{N}_3)_2(\text{OH})_2]$ (активно исследуемого агента для фотодинамической противоопухолевой терапии) с использованием (1) индуцированного светом образования $[\text{Pt}(\text{py})_4](\text{NO}_3)_2$ из $(\text{Bu}_4\text{N})_2[\text{Pt}(\text{NO}_3)_6]$ с последующей аналитической (2) $[\text{Pt}(\text{py})_4]^{2+}$ азид-анионом и (3) окислением *транс*- $[\text{Pt}(\text{py})_2(\text{N}_3)_2]$ перекисью водорода. В отличие от традиционного подхода, в разработанном маршруте не используются соли серебра, что позволяет избежать образования взрывоопасного побочного продукта – азидата серебра.



Руководитель работы – к.х.н. Д.Б. Васильченко,
исполнители – к.х.н. С.Н. Бердюгин, А.Е. Зазуля (ИНХ СО РАН). Совместно с
НИОХ СО РАН.

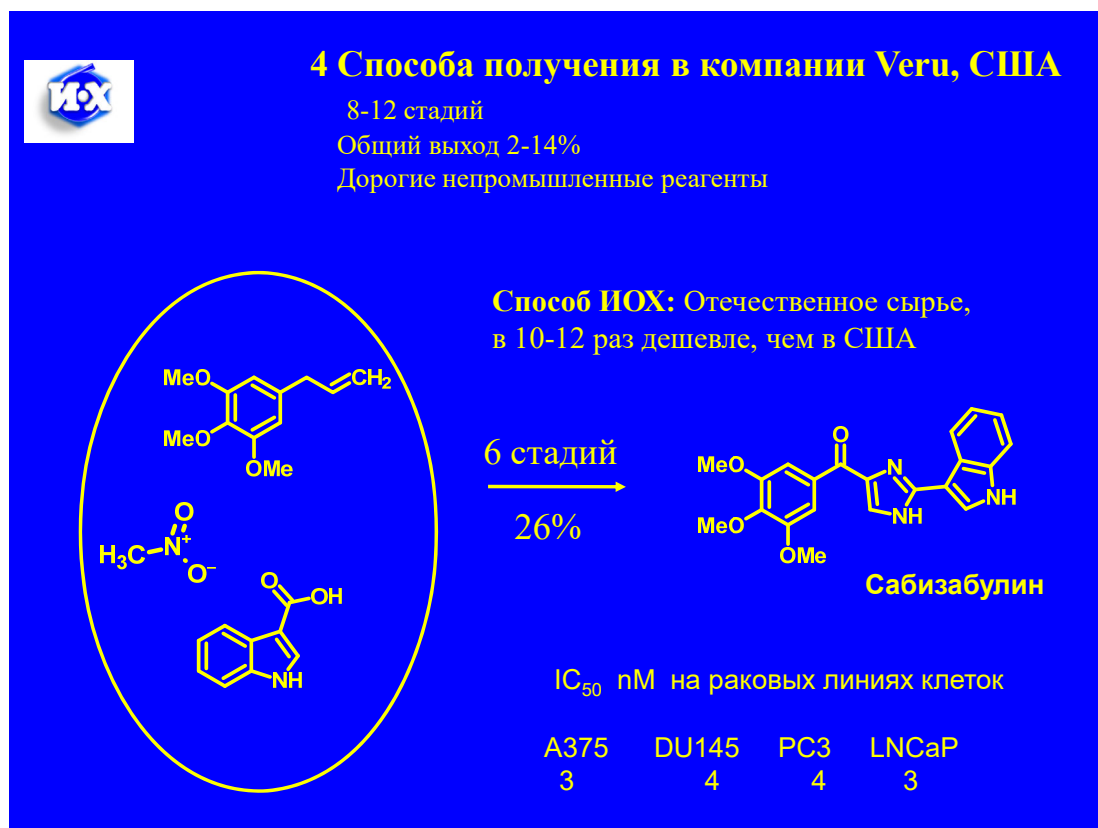
Публикация:

Zazulya A., Berdyugin S., Tkachev S., Lagunova V., Sheven D., Abramov P., Glebov E., Vasilchenko D. "Preparation of trans,trans-[Pt(py)2(N3)2(OH)2] via photoinduced reactivity of [Pt(NO3)6]2-anion" // *Inorganic Chemistry*, 2025, 5, 2336.
DOI: 10.1021/acs.inorgchem.4c04536.

Способ получения препарата «Сабизабулин» для лечения коронавирусной инфекции и рака предстательной железы из крымской эфиромасличной полыни эстрагон

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

Разработан оригинальный способ получения американского препарата Сабизабулин для лечения рака предстательной железы и коронавирусной инфекции. Министерство науки РФ два года назад обращалось в ИОХ с просьбой разработать патентно-чистый способ его синтеза.



<https://www.zelinsky.ru/elemicin/>

Механизм действия Сабизабулина обусловлен связыванием с колхициновым сайтом тубулина и разрушением микротрубочек (МТ). Он обладает хорошей пероральной биодоступностью (21–50%), растворимостью в воде без ПАВ, не вызывает периферической нейропатии в эффективных дозах. Он успешно прошел фазы Ib/II клинических испытаний.

Опубликованы положительные результаты фазы III клинических испытаний Сабизабулина на госпитализированных пациентах с COVID-19. Сабизабулин блокирует внутриклеточный транспорт коронавируса по МТ, значительно подавляет выработку ключевых цитокинов, участвующих в цитокиновом шторме. Использование Сабизабулина в США против COVID-19 на последних стадиях оказалось настолько успешным, что его клинические испытания FDA прекращены досрочно.

В ИОХ РАН разработано его получение из дешевого эфирного масла полыни эстрагон, производящейся в НИИ сельского хозяйства Крыма. По сравнению со способами США, стоимость сырья примерно в 10–12 раз ниже, а общий выход выше в несколько раз.

Лаборатория готова наладить выпуск экспериментальной партии Сабизабулина в количестве нескольких десятков грамм для клинических испытаний. С учетом применяемой в США дозы 9 мг/день на одного пациента даже 10 граммов будет достаточно для выпуска 1000 доз препарата. Возможен выпуск и препаративных форм для применения Сабизабулина *in vivo* по протоколу американской компании МедКемэкспресс.

В 2025 г. подана заявка на патент РФ № 2025118538

<https://www.zelinsky.ru/elemicin/>

Руководитель работы - д.х.н. В.В.Семенов,

исполнители – к.х.н. Д.В.Демчук, О.И.Адаева, к.х.н. В.В. Русак.

III. Компьютерные технологии для решения задач медицинской химии

Программный комплекс PASS GERO: ресурс для *in silico* оценки потенциальных геропротекторов

Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (Москва)

Современные исследования в области геронтологии направлены на поиск соединений-геропротекторов, способных замедлять процессы старения и продлевать период здорового долголетия. Экспериментальные исследования биологической активности таких соединений требуют значительных временных и финансовых затрат. Для обеспечения научного сообщества эффективным инструментом компьютерного прогнозирования мультитаргетной геропротекторной активности нами разработан специализированный программный комплекс PASS GERO.

Ключевой особенностью PASS GERO является реализация подхода к оценке потенциальных геропротекторов с учетом комплексного характера старения. В отличие от узкоспециализированных решений, в PASS GERO реализована оценка 117 видов биологической активности, относящихся к двенадцати ключевым категориям механизмов старения. Среди них – функция митохондрий, протеостаз, эпигенетическая регуляция, сенолиз, подавление воспаления и другие фундаментальные процессы.

Модели зависимостей «структура–активность» созданы на основе валидированной технологии Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) с использованием MNA дескрипторов и наивного байесовского классификатора. Высокие показатели точности и предсказательной способности моделей подтверждены перекрестным контролем (средний IAP = 0.967).

Программный комплекс PASS GERO основан на анализе обширной базы знаний, содержащей данные о более чем 1,48 млн химических соединений, и продолжает пополняться новыми видами биологической активности. При верификации подхода на референтных соединениях с экспериментально установленной геропротекторной активностью (рапамицин, метформин, ресвератрол, уrolитин А и др.) показано хорошее соответствие между предсказанными и известными механизмами действия. Для удобства исследователей реализован пользовательский веб-интерфейс, позволяющий проводить оценку путем загрузки структурных формул, ввода SMILES-строк. Созданный нами веб-ресурс позволяет исследователям проводить эффективную приоритизацию анализируемых

соединений для последующих экспериментальных исследований на основе оценки их комплексного полифармакологического профиля, что особенно важно при изучении таких сложных и многогранных процессов, как старение.

Maintenance of Mitochondrial Function

Pa	Pi	Activity	IAP, LOO CV
0.264	0.096	Mitochondrial electron transport inhibitor	0.931

Prevention of Free Radical Oxidation

Pa	Pi	Activity	IAP, LOO CV
0.472	0.017	Free radical scavenger	0.934
0.454	0.023	Antioxidant	0.925
0.125	0.082	Lipid peroxidase inhibitor	0.959

Anti-Inflammatory Agents

Pa	Pi	Activity	IAP, LOO CV
0.413	0.016	NF-E2-related factor 2 stimulant	0.964
0.404	0.036	Transcription factor NF kappa B1 inhibitor	0.900
0.385	0.054	Transcription factor NF kappa B inhibitor	0.906
0.108	0.011	Transcription factor RelA inhibitor	0.977
0.106	0.075	Cyclooxygenase 2 inhibitor	0.967
0.098	0.043	Insulin like growth factor 2 antagonist	0.995

Веб-приложение PASS GERO свободно доступно для академических исследователей на портале Way2Drug: <https://www.way2drug.com/gero/>.

Работа выполнена в рамках темы «Влияние соединений, обладающих геропротективными свойствами, на единичные биомакромолекулы, модельные объекты и организм человека» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2024-643)

Руководитель работы – акад. РАН, проф., д.б.н., к.ф.-м.н. В.В. Поройков.

Исполнители к.б.н. Л.А. Столбов, к.б.н. А.В. Рудик, проф. РАН, д.б.н.

А.А. Лагунин, к.б.н. Д.С. Дружиловский, к.ф.-м.н. Д.А. Филимонов.

Публикации:

Stolbov L.A., Rudik A.V., Lagunin A.A., Druzhilovskiy D.S., Filimonov D.A., Poroikov V.V. In silico assessment of potential geroprotectors: from separate endpoints to complex pharmacotherapeutic effects // International Journal of Molecular Sciences. – 2025, 26(18), 8858.

