

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

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

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ

Важнейшие научные результаты в сфере медицинской химии в 2024 году

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 2024 году. Москва: Научный совет РАН по медицинской химии, Отделение химии и наук о материалах РАН, 2024.

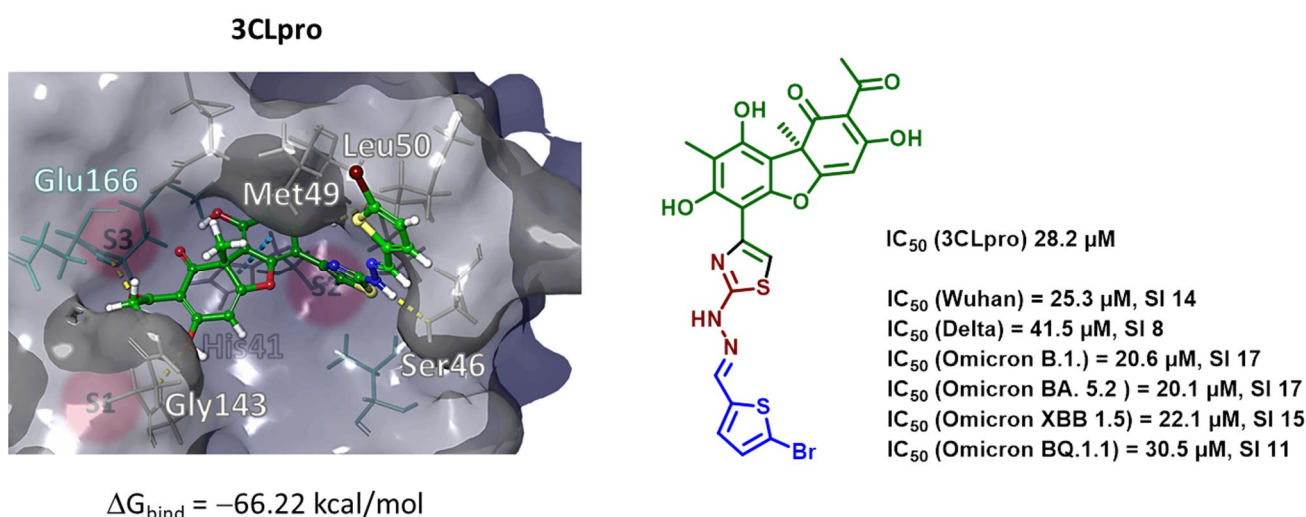
В настоящем издании Научного совета РАН по медицинской химии тезисно представлены разработки и достижения за 2024 год профильных научно-исследовательских институтов и университетов Российской Федерации, работающих в области медицинской химии и разработки лекарственных средств. Материал структурирован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

I. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях

I.1. Антиинфекционные средства

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

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



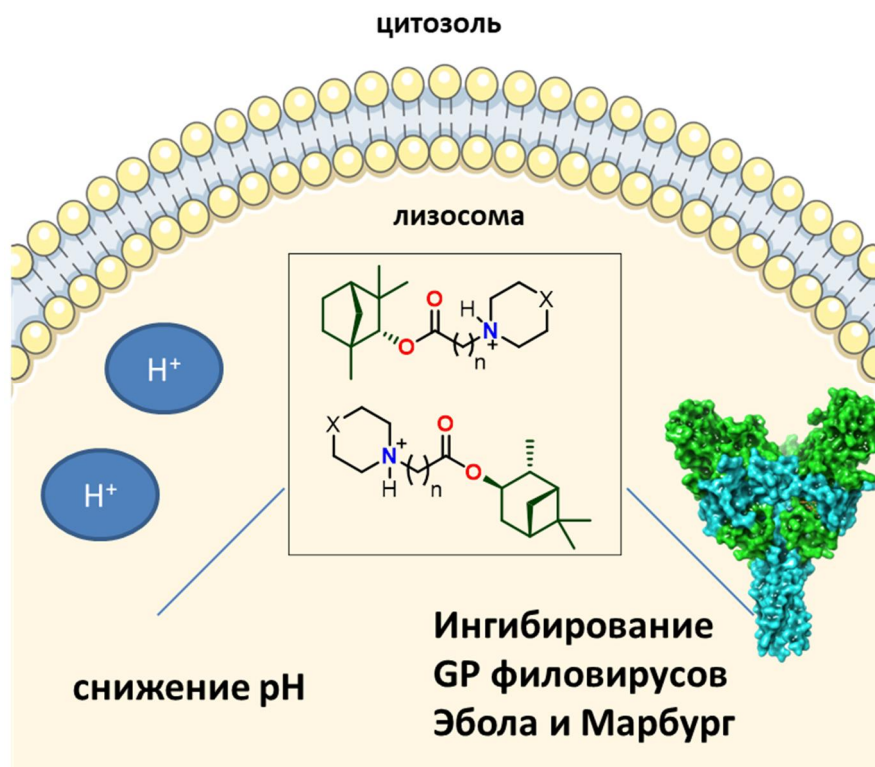
Авторы: Руководитель работ – член-корр. РАН, д.х.н. Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: д.х.н. Яровая О.И., Филимонов А.С., к.б.н. Баев Д.С., к.б.н. Маренина М.К., к.б.н. Мешкова Ю.В., д.х.н. Лузина О.А., д.х.н. Хвостов М.В.

Публикации: The Potential of Usnic-Acid-Based Thiazolo-Thiophenes as Inhibitors of the Main Protease of SARS-CoV-2 Viruses O.I. Yarovaya, A.S. Filimonov, D.S. Baev, S.S. Borisevich,

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

Растущая частота вспышек филовирусов в африканских странах привела к острой необходимости разработки эффективных антифиловиральных средств. В продолжение наших предыдущих исследований антифиловиральной активности производных монотерпеноидов, мы синтезировали ряд производных (+)-фенхола и (-)-изопинокамфеола, варьируя тип гетероцикла и длину линкера. Производные с N-алкилпиперазиновым циклом оказались наиболее активными противовирусными соединениями. Эксперименты по изучению механизма действия с использованием метода сайт-направленного мутагенеза показали, что соединения могут оказывать свое действие путем связывания с поверхностными гликопротеинами (GP). Было показано, что связывание синтезированных соединений с GP вируса Марбург менее эффективно по сравнению с GP вируса Эбола. Кроме того, было показано, что соединения обладают лизосомотропными свойствами, изучена стабильность соединений-лидеров в биологических жидкостях. Таким образом, противовирусная активность может быть обусловлена двойным действием.

Исследования выполнены в рамках гранта РФФИ № 22-73-00168



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

Публикации: (+)-Fenchol and (-)-Isopinocampheol Derivatives Targeting the Entry Process of Filoviruses A.S. Sokolova, D.S. Baev, E.D. Mordvinova, O.I. Yarovaya, N.V. Volkova, D.N. Shcherbakov, A.A. Okhina, A.D. Rogachev, T.A. Shnaider, A.S. Chvileva, T.V. Nikitina, T.G.

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

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

Поиск и разработка ингибиторов нового коронавируса SARS-CoV-2, вызвавшего пандемию COVID-19, является одной из актуальных проблем современной медицинской химии. Наиболее популярной мишенью для поиска ингибиторов SARS-CoV-2 является основная протеаза 3CLpro (MPro), играющая ключевую роль в репликации вируса. С целью поиска новых ингибиторов SARS-CoV-2 синтезирована библиотека аминокислотных конъюгатов глицирризиновой кислоты (**1**), содержащих эфиры аминокислот в углеводной части гликозида, и проведена оценка их противовирусной активности по анализу *транс*-расщепления FRET MPro *in vitro* (Китайский медицинский университет). Выявлено 4 мощных ингибитора протеолиза MPro (соединения **2**, **6**, **9**, **15**) SARS-CoV-2 дикого типа и его мутантных вариантов (Омикрон – Mpro_P132H, Mpro_E166V, Mpro_P168A, Mpro_Q189I) со значениями IC₅₀ 0.05-0.92 мкМ, которые превосходили по активности известный противовирусный препарат нирматрелвир. Соединения-хиты также эффективно ингибировали *in vitro* инфекционность одnorядных инфекционных частиц (SRIP) SARS-CoV-2 дикого типа и его вариантов с Mpro_E166V и Mpro_Q189I (EC₅₀ 0.02-0.53 мкМ). Данные соединения перспективны для дальнейших исследований в качестве новых противовирусных агентов специфической терапии коронавирусных инфекций, вызванных различными штаммами SARS-CoV-2 и его мутантных вариантов.

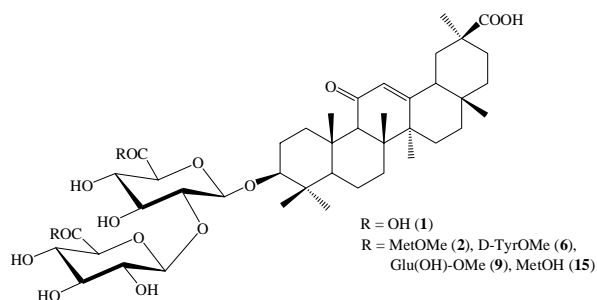
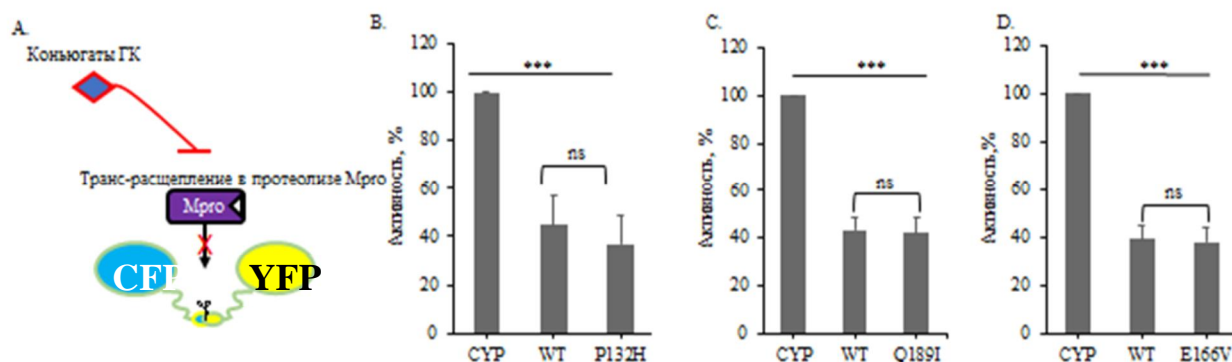


Табл. 1. Количественные характеристики ингибирующей активности (IC₅₀, SI) и цитотоксичность (CC₅₀) активных производных ГК в отношении Mpro SARS-CoV-2 и его вариантов, включая Mpro дикого типа (WT), Омикрон (P132H) и устойчивых к нирматрелвиру (препарат сравнения.)

Соединение	CC ₅₀ (mM)	Mpro ^{WT}		Mpro ^{P132H}		Mpro ^{E166V}		Mpro ^{P168A}		Mpro ^{Q189I}	
		IC ₅₀ (mM)	SI	IC ₅₀ (mM)	SI	IC ₅₀ (mM)	SI	IC ₅₀ (mM)	SI	IC ₅₀ (mM)	SI
2	>100	0.84	119	0.27	370	0.92	108	0.06	1754	0.45	222
6	>100	0.06	1587	0.27	370	0.13	769	0.13	752	0.86	116
9	>100	0.07	1388	0.87	114	0.07	1429	1.30	77.1	0.17	588
15	>100	0.12	833	0.30	333	0.05	2000	3.77	26.5	0.61	164

Нирм атрел вир	>100	11.73	8.53	22.6	4.42	23.8	4.2	16.20	6.17	22.6	4.4
-------------------------------	------	-------	------	------	------	------	-----	-------	------	------	-----



Ингибирование основной протеазы Mpro дикого типа (WT) и мутантных вариантов (P132H, Q1891, E166V) SARS-CoV-2 производными ГК в стабильно экспрессирующих Mpro CYP-клетках

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

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

Новые антибактериальные агенты на основе аналогов аминокислот

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

Возникновение бактерий, резистентных к антибиотикам, является одной из важнейших проблем современной медицины. Поиск новых мишеней для эффективного воздействия антибактериальных препаратов является одним из алгоритмов преодоления множественной лекарственной устойчивости.

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

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

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

1. De Biase D., Cappadocio F., Pennacchietti E., Giovannercole F., Coluccia A., Vepsalainen J., Khomutov A. *Commun. Chem.*, 3, 1121 (2020).
2. Filonov V.L., Khomutov M.A., Tkachev Y.V., Udod A.V., Yanvarev D.V., Giovannercole F., Khurs E.N., Kochetkov S.N., De Biase D. Khomutov A.R. *Biomolecules*, In press (2024).
3. Giovannercole F., Gafeira L., Armengaud J., Coelho A.V., Khomutov A., De Biase D. *J. Biol. Chem.*, 300(10), 107803 (2024).
4. Khomutov M.A., Giovannercole F., Onillon L., Demiankova M.V., Vasilieva B.F., Salikhov A.I., Kochetkov S.N., Efremenkova O.V., Khomutov A.R., De Biase D. *Biomolecules*, 13(10), 1451 (2023).
5. Demiankova M.V., Giovannercole F., Khomutov M.A., Salikhov A.I., Onillon L., Valuev-Eliston V.T., Vasilieva B.F., Khurs E.N., Gabrielyan N.I., Kochetkov S.N., Efremenkova O.V., De Biase D., Khomutov A.R. *Molecules*, 28(3), 1234 (2023).

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

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

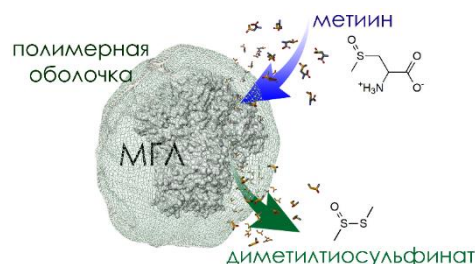
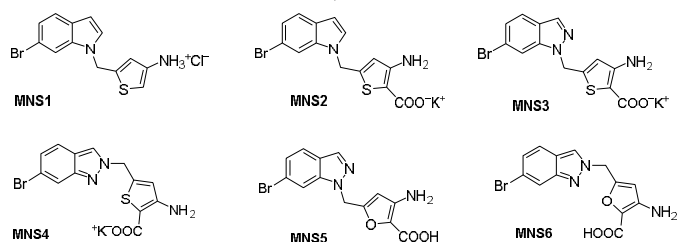
Сравнительно недавно было показано, что ферменты биосинтеза серосодержащих аминокислот и сероводорода являются важными триггерами и регуляторами в возникновении антибиотикорезистентности бактерий. Нарушение биогенеза H_2S снижает защиту от окислительного стресса и повышает чувствительность широкого спектра патогенов, включая *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, к различным классам бактерицидных препаратов и к иммунному ответу хозяина [2]. Млекопитающие не имеют путь биосинтеза цистеина *de novo* из неорганических источников серы и полагаются на обратную транссульфурацию метионина, поступающего в организм с пищей; в то время как бактерии и растения имеют высоко консервативные ферменты.

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

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

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

Новые аллостерические ингибиторы цистатионин- γ -лиазы:



Руководители работы – П.Н. Сольев, к.х.н., исполнители – коллектив лаборатории Химической регуляции биокатализа ИМБ РАН.

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

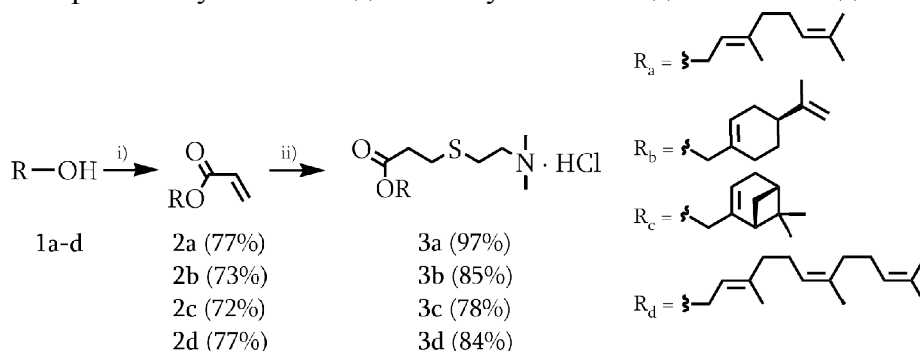
Казанский (Приволжский) федеральный университет,
Химический институт им. А.М. Бутлерова

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

В последние годы все больше внимания уделяется разработке антимикробных средств на основе природных и полусинтетических источников. Терпеноиды представляют собой одну из самых обширных и структурно разнообразных групп природных соединений. В последнее время показана противогрибковая и антибактериальная активность природных терпеноидов и производных на их основе. Поэтому введение в природные терпеноиды, содержащие липофильные фрагменты с высокой биологической активностью, четвертичных аммониевых групп представляет особый интерес для создания терапевтических средств.

В этом исследовании с использованием реакции тио-Михаэля были синтезированы катионные амфифильные меротерпеноиды, содержащие фрагменты моно- и сесквитерпеноидов. Изучена бактериостатическая и фунгистатическая активность синтезированных меротерпеноидов в отношении грибов *Saccharomyces cerevisiae* и *Candida* sp., грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) и грамотрицательных

(*Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) бактерий. Соединение, содержащее фрагмент фарнезила, оказалось наиболее активным в отношении *Saccharomyces cerevisiae* (МИК 0.039 мг/мл), *Candida* sp. (МФК 0.078 мг/мл), грамположительные бактерии *Staphylococcus epidermidis* (МИК 0.02 мг/мл) и грамотрицательные бактерии *Salmonella typhimurium* (МИК 0.078 мг/мл). Кроме того, тест Эймса продемонстрировал отсутствие прямого мутагенного действия у всех исследованных соединений.



Руководители работы – д.х.н., проф. И.И. Стойков, к.х.н. Д.Н. Шурпик, к.х.н. А.А. Ахмедов, к.б.н. П.В. Зеленихин

Новые фотосенсибилизаторы на основе галоген-BODIPY для инактивации патогенных микроорганизмов

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

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

Для эффективной фотоинактивации антибиотикорезистентных штаммов патогенных микроорганизмов предлагаются фотосенсибилизаторы на основе дейодзамещенных бор(III)дипиррометенов. Первые результаты анализа цитотоксичности, генерационной, антибактериальной активности показали, что такие люминофоры наделены эффективной бактерицидной активностью в отношении штаммов золотистого стафилококка, уже при минимальной концентрации (2 мкг/мл) снижая количество жизнеспособных клеток на 3 порядка после 2 часов экспозиции под видимым светом. Подтверждена также антимикотическая активность фотосенсибилизаторов, что представляется весьма перспективным для лечения открытых трудно заживляемых гнойных ран, ожогов путем обработки соответствующим препаратом с дипиррометеновым фотосенсибилизатором при последующем облучении дневным светом.