Модульная мультитаргетная полносвязная сверточная корреляционная нейронная сеть на основе спектров энергий множественного докинга: новый метод машинного обучения для поиска биологически активных веществ

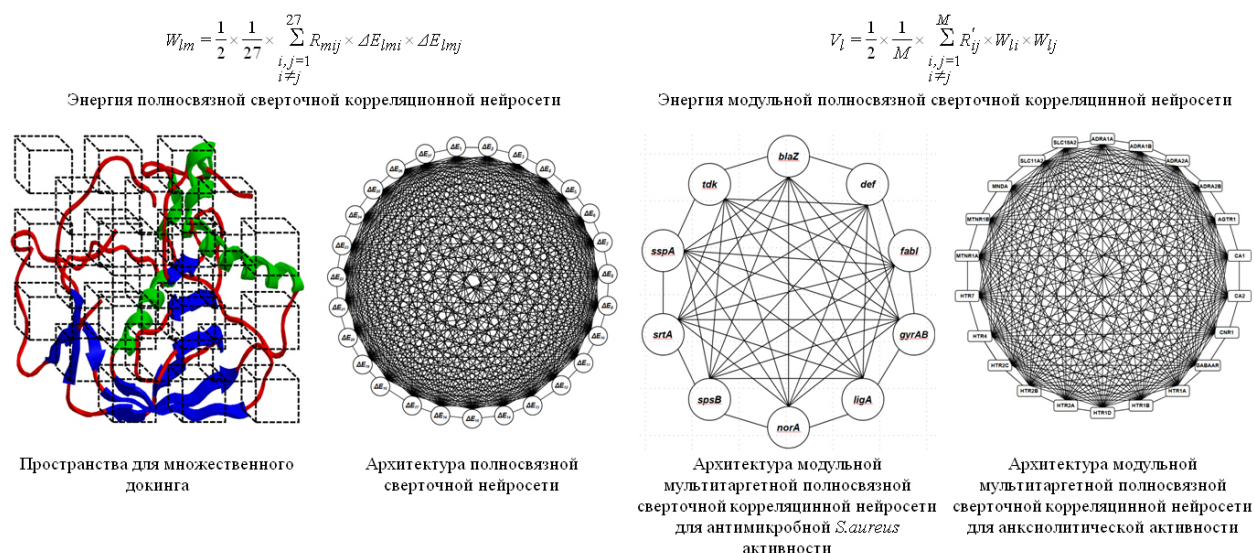
Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград)

Методы машинного обучения сегодня широко применяются в поиске биологически активных веществ. При этом характер и внутренняя структура химико-биологических данных являются весьма специфическими, а подавляющее большинство лекарственных веществ действуют одновременно на несколько биомишеней. С учетом этого выдвинута идея создания принципиально новой архитектуры модульной мультитаргетной полносвязной сверточной нейронной сети на основе корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга в совокупность биомишеней, предназначенной для поиска *in silico* биологически активных соединений и учитывающей специфический характер химико-биологических данных.

Суть реализуемой идеи заключается в следующем. 1. Совокупность значений энергии докинга ΔE_i , рассчитанная для множества пространств, формируемых по всему объему белка-мишени, позволяет адекватно моделировать воздействие множества молекул лиганда на весь белок в целом и с высокой точностью отражает аффинность докируемых структур к рассматриваемой биомишени. 2. Для одной биомишени энергии множественного докинга ΔE_i можно рассматривать как нейроны полносвязной нейронной сети с симметричной матрицей связей. Они взаимозависимы, поскольку определены для одного и того же белка. В полносвязной нейросети веса межнейронных связей являются линейными, поэтому их значения могут быть вычислены как коэффициенты парных корреляций R . Таким образом, интегральный показатель аффинности лиганда к заданной биомишени может быть определен как результат свертки спектра энергий множественного докинга ΔE_i – в виде энергии W полносвязной корреляционной нейронной сети. 3. Если каждую из нескольких M биомишеней определить как самостоятельный модуль, то энергии W_j можно рассматривать как нейроны модульной полносвязной нейронной сети второго уровня. Тогда интегральный показатель аффинности лиганда к совокупности M биомишеней может быть определен как результат корреляционной свертки энергий W_j нейросетей первого уровня – в виде энергии V модульной полносвязной корреляционной нейронной сети.

Для реализации этой идеи мы сформировали математическое обоснование, архитектуру и алгоритм новой оригинальной искусственной нейронной сети.

С использованием созданной нейросетевой технологии построены модели зависимостей уровней антимикробной *S. aureus* и анксиолитической активностей химических соединений от энергий их модульных полносвязных сверточных нейросетей для 10 и 22 релевантных белков-мишеней соответственно. Методами многомерной статистики показаны высокая точность и статистическая достоверность построенных нейросетевых моделей: для антимикробной *S. aureus* активности точность прогноза составила $Acc = 78,9\%$, что соответствует $p = 3,44 \cdot 10^{-12}$, а для анксиолитической активности точность прогноза составила $Acc = 61,3\%$, что соответствует $p = 6,68 \cdot 10^{-8}$. Созданная методология может быть использована для поиска *in silico* новых высокоактивных соединений с различными видами системной мультитаргетной биологической и фармакологической активности с учетом их интегральной аффинности к релевантным белкам-мишеням.



Исследования выполнены в рамках государственного задания Минздрава России № 23022400009-9.

Руководитель работы – д.б.н. П.М. Васильев;

исполнители – к.м.н. М.А. Перфильев, А.Н. Кочетков, А.В. Голубева.

Публикации:

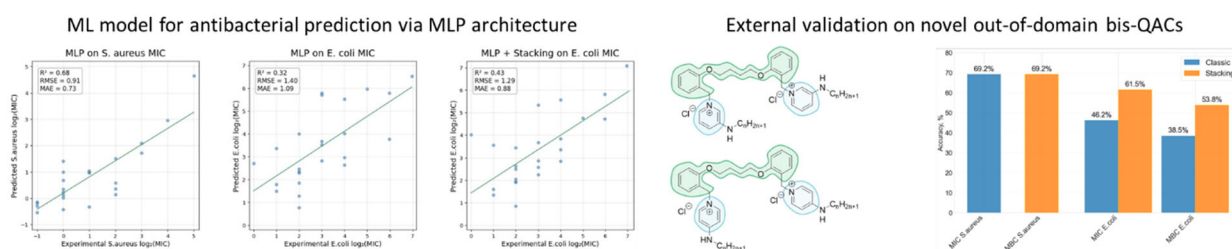
Васильев П.М., Кочетков А.Н., Спасов А.А., Перфильев М.А. Спектр энергий множественного докинга как многомерная метрика аффинности химических соединений к фармакологически релевантным биомишеням // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2021. – № 3. – С. 57-61.

Васильев П.М., Голубева А.В., Перфильев М.А., Кочетков А.Н. Полносвязная сверточная корреляционная нейронная сеть на основе спектра энергий множественного докинга: новая методология поиска биологически активных веществ // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2025. – Т. 22. – № 3. – С. 279-293.

Прогнозирование антибактериальной активности четвертичных аммониевых соединений с помощью нейронных сетей

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

Представлен новый подход к прогнозированию антибактериальной активности четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) с использованием адаптивной модели нейронных сетей. Для отбора признаков была реализована методология рекурсивного исключения признаков со случайным лесом в качестве базовой модели, с последующим применением модели многослойного персептрона (MLP) для задачи регрессии с функцией активации LeakyReLU в качестве базовой архитектуры. Систематическая оценка показала, что архитектурная сложность не повышает точность прогнозирования антимикробной активности. Благодаря реализации метода стекинга, основанного на биологической информации, модель смогла предсказать минимальную ингибирующую концентрацию и минимальную бактерицидную концентрацию как для грамотрицательной *E. coli* ATCC 25922, так и для грамположительного *S. aureus* ATCC 43300, достигнув точности 61–69% и R^2 0,68 при внешней валидации на новых бис-ЧАС производных салицилового спирта.



Руководители работы – в.н.с., д.х.н., Верещагин А.Н., с.н.с., к.ф.-м.н. Медведев М.Г.

Исполнители – с.н.с., к.х.н. Фролов Н.А., м.н.с. Сеферян М.А., асп. Ильин Е.А. (МГУ), н.с. Детушева Е.В. (ГНЦ ПМБ).

Организация-соисполнитель – Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии (Оболенск).

Публикация:

Ilin E. A., Frolov N. A., Seferyan M. A., Valeev A. B., Vinokurov A. D., Detusheva E. V., Son E., Medvedev M. G., Vereshchagin A. N. Tackling the challenge of ML-assisted antibacterial activity prediction: One step closer to controlled quaternary ammonium compounds design via neural networks model // *Bioorganic Chemistry*. 2025. p. 109175.

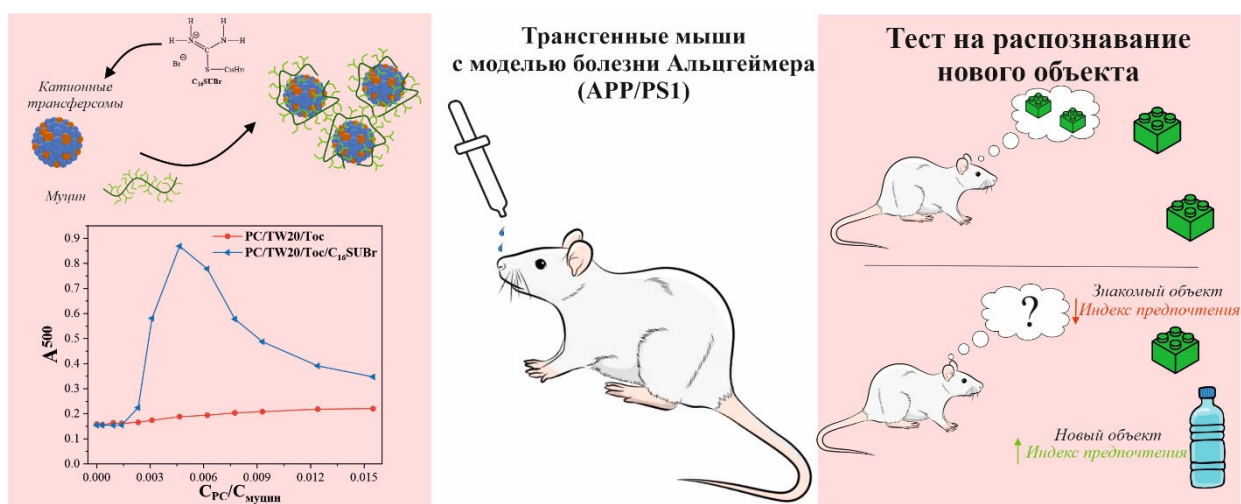
Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (соглашение № 075-15-2024-531).

IV. Наноконъюгаты, диагностические агенты, системы доставки

Мультитаргетная интраназальная терапия болезни Альцгеймера с использованием ультрадеформируемых липосом, нековалентно модифицированных изотиуруриновыми ПАВ

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

В рамках усовершенствования комбинированной интраназальной терапии болезни Альцгеймера с использованием новых изотиуруриновых ПАВ получены ультрадеформируемые катионные липосомы, загруженные ингибитором ацетилхолинэстеразы донепезила гидрохлоридом и антиоксидантом α -токоферолом. Инкапсулирование α -токоферола позволило в два раза повысить его антиоксидантную активность по сравнению со свободной формой. Доставка донепезила в головной мозг подтверждена в рамках фармакокинетических исследований. Интраназальное введение липосом, содержащих лекарственный «коктейль», существенно улучшает когнитивные функции трансгенных мышей, что показано в *in vivo* тестах по распознаванию нового объекта.



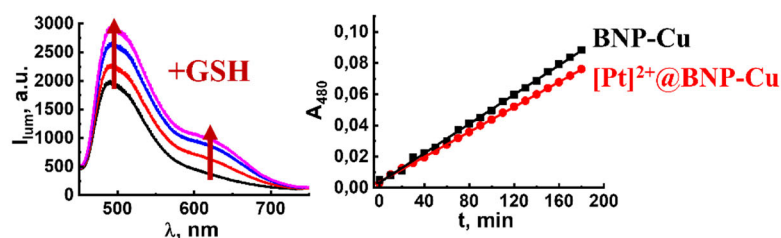
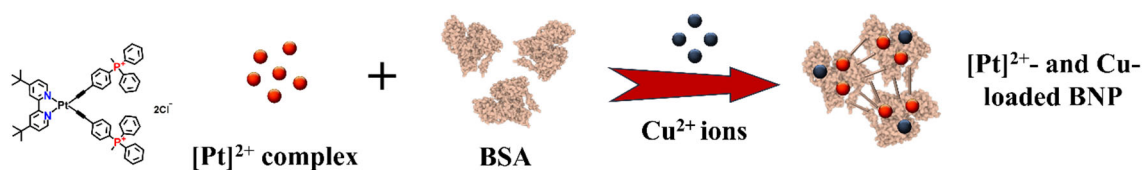
Руководители работы – академик Синяшин О.Г., д.х.н., проф. Захарова Л.Я.,
исполнители – к.х.н. Гайнанова Г.А., к.х.н. Васильева Л.А., к.х.н. Кузнецов Д.М., к.х.н. Валеева Ф.Г., к.б.н. Зуева И.В., к.б.н. Беляев Г.П., Любина А.П., к.х.н. Бабаев В.М., к.х.н. Бахтиярова Ю.В., д.х.н. Галкина И.В., к.б.н. Волошина А.Д., к.б.н. Петров К.А.

Публикации:

Биосовместимые наночастицы для визуализации и управления окислительным стрессом в клетках

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

Разработаны новые биосовместимые наночастицы ($d \approx 100$ нм) на основе сывороточного альбумина, люминесцентного комплекса платины(II) и ионов меди. Полученные наноконпозиции проявляют сенсорную активность в отношении глутатиона и каталитическую активность в процессах окисления. Такое сочетание свойств открывает перспективы применения разработанных наночастиц для биовизуализации внутриклеточного глутатиона, терапевтического воздействия на клетки и моделирования в них состояния окислительного стресса.



Руководитель работы – д.х.н. Мустафина А.Р.,

исполнители – к.х.н. Файзуллин Б.А., Корнев Т.А., к.х.н. Холин К.В., к.х.н.

Низамеев И.Р., к.ф.-м.н. Герасимова Т.П., Тарасов М.В., д.х.н. Будникова Ю.Г.,
к.х.н. Заиров Р.Р.

Публикации:

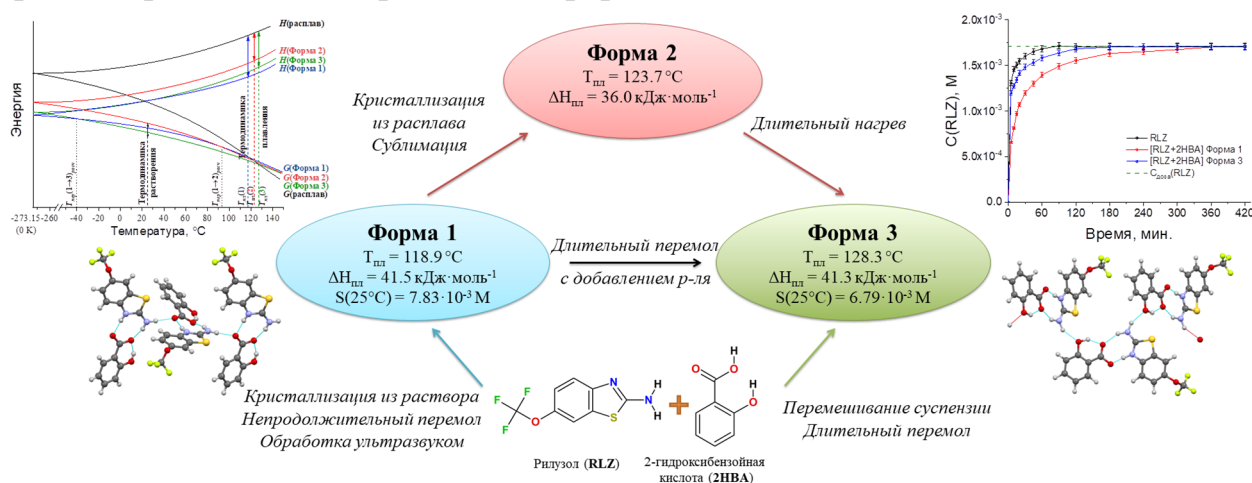
Faizullin B.A., Kornev T.A., Nuritdinov M.M., et al. Int. J. Biol. Macromol., 2025,
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.146540>

Особенности получения, кристаллическая структура и термодинамика растворения триморфной соли рилузола салицилата

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

С целью разработки твердых лекарственных форм нейропротекторного и противоракового соединения рилузола с модифицированным профилем растворения и сниженной токсичностью было исследовано многообразие кристаллических форм фармацевтической соли рилузола салицилата.

Экспериментальный скрининг различными методами позволил обнаружить и охарактеризовать две новые полиморфные формы рилузола салицилата помимо известной в литературе формы 1 и предложить надежные методы их селективного получения. Термодинамика солеобразования и полиморфных переходов была исследована с использованием данных ДСК, растворимости в водных средах и расчетных значений энергии решетки. Полиморфные переходы при нагревании были изучены с применением РФА, термомикроскопии и ресублимации в ячейке Шленка. Кристаллическая структура Формы 3 была расшифрована на основании данных порошковой дифракции. Установлено, что Форма 3 является наиболее термодинамически стабильной при комнатной температуре, что согласуется с данными анализа нековалентных взаимодействий в кристаллах. Показано, что полиморфизм существенно влияет на параметры растворения рилузола салицилата. Форма 1 демонстрирует замедленную кинетику высвобождения рилузола в ходе растворения, что может быть использовано для создания пролонгированных лекарственных форм на ее основе.



Руководитель работы – проф., д.х.н. Г.Л. Перлович,

исполнители – к.х.н. А.П. Воронин, к.х.н. А.Г. Рамазанова.

Новые цикленовые производные бордифторидного комплекса дипиррометена для флуоресцентной визуализации лизосом

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

Флуоресцентная визуализация позволяет исследователям в реальном времени наблюдать динамику внутриклеточных взаимодействий, что невозможно при использовании традиционных методов микроскопии. Особый интерес представляет мониторинг лизосом – органелл, нарушение функций которых связано с такими патологиями, как лизосомные болезни накопления, нейродегенеративные заболевания (болезни Альцгеймера и Паркинсона), онкологические и инфекционные процессы.

В Лаборатории химии стероидных соединений осуществлен дизайн, синтез и проведено подробное изучение новых лизосомотропных флуоресцентных маркеров – цикленовых производных бордифторидного комплекса дипиррометена **BODIPY I** и **II** (Рис. 1). Продемонстрировано, что последние формируют флуоресцентные наноразмерные агрегаты в водных растворах и способны селективно накапливаться в клеточных лизосомах (исследования выполнены на линиях клеток рака шейки матки HeLa и рака молочной железы MCF-7). Показано, что красители **BODIPY I** и **II** биосовместимы, обладают низкой токсичностью и превосходят коммерческие лизосомотропные красители по выходу флуоресценции в водной среде, а также по эффективному интервалу чувствительности к объемной доле воды и диапазону pH-чувствительности.

Полученные результаты показывают перспективность дальнейшего использования разработанных красителей для флуоресцентного мониторинга динамики внутриклеточных взаимодействий в лизосомах раковых клеток.

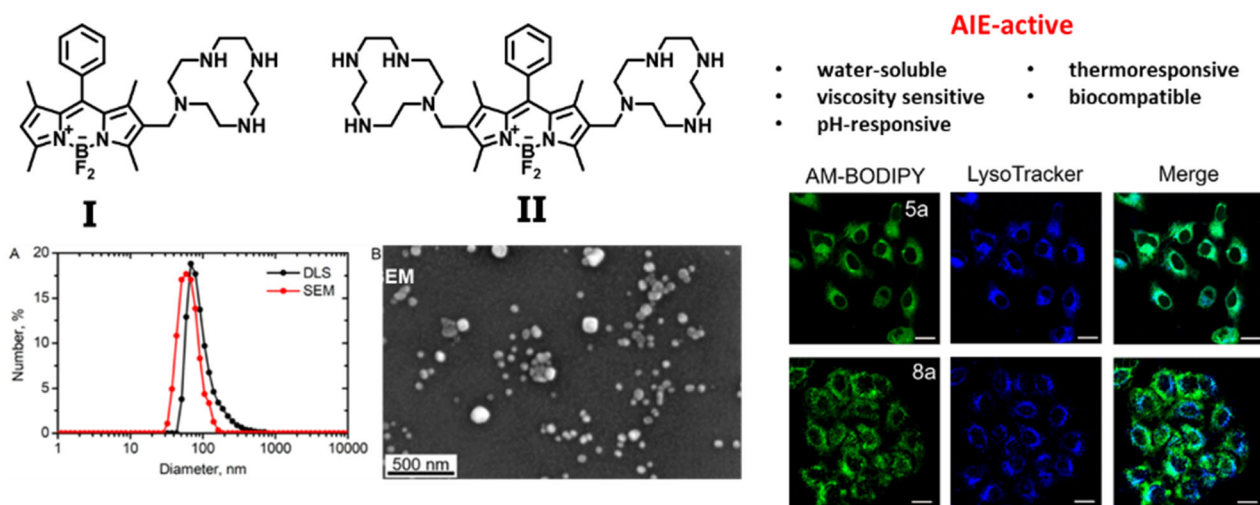


Рис. 1. Новые лизосомотропные флуоресцентные маркеры

Руководители работы – к.х.н. Волкова Ю.А., зав. лаб., д.х.н. Заварзин И.В.,
исполнители – Уваров Д.Ю.