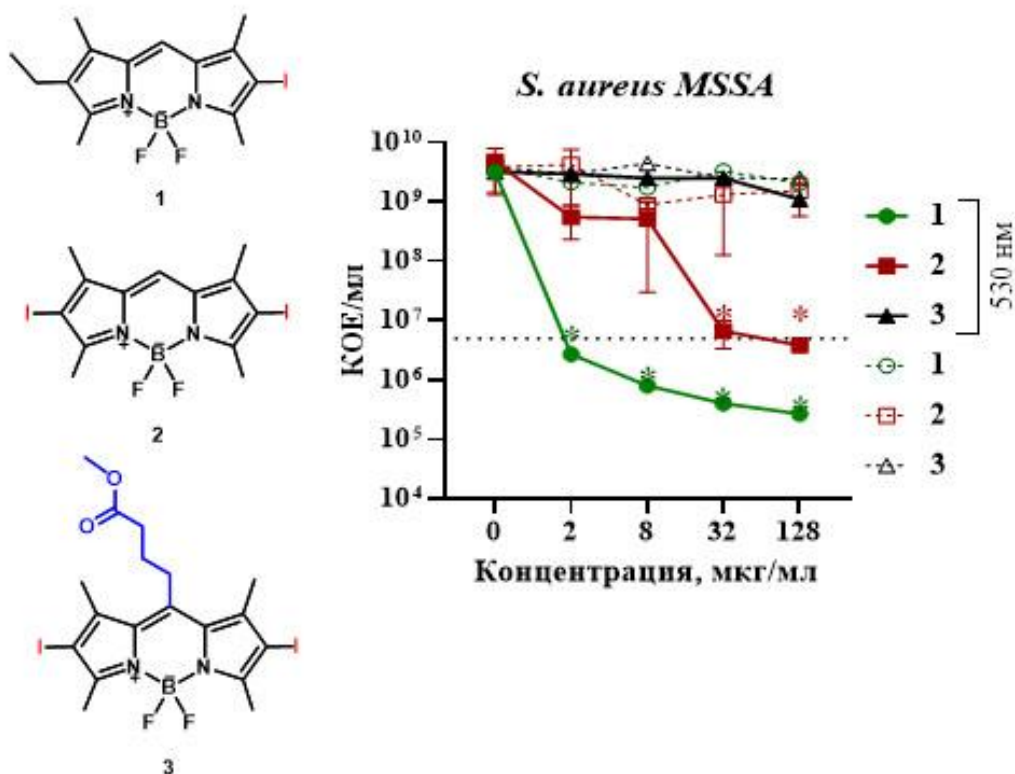
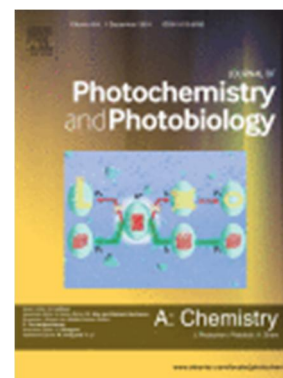


Рисунок. Антимикробная активность моноид и дийод-BODIPY фотосенсибилизаторов **1–3** в условиях активации светом (530 нм) и в темноте качестве негативного контроля. Пунктирная линия иллюстрирует необходимый уровень снижения (3 порядка) количества живых клеток *S. aureus MSSA* для достоверного бактерицидного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

Публикации по теме:

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



Руководитель - д.х.н. Антина Е.В. (ИХР РАН). Ответственные исполнители – к.х.н. Гусева Г.Б. (ИХР РАН), Каюмов А.Р. (КФУ). Исполнители - Никитина Л.Е. (КФУ, КГМУ), Лисовская С.В. (КГМУ), Нуранева Е.Н. (ИХР РАН), Ю.В. Еремеева (ИХР РАН).

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

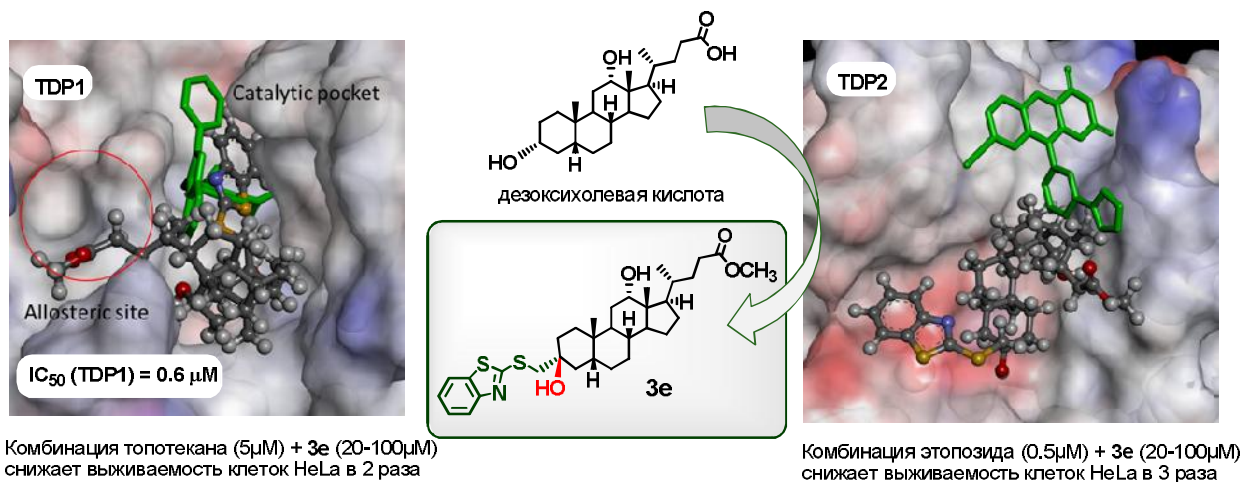
I.2. Противоопухолевые средства

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

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

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

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



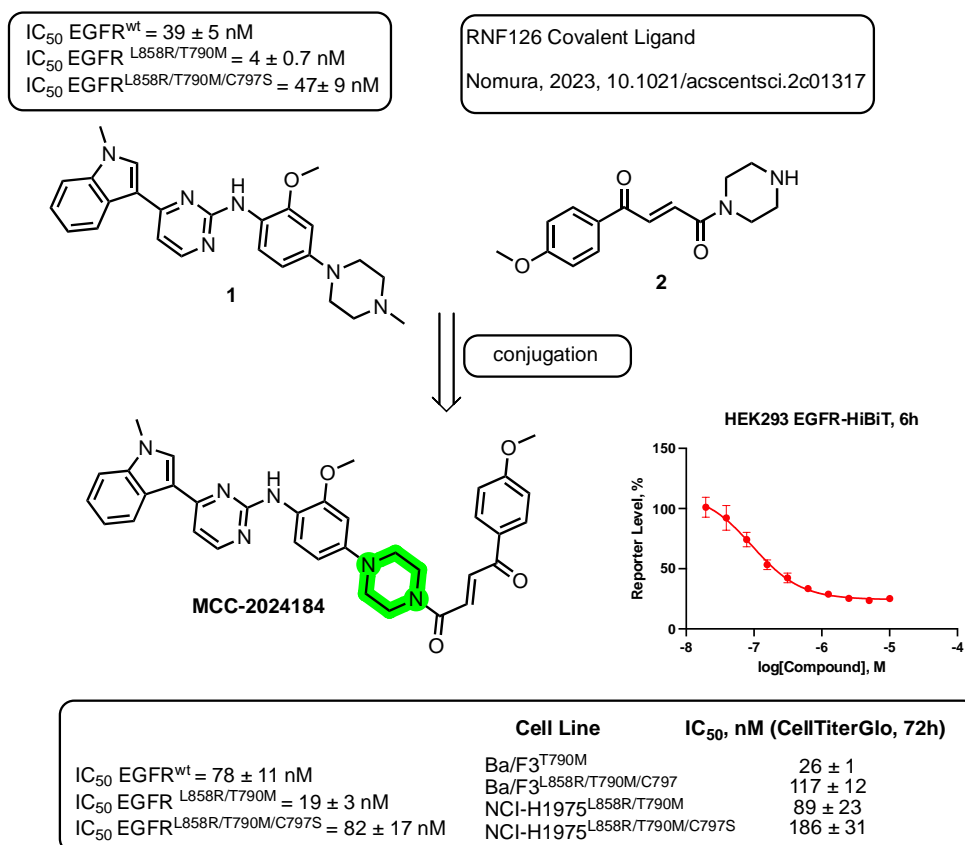
Авторы: Руководитель работ – член-корр. РАН д.х.н. Салахутдинов Н.Ф. Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: проф. РАН, д.х.н. Волчо К.П., к.х.н. Саломатина О.В.

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

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

Центр медицинской химии, Тольяттинский государственный университет (г. Тольятти)

Целенаправленная деградация белков становится важным направлением в современной фармакологии, позволяя преодолеть ограничения традиционных ингибиторов и воздействовать на новые мишени в клетке. Молекулярные клеи и PROTACs, формируя тройные белковые комплексы, способны эффективно взаимодействовать с трудно ингибируемыми мишенями и обеспечивая их деградацию через убиквитин-протеасомную систему. Нами разработан деградер **MCC2024184** на основе стратегии объединения структурного аналога ингибитора EGFR осимертиниба **1** и ковалентного лиганда E3-лигазы RNF126 **2**.



В рамках данной работы разработанные молекулы-деградаторы, нацеленные на киназный домен рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), продемонстрировали высокую эффективность в ингибировании мутантных форм EGFR, таких как L858R/T790M и L858R/T790M/C797S, что подтверждается значениями IC_{50} в пределах 19–82 нМ. Значение DC_{50} на репортерной линии HEK293 (EGFR-HiBiT) составило 94 нМ. Цитотоксический эффект на клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого несущих клинически значимые мутации EGFR превзошёл аналогичные значения для ингибитора **1** и ковалентной бо-головки **2**.

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

Гомодимерное депо-пролекарство абиратерона для терапии рака простаты: дизайн, синтез и первичное биотестирование

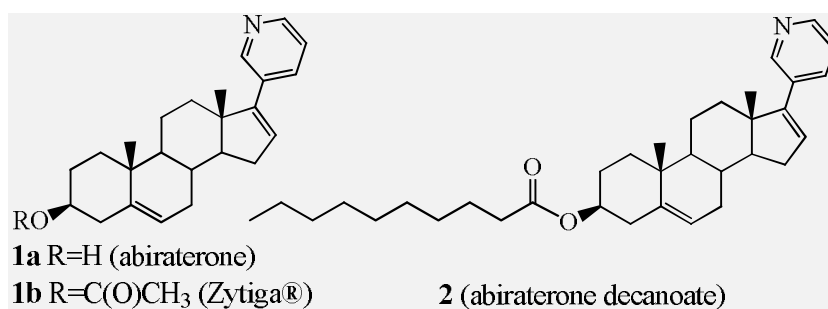
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва

Институт физиологически активных веществ

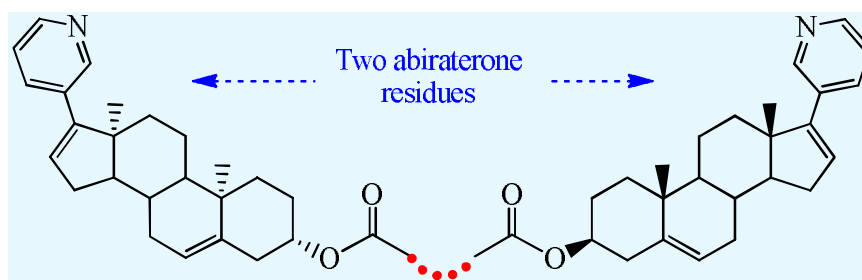
ФГБУН ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва

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



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



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

Руководители работ – д.х.н., проф. О.Н. Зефирова; д.х.н., зав. каф. Е.Р. Милаева.

Основные исполнители – к.х.н. Е.В. Нуриева, к.б.н. О.Ю. Кравцова.

Публикация:

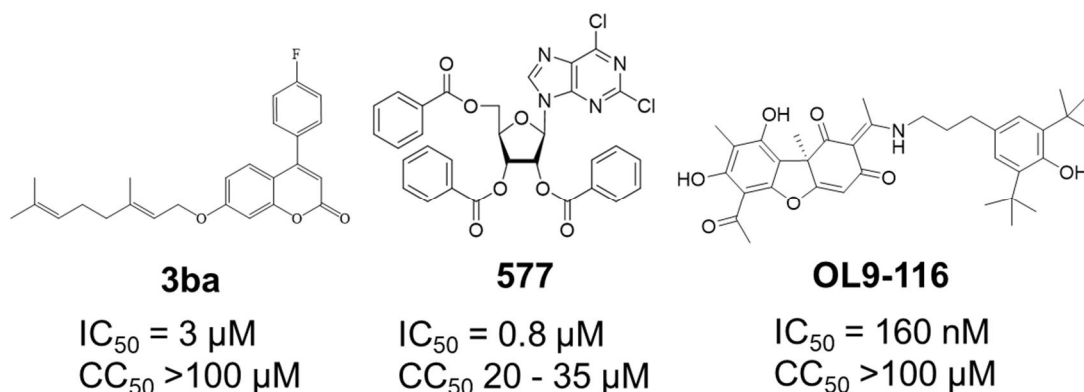
E. V. Nurieva, O. Yu. Kravtsova, A. V. Sydoriuk, E. V. Britikova, V. V. Britikov, N. A. Zefirov, E. R. Milaeva, O. N. Zefirova. The homodimer approach to the design of a new long-acting depot

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

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск)

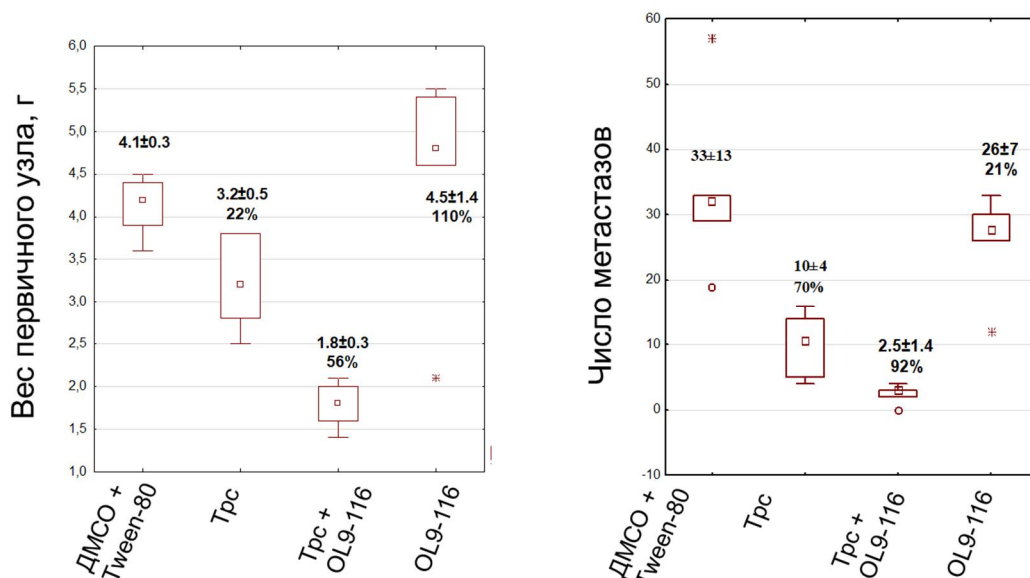
С целью повышения эффективности противоопухолевой терапии, основанной на применении цитостатика топотекана выдвинута оригинальная идея по применению ингибиторов фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1) в комбинации с топотеканом. Суть выдвигаемой идеи заключается в способности ингибиторов Tdp1 усиливать эффекты ингибиторов топоизомеразы 1 (Top1), противоопухолевых препаратов, топотекана и иринотекана, применяемых для лечения широкого ряда онкологических заболеваний. Такое усиление может привести к повышению эффективности терапии и/или снижению ее токсичности за счет уменьшения дозы химиопрепаратов без потери эффективности.

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



Структурные формулы ингибиторов Tdp1 – лидеров, обладающих сенсibilизирующим эффектом.

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



1

Енаминовое производное усниновой кислоты OL9-116 сенсibiliзирует карциному Льюис мышей к действию топотекана (Трс).

Результаты работы опубликованы в следующих источниках:

Хоменко Т.М. и др., Средство для ингибирования фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 человека на основе фенолкумаринов, сенсibiliзирующее опухоли к действию противоопухолевых агентов. **Патент** на изобретение RU 2724878 С1, 26.06.2020.

Nikolin VP, et al., The influence of an enamine usnic acid derivative (a tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitor) on the therapeutic effect of topotecan against transplanted tumors in vivo. *Clin Exp Metastasis*. 2021 Oct;38(5):431-440.

Дреничев М.С. и др., Средство для ингибирования фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 человека на основе производных пентафуранозилнуклеозидов. **Патент** на изобретение RU 2748103 С1, 19.05.2021.

Дырхеева Н.С. и др., Противоопухолевая активность комбинации топотекана и ингибитора тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 на модели асцитной карциномы Кребс-2 мыши. *Молекулярная биология*. 2021. Т. 55. № 2. С. 312-317.

Chernyshova IA, et al., The Lipophilic Purine Nucleoside-Tdp1 Inhibitor-Enhances DNA Damage Induced by Topotecan In Vitro and Potentiates the Antitumor Effect of Topotecan In Vivo. *Molecules*. 2022 Dec 31;28(1):323.

Kornienko TE, et al., Enhancement of the Antitumor and Antimetastatic Effect of Topotecan and Normalization of Blood Counts in Mice with Lewis Carcinoma by Tdp1 Inhibitors-New Usnic Acid Derivatives. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 19;25(2):1210.

Руководитель работы – академик РАН О.И.Лаврик.

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

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН).

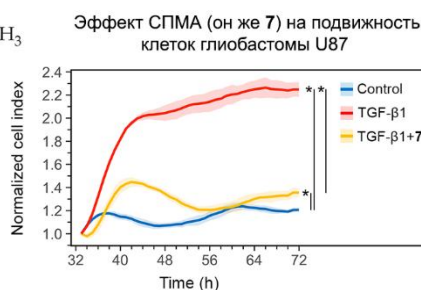
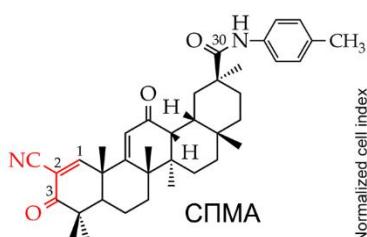
Организация-соисполнитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

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

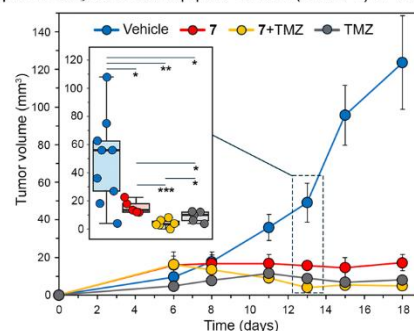
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск)

С целью разработки новых низкомолекулярных антиглиобластомных агентов была синтезирована серия химических производных 18βH-глицирретовой кислоты, несущих цианоеноновую фармакофорную группу, определяющую выраженный противоопухолевый эффект, и способных проникать через гематоэнцефалический барьер. Со структурной точки зрения, синтезированные соединения представляли собой новое поколение производных солоксолон метила, тритерпеноида, блокирующего, согласно нашим ранее полученным данным, опухолевый рост на различных клеточных и животных моделях.