Результаты опубликованы:

Talanta, 2025, 295, 128283. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2025.128283>

Новые водорастворимые полимерные железосодержащие нанокомпозиты с высокой антибактериальной и антибиопленочной активностью

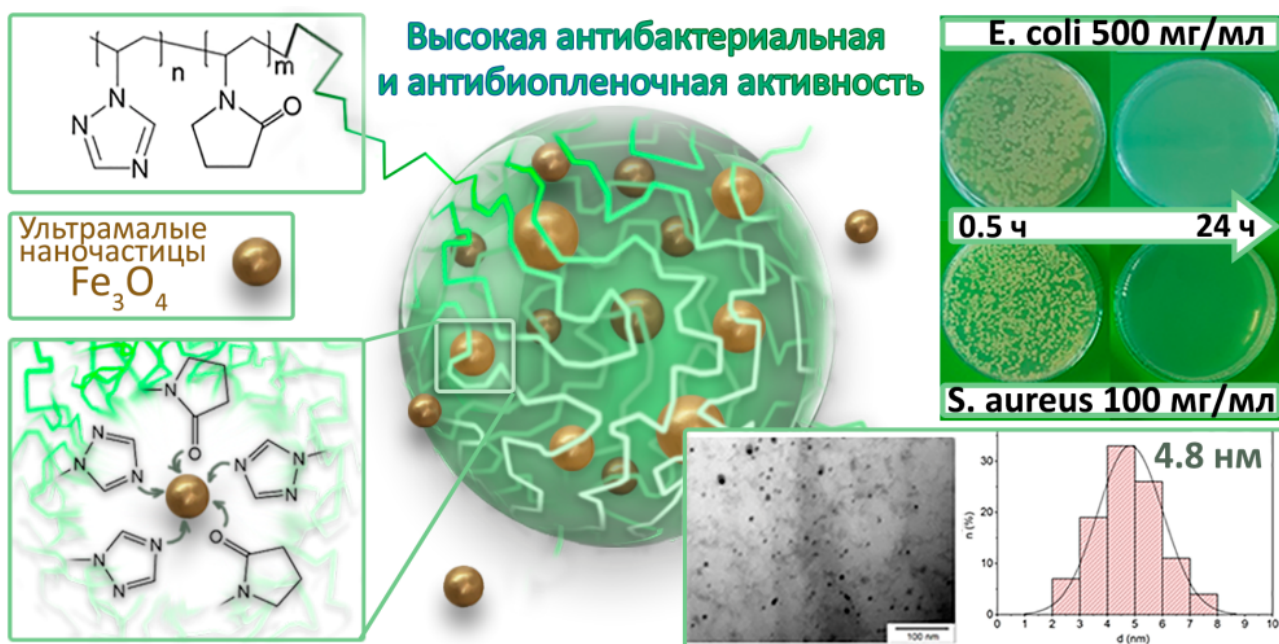
*ФИЦ «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН»
(Иркутск)*

С целью разработки новых эффективных антимикробных препаратов синтезированы новые водорастворимые полимерные нанокомпозиты, содержащие ультрамалые наночастицы оксида железа, интеркалированные в матрицу нетоксичного биосовместимого сополимера 1-винил-1,2,4-триазола и N-винилпирролидона.

Использование оригинального сополимера обеспечило эффективную стабилизацию кристаллической фазы оксидов железа (Fe_3O_4) на ранней стадии ее формирования в ультрамалом (2–8 нм) наноразмерном состоянии за счет взаимодействия с функциональными группами макромолекул сополимера. Сополимер обеспечивает долговременную стабильность наночастиц оксида железа в наноразмерной дисперсии.

Синтезированные нанокомпозиты проявляют высокую антибактериальную и антибиопленочную активность в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Нанокомпозиты в концентрации 500 и 100 мкг/мл приводят к полной гибели клеток *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, соответственно, через 24 часа инкубации.

Полученные новые водорастворимые полимерные нанокомпозиты с ультрамалыми наночастицами оксида железа в матрице сополимера 1-винил-1,2,4-триазола и N-винилпирролидона являются перспективными для разработки новых эффективных препаратов для лечения поверхностных ран и гнойно-воспалительных осложнений.



Руководитель работы – к.х.н. А.С. Поздняков,

исполнители – к.х.н. А.А. Иванова, к.х.н. А.И. Емельянов, д.х.н.

Г.Ф. Прозорова.

Публикация:

Prozorova G., Emel'yanov A., Ivanova A., Semenova T., Fadeeva T., Nevezhina A., Korzhova S., Pozdnyakov A. A novel water-soluble polymer nanocomposite containing ultra-small Fe_3O_4 nanoparticles with strong antibacterial and antibiofilm activity. *Nanoscale*, 2025, 17, 1458. DOI: 10.1039/d4nr03276d

Механохимический синтез органо-неорганических нанобиоконпозитов – перспективных антимикробных и противоопухолевых препаратов

*ФИЦ «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН»
(Иркутск)*

С целью разработки рационального, одностадийного, ресурсосберегающего, «зеленого» метода получения новых водорастворимых, малотоксичных потенциально биоактивных органо-неорганических нанобиоконпозитов, обладающих антимикробной и/или и противоопухолевой активностью, выдвинута оригинальная идея по механохимическому синтезу композиций на основе природных полисахаридов.

Суть выдвигаемой идеи заключается в механохимической активации двух или более исходных компонентов, одним из которых выступает природный полисахарид, например, арабиногалактан или его производное (сульфатированный

арабиногалактан). А в качестве второго и/или последующего компонента(ов) используется простое неорганическое соединение определенного микроэлемента(ов), например, иод или оксид селена. Данная методология чрезвычайно проста и эффективна и не требует использования дополнительных стадий, как подготовки исходных компонентов, так и целевого продукта. Кроме того, при трансформации соединений микроэлементов в наноразмерную форму возрастает их эффективность, увеличивается длительность их действия и снижается их природная токсичность.

Для реализации выдвинутой идеи был осуществлен синтез широкого ряда гибридных органо-неорганических наноконкомпозитов на основе иода и арабиногалактана, а также оксида селена и сульфатированного арабиногалактана. Показано, что иодсодержащий наноконкомпозит арабиногалактана обладает антимикробными свойствами в отношении контрольных тест-штаммов коллекции типовых культур *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, тогда как селенсодержащий наноконкомпозит сульфатированного арабиногалактана отличается противоопухолевой активностью в отношении перевиваемой асцитной карциномы Эрлиха (противоопухолевое средство).

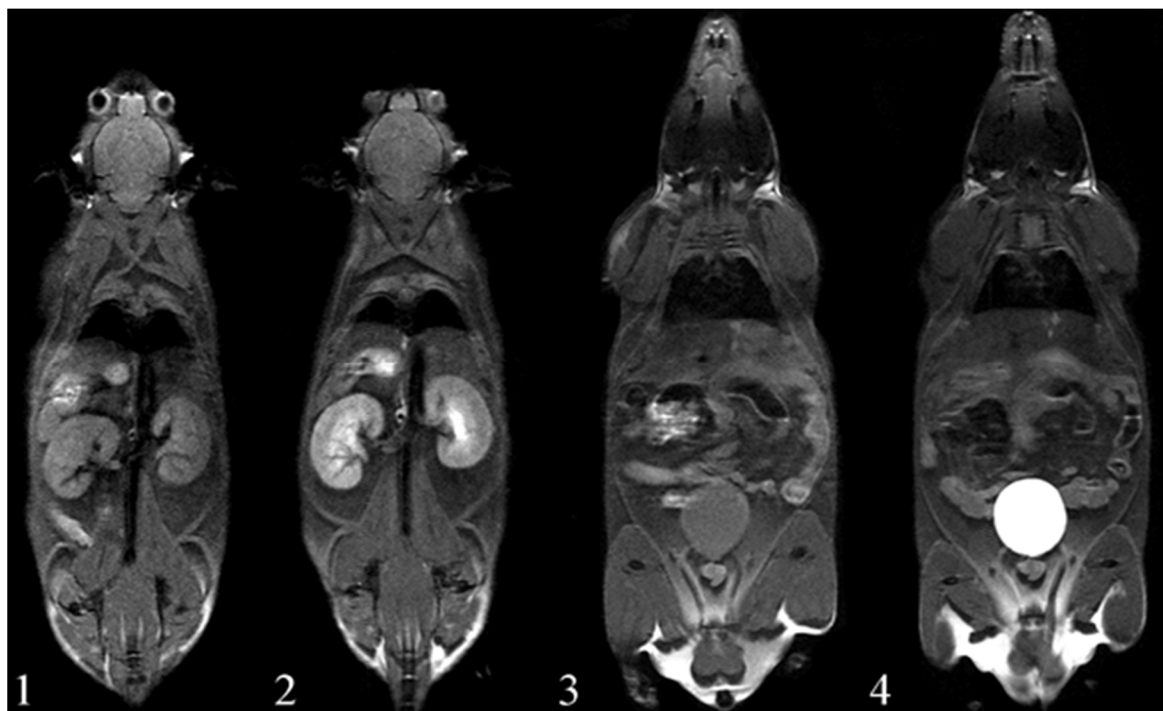
Руководитель работы – д.х.н. Ю.Ю. Титова,
исполнитель – к.х.н. А.П. Танцырев.

Новый контрастный реагент для магнитно-резонансной томографии, не содержащий металлов

*Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН (Новосибирск)
Новосибирский институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН
(Новосибирск)*

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является высокоинформативным неинвазивным методом диагностики, эффективность которого во многих случаях может быть повышена за счет применения контрастных агентов. Однако использование агентов на основе гадолиния сопряжено с рисками для здоровья пациентов из-за их токсичности и кумуляции в организме. Разработан новый контраст-

ный агент, не содержащий ионов или частиц металлов, на основе аддуктов нитроксильных радикалов и используемых в медицине полисахаридов декстранов, полученных с использованием твердофазной механохимической технологии.



МРТ томограммы лабораторного животного – мыши до (1, 3) и после (2, 4) инъекционного введения растворов аддуктов.

Исследованы физико-химические, токсикологические свойства и контрастирующая способность полученных соединений *in vivo*. Показана перспективность использования нетоксичного агента для повышения информативности МРТ.

Руководители работы: академик РАН Р.З. Сагдеев (МТЦ СО РАН), д.х.н. А.В. Душкин (ИХТТМ СО РАН), д.ф.-м.н. Ю.А. Пирогов (МГУ).

Исполнители: О.С.Киселев (ИХТТМ СО РАН), М.В. Зеликман (ИХТТМ СО РАН), к.х.н. И.А. Кирилюк (НИОХ СО РАН), д.х.н. Т.Г. Толстикова (НИОХ СО РАН), д.х.н. Н.Э. Поляков (ИХКГ СО РАН).

Организации-соисполнители:

Международный томографический центр СО РАН (г. Новосибирск) Институт химической кинетики и горения СО РАН (г. Новосибирск), Московский государственный университет (г. Москва).

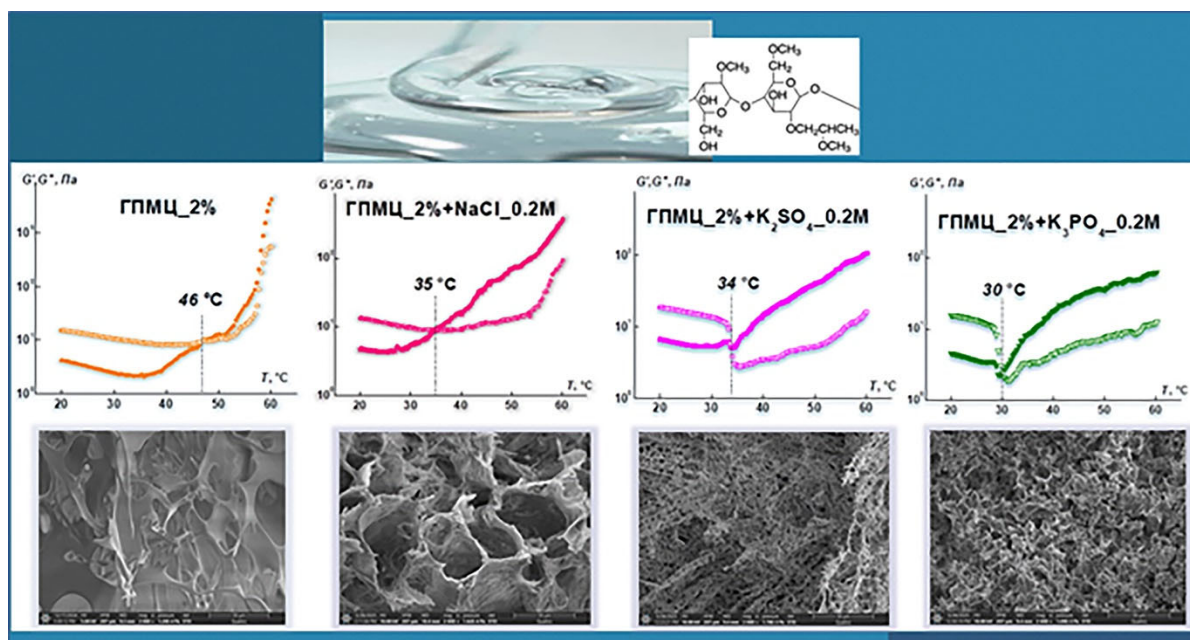
V. Новые материалы для медицины

Термочувствительные гидрогели фармацевтического назначения на основе гидроксипропилцеллюлозы: закономерности формирования и свойства

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

За последние годы значительно возросли возможности лекарственной терапии за счет использования систем доставки, с помощью которых можно добиться таргетного действия фармакологически активного вещества и снижения его токсичности. В этом отношении перспективными лекарственными формами являются термочувствительные гидрогели, процесс формирования которых происходит *in situ* при физиологической температуре.

Цель данной работы состояла в выявлении физико-химических закономерностей формирования термочувствительных гидрогелей на основе гидроксипропилцеллюлозы – биосовместимого полимера с нижней критической температурой растворения.



В данной работе для достижения температуры золь–гель-перехода растворов гидроксипропилцеллюлозы вблизи физиологической были использованы

добавки биологически значимых солей на примере хлоридов, сульфатов и фосфатов калия и натрия. Установлено, что все рассмотренные соли способны смещать температуру гелеобразования в область более низких значений. Неорганические ионы изменяют сольватное состояние макромолекул полимера, конкурируя с ними за воду, что оказывает влияние на взаимодействия между цепочками гидроксипропилцеллюлозы и формирование пространственной сетки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что за счет варьирования природы и концентрации добавленных неорганических солей можно регулировать параметры полимерной матрицы, температуру золь–гель-перехода и вязкоупругость, т.е. получить гидрогели гидроксипропилцеллюлозы со свойствами, оптимальными для применения в медицине.

Руководитель работы – д.х.н. Терехова И.В.,

исполнители – к.т.н. Кочкина Н.Е., к.х.н. Бутикова О.А., студент Зарубин А.А.

Перспективный остеотропный материал: механохимический синтез и свойства гидроксиапатита, модифицированного ионами серебра

Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН (Новосибирск)

С целью разработки перспективного для медицины остеотропного антибактериального материала проведено комплексное исследование возможности синтеза серебро-замещенного гидроксиапатита (Ag-ГА) механохимическим способом и исследование его свойств. Данный материал перспективен для восстановительной хирургии костных тканей, т.к. способен сочетать пролонгированное высвобождение активного антибактериального агента (Ag^+) и ионов, требуемых для формирования минеральной компоненты новообразуемой костной ткани (Ca^{2+} , PO_4^{3-}). Такое свойство позволит восстанавливать костную ткань и одновременно подавлять воспалительные процессы, сопровождающие оперативное вмешательство.

Синтез Ag-ГА состава $\text{Ca}_{10-x}\text{Ag}_x(\text{PO}_4)_{6-y}(\text{CO}_3)_y(\text{OH})_{(2-x+y)}$ осуществлен для широкого ряда концентраций с использованием различных источников ионов серебра. Результаты исследований показали, что МХ синтез в планетарной шаровой мельнице позволяет получить однофазный нанокристаллический Ag-ГА со степенью замещения катиона Ca на катион Ag вплоть до $x = 1$. В качестве источника-носителя катиона Ag можно использовать как оксид, так и фосфат серебра(I). В случае нитрата серебра полученный материал содержит в своей

структуре нитрогруппу, что может оказать негативный эффект на биологические свойства материала.

Исследования *in vitro* показали, что Ag-ГА с $x = 0.2$, синтезированный с использованием оксида серебра(I), не цитотоксичен по отношению к остеобластоподобным клеткам MG-63, при этом проявляет цитотоксичность к раковым клеткам HerG2, следовательно, может использоваться для регенерации костных тканей. При степени замещения $x = 1.5$ материал проявляет ярко выраженную антибактериальную активность по отношению к *Pseudomonas aeruginosa*.

Установлено, что введение ионов серебра существенно понижает термическую стабильность гидроксиапатита (с 1300°C до 400–600°C). Чем больше ионов серебра содержится в кристаллической решетке материала, тем ниже температура разложения и тем большее количество примесных фаз выделяется. Данное свойство указывает на то, что при изготовлении керамических изделий или покрытий с использованием высокотемпературных процессов Ag-ГА будет разлагаться с выделением наночастиц металлического серебра, что существенно изменяет антибактериальные свойства материала, а также оказывает влияние на прочностные характеристики изделия.

Проведенные исследования показали, что полученный материал может быть рекомендован для производства биodeградируемых суспензий, порошков или гранул, используемых для регенерации костных тканей.

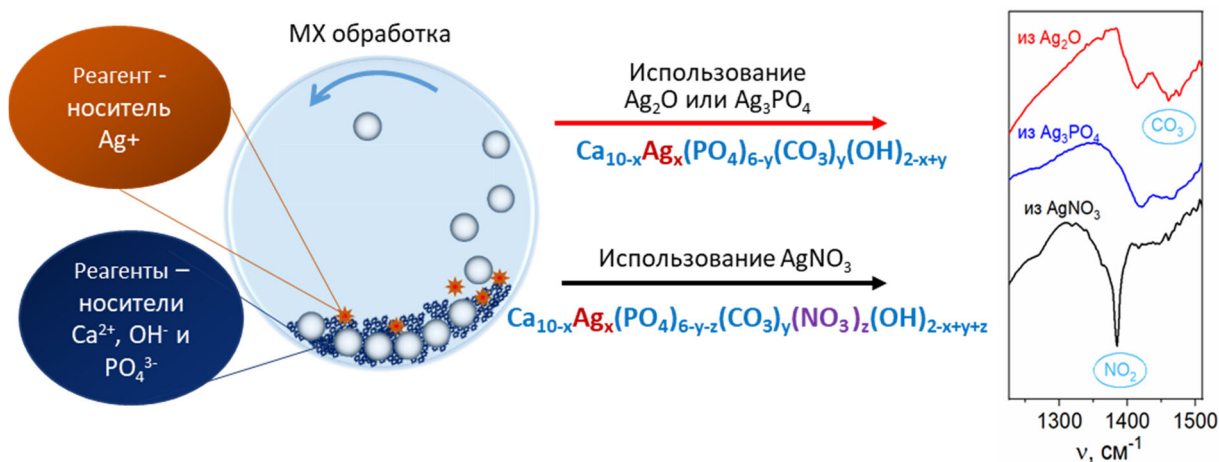
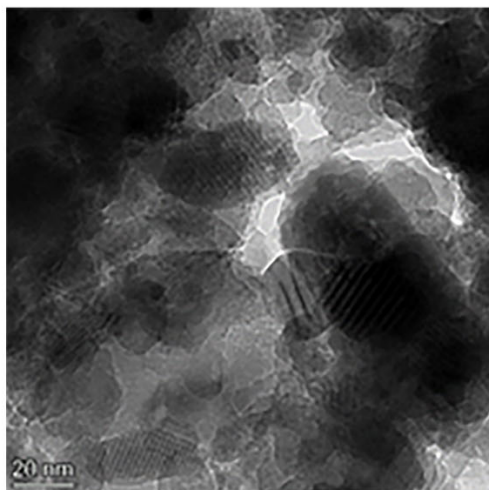
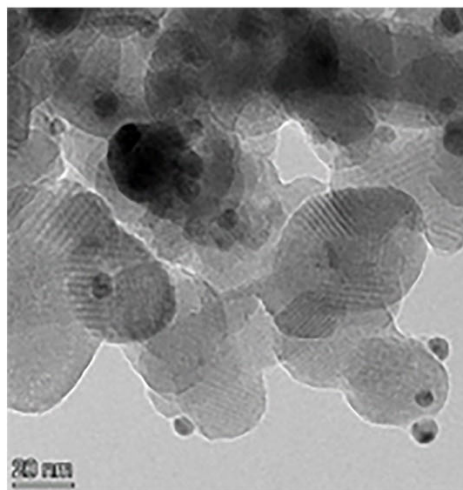


Схема синтеза Ag-ГА и ИК-спектры продуктов при $x = 1$



a



b

ПЭМ изображение синтезированного порошка Ag-ГА с $x = 0.5$ до (a) и после (b) термообработки при 500°C.

Руководитель работы: к.ф.-м.н. Н.В. Булина,
исполнители: к.х.н. С.В. Макарова, И.А. Бородулина.

Публикации:

Макарова С.В., Бородулина И.А., Еремина Н.В., Просанов И.Ю., Булина Н.В. Журнал неорганической химии, 2025, 70(2), 149-158. DOI: 10.31857/S0044457X25020029.

Makarova S.V., Borodulina I.A., Bulina N.V., Eremina N.V., Prosanov I.Y. Journal of Materials Research, 2025, 1-11. DOI: 10.1557/s43578-025-01702-8.

Организации-соисполнители - ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (р.п. Кольцово), ИНХ СО РАН (г. Новосибирск), НИИМББ ФИЦ ФТМ (г. Новосибирск), СФНЦА РАН (р.п. Краснообск), НИОХ СО РАН (г. Новосибирск).