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



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



Руководители работы – к.б.н. А.В. Марков, чл.-корр. РАН М.А. Зенкова, исполнители – аспирант К.В. Одаренко, к.м.н. А.В. Сенькова, к.х.н. О.В. Саломатина.

Публикация:

Odarenko K.V., Sen'kova A.V., Salomatina O.V., Markov O.V., Salakhutdinov N.F., Zenkova M.A. and Markov A.V. (2024), Soloxolone paramethylanilide effectively suppresses aggressive phenotype of glioblastoma cells including TGF-β1-induced glial-mesenchymal transition *in vitro* and inhibits growth of U87 glioblastoma xenografts in mice // *Front. Pharmacol.*, 15:1428924, doi: 10.3389/fphar.2024.1428924:

Ключевые авторы:

Руководитель работ: Марков Андрей Владимирович, к.б.н., с.н.с. Лаборатории биохимии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН

Соруководитель работ: Зенкова Марина Аркадьевна, чл.-корр. РАН, профессор, зав. Лаборатории биохимии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН

Основной исполнитель:

Одаренко Кирилл Вячеславович, аспирант НГУ, м.н.с. Лаборатории экспериментальной вирусологии ИХБФМ СО РАН

Сенькова Александра Васильевна, к.м.н., с.н.с. Лаборатории биохимии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН

Исполнитель работ:

Саломатина Оксана Владимировна, к.х.н., с.н.с. Лаборатории фармакологически активных веществ НИОХ СО РАН

Организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

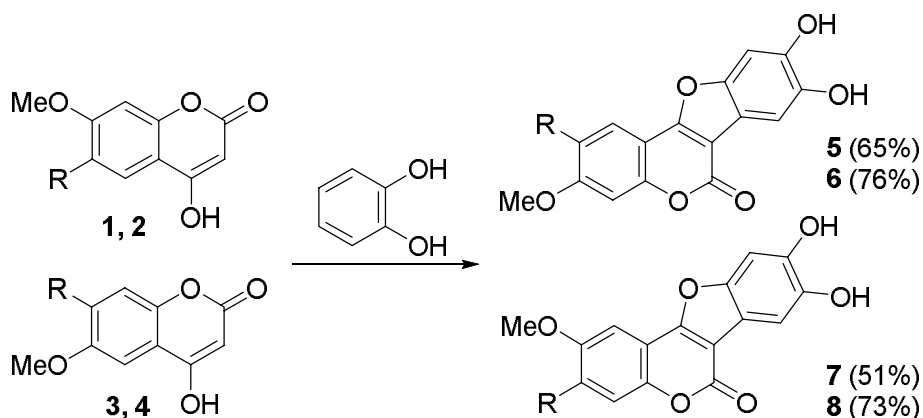
Организация-соисполнитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Аналоги природных куместанов – потенциальные лекарственные агенты противоопухолевой направленности с выраженными антиоксидантными свойствами

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)

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

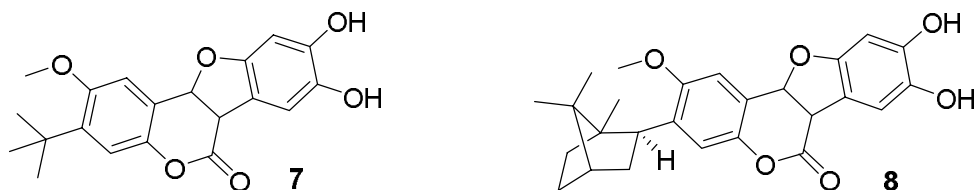
На основе 4-гидроксикумаринов **1-4** синтезированы 8,9-дигидроксикуместаны **5-8**. Предполагаемый механизм реакции имеет две стадии: окисление пирокатехина до *o*-бензохинона с последующим присоединением по нуклеофильному С-3 положению 4-гидроксикумарина; образовавшийся интермедиат окисляется до замещенного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



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

Исследование цитотоксического действия соединений на панели клеточных линий (SH-SY5Y, HeLa, A549, MCF7, PA-1, НЕК-293) показало, что наиболее выраженным эффектом обладал куместан **6** с *трет*-бутильным фрагментом, значения IC₅₀ для которого ва-

рыировали от 10.15 ± 0.08 мкМ (на А549) до 55.81 ± 1.26 мкМ (на НЕК-293). Индекс селективности (SI) в отношении клеточных линий А549 и SH-SY5Y, наиболее подверженных действию **7**, составил 5.5 и 3, соответственно. Для данного вещества наблюдался сниженный токсический эффект по отношению к условно нормальным клеткам НЕК-293. Менее выраженное действие было выявлено для куместана **8**, содержащего изоборнильный заместитель, с IC_{50} от 29.87 ± 0.37 мкМ (на А549) до 78.22 ± 2.55 мкМ (на НЕК-293). В этом случае также отмечалась некоторая селективность действия (SI = 2.6 на SH-SY5Y). Для 4-гидроксикумаринов **1-4** не было выявлено какого-либо токсического действия ни на одной исследованной клеточной линии даже в максимально использованной концентрации 100 мкМ.



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

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

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

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

Публикации:

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

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

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

Динитрозильный комплекс железа - перспективный препарат для лечения множественной миеломы человека.

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

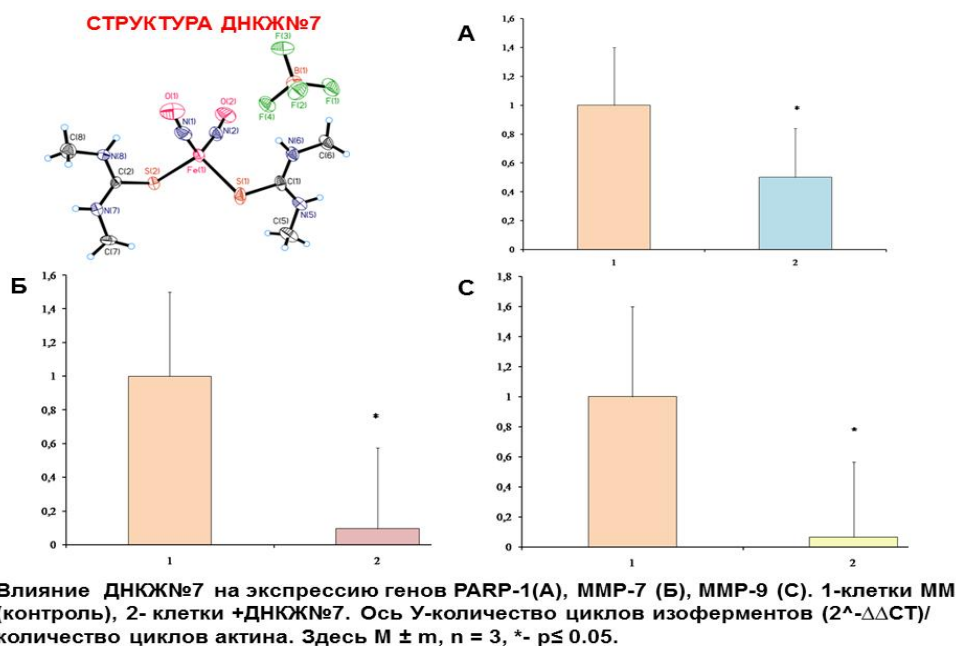
*ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина
Минздрава России (г. Москва)*

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

Для этого был синтезирован динитрозильный комплекс железа $[Fe(SC(NHCH_3)_2)_2(NO)_2]BF_4$ (ДНКЖ№7) и исследовано его влияние на экспрессию генов

изоферментов поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP-1) и матриксной металлопротеиназы (ММР-7, ММР-9) в клетках множественной миеломы человека. Методом RT-PCR было показано, что ДНКЖ№7 подавляет экспрессию генов PARP-1 на 50%. Обнаружено, что ДНКЖ№7 подавляет экспрессию генов ММР-7 и ММР-9 на ~90-95 %. Результаты исследования показали, что ДНКЖ№7 является эффективным ингибитором PARP-1, ММР-7 и ММР-9.

Таким образом, ДНКЖ№7 обладает терапевтическим потенциалом для лечения множественной миеломы человека.



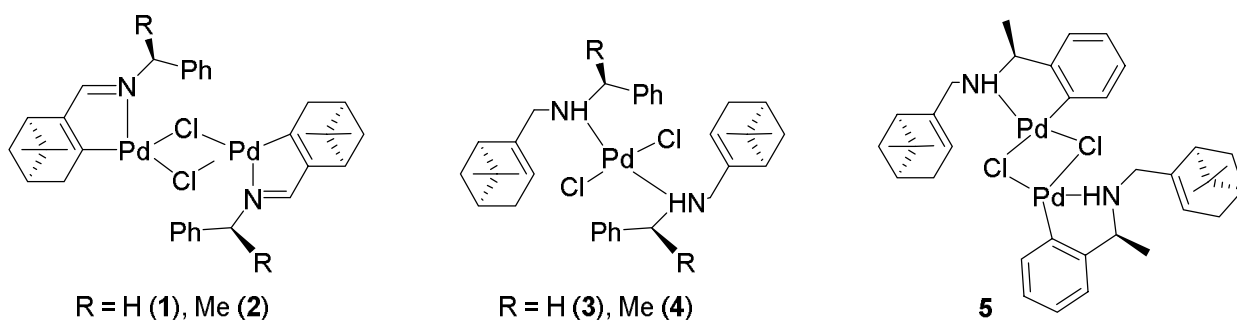
Letters in Applied NanoBioScience, 2024, Vol.13, No. 3, pp. 1-16

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

Комплексы палладия с производными миртеналя и бензиламина – перспективные противоопухолевые лекарственные кандидаты

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)

Синтезированы и охарактеризованы новые комплексы палладия с производными миртеналя и бензиламина **1-5**. Показана высокая региоселективность циклометаллирования бензилиминов миртеналя – во всех исследуемых условиях идет замещение винильного протона с образованием Csp^2 -палладациклов **1** и **2** соответственно. В случае аминов результат реакции палладирования существенно зависит от условий. При взаимодействии с тетрахло-ропалладатом образуются комплексы **3** и **4** с монодентатно координированным лигандом. В присутствии ацетата палладия реакция осложняется дегидрированием аминов до соответствующих иминов и циклопалладированием последних с образованием комплексов **1** и **2** соответственно. *Орто*-палладирование по ароматическому кольцу с образованием комплекса **5** возможно только в случае амина, содержащего α -метильную группу.



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

Таким образом, биядерные палладациклы, содержащие лабильный хлоридный мостик, можно рассматривать в качестве наиболее перспективных структур при конструировании металлосодержащих противоопухолевых лекарственных кандидатов.

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

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

Публикации:

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

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

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

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

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

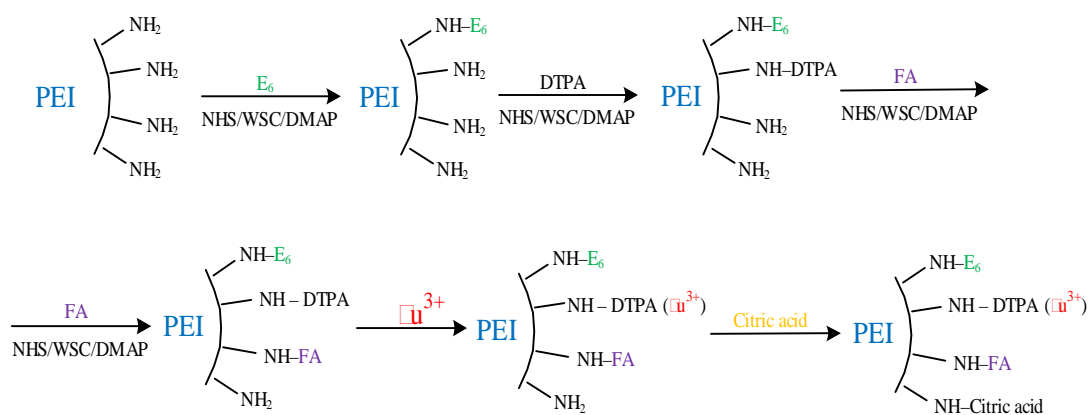


Рис. Схема получения фотосенсибилизатора на основе комплекса хлорина еб и европия.

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

Руководители работы – д.х.н. П.А. Лукьянов (ТИБОХ ДВО РАН), д.х.н., проф. М.А. Медков (ИХ ДВО РАН), исполнитель – О.В. Шевченко.

Разработка новых перспективных агентов для фотодинамической терапии рака на основе BODIPY

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

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

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

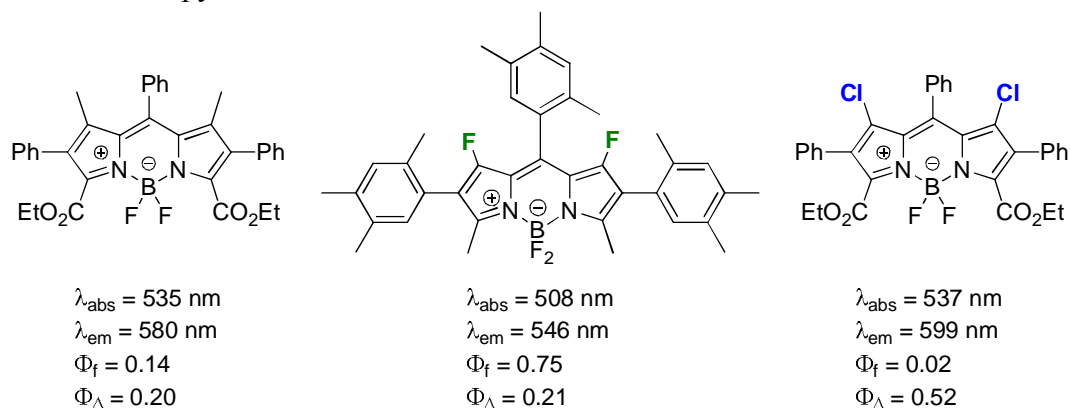


Рисунок 1. Примеры полученных люминофоров на основе BODIPY

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

Публикации:

1. Shambalova V. E., Larkovich R. V., Aldoshin A. S., Moiseeva A. A., Bunin D. A., Safonova Evgeniya A., Gorbunova Y. G., Nenajdenko V. G. Fine tuning of bodipy's properties via structural modifications at the 1,7-positions of BODIPY-3,5-dicarboxylates, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2024, Vol. 454, P. 115701; DOI: 10.1016/j.jphotochem.2024.115701

2. Shambalova V. E., Aldoshin A. S., Bunin D. A., Safonova E. A., Moiseeva A. A., Tarasevich B. N., Gorbunova Y. G., Nenajdenko V. G. Core-Fluorinated BODIPYs - a New Family of Highly Efficient Luminophores, *ChemPhotoChem*, 2024, e202400209; DOI: 10.1002/cptc.202400209

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

I.3 Нейрофармакологические средства

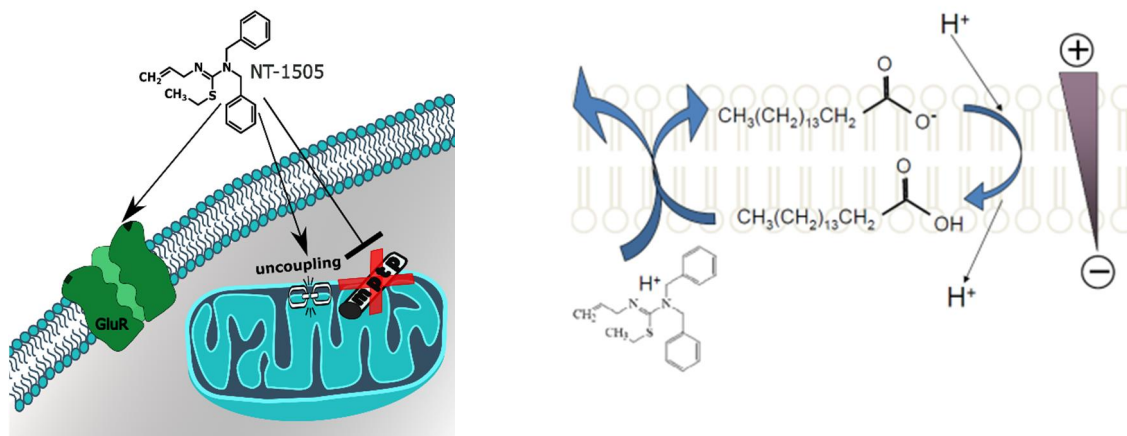
Механизм митопротекторного действия соединения NT-1505 – биоизостерного аналога препарата Дизоцилпин

Институт физиологически активных веществ РАН

ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН, г. Черноголовка

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

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



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

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

Публикации:

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

Работа выполнена в рамках РНФ 22-13-00228.

Новые конъюгаты отечественного препарата амиридин и салициловых производных как мультифункциональные соединения - перспективные для терапии заболеваний ЦНС

Институт физиологически активных веществ РАН

ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН, г. Черноголовка

Для новых конъюгатов амиридина и трех групп салициловых производных (салицилами-дов, салицилиминов, салициламинов), при объединении которых впервые был использован N-алкиленовый спейсер, показана высокая антихолинэстеразная активность, существенно превышающая активность амиридина. Максимальную ингибиторную активность проявляли соединения со спейсером $(\text{CH}_2)_8$; при этом производные салициламида показали максимальную активность ($\text{IC}_{50}=11.1\pm 0.1$ нМ) и селективность ($\text{IC}_{50}\text{АХЭ}/\text{IC}_{50}\text{БХЭ} = 193$) в отношении БХЭ. Конъюгаты – обратимые ингибиторы смешанного типа в отношении обеих холинэстераз и вытесняют пропидий из ПАС АХЭ на уровне донепезила. Все конъюгаты ингибируют самоагрегацию $\text{A}\beta_{42}$. Результаты согласуются с молекулярным докинг в АХЭ, БХЭ и $\text{A}\beta_{42}$, который показал связывание соединений с ННҚК доменом $\text{A}\beta_{42}$, ответственным за образование β -складок.