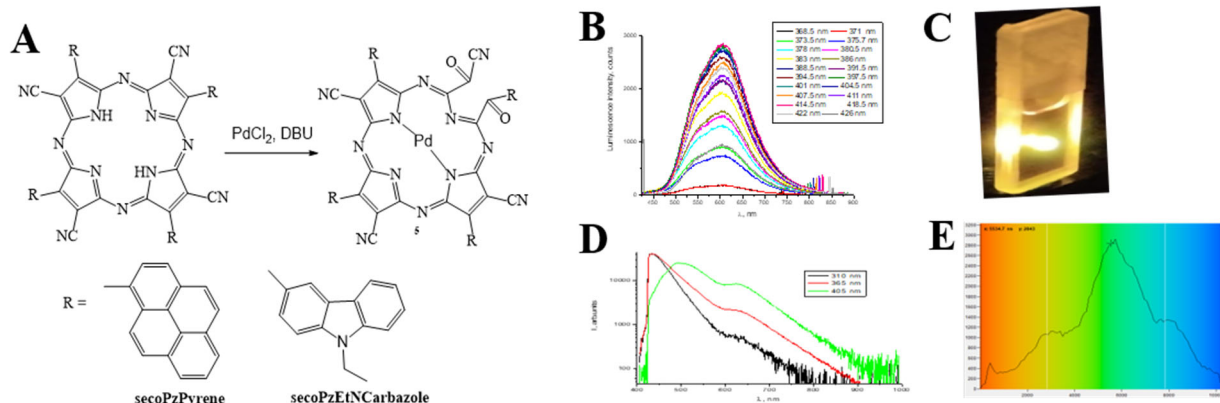
**Новые перспективные материалы для применения в фотонике
и биомедицине на основе палладиевых комплексов
секо-цианоарил порфиразинов**

Институт металлоорганической химии ИМХ РАН (Нижний Новгород)

Используя хлорид палладия в качестве катализатора, мы впервые получили палладиевый комплекс секо-цианоарилпорфиразинов (секо-САРs), сохраняющих свое D-π-A обрамление и содержащих палладий в виде центрального катиона. При этом происходит каталитическое раскрытие двойной связи в одном из пиррольных фрагментов порфиразинового остова и образование двух карбонильных групп в месте разрыва связи. Целенаправленный дизайн порфиразинового

остова привел к глубоким изменениям фотофизических параметров новых пигментов, обеспечив высокую скорость триплетного обхода разрешенной Эль Сайедом межсистемной конверсии (ISC) с последующим возвращением (rISC) в S1 состояние через триплетные коллекторы. С кинетической точки зрения это дало возможность ISC успешно конкурировать по скорости с внутренней конверсией (IC), существенно снижая безызлучательные тепловые и вибрационные потери. Сохраненная при этом энергия, как показывают спектры флуоресценции, расходовалась через rISC на заселение S1. Интересно, что в некоторых случаях мы наблюдали сильную зависимость спектра комплексов секо-порфиразинов от длины волны фотовозбуждения. Это позволяет рассчитывать на создание RTP материалов с фосфоресценцией при комнатной температуре.

Таким образом, полученные результаты позволяют надеяться на успешное применение новых секо-цианоарилпорфиразинов в фотонике, биофотонике и биовизуализации с временным разрешением.



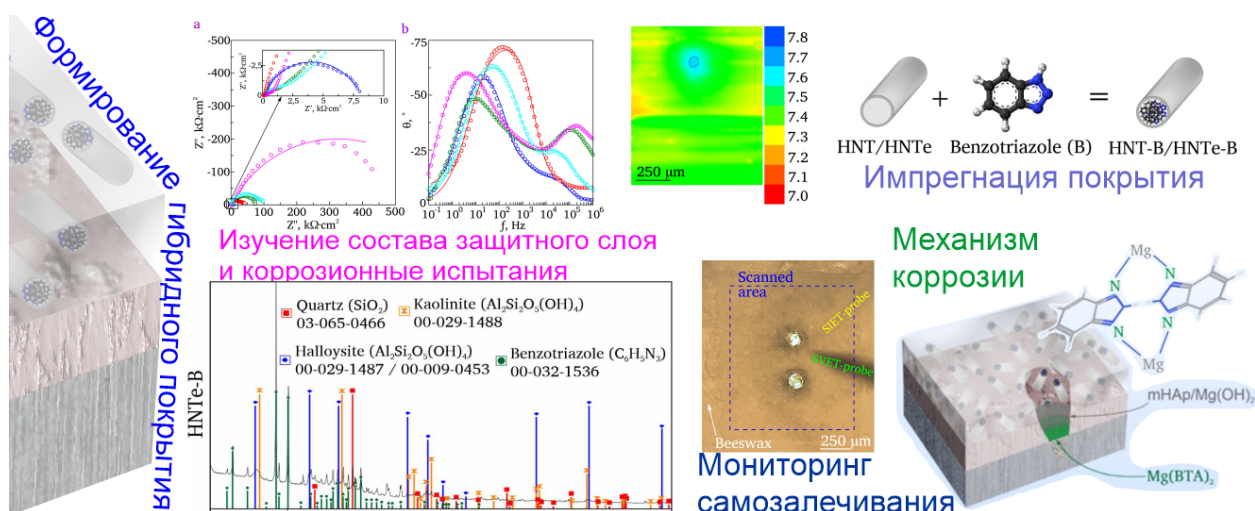
(A) Синтез палладиевых комплексов секо-цианоарилпорфиразинов; (B) спектр люминесценции *secoPzPyrene* и (C) белая флуоресценция *secoPzPyrene* (TADF), (D) спектр флуоресценции *secoPzCarbazole*, (E) фосфоресценция PLIM *secoPzCarbazole*.

Эффективные гибридные smart-покрытия с функцией активной защиты от коррозии магниевых сплавов для медицинского применения

Институт химии ДВО РАН (Владивосток)

Предложены потенциальные решения по преодолению ограничений, связанных с применением в медицине магниевых имплантатов, путем формирования биосовместимых гибридных покрытий для контролируемой коррозионной деградации биорезорбируемого материала. Разработаны методы повышения коррозионной стойкости биodeградируемого магниевого сплава МА8 путем модификации

слоя, сформированного с использованием метода плазменного электролитического оксидирования, поликапролактона и нанотрубок галлуазита, пропитанных ингибитором коррозии – бензотриазолом. Образцы с гибридными слоями показали самую низкую скорость деградации (0,021 мм/год) после выдержки в физиологическом растворе Хэнкса. Выявлен механизм деградации образцов с гибридными покрытиями. Полученные эффективные самовосстанавливающиеся слои перспективны для регулирования скорости резорбции биомедицинских изделий (имплантатов) на основе магния. Сформированные защитные smart-покрытия обеспечивают пролонгированную защиту от коррозионной деградации даже в случае повреждения материала, что принципиально важно при использовании как в промышленности, так и в имплантационной хирургии.



Руководители работы – академик РАН С.В. Гнеденков, чл.-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., Marchenko V.S., Nomerovskii A.D., Ustinov A.Y., Fattah-alhosseini A., Gnedenkov S.V. Efficient and smart hybrid coatings for active corrosion protection of magnesium alloys // *Journal of Magnesium and Alloys*. 2025. Vol. 13, No. 9. P. 4475–4499. DOI: 10.1016/j.jma.2025.07.017 (Q1, IF=13.8).

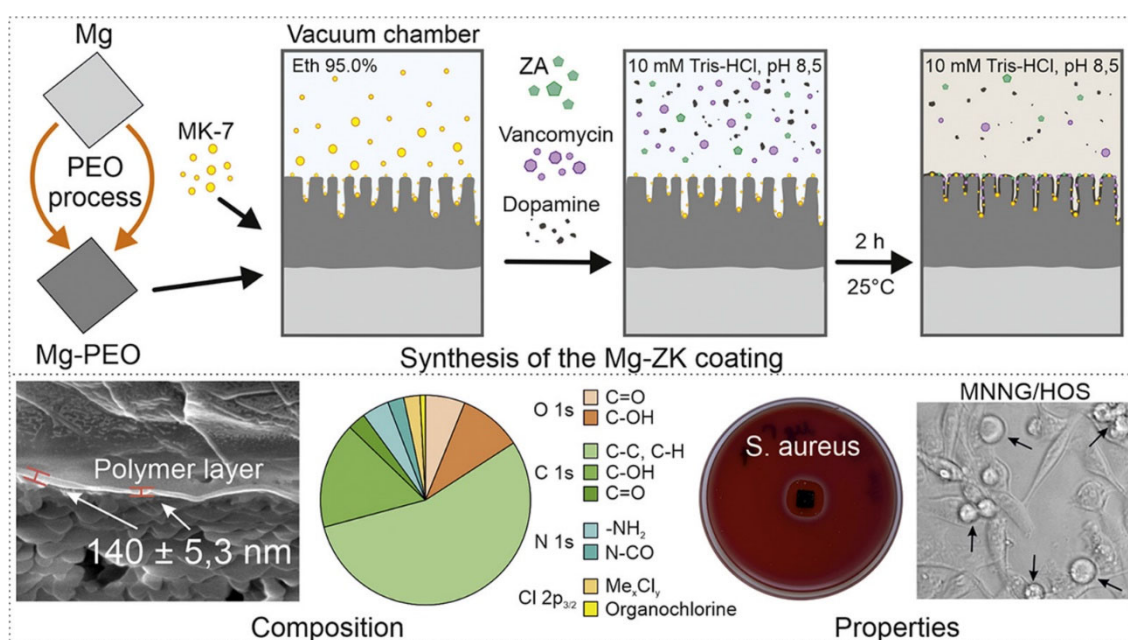
Гнеденков А.С., Синебрюхов С.Л., Марченко В.С., Номеровский А.Д., Кононенко Я.И., Сергиенко В.И., Гнеденков С.В. (монография под общ. ред. Гнеденкова А.С.) Самозалечивающиеся покрытия для защиты функциональных материалов от коррозии: стратегии формирования, механизм действия // Москва: ТЕХНОСФЕРА, 2025. – 358 с.: илл. 186, библиогр. 522 назв. ISBN 978-5-94836-717-0. DOI: 10.22184/978-5-94836-717-0.

Гибридные поверхностные слои с антибактериальной и противовоспалительной активностью для биорезорбируемых имплантатов

Институт химии ДВО РАН (Владивосток)

В настоящее время в имплантологии существует потребность в биорезорбируемых костных имплантатах, обладающих антибактериальными и противовоспалительными свойствами, а также остеоиндуктивностью. Для решения этой задачи разработан метод нанесения гибридного покрытия на основе полидофамина, менахиноном-7, золедроновой кислоты и ванкомицина на поверхность магниевых имплантатов с предварительно нанесенным слоем гидроксиапатита. Пористое гидроксиапатитное покрытие было получено методом плазменного электролитического оксидирования.