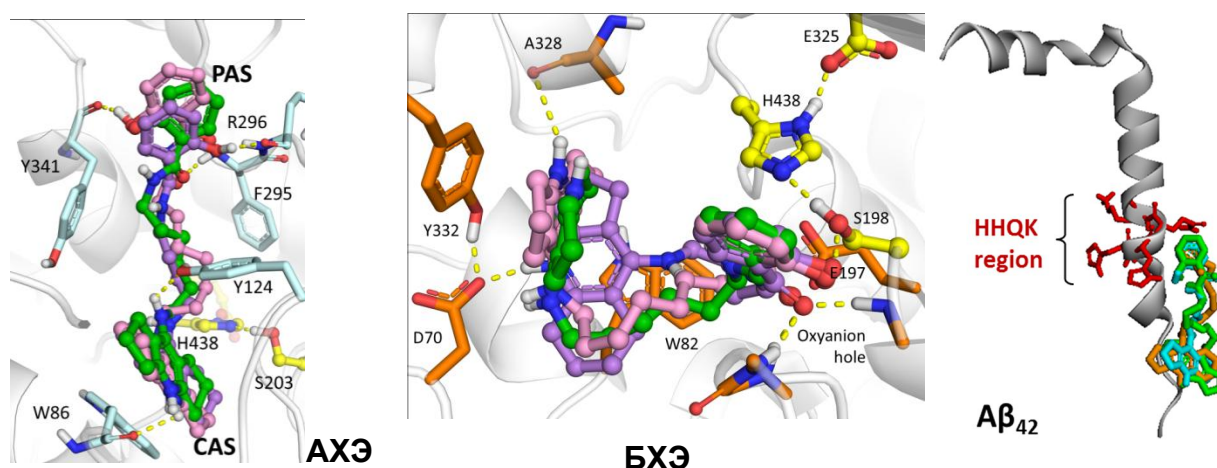


Рис.1 Докинг конъюгатов Ам с салициламидом (спейсер $n=4,6,8$) в АХЭ, БХЭ и 1й конформер $\text{A}\beta_{42}$

Конъюгаты продемонстрировали способность связывать биометаллы Cu^{2+} , Fe^{2+} и Zn^{2+} и высокую радикал-связывающую активность в тесте АБТС. Большинство конъюгатов обладает хорошей предсказанной кишечной абсорбцией и высокой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер. Таким образом, на основе отечественного препарата амиридина впервые получены конъюгаты, эффективно ингибирующие холинэстеразы с высокой селективностью в отношении БХЭ, способные блокировать АХЭ-индуцируемую и самоагрегацию β -амилоида, хелатировать ионы металлов и обладающие высокой антиоксидантной активностью и благоприятным ADMET профилем. Данные соединения представляют интерес для дальнейших углубленных исследований и оптимизации в качестве потенциальных мультитаргетных препаратов терапии БА и других нейродегенеративных заболеваний.

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

Руководители работы: академик В.Н. Чарушин и зав.лаб. Г.Ф. Махаева.

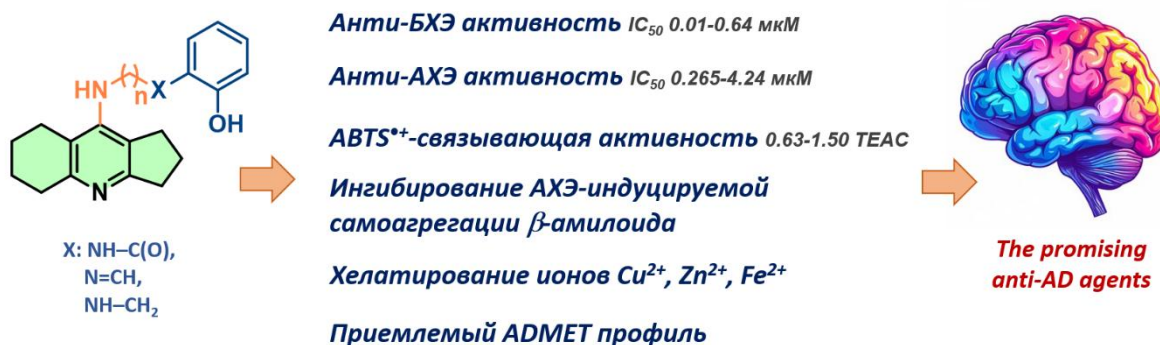
Публикация: G.F.Makhaeva, M.V. Grishchenko, N.V. Kovaleva, N.P. Boltneva, E.V.Rudakova, T.Y.Astakhova, E.N. Timokhina, P.G. Pronkin, S.V. Lushchekina, O.G. Khudina, E.F. Zhilina, E.V. Shchegolkov, M.A. Lapshina, E.S. Dubrovskaya, E.V. Radchenko, V.A. Palyulin, Y.V. Burgart, V.I. Saloutin, V.N. Charushin, R.J. Richardson, Conjugates of amiridine

and salicylic derivatives as promising multifunctional CNS agents for potential treatment of Alzheimer's disease, *Archiv der Pharmazie*, 2024, DOI: 10.1002/ardp.202400819 (Q2)

Конъюгаты амиридина и производных салициловой кислоты как перспективные многофункциональные средства для лечения болезни Альцгеймера

Институт органического синтеза УрО РАН (г. Екатеринбург)

В качестве потенциальных многофункциональных терапевтических средств для лечения болезни Альцгеймера (БА) синтезированы новые конъюгаты амиридина и производных салициловой кислоты (салициламида, салицилимина и салициламина) с алкиленовыми спейсерами различной длины. При этом впервые показана возможность введения аминополиметиленового спейсера в молекулу амиридина. Конъюгаты продемонстрировали высокую степень ингибирования ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ) (IC_{50} : АХЭ, 0.265 – 4.24 мкМ; БХЭ, 0.01 – 0.64 мкМ). Конъюгаты со спейсером $(CH_2)_8$ показали самое высокое ингибирование АХЭ и БХЭ: в 3-16 раз более эффективное, чем амиридин. Салициламида обнаружили более высокую селективность к ингибированию БХЭ. Конъюгаты действовали как обратимые ингибиторы смешанного типа. Они показали также способность вытеснять пропилий из периферического анионного участка АХЭ на уровне до-непезила. Все конъюгаты ингибировали самоагрегацию А β 42 в тесте с тиофлавином; ингибирование усиливалось с увеличением длины спейсера. Экспериментальные данные согласуются с результатами молекулярного докинга в АХЭ, БХЭ и А β 42. Конъюгаты обладают высокой радикал-связывающей активностью в тесте АВТS*⁺ и способностью хелатировать ионы Cu^{2+} , Fe^{2+} и Zn^{2+} . Конъюгаты показали приемлемый ADMET профиль, включая абсорбцию в кишечнике и проницаемость гематоэнцефалического барьера. Таким образом, новые конъюгаты обладают большим потенциалом для дальнейшего их изучения в качестве многофункциональных кандидатов для терапии БА.



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

Трипептид FWL-NH₂ – предполагаемый эндогенный лиганд рецептора TSPO:
молекулярное моделирование и фармакологическая активность
 ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских
 и фармацевтических технологий» (Москва)
 Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова (Москва)

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

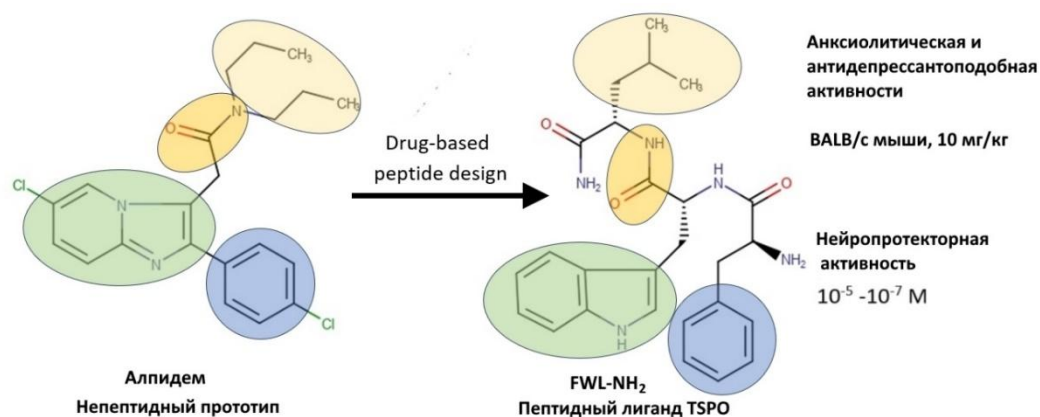


Рисунок 1. Дизайн трипептидного лиганда TSPO

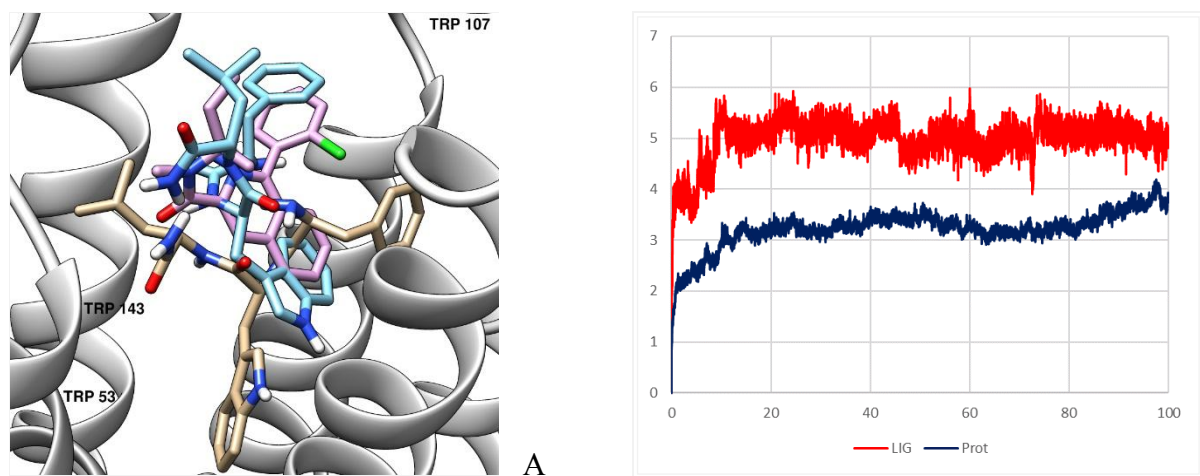


Рисунок 2.(А) Позиция FWL-NH₂ в сайте связывания PK11195 с TSPO (PDB ID: 2MGY) по данным молекулярного докинга и молекулярной динамики.

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

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

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

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

Руководитель работы – член-корр. РАН проф. Т.А. Гудашева.

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

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

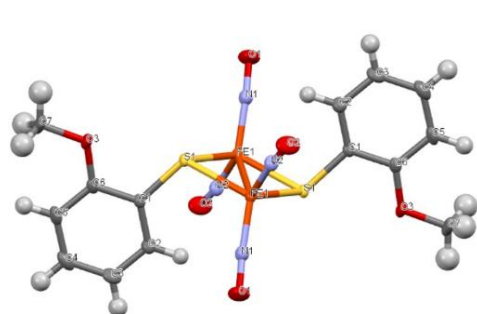
Патент №RU2823022, дата приоритета 04.12.2023 г.

I.4 Средства терапии других заболеваний

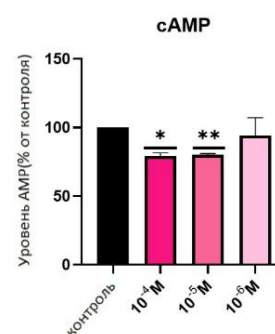
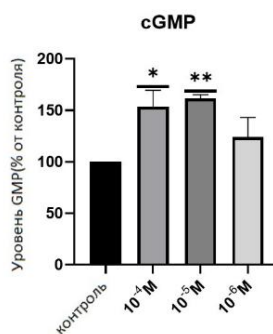
Новый агент - донор оксида азота (NO), перспективный для лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Федеральный исследовательский центр
проблем химической физики и медицинской химии РАН
(г. Черноголовка, Московская область)

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



Молекулярная структура комплекса 1



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

Руководители работы – д.х.н. Н.А. Санина, основные исполнители – к.х.н. О.В. Покидова, к.х.н. Н.С. Емельянова, д.х.н. А.В. Куликов, к.х.н. Г.В. Шилов.

Мультитаргетные кардиопротекторы группы N^1 -бензил- N^2 -(2-((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил)этан-1,2-диаминов

ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических технологий"

Одна из современных концепций разработки эффективных и безопасных кардиопротекторных средств заключается в том, что такие препараты должны иметь мультитаргетный механизм действия. Эта концепция находится в прямом соответствии с «мультитаргетным подходом к кардиопротекции», развиваемым в современном сообществе кардиологов. В

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» осуществляется программа исследований по поиску потенциальных кардиопротекторных средств с мультитаргетным механизмом действия в группе биароматических соединений с линейным линкером общей формулы А (рис. 1), в которых два ароматических ядра с алкоксизаменителями соединены диазасодержащим линкером линейного строения, содержащим в некоторых случаях циклический фрагмент. Вещества с общей формулой А имеют близкое фармакофорное строение со многими биароматическими кардиопротекторными средствами различных классов: блокаторами натриевых Nav1.5-каналов, блокаторами калиевых hERG и Kv1.5-каналов, блокаторами кальциевых Cav1- и Cav3-каналов, блокаторами HCN-каналов, β -адреноблокаторами, ингибиторами риаинодиновых RyR-рецепторов и сигма1-рецепторов и лигандами ряда других биомишеней.

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

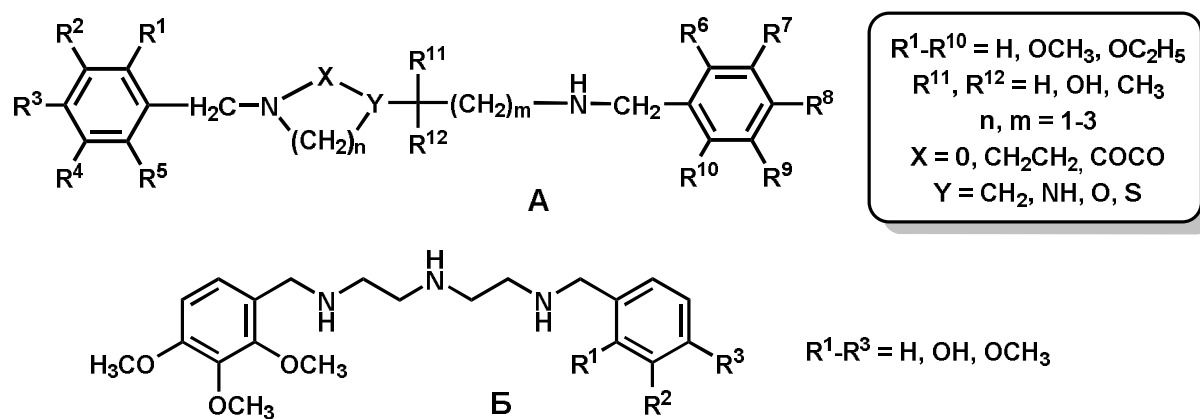


Рисунок 1. (А) Общая формула биароматических соединений с линейным линкером; (Б) новая группа N^1 -бензил- N^2 -((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил)этан-1,2-диаминов.

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

В моделях аконитиновой, хлоридкальциевой и реперфузионных аритмий показана антиаритмическая активности новых соединений, а в модели изопротереноловой ишемии продемонстрированы их антиишемические свойства (беспородные белые крысы, внутривенное введение, дозы 2; 2,5; 3; 4; 4,5 мг/кг). Лучший результат показало соединение АЛМ-872 (тригидрохлорид N^1 -(3-метоксибензил)- N^2 -((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил)этан-1,2-диамина), продемонстрировавшее наибольшую эффективность во всех использованных моделях в дозе 4,5 мг/кг. Полученные данные также позволили сделать вывод, что ключевую роль в активности соединений типа А играет 2,3,4-триметоксифенильная группа,

используемая в качестве одного из ароматических фармакофоров. Наличие второй ароматической группы также важно, так как ее удаление приводит к исчезновению кардиотропной активности, однако ее строение оказывает существенно меньшее влияние на активность соответствующих соединений, так как достаточно широкое варьирование заместителей в этой группе приводит к сохранению активности в большинстве моделей аритмии и ишемии.

Руководители работы – в.н.с., к.х.н. Г.В. Мокров, проф., д.м.н. С.А. Крыжановский.
Исполнители - м.н.с. Воробьева Т.Ю, м.н.с. А.С. Пантлеев, в.н.с., д.б.н. И.Б. Цорин, с.н.с., к.м.н. В.Н. Столярук, с.н.с., к.б.н. Вититнова М.Б., н.с. А.Г. Ребеко, м.н.с. Барчукова Е.И.

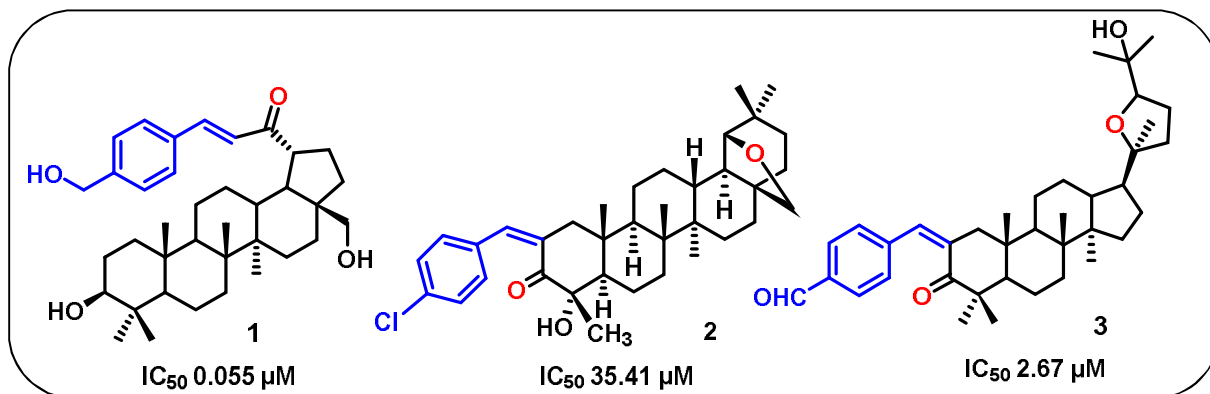
Публикации:

1. Г.В. Мокров, Т.Ю. Воробьева, В.Е. Бирюкова, А.С. Пантлеев, Е.И. Барчукова, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, А.Г. Ребеко, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева, В.Л. Дорофеев. Дизайн, синтез и изучение кардиотропных свойств N¹-бензил-N²-(2-((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил)этан-1,2-диаминов. *Химико-фармацевтический журнал*. 2024. Том 58, № 5. Стр. 3-13. DOI: 10.30906/0023-1134-2024-58-5-3-13
2. Г.В. Мокров, С.А. Крыжановский, Т.Ю. Воробьева, В.Е. Бирюкова, Е.И. Барчукова, М.Б. Вититнова, И.Б. Цорин, Л.Г. Колик, А.Д. Дурнев, Т.А. Гудашева, В.Л. Дорофеев. N¹-бензил-N²-(2-((2,3,4-триметоксибензил)амино)этил)этан-1,2-диамины, обладающие кардиотропной активностью. **Заявка на патент РФ № 2023131688**. Дата приоритета: 04.12.2023.

Бензилиденовые тритерпеноиды в качестве перспективных антидиабетических средств

Уфимский институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

В результате альдольной конденсации мессагенина, 3-оксо-24-нор-аллобетулина, диптерокарпола и холлонгдиона с ароматическими альдегидами синтезирована библиотека бензилиденовых производных с заместителями в положениях C2, C20 и C21. Исследование антидиабетических свойств бензилиденовых тритерпеноидов показало, что ингибирующее действие (4-гидроксиметилбензилиден)мессагенина **1** в отношении α -глюкозидазы находится в диапазоне наномолярных концентраций. На экспериментальных моделях сахарного диабета у животных, вызванном стрептозотоцином, это соединение показало способность действовать на диабетическую нефропатию, улучшать двигательную активность и снижать смертность. В серии 2E-бензилиденов 24-нор-аллобетулина его производное 2-[4-хлорбензилиден]-19 β ,28-эпокси-4 α -гидрокси-23-нор-18 α -олеан-3-он **2** оказался наиболее активным, не проявляя также цитотоксичности в ЛДГ- и МТТ-тестах. Моно- и бис-бензилидены даммарановых тритерпеноидов эффективно ингибировали α -глюкозидазу, при этом 2-[4-карбонилбензилидено]-24(R,S)-20(S)-эпокси-25-гидроксидаммар-3-он **3** проявлял дуальную активность, действуя на активацию инфламмосомы NLRP3, снижая продукцию IL-1 β в стимулированных LPS+ATP мышинных перитонеальных макрофагах и способствуя выживанию нейронов в обработанных ЛПС+АТФ срезах гиппокампа крыс. Полученные данные указывают на потенциал тритерпеновых бензилиденов как многообещающих противодиабетических средств, нацеленных как на постпрандиальную гипергликемию, так и на метавоспаление.



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

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

Публикации:

1. Z. Galimova, E. Khusnutdinova, I. Smirnova, A. Poptsov, L. Spirikhin, S. Gabdrakhmanova, N. Makara, Ha Nguyen Thi Thu, Le Thi Tu Anh, Nguyen Thanh Tra, Ba Thi Cham, O. Kazakova “Messagenin-based Chalcones: Synthesis, Modification and Perspectives of Antidiabetic Potency” // Asian J. Org. Chem 2024, e202400072, <https://doi.org/10.1002/ajoc.202400072>

2. R.D. Danilov, I.E. Smirnova, Z.I. Galimova, E.V. Sokolova, A.V. Lukyanov, D.A. Babkov, O.B. Kazakova, Alexander A. Spasov “A Novel Diptercarpol Derivative that Targets Alpha-Glucosidase and NLRP3 Inflammasome Activity for Treatment of Diabetes Mellitus” // Chemistry&Biodiversity. 2024.

Синтез и антигликирующая активность азопроизводных пиридоксина

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

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

В рамках систематических работ по синтезу и исследованию биологической активности производных пиридоксина было установлено, что азопроизводные пиридоксина являются новым перспективным классом ингибиторов образования КПГ. С целью установления взаимосвязи структуры соединений с их биологической активностью в настоящей работе на основе пиридоксинового scaффолда было синтезировано 30 новых соединений, в которых варьировалась природа заместителей в бензольном кольце (рис. 1).

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

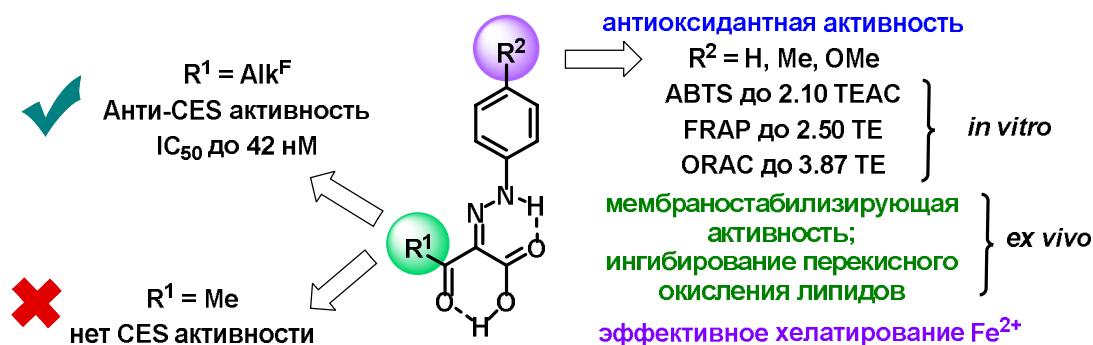
Руководители работы – д.х.н. Ю.Г. Штырлин, **исполнители** – к.х.н. М.В. Пугачев, к.х.н. Н.В. Штырлин, к.х.н. М.Н. Агафонова, О.С. Васильева, Е.М. Фафанова.

2-Арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропановые кислоты как ингибиторы карбоксилэстеразы с мощным антиоксидантным потенциалом

Институт органического синтеза УрО РАН (г. Екатеринбург)

Разработан новый класс селективных ингибиторов CES, обладающих мощной антиоксидантной активностью, которые могут быть использованы в качестве средств, способных регулировать метаболизм этерифицированных лекарственных препаратов и связывать реактивные радикалы, образующиеся при биотрансформации ксенобиотиков.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Комбинированная гиперлипидемия (ТГ↑ Хс-ЛПВП↓)

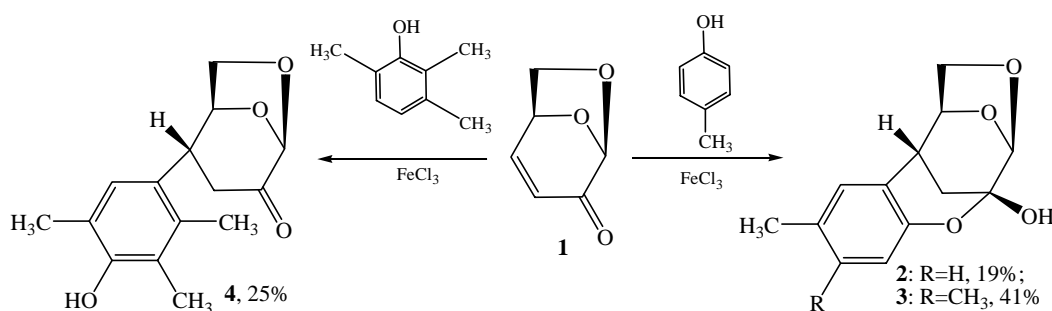


Руководители работы – академик РАН А.И. Арчаков, академик РАН А.В. Лисица;
исполнители – д.б.н. Е.А. Пономаренко, к.б.н. Ю.А. Ромашова, академик РАН В.В. Берг-
говых, д.м.н., проф. С.С. Маркин, д.б.н., проф. О.М. Ипатова, к.б.н. Е.Г. Тихонова, к.б.н.
М.К. Гусева, к.б.н. С.В. Иванов, член-корр. РАН В.В.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

II. Синтетические подходы для решения задач медицинской химии

Синтез и оценка антиоксидантной активности аддуктов левоглюкозенона, содержащих метилзамещенные фенильные фрагменты Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

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



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

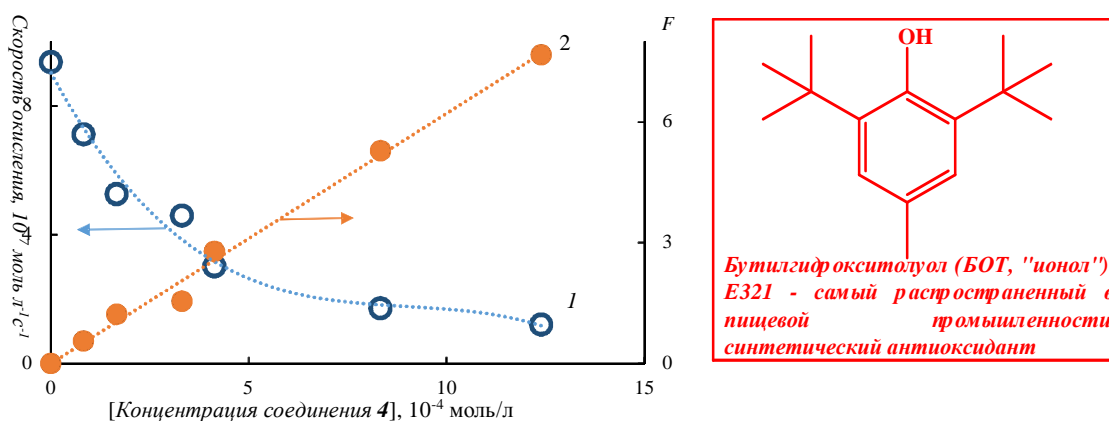


Рис. 1 1 – Зависимость скорости радикально-цепного окисления 1,4-диоксана от концентрации соединения **4**, 2 – преобразование зависимости в координатах уравнения (1).

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

Руководители работы – д.х.н., доц. Л.Х. Файзуллина, д.х.н. Р.Л. Сафиуллин, исполнители–

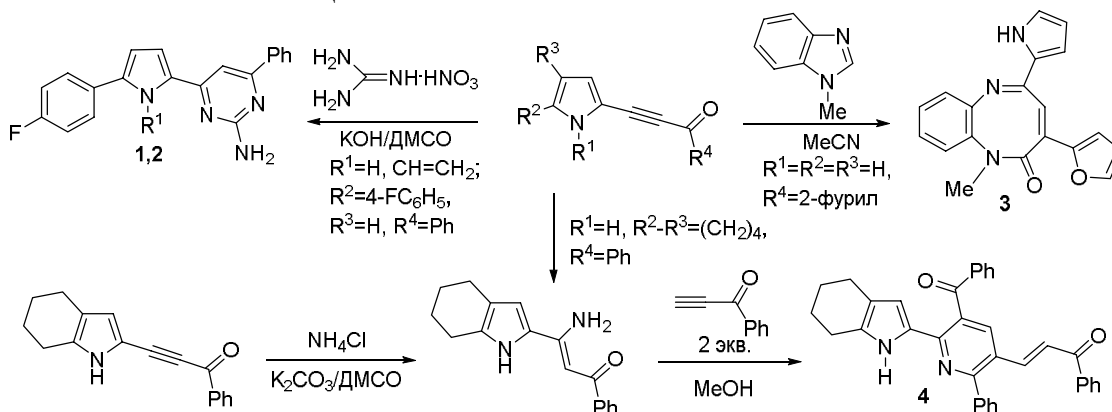
Публикация: Файзуллина Л.Х., Карамышева Л.Ш., Мигранов А.Р., Насибуллина Р.А., Якупова Л.Р., Сафиуллин Р.Л., Самородов А.В., Валеев Ф.А. Синтез и оценка антиоксидантной, антикоагуляционной и антиагрегационной активности аддуктов левоглюкозенона, содержащих метилзамещенные фенильнильные фрагменты // *Химико-фармацевтический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

Пирролил-аминопиримидины, пирролил-диазоциноны и пирролил-пиридины – перспективные кандидаты для создания препаратов против болезни Альцгеймера и диабета

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

С целью синтеза нового поколения эффективных и малотоксичных препаратов против болезни Альцгеймера и диабета нами разработана методология синтеза пиррол-гетероциклических ансамблей – пирролил-аминопиримидинов, пирролил-диазоцинонов и пирролил-пиридинов - на основе реакции присоединения азотсодержащих нуклеофилов, таких как гуанидин, бензимидазол или диметиламин, к ацилэтинилпирролам, - легко доступным продуктам кросс-сочетания пирролов с ацилгалоацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов.

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



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

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

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

Асимметричный синтез дигидропиримидинтион-содержащего поданда, обладающего туберкулостатической активностью

Институт органического синтеза УрО РАН (г. Екатеринбург)

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

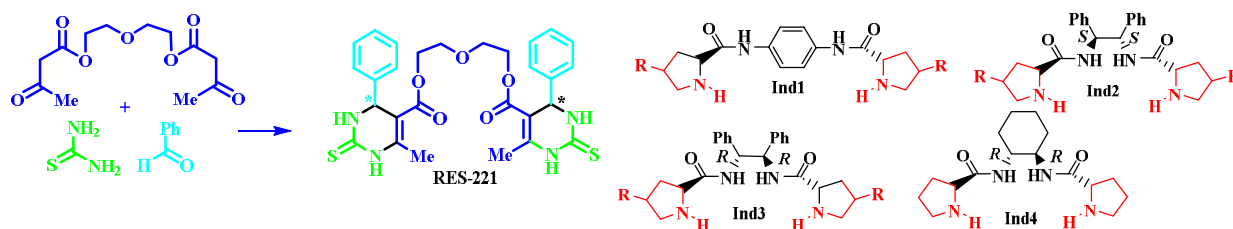


Рисунок. Синтез соединения RES-221 и структуры исследованных хиральных индукторов

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

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

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

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

Публикации: Elena S. Filatova, Olga V. Fedorova, Irina G. Ovchinnikova, Sergei V.

Kochetkov, Konstantin A. Chistiakov, Gennady L. Rusinov. Asymmetric synthesis of dihydropyrimidinethione podand in the presence of C₂-symmetric bis(hydroxy)proline-containing amides. *ChemistrySelect* 2024, 9, e202401024

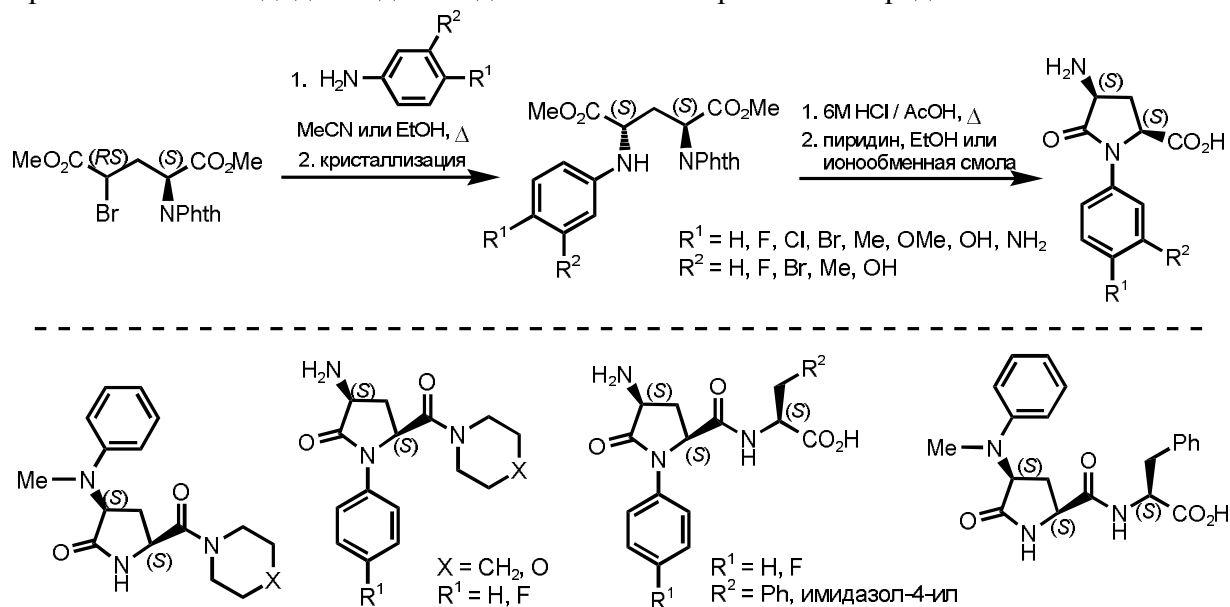
Синтез производных (2*S*,4*S*)-4-аминопироглутаминовой кислоты – перспективных антитромботических и ноотропных препаратов

Институт органического синтеза УрО РАН (Екатеринбург).

Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ (Волгоград)

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

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



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

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

Публикации

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

III. Компьютерные технологии для решения задач медицинской химии

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

Уфимский институт химии УФИЦ РАН (Уфа)

В рамках данной работы описываются возможности и границы применимости методов машинного обучения для предсказания противовирусной активности малых молекул. База данных соединений была сформирована на основе анализа базы ChEMBL и новых научных публикаций за 2022–2024 годы. Из 36 тысяч соединений было отобрано 1613 структур, для которых имелись значения IC_{50} (ингибирующая активность против вируса гриппа штамма А/Н1N1 разных серотипов, измеренная с помощью МТТ-теста), CC_{50} (цитотоксичность для линии клеток MDCK) и индекса селективности (SI). Для решения задачи бинарной классификации по значению SI использовались классические и неклассические методы машинного обучения. В качестве порога для разделения двух классов было выбрано значение SI, равное 8. Соединения с SI больше 8 могут рассматриваться как перспективные с фармакологической точки зрения. В зависимости от используемых методов машинного обучения, точность предсказания составила от 59 до 79%. На рис. 1 представлены структуры, случайно выбранные из тестовой выборки, которые включают молекулы из базы данных ChEMBL и научных публикаций. Результаты предсказаний согласуются с экспериментальными данными.

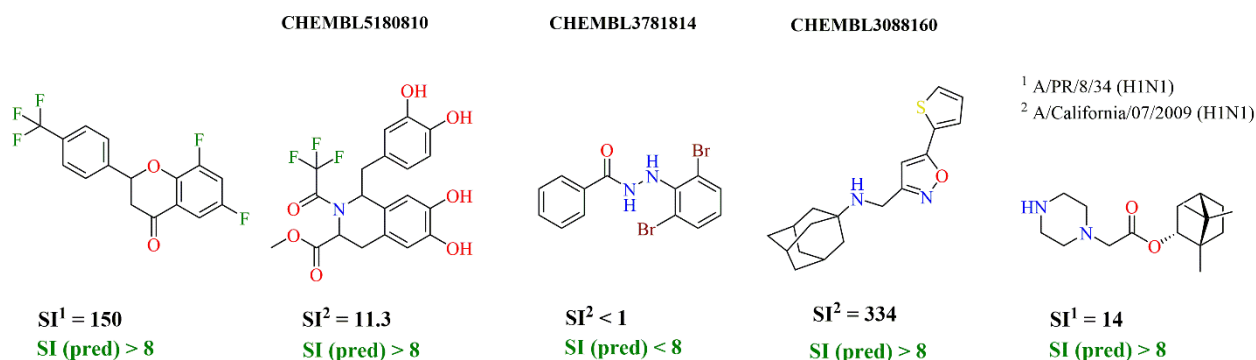


Рисунок 1 – Результат решения задачи бинарной классификации (SI > 8) методом случайного леса
точность предсказания 79%.

Предполагается, что подобные прогностические модели могут быть использованы до предполагаемого синтеза молекул и оценки их биологического потенциала, что, несомненно, актуально в рамках разработки новых противогриппозных препаратов.

Работа выполнена совместно с Институтом интеллектуальных кибернетических систем НИЯУ МИФИ.

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

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

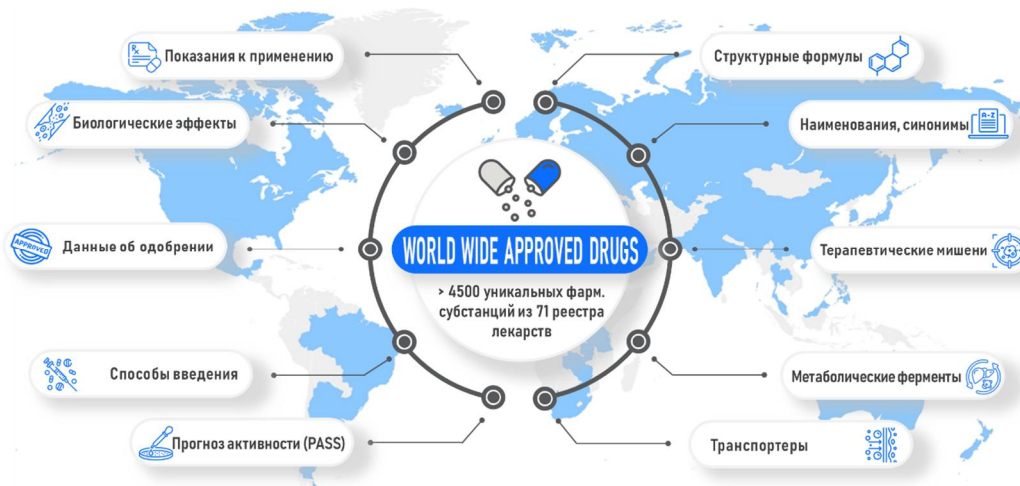
База данных WWAD: наиболее полный ресурс о разрешенных к медицинскому применению фармацевтических субстанциях

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

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

Ключевой особенностью БД WWAD является агрегация сведений о лекарствах из более чем 70 национальных реестров различных стран, в основе которых лежат публикуемые медицинскими ведомствами официальные документы, являющиеся наиболее достоверными источниками информации. Проведенная нами дополнительная верификация структурных формул фармацевтических субстанций на основе анализа ассоциированных с ними патентов существенно повысила надежность собранных сведений. Показания к применению, виды биологической активности и мишени фармацевтических субстанций приведены в БД WWAD в виде перечней стандартизованных и унифицированных терминов. Это дает возможность не только выполнять поиск обладающих определенными видами активности препаратов, но и использовать собранные данные без их предварительной обработки для получения различных оценок с использованием методов машинного обучения.