Имплантаты с гибридными покрытиями продемонстрировали отсутствие цитотоксичности в отношении мезенхимальных стволовых клеток и фибробластов, но проявили токсичность по отношению к клеткам остеосаркомы. Покрытия также показали антибактериальную активность в отношении *S. aureus*. Кроме того, было установлено, что поверхностные слои обладают выраженным противовоспалительным эффектом. Наличие этого комплекса свойств, делает разработанное гибридное покрытие перспективным для создания биоактивных имплантатов, которые могут ускорить реабилитацию пациентов за счет более быстрого заживления переломов.



Способ формирования (вверху), состав и морфология (внизу слева), антибактериальные и противоопухолевые свойства (внизу справа) гибридных покрытий

Руководители работы – д.х.н. Д.В. Маштальяр, к.х.н. К.В. Надараиа,
исполнители – М.А. Надараиа, А.И. Пономаренко, И.В. Манжуло, Е.А. Белов.

Публикации:

Piatkova M.A., Nadaraia K.V., Ponomarenko A.I., Manzhulo I.V., Gerasimenko M.S., Pleshkova A.I., Belov E.A., Imshinetskiy I.M., Fomenko K.A., Osmushko I.S., Kozlov A.G., Gnedenkov S.V., Mashtalyar D.V. Hybrid surface layers with antibacterial and anti-inflammatory activity for implants materials // Journal of Magnesium and Alloys. 2025. Vol. 13, No. 5. P. 2343–2357. DOI: 10.1016/j.jma.2025.04.014 (Q1, IF=13.8).

VI. Междисциплинарные исследования

Создание клеточных линий CHO FUT8^{-/-} как проявление эволюции биомедицинской химии от молекулярного дизайна к инженерии биосистем

ФИЦ Фундаментальные основы биотехнологии РАН (Москва)

Современная биомедицинская химия переживает этап качественной трансформации – от проектирования отдельных молекул к рациональной инженерии целостных биологических систем, способных синтезировать целевые терапевтические соединения с заданными свойствами. Если ранее основным объектом исследований были низкомолекулярные лиганды и их взаимодействие с биомолекулами, то сегодня стало возможно конструирование клеточных фабрик, в которых химическая структура продукта управляется через направленные изменения генома и метаболизма. Такой подход открывает возможности точного контроля фармакодинамических характеристик лекарственных белков на уровне их посттрансляционных модификаций.

Ярким примером этого направления служит создание клеточных линий CHO 4BGD и CHO 4BGD-F на ее основе. Апоптоз-резистентная линия CHO 4BGD получена при редактировании 6 генов клеток CHO системой CRISPR/Cas9 и способна к более длительному культивированию в биореакторе в высокоплотной культуре без снижения жизнеспособности. Линия CHO 4BGD-F дополнительно полностью лишена активности α -(1,6)-фукозилтрансферазы (FUT8). Полученные клетки синтезируют афукозилированные белки, что обеспечивает увеличение аффинности Fc-фрагмента антител к рецептору Fc γ RIIIa и многократное усиление антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC).

Разработанная линия CHO FUT8^{-/-} представляет собой рационально сконструированную биологическую систему, в которой химическая структура терапевтического белка управляется через геномные модификации клетки-хозяина. Этот результат отражает новый этап в развитии биомедицинской химии – переход от дизайна молекул к инженерии биосистем, объединяющей методы химии, молекулярной биологии и клеточной инженерии для создания источников терапевтических соединений с предсказуемыми и улучшенными свойствами.

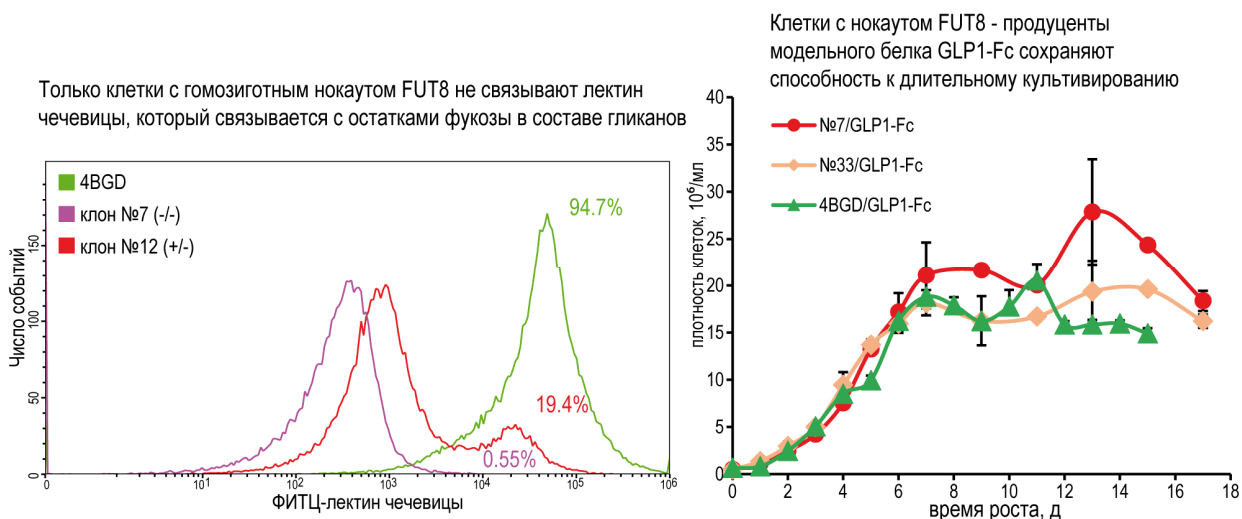


Рисунок 1. Левая панель – распределение клеток по связыванию флуоресцентно-меченного лектина чечевицы (связывающего остатки фукозы в составе гликанов), измеренное методом проточной цитофлуориметрии.

4BGD – родительские клетки, клон №12 – гетерозиготный нокаут гена FUT8, клон №7 – гомозиготный нокаут гена FUT8. Правая панель – динамика клеточной плотности при культивировании с подпиткой для клеток-продуцентов модельного белка GLP1-Fc в клетках с гомозиготными нокаутами, клоны №7 и №33.

Руководитель работы – д.б.н. И.И. Воробьев;

исполнители – к.б.н. Н.А. Орлова, к.б.н. Ю.А. Ходак, М.В. Синегубова, Д.Э. Колесов

Публикации:

1. Orlova NA, Sinegubova MV, Kolesov DE, Khodak YA, Tatarskiy VV, Vorobiev II. Genomic and Phenotypic Characterization of CHO 4BGD Cells with Quad Knockout and Overexpression of Two Housekeeping Genes That Allow for Metabolic Selection and Extended Fed-Batch Culturing. // *Cells*. 2025. Vol.14. No. 10:692. DOI: 10.3390/cells14100692

2. Kolesov DE, Orlova NA, Vorobiev II. Generation of Long-Lived CHO Cells Suitable for Production of Afucosylated Antibodies and Fc-Fusion Proteins. // *Doklady Biological Sciences*, 2025. In Press DOI: 10.1134/S0012496625600587

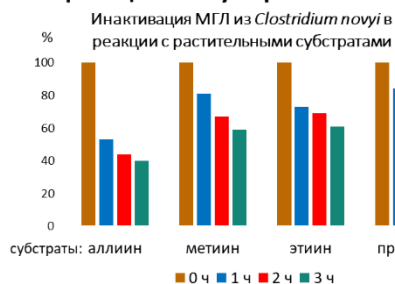
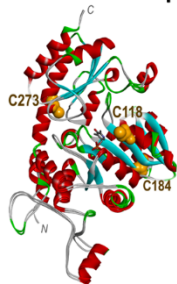
Стабильный мутантный вариант метионин-γ-лиазы

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

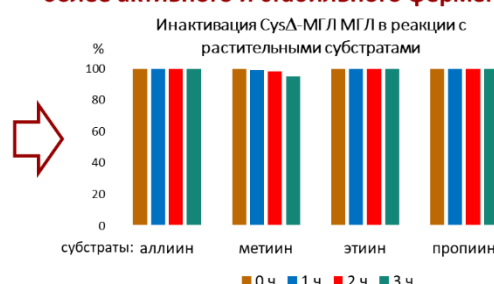
Рациональный дизайн с помощью сайт-направленного мутагенеза – это современная стратегия создания ферментов, разработанных по индивидуальным требованиям для широкого спектра биокаталитических приложений. С помощью данного подхода в лаборатории химической регуляции биокатализа ИМБ РАН

получен уникальный по стабильности мутантный вариант метионин- γ -лиазы (МГЛ), применяемой для борьбы с резистентными штаммами бактерий и грибами, а также в противоопухолевой ферментной терапии [1]. Двухкомпонентная система метионин- γ -лиаза/*S*-алкил-L-цистеинсульфоксид (растительный субстрат для этого фермента) в реакции β -элиминирования производит биологически активные тиосульфиды, механизм действия которых заключается в модификации SH-групп белков-мишеней патогенов. Однако в природе и сами SH-группы фермента модифицируются продуктами этой реакции, что приводит к его инактивации. Получить улучшенную синтетическую версию фермента Cys Δ -МГЛ, превосходящую природную в реакции β -элиминирования и стабилизированную в роли катализатора, удалось с помощью сайт-направленного мутагенеза метионин- γ -лиазы из *Clostridium novyi*. В результате биоинформатического анализа, была подобрана замена аминокислотных остатков Cys118, Cys184 и Cys273 в последовательности на His и два остатка Ala соответственно. Полученный вариант Cys Δ -МГЛ показывает увеличение в 2–3 раза kcat/Km для β -элиминирующих субстратов и 10-кратное увеличение каталитической эффективности с *S*-замещенными сульфоксидами L-цистеина по сравнению с МГЛ дикого типа. При этом мутантный фермент сохранял активность в присутствии продуктов – противомикробных и противораковых тиосульфидов – и оказался более стабильным при хранении (вплоть до 1 месяца при комнатной температуре). Биотехнологический результат заявлен на патент РФ и готов к внедрению [2].