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



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

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

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

Публикации:

Савосина П.И., Дружиловский Д.С., Филимонов Д.А., Поройков В.В. Свидетельство о государственной регистрации базы данных «World Wide Approved Drugs» № 2024621221. Москва: Федеральная служба по интеллектуальной собственности, 21.03.2024.

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

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

IV. Наноконъюгаты для диагностики и терапии, системы доставки

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

Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург),
Сибирский государственный медицинский университет (Томск)

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

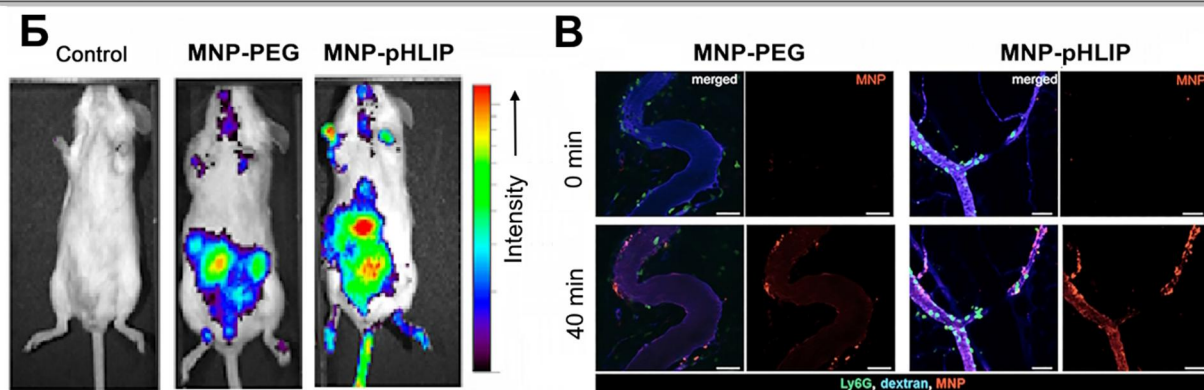
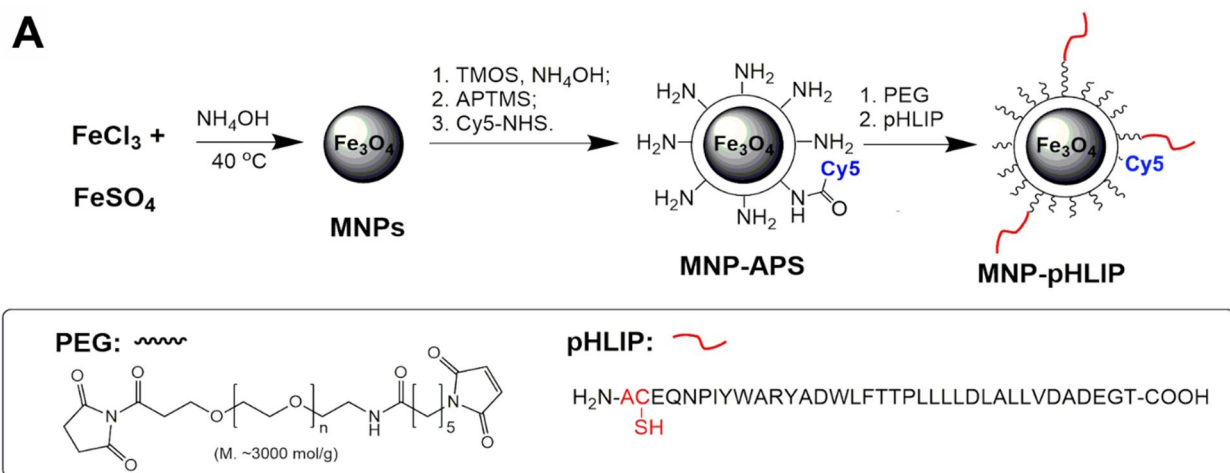


Рисунок 1. (А) Схема синтеза наноконъюгатов MNP-pHLIP. (Б) Биораспределение частиц MNP-PEG и MNP-pHLIP после их внутривенной инъекции в мышах BALB/c с опухолями 4Т1 (эпифлуоресцентная визуализация всего тела через 4 ч после введения препарата). (В) Визуализация проникновения наночастиц через эндотелий опухолевых сосудов.

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

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

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

Публикации:

[1] Pershina A.G., Efimova L.V., Brikunova O.Ya., Nevskaya K.V., Sukhinina E.V., Hmelevskaya E.S., Demin A.M., Naumenko V.A., Malkeyeva D., Kiseleva E., Khozyainova A.A., Menyailo M.E., Denisov E.V., Volegov A.S., Uimin M.A., Krasnov V.P., Ogorodova L.M., Nano-bio interaction of magnetic nanoparticles with cells in a tumor at the single-cell level // Nano Today 2024, 56, 102300. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2024.102300>

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

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

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

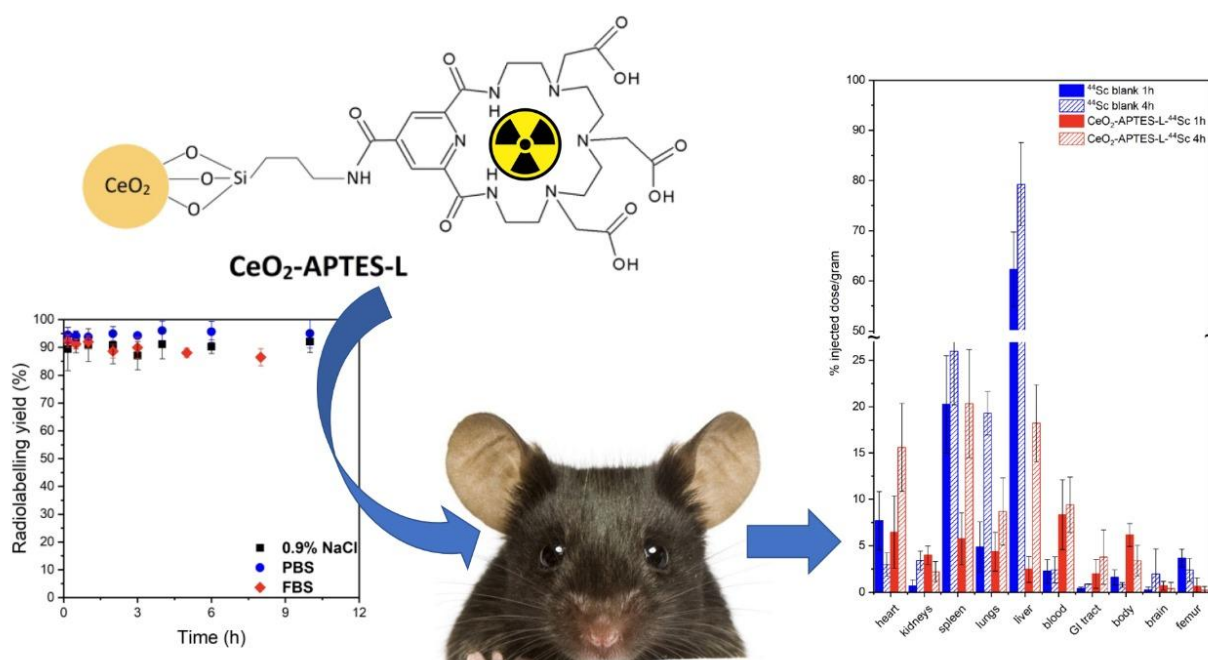
*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва)
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва)*

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

показали, что комплекс конъюгата $\text{CeO}_2\text{-APTES-L-}^{44}\text{Sc}$ (радиохимическая чистота более 90%) стабилен в фетальной бычьей сыворотке.

Полученные результаты позволили выбрать наиболее перспективный комплекс для дальнейшего биомедицинского применения и провести исследования устойчивости в условиях *in vivo*. Показано, что наночастицы диоксида церия и ее производные не проявили токсичность в отношении эндотелиальных клеток человека EA.hy926. Стабильность исследуемого комплекса $\text{CeO}_2\text{-APTES-L-}^{44}\text{Sc}$ была продемонстрирована *in vivo*.

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



Руководители работ – к.х.н. Г.Ю. Алешин, д.х.н. Ю.В. Федоров; **исполнители** – С.Ю. Хабирова, М.А. Меньшиков-Тонян, к.б.н. А.С. Приходько, Д.А. Козлов, Е.О. Анохин, К.А. Бабешкин, Н.А. Титченко, к.х.н. А.А. Щукина, к.х.н. А.Д. Зубенко.

Публикация:

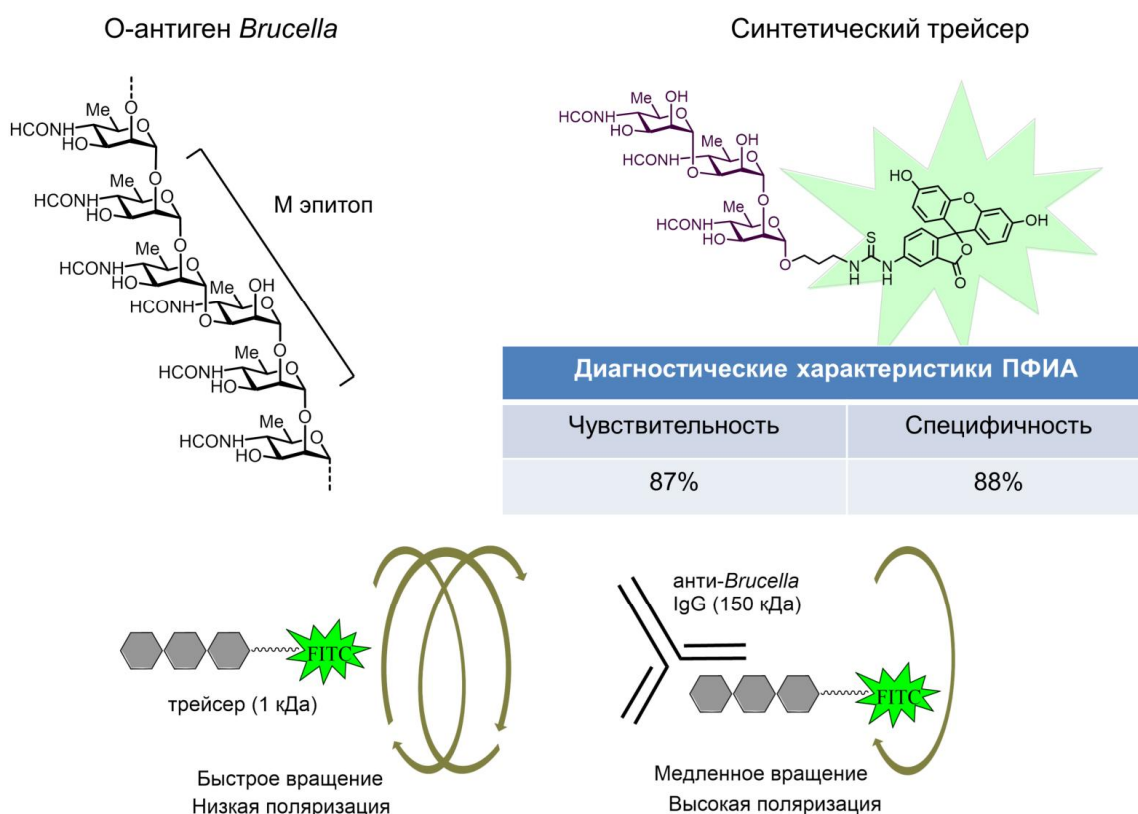
Khabirova S., Menshikov-Tonyan M., Aleshin G., Prikhodko A., Kozlov D., Anokhin E., Babeshkin K., Titchenko N., Zubenko A., Shchukina A., Fedorov Y., Kalmykov S. «Assessing the biocompatibility and stability of CeO_2 nanoparticle conjugates with azacrowns for use as radiopharmaceuticals» // *RSC Med. Chem.*, 2024, Advance Article (doi.org/10.1039/D4MD00515E).

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

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

Синтезирована серия антигенных олигосахаридов, структурно родственным М-эпитопному фрагменту О-полисахарида *Brucella*, а также соответствующие конъюгаты олигосахаридов с флуоресцеином. Среди них отобрано активное соединение для использования в качестве

биосенсорного трейсера при экспресс-детектировании поражения бруцеллёзом методом поляризации флуоресценции с высокой чувствительностью и специфичностью.



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

Biosensors, **2024**, 14, 404

Molecules, **2024**, 29, 4712

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

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

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

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

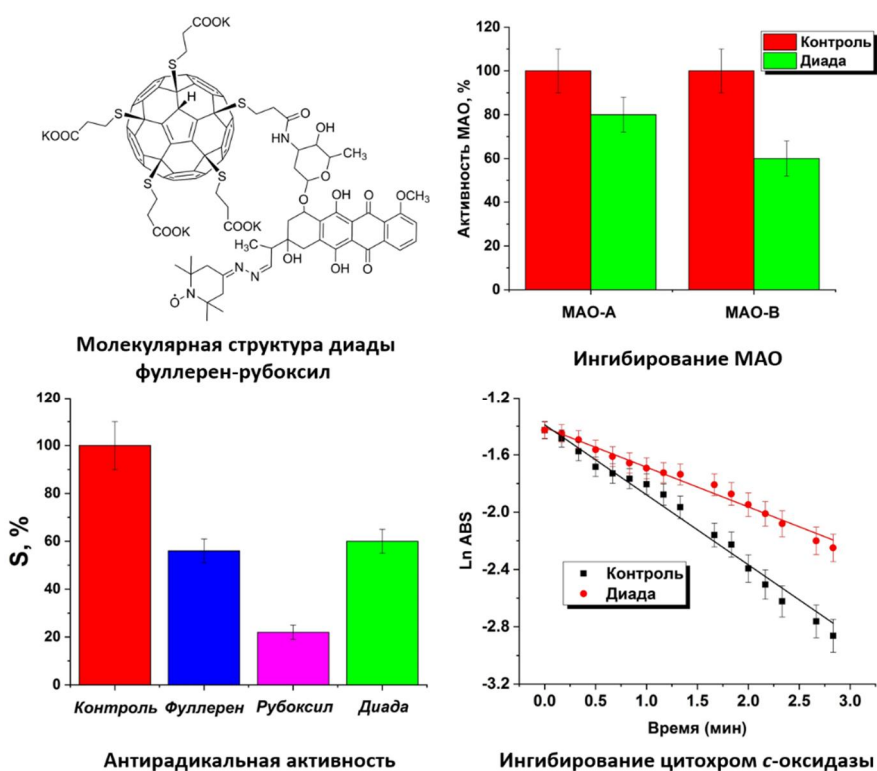
Антрациклины, широко используемые противоопухолевые антибиотики, известны своей кардиотоксичностью, существенно ограничивающей возможность их применения. В качестве механизмов кардиотоксичности рассматриваются окислительный стресс и митохондриальная дисфункция. Известно, что фуллерены рассматриваются в качестве платформы для создания систем доставки лекарственных средств и являются ловушками свободных радикалов, что делает конъюгаты фуллеренов с противоопухолевыми препаратами интересными и перспективными объектами исследования.

Целью настоящей работы является исследование биологической активности конъюгата водорастворимого производного фуллерена и рубоксила – нитроксильного производного рубомицина, противоопухолевого антибиотика антрациклинового ряда. В работе было

исследовано влияние диады фуллерен-рубоксил на процесс перекисного окисления липидов и работу митохондриальных мембраносвязанных ферментов, таких как моноаминоксидазы А и В и цитохром с-оксидаза.

Исследование показало, что диада водорастворимого производного фуллерена с рубоксилом проявляет антиоксидантные свойства благодаря способности перехватывать активные формы кислорода (АФК). Также было показано, что диада фуллерен-рубоксил ингибирует работу митохондриальных ферментов моноаминоксидаз А и В, что может поддерживать нормальную работу митохондрий, защищая их от повреждений, вызванных образованием АФК. Диада также ингибирует активность цитохром с-оксидазы в митохондриях головного мозга мышей, таким образом ограничивая потребление кислорода в условиях гипоксии. Этот механизм является основой для развития защитной реакции тканей в ответ на патологическое состояние. Конъюгация рубоксила с фуллереном существенно снижает острую токсичность соединения по сравнению с исходным производным фуллерена, диада не проявляет токсические свойства в дозах до 1000 мг/кг.

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



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

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

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

**Конъюгат антибиотика ванкомицина с флуоресцеином как новое средство
для избирательного окрашивания бактерий в биологических образцах**
Институт биохимической физики имени Н.М. Эммуэля РАН (Москва)

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

Создание флуоресцентных красителей, обладающих способностью к избирательному связыванию с бактериями в составе биологических образцов от больных является важной задачей. В ходе работы был получен конъюгат ванкомицина с флуоресцеинизотиоцианатом и проведены испытания его способности избирательно связывать грам-положительные и грам-отрицательные бактерии в присутствии различных биомакромолекул. Показано, что реакция синтеза с высоким выходом протекает в среде 96% водного диметилсульфоксида. Конъюгат может быть очищен осаждением ацетоном в конечной концентрации 85% после подкисления раствора 150 мМ ацетатом калия до pH=4,8, а также тонкослойной хроматографией на пластинах Силуфол в системе изопропанол 90%, вода 10%, карбонат аммония 1%. Конъюгат не обладает бактерицидной активностью в отношении бацилл, стафилококков и представителей типа Actiobacteriota в концентрации 10 мкг/мл и ниже. Он может быть использован для прижизненного окрашивания бактерий указанных таксономических групп с целью наблюдения за ними методами флуоресцентной микроскопии и спектрофлуориметрии.

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

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

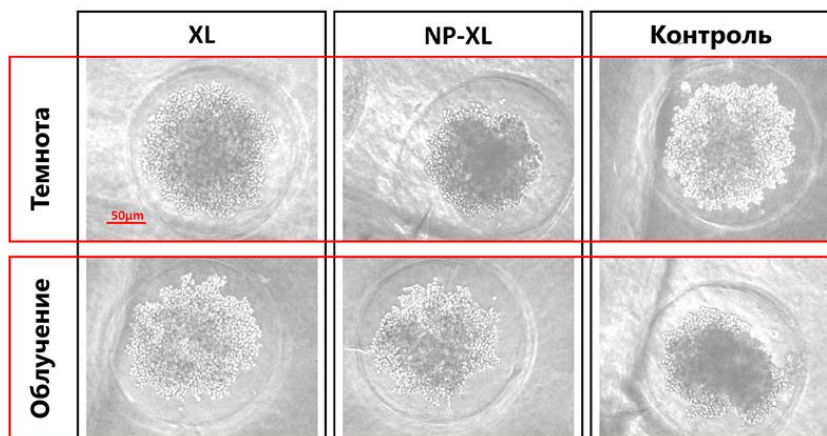
Руководители работы – д.б.н. А.Б. Шевелев и д.б.н. Е.В. Трубникова, исполнители – Е.Ю. Эпова, М.А. Шабунина, к.б.н. Н.В. Позднякова

Новая наноразмерная форма фотосенсибилизатора - производного хлорофилла α для фотодинамической терапии

Институт Биохимической Физики им. Н.М. Эмануэля РАН (Москва)

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

Было показано, что определенные количества XL связываются с поливиниловым спиртом (он был выбран в качестве стабилизатора эмульсии), усиливая фотофизическую активность XL. XL и NP–XL не показали реактивации эпигенетически репрессированных генов, что указывает на отсутствие у NP–XL эпигенетических свойств. XL сохранил цитотоксическую активность в отношении как 2D, так и 3D моделей (рисунок) опухолевых клеток линий MCF-7, HeLa, SKOV-3, A549 и 4T1. Основные механизмы повреждения клеток NP–XL включали высокие уровни генерации АФК; индукцию апоптоза; истощение GSH; перекисное окисление липидов; и деполяризацию митохондриальной мембраны. Данные показали активацию путей ферроптоза и апоптоза после фотодинамической терапии (ФДТ).



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

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

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

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

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

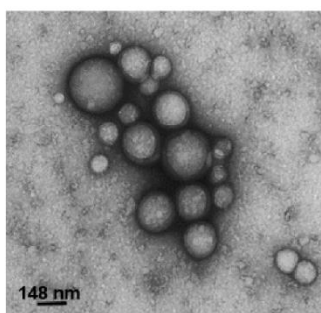
Олеиновая и линолевая кислоты, модифицированные тимолом, инкапсулированные в полимерные наночастицы: новые препараты для антибактериальной терапии

Институт Биохимической Физики им. Н.М. Эмануэля РАН (Москва)

На основе прогнозов PASS и моделирования ADMET 2.0 мы представили обоснование модификации олеиновой кислоты (ОА) и линолевой кислоты (ЛА) с биологически активными

производными фенола (ТОА и ТЛА – рисунок) и их дальнейшей инкапсуляции в наночастицы из сополимера молочной и гликолевой кислот – PLGA.

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



Микрофотография наночастиц

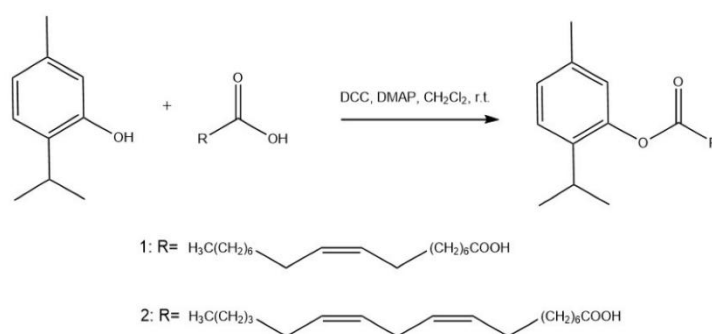


Схема синтеза соединений

Таким образом, полученные результаты показывают перспективность наночастиц PLGA, нагруженных модифицированными жирными кислотами, для различного биомедицинского применения, включая антимикробную эффективность и антифугальную терапию.

Результаты опубликованы в статье Sokol M.V. et. al. // *Polymers*. 2024; 16(1):72. <https://doi.org/10.3390/polym16010072>

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

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

Плёнки бактериальной целлюлозы для доставки L-аспарагиназы к клеткам меланомы

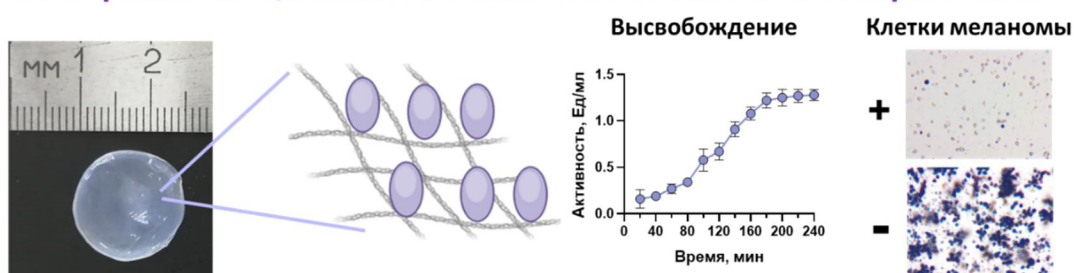
Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (Москва)

L-аспарагиназа, это фермент, который катализирует гидролиз L-аспарагина до L-аспарагиновой кислоты и аммиака. Данный фермент используется для лечения острого лимфобластного лейкоза. Он также токсичен для клеток некоторых солидных опухолей, включая клетки меланомы. Имобилизация этого фермента может повысить его активность в отношении опухолевых клеток меланомы. В работе были изучены свойства бактериальной целлюлозы (БЦ) продуцента *Gluconacetobacter hansenii* и возможность использования плёнок БЦ в качестве нового носителя для иммобилизованной L-аспарагиназы *Erwinia carotovora*. Изме-

няя продолжительность культивирования продуцента, удалось получить плёнки с различной толщиной и пористостью. Эти значения определяли содержание воды в плёнках и их способность адсорбировать и высвободить фермент.

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

Бактериальная целлюлоза с иммобилизованной L-аспарагиназой



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

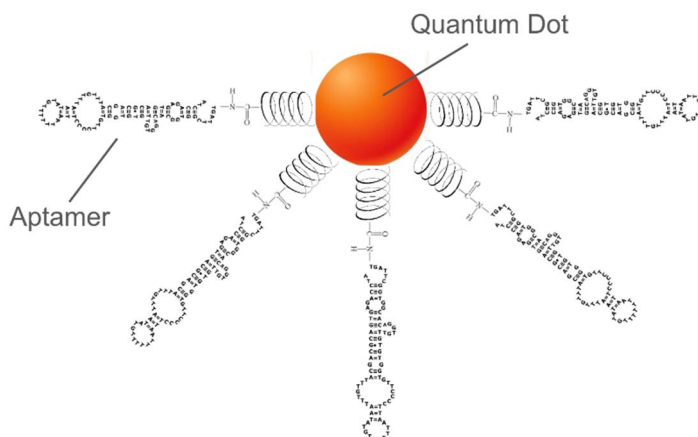
Исполнители – Шишпарёнок А.Н., Королёва С.А., Добрякова Н.В., к.б.н. Гладилина Ю.А., д.б.н., Громовых Т.И., Солопов А.Б., д.б.н., проф., Кудряшова Е.В.

Синтез новых люминесцентных гибридных комплексов квантовая точка - аптамер для биовизуализации

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

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

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



Руководитель работы – д.х.н., проф. Р.В. Тальрозе, исполнители – к.х.н. О.Н. Карпов, О.А. Отмахова, М.В. Григорьева.

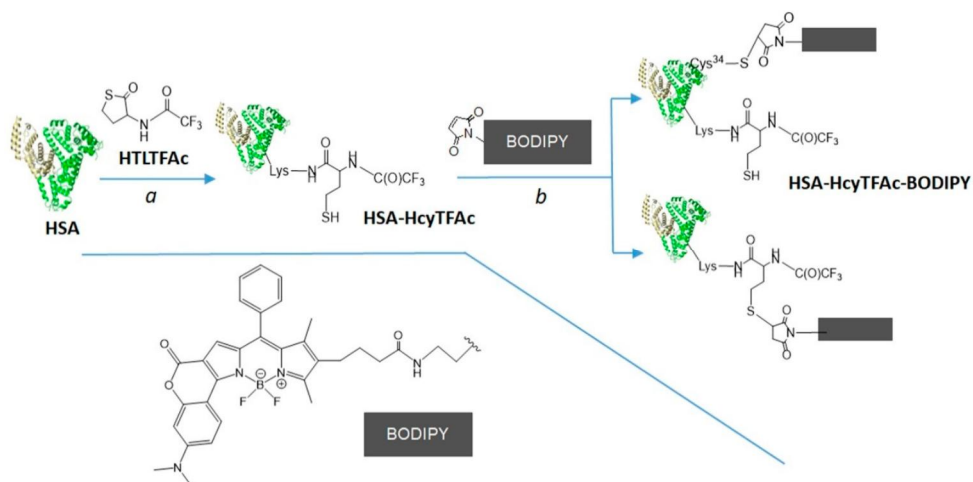
Исследование выполнено за счет гранта РФФИ №24-23-00551, <https://rscf.ru/project/24-23-00551/>

Светостойкие красители для интраоперационной визуализации внутричерепных опухолей

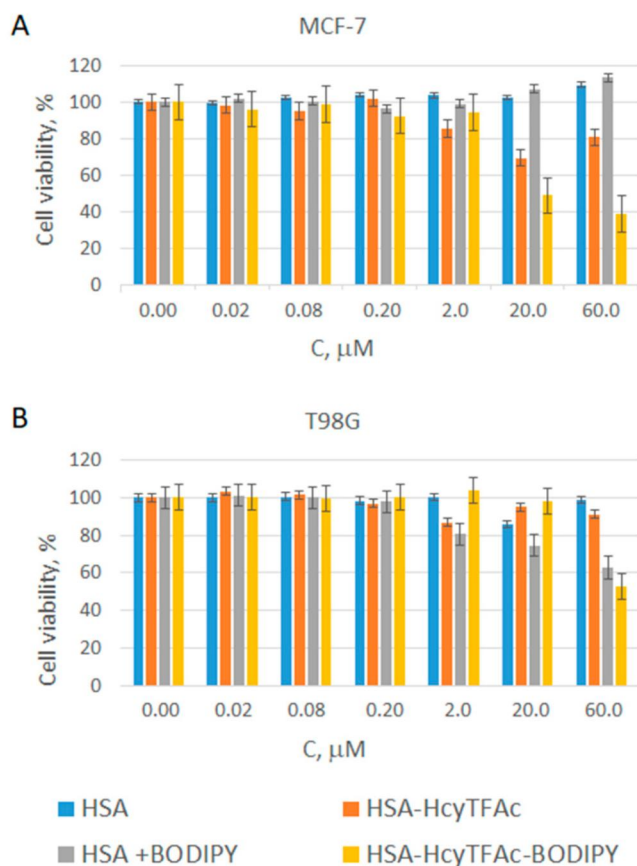
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

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

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



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



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

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

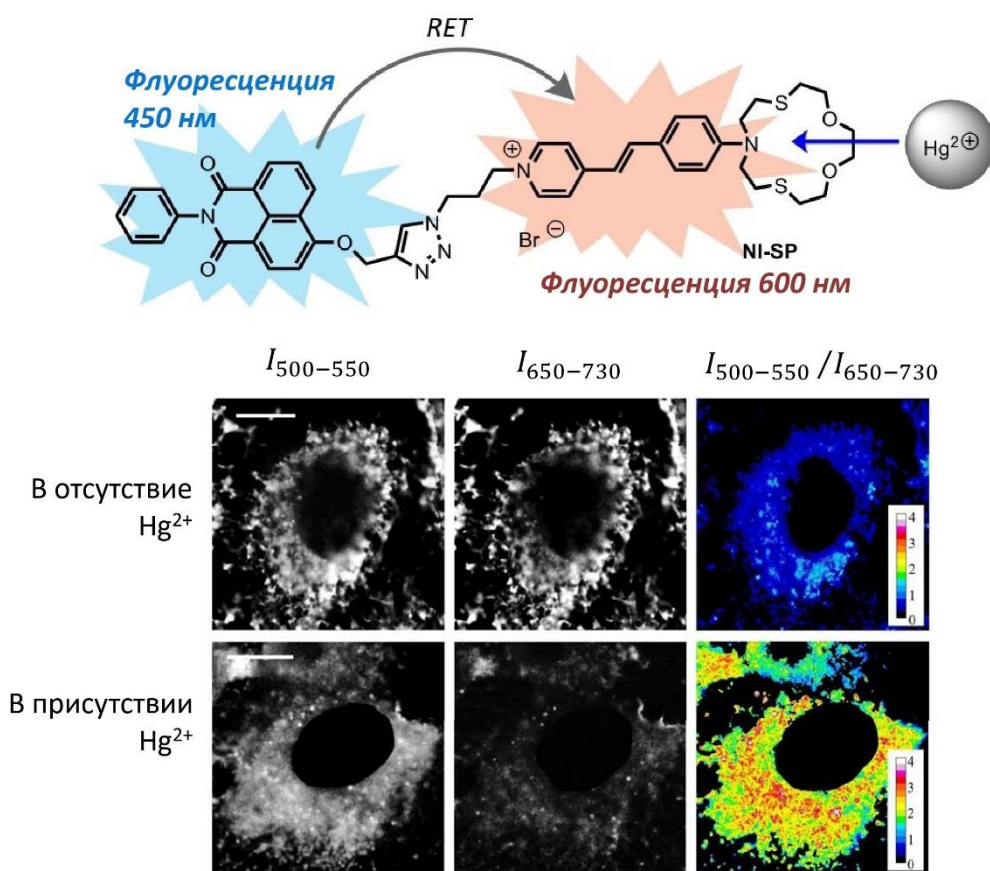
Ратиометрический флуоресцентный хемосенсор на катионы Hg²⁺ в водном растворе и в живых клетках

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

В результате деятельности человека ртуть широко распространена в окружающей среде. Ионы Hg²⁺ легко преобразуются морскими микроорганизмами в метилртуть (CH₃Hg⁺), которая более вредна, чем неорганическая или элементарная ртуть. Далее, поднимаясь по пищевой цепи, CH₃Hg⁺ может накапливаться в организмах промысловых рыб, что представляет угрозу для здоровья человека. Чрезвычайная токсичность соединений ртути обусловлена высоким сродством к тиоловым группам белков и ферментов. Подобные взаимодействия вызывают дисфункцию клеток и, как следствие, приводят к повреждениям пищеварительной, сердечно-сосудистой и центральной нервной системы.

В настоящей работе с использованием клик-реакции азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения получен высокоселективный бис-хрофорный краунсодержащий хемосенсор **NI-SP** на катионы ртути (II) в водном растворе. Синтезированное соединение **NI-SP** содержало фрагмент 4-метокси-1,8-нафталимида, выполняющего роль хромофора-

донора (ХД) энергии электронного возбуждения, и стирилпиридина, являющегося хромофором-акцептором (ХА). При облучении остатка нафталимида в **NI-SP** светом с длиной волны из диапазона 375 – 405 нм реализуется резонансный перенос энергии (*англ.* Resonance Energy Transfer, RET), эффективность которого уменьшается при комплексообразовании сенсора с катионами Hg^{2+} за счет гипсохромного сдвига полосы переноса заряда ХА. Наблюдаемые при добавлении Hg^{2+} изменения в спектре флуоресценции позволяют регистрировать ратиометрический флуоресцентный отклик за счет роста отношения интенсивности испускания (I) в канале ХД (450–550 нм) к интенсивности в канале ХА (600–730 нм). Биологические эксперименты показали, что сенсор **NI-SP** проникает в клетки аденокарциномы легкого человека A549 и аккумулируется в цитоплазме и лизосомах. В случае, когда клетки предварительно инкубировали с перхлоратом ртути (II), отношение интенсивностей испускания в двух каналах $I_{500-550} / I_{650-730}$ увеличивалось в 2.6 раза, что позволяло осуществлять детектирование ионов Hg^{2+} и их количественное определение внутри клетки в интервале концентраций 0.7–6.0 мкмоль/л.



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

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

Ссылка на опубликованный материал

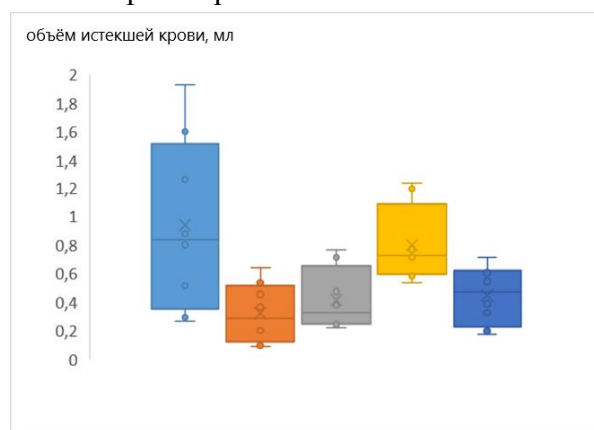
Panchenko P.A., Efremenko A.V., Polyakova A. S., Feofanov A. V., Ustimova M. A., Fedorov Yu. V., Fedorova O. A. Application of RET Approach for Ratiometric Response Enhancement of ICT Fluorescent Hg^{2+} Probe Based on Crown-containing Styrylpyridinium Dye // Chem. Asian J. – 2024. – Art. № e202400777.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

**Синтез полиакрилата кобальта (Гестатина)
и тестирование его гемостатических свойств**
Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова РАН (Москва)

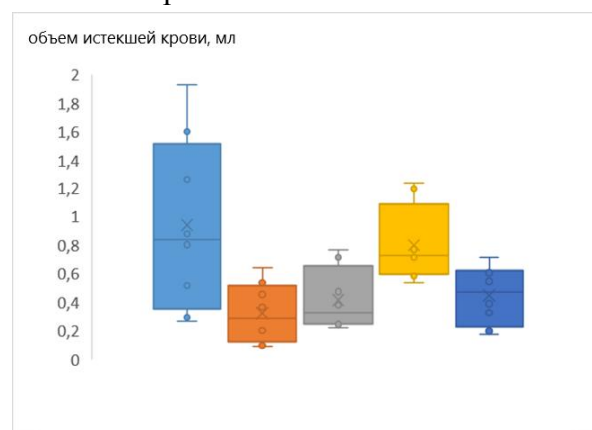
Получены варианты координационного комплекса полиакриловой кислоты (ПАА) со средней молекулярной массой 9 356 и 184 631 кДа с ионом Co^{2+} . Образцы ПАА с точно заданной молекулярной массой были синтезированы в контролируемых условиях с использованием изопропанола в качестве агента, ограничивающего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

Гестатин 10, Гестатин 200 и препараты сравнения ПАА10 и ПАА20 были исследованы на способность ускорять гемостаз при венозном и капиллярном кровотечении у кроликов. В качестве измеряемого параметра использовался объём крови, истекшей из раны до полной остановки кровотечения. Не было выявлено статистически значимой разницы между контрольной группой и ПАА200. Использование Гестатина 200 снижало кровопотерю как при капиллярном, так и при венозном кровотечении. Гестатин 10 показал свою эффективность в случае венозного кровотечения, хотя ПАА 10 в этом случае также проявила гемостатическую способность. Применение ПАА200, напротив, увеличивало кровопотерю по сравнению с плацебо как при капиллярном, так и при венозном кровотечении.