Фермент из *Clostridium novyi* содержит 3 цистеина и окисляется продуктами реакции тиосульфидатами



Рациональный дизайн синтетического более активного и стабильного фермента



Публикации:

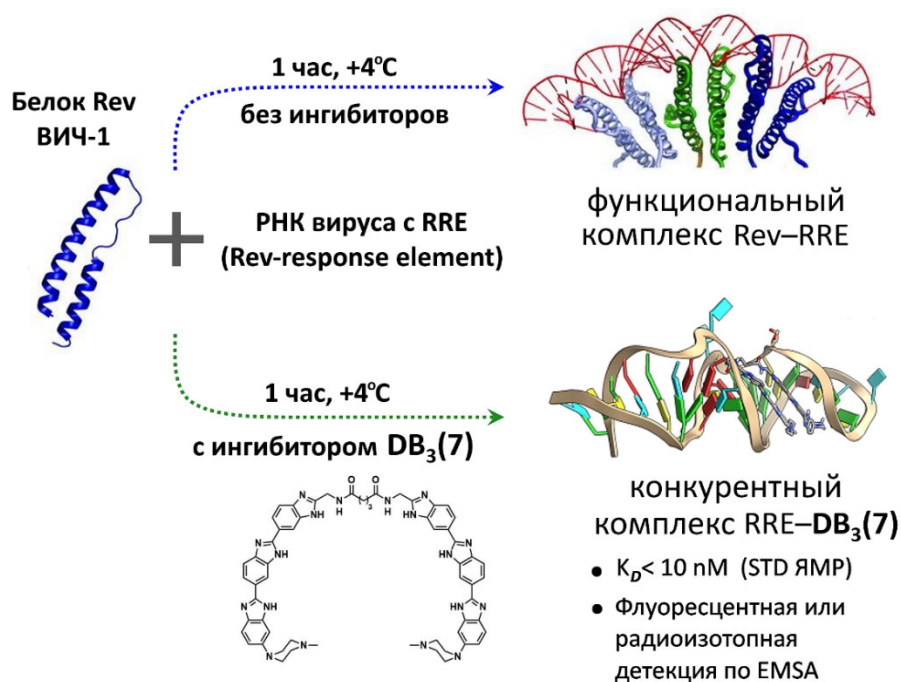
[1] Kulikova V.V., Anufrieva N.V., Morozova E.A., Revtovich S.V., Solyev P.N. "Redesigning methionine γ -lyase for improved stability and catalytic activity in the β -elimination reaction for the synthesis of thiosulfonates" Biochimie (2025), 232, 35 - 42 DOI: 10.1016/j.biochi.2025.01.002.

[2] Заявка на патент "Функционально активная и устойчивая к окислению мутантная форма метионин–гамма-лиазы с пролонгированной способностью генерировать тио-сульфинаты." Авторы: Морозова Е.А., Куликова В.В., Ануфриева Н.В., Ревтович С.В., Левшина К.П., Сольев П.Н. Дата поступления: 05.12.2024. Регистрационный № 2024136543. Правообладатель РИД: ИМБ РАН.

Тест-система для скрининга кандидатов в анти-ВИЧ препараты

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

В Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта разработана тест-система для скрининга кандидатов в анти-ВИЧ препараты [1]. В качестве новой противовирусной мишени выбран функциональный белок вируса Rev, ответственный за трансляцию, сплайсинг и транспорт мРНК вируса из ядра в цитоплазму инфицированной клетки. На основе фрагмента полногеномной последовательности вируса получен вектор для получения рекомбинантного белка. Предложен эффективный протокол для экспрессии и очистки рекомбинантного белка, при разработке которого были подобраны оптимальные условия с высокой концентрацией соли для снижения контаминации бактериальной РНК в ходе выделения из клеток и для предотвращения неспецифической денатурации и самоагрегации белка. Результат заявлен на патент РФ [2]. С помощью [α - 32 P] радиоизотопной метки и метода EMSA была доказана и визуализирована функциональная активность белка, заключающаяся в связывании с RRE-фрагментов РНК вируса. Скрининг синтезированных в институте соединений с участием методов EMSA и STD-методики ядерного магнитного резонанса показал наномолярную константу связывания у класса димерных бензимидазолов, которые препятствуют образованию комплекса Rev–РНК и являются конкурентными лигандами для вирусной РНК. Таким образом, соединения класса димерных бисбензимидазолов могут служить положительным контролем, а разработанная тест-система была применена при скрининге соединений в отношении новой мишени анти-ВИЧ терапии, комплекса Rev–РНК. В числе кандидатов в анти-ВИЧ агенты выявлены гидразиновые производные 8-гидроксихинолина, проявившие активность в отношении нескольких мишеней и подавляющие репликацию ВИЧ в инфицированных клетках МТ-4 в субмикромольной концентрации (совместно с коллегами НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи и НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского МГУ) [3].



Публикации:

[1] Zemskaya A.S., Arutyunyan A.F., Sherman D.K., Yanvarev D.V., Shuvalov A.V., Kalnina L.B., Kaluzhny D.N., Novikov R.A., Solyev P.N., Valuev-Elliston V.T. "Isolation of recombinant HIV-1 Rev protein and investigation of a new class" *Bioorganic Chemistry* (2025), 161, 108487, DOI: 10.1016/j.bioorg.2025.108487.

[2] Заявка на патент "Способ получения и очистки белка REV ВИЧ-1." Авторы: Земская А.С., Сольев П.Н., Валуев-Эллистон В.Т. Дата поступления: 06.05.2025. Регистрационный № 2025111816. Правообладатель РИД: ИМБ РАН.

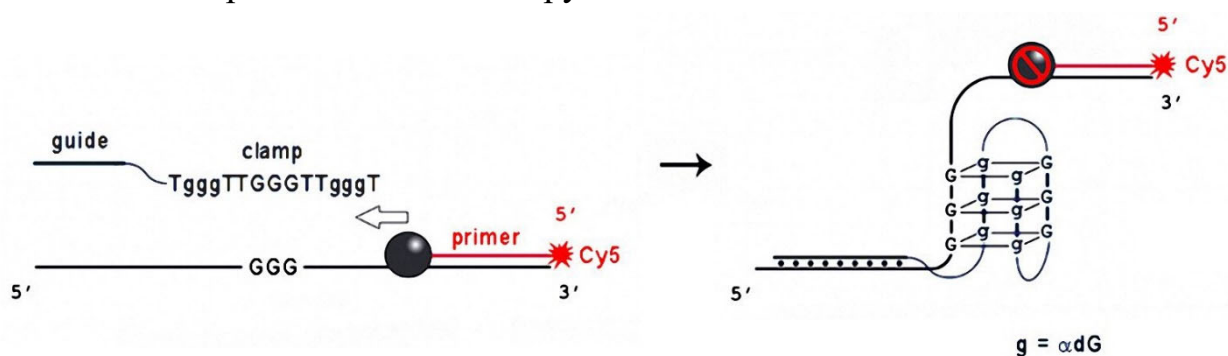
[3] Kozmenko Y.V., Khisamov M.M., Revtovich S.V., Korolev S.P., Sherman D.K., Spiridonov V.V., Kalnina L.B., Valuev-Elliston V.T., Gottikh M.B., Kochetkov S.N, Zemskaya A.S., Solyev P.N. "Anti-HIV and Antimicrobial Activity of 7-Hydrazino-8-hydroxyquinoline-Based Aromatic Hydrazones" *International Journal of Molecular Sciences* (2025), 26, 178402, DOI: 10.3390/ijms26178402.

Неприродные G-богатые олигонуклеотидные конструкции для направленного формирования устойчивых квадруплексов на заданных участках ДНК и РНК

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

Альфа-аномеры 2'-дезоксигуанозина являются нуклеозидными аналогами с предпочтительной *анти*-конфигурацией гликозидной связи. Нами показано, что в G-квадруплексах эти нуклеозиды выступают в качестве миметиков природных 2'-дезоксигуанозинов в *син*-конформации. Эта особенность позволила нам сконструировать G-богатые олигонуклеотидные конструкции для направленного

формирования чрезвычайно устойчивых антипараллельных G-квадруплексов на заданных участках ДНК и РНК. Три G-богатых сегмента конструкции формируют неприродный квадруплекс с вовлечением одного G-богатого участка таргетной ДНК или РНК. Точное позиционирование обеспечивается направляющей цепью конструкции. Настоящий подход является дальнейшим развитием анти-сенс-олигонуклеотидной терапии на основе неприродных G-квадруплексов. Эффективность блокирования функций ДНК была продемонстрирована на модели ингибирования реакции удлинения праймера. Высокоспецифичная остановка реакции удлинения праймера на выбранном участке ДНК была индуцирована на коротком G3 фрагменте мишени благодаря направленному образованию неприродного антипараллельного G-квадруплекса.



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

Исследование опубликовано в 2025 г. (Varizhuk I.V, Stomakhin A.A, Ermolaeva A.N, Petrova K.V, Surzhikov S.A, Kolganova N.A, Timofeev E.N. Alpha-2'-deoxyguanosine promotes highly stable anti-parallel G-quadruplex DNA structures with therapeutic potential via guided G-quadruplex assembly. *Int. J. Biol. Macromol.* 2025, 319 (Pt 4):145705. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.145705, IF 8.5).

**Указатель организаций,
предоставивших материалы для сборника**

1. Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград)	97
2. Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр РАН» (ИБМИ ВНЦ РАН), РСО-А (Владикавказ)	80
3. Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (Москва)	95
4. Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН (Уфа)	32, 53
5. Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (Москва)	79
6. Институт металлоорганической химии ИМХ РАН (Нижегород)	111
7. Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН (Москва)	38, 117, 119, 120
8. Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (Новосибирск)	92
9. Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)	32, 45, 47, 48, 49, 51
10. Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (Москва)	34, 63
11. Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург)	17, 68, 74, 79
12. Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – ОСП ФИЦ КазНЦ РАН (Казань)	26, 100, 101
13. Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва)	27, 28 93, 99, 103
14. Институт химии ДВО РАН (Владивосток)	60, 112, 114

15. Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (Иваново)	102, 108
16. Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН (Новосибирск)	106, 109
17. Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар)	24, 30, 58
18. Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)	55
19. Институт цитологии РАН (Санкт-Петербург)	41, 79
20. Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва)	57, 62, 65, 67, 73
21. Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар)	90
22. Марийский государственный университет (Йошкар-Ола)	45
23. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Москва)	19, 41, 67
24. Нижегородский государственный университет им. Лобачевского (Нижний Новгород)	69, 71
25. Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск)	14, 84, 106
26. Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург	83
27. Тихоокеанский государственный медицинский университет (Владивосток)	60
28. Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (Уфа)	15, 52, 53
29. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (р.п. Кольцово, Новосибирская область)	17
30. ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», научно-образовательный центр фармацевтики (Казань)	23, 29

31. ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий (Москва)	39, 82
32. НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава (Москва)	89
33. ФИЦ «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН» (Иркутск)	35, 90, 104, 105
34. ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка, Московская область)	41, 74, 76, 77, 79, 86, 87, 89
35. Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва)	65
36. ФИЦ Фундаментальные основы биотехнологии РАН (Москва)	116
37. Центр медицинской химии, Тольяттинский государственный университет (Тольятти)	43

**Важнейшие научные результаты
в сфере медицинской химии в 2025 году**

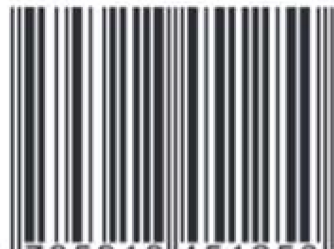
Сдано в печать 12.02.26. Формат 60 x 90 1/16.

Объем 7.75 п.л. Бумага офсетная.

Тираж 100 экз.

Редакционно-издательский отдел ФИЦ ПХФ и МХ РАН
142432, Московская обл., г. Черноголовка, просп. Ак. Семенова, 5

ISBN 978-5-91845-125-0



9 785918 451250 >