Капиллярное кровотечение



Венозное кровотечение



■ контроль ■ Гестатин 10 ■ Гестатин 200
■ ПАА10 ■ ПАА200

Руководители работы – д.б.н. А.Б. Шевелёв и д.б.н. Е.В. Трубникова, **исполнители** – к.б.н. А.В. Шибаева, А.П. Васильева, к.б.н. М.А. Смирнова.

**Наночастицы BODIPY-содержащих пролекарств Pt(IV)
с тройным противоопухолевым действием**
Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова (Москва)

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

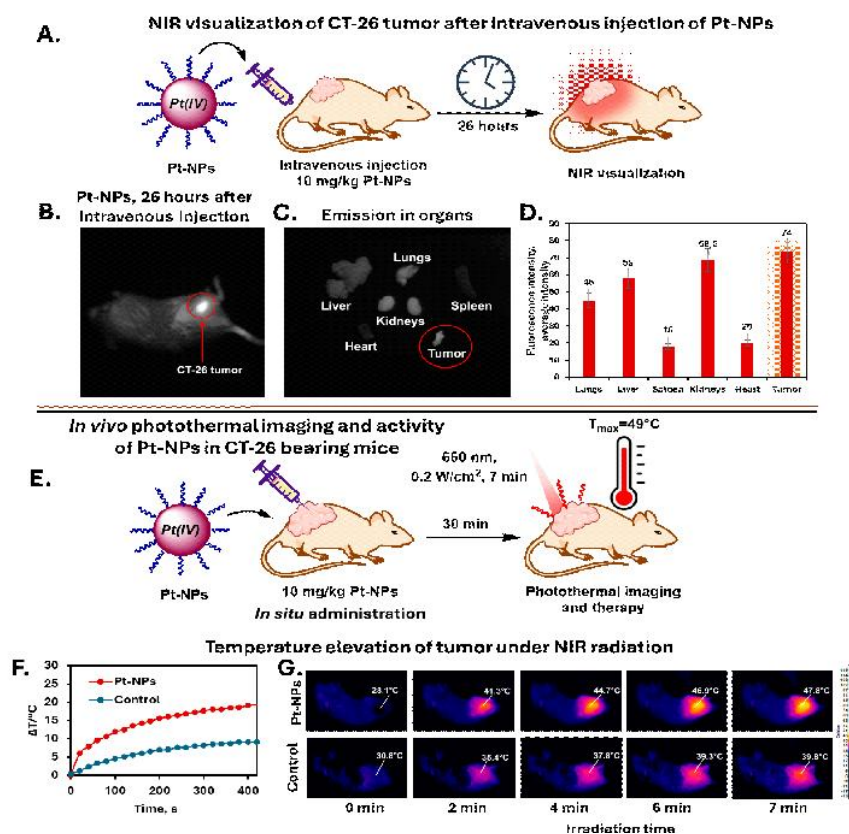


Рисунок 1. *In vivo* флуоресцентная визуализация опухоли с Pt-Nps. А. Общая схема эксперимента по биовизуализации. В. Флуоресцентная визуализация мыши опухолью CT-26 через 26 часов после внутривенной инъекции 10 мг/кг Pt-NP. С. Флуоресценция опухоли и органов через 26 часов после внутривенной инъекции. D. Средняя интенсивность флуоресценции опухоли и органов. E. Оценка фототермического эффекта Pt-Nps *in vivo* Общая схема эксперимента. F. Рост температуры опухоли.

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

Публикации:

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

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

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

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

Простатический специфический мембранный антиген (ПСМА), гиперэкспрессируемый в опухолевых клетках, – одна из наиболее привлекательных белковых мишеней для направленной доставки в опухоли предстательной железы. Была получена серия из >100 новых молекул с показателями аффинности (IC_{50}) к ПСМА-рецептору до 1.5 ± 0.9 нМ и их конъюгатов с хелатирующими агентами (DOTA, DOTAGA, ДТРА и др.). Для ряда конъюгатов было показано превосходящее контрольный препарат ПСМА-11 (одобрен FDA для диагностики опухолей предстательной железы) накопление в опухолевой ткани, при низком накоплении в почках.

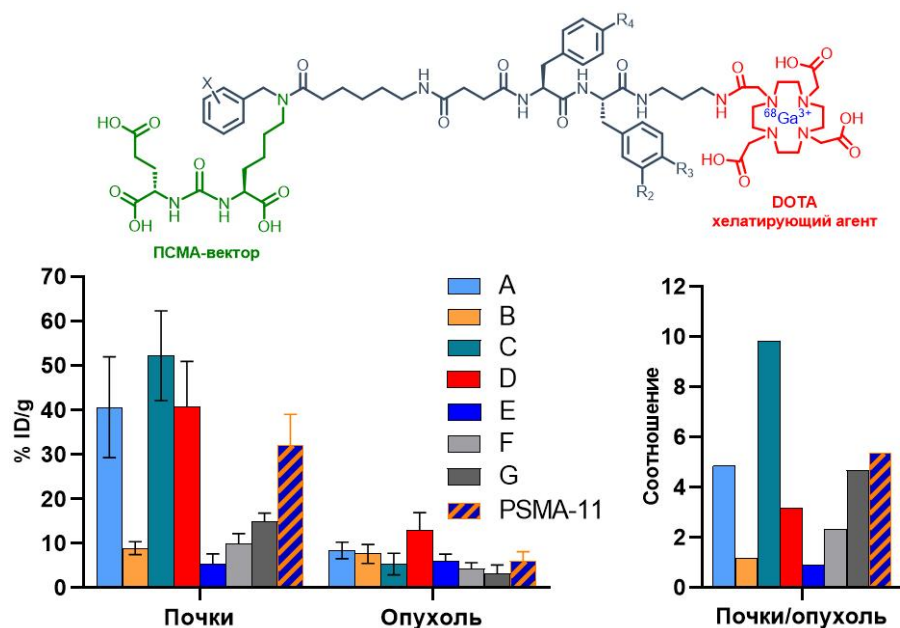


Рисунок 1. Общая структура ПСМА-направленных радиофармацевтических конъюгатов с ^{68}Ga , а также анализ их биораспределения на ксенографтных моделях опухолей предстательной железы – LNCaP (ПСМА+).

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

Публикации:

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

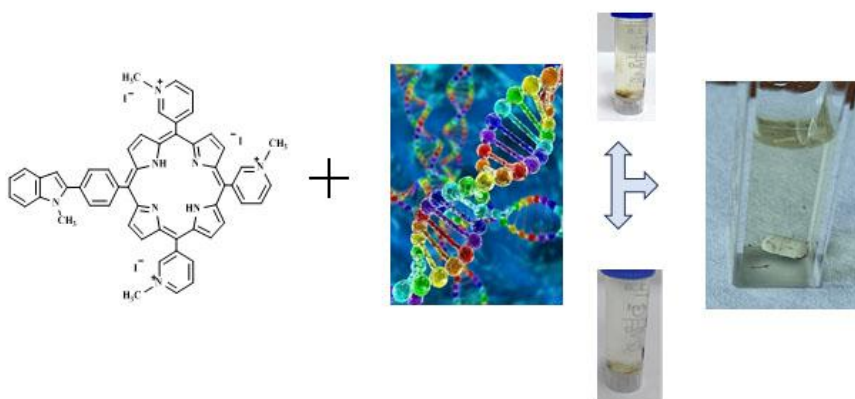
Патент RU2823164C2, Петров С.А., Мачулкин А.Э., Ларенков А.А. и др. Соединение пептидной природы, обладающее способностью связываться с ПСМА, способ его получения и применения, 2024

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

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

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

Исследование направлено на получение соединения, которое может быть использовано в медицине, клинической лабораторной диагностике, биохимии, молекулярной биологии, вирусологии, пищевой промышленности, криминалистике в качестве комплексообразующего реагента ДНК, олигонуклеотидов, приводящего к агрегации нуклеиновых кислот (НК) и образованию осадка. Для реализации данного взаимодействия был сконструирован порфирин, содержащий катионные группы в составе трех периферийных заместителей, обеспечивающих электростатическое взаимодействие порфирина с отрицательно заряженным остовом одной молекулы ДНК и один периферийный заместитель, способный к интеркаляционному взаимодействию с другой молекулой ДНК. Указанным требованиям соответствует 5-[4'-(1"-метилиндол-2"-ил)фенил]-10,15,20-трис-(N-метилпирид-3'-ил)порфирин трииодид, полученный впервые. Доказана его структура, изучены спектральные, фотохимические свойства. Проведено исследование взаимодействия синтезированного порфирина с репрезентативным короткоцепочечным олигонуклеотидом poly[d(GC)₂], ДНК спермы лосося и тимуса теленка. Доказано, что порфирин с остатком индола способен к специфическому взаимодействию с НК, приводящему к осаждению НК.



Публикации:

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

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

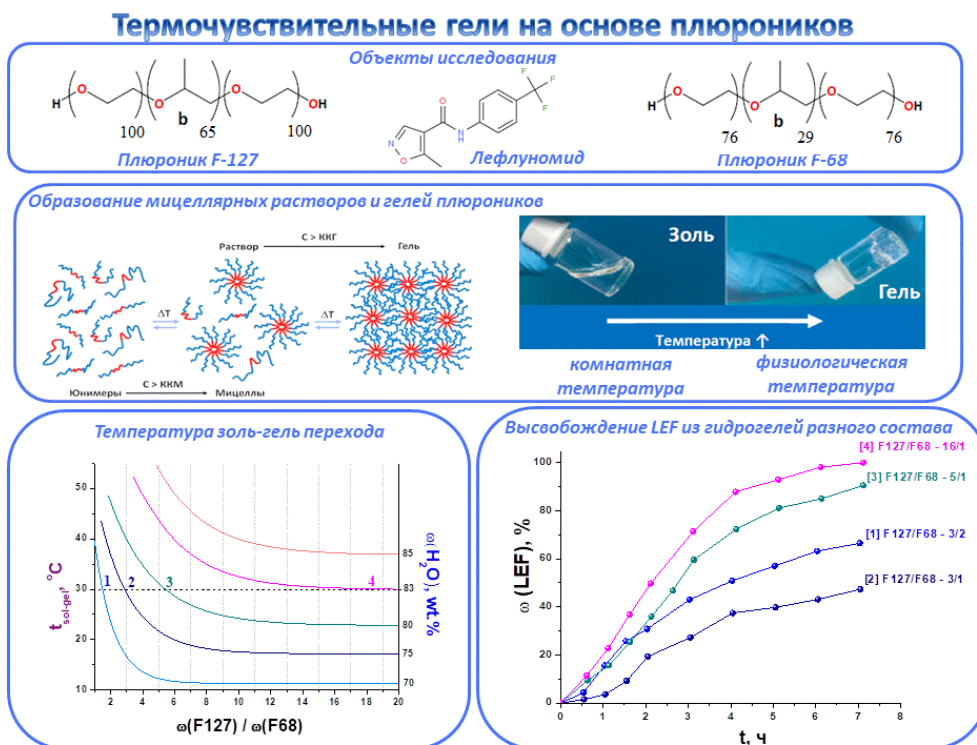
Руководители – д.х.н. Лебедева Н.Ш., д.х.н. Сырбу С.А. Ответственные исполнители – к.х.н. Юрина Е.С., к.х.н. Киселев А.Н.

Дизайн и свойства термочувствительных гидрогелей плуроников фармацевтического назначения

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

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

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



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

Руководитель – д.х.н. Терехова И.В.

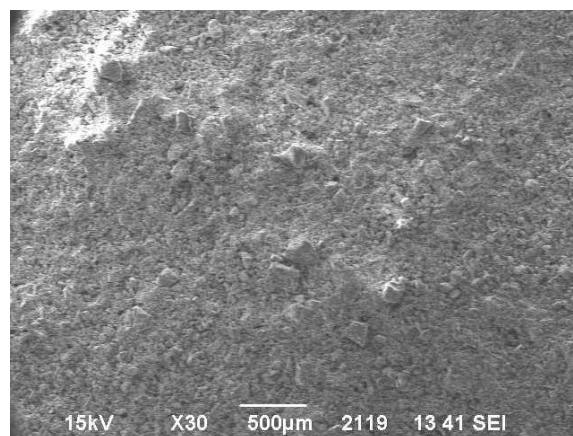
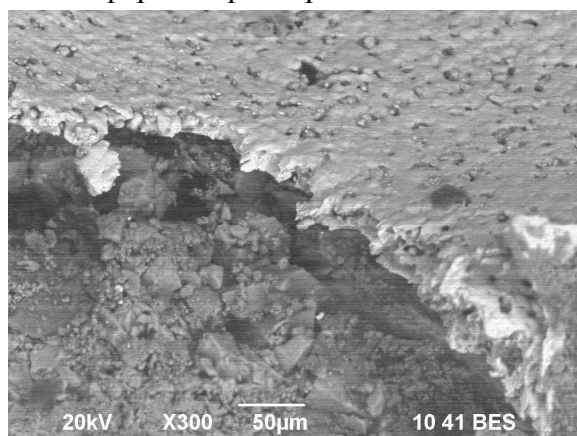
Исполнители – к.х.н. Агафонов М.А., асп. Никитина М.Г.

V. Новые материалы для медицины

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

Институт химии твердого тела УрО РАН (Екатеринбург)

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



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

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

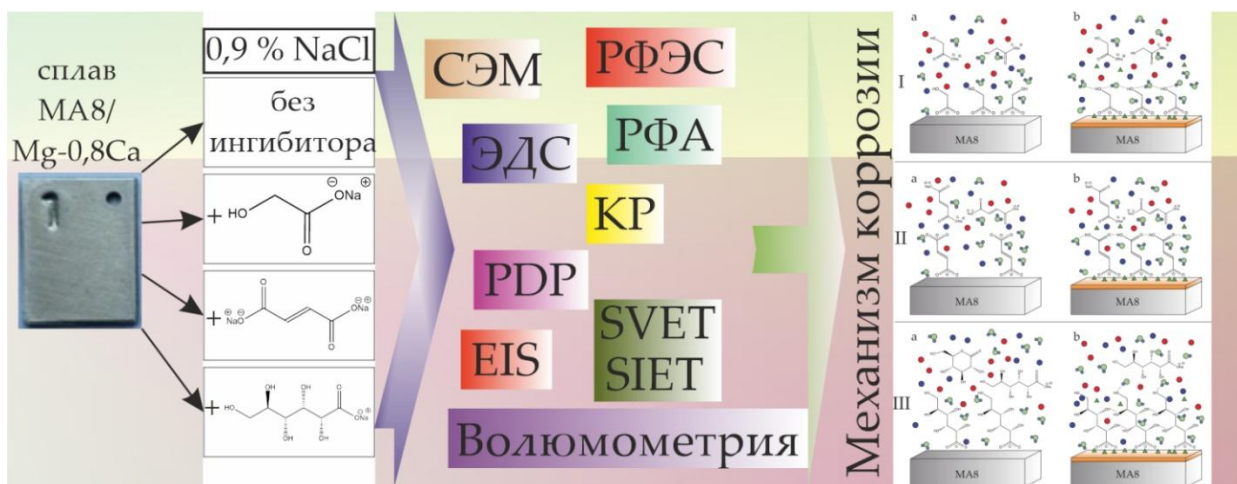
Материал покрытия	Характеристики покрытия		
	Адгезия, Н/м ²	Твердость по Виккерсу HV, ед. тв.	Предел прочности на трехточечный изгиб, МПа
ГАП–желатин	1089	19	5,53
Композит–желатин	1125	29-35	8,69

Руководитель работы – д.т.н. Н.А.Сабирзянов, исполнители – к.х.н. Е.А.Богданова, к.х.н. В.М.Скачков, н.с. С.А.Бибанаева.

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

Институт химии ДВО РАН (Владивосток)

Впервые установлена эффективность «зеленых» ингибиторов коррозии на основе карбоксилатов для снижения интенсивности деградации многофункционального магниевого сплава MA8 (Mg-Mn-Ce) и биомедицинского сплава Mg-0,8Ca. Проведен анализ морфологии, химического состава и кинетики роста пассивирующих пленок, формируемых на сплавах в 0,9 масс. % физиологическом растворе NaCl с ингибитором. Показано, что наибольшей эффективностью обладают фумарат натрия и гликолят натрия, обеспечивающие формирование защитного слоя с высоким значением поляризационного сопротивления. Магниевые сплавы в присутствии данных ингибиторов проявляют наименьшую локальную электрохимическую активность и наименьшую скорость коррозии. Эффективность применяемых ингибиторов составила 81%. Установлен механизм подавления процесса коррозии, основанный на сорбции молекул органических ингибиторов и формировании металлоорганического каркаса. Результаты показывают высокую совместимость используемых ингибиторов с кальций-фосфатным покрытием, получаемым методом плазменного электролитического оксидирования, что свидетельствует о возможности формирования биосовместимого самовосстанавливающегося гибридного покрытия на поверхности биодеградируемых магниевых сплавов для нужд имплантационной хирургии.



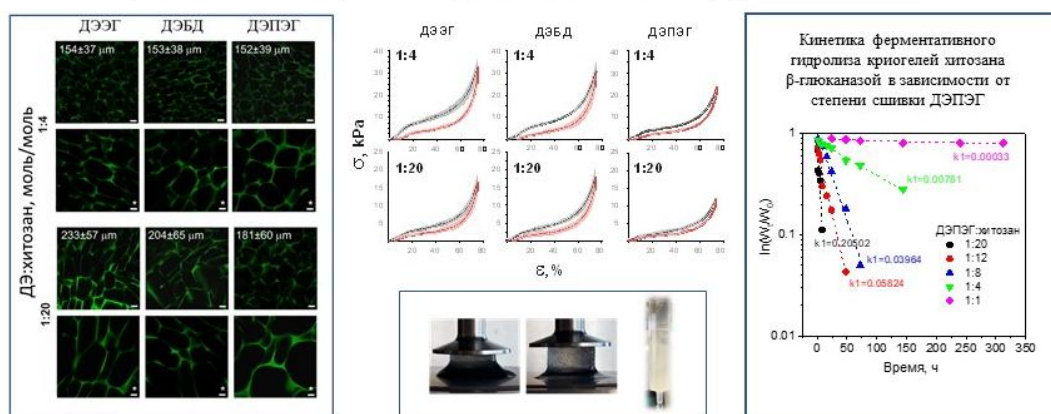
Gnedenkov A.S., Sinebryukhov S.L., Nomerovskii A.D., Marchenko V.S., Ustinov A.Y., Gnedenkov S.V. Carboxylates as green corrosion inhibitors of magnesium alloy for biomedical application // Journal of Magnesium and Alloys. 2024. Vol. 12. P. 2909-2936. DOI: 10.1016/j.jma.2024.07.004 (Q1, IF=15.8)

Руководители работы – член-корр. РАН С.В. Гнеденков, член-корр. РАН С.Л. Синебрюхов, д.х.н., проф. РАН А.С. Гнеденков, **исполнители** – А.Д. Номеровский, В.С. Марченко.

Криогели хитозана для клеточных технологий и регенеративной медицины Институт химии ДВО РАН, Национальный центр морской биологии ДВО РАН (Владивосток)

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

Криогели хитозана, сшитые диглицидиловыми эфирами гликолей



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

Руководитель работы – член-корр. РАН С.Ю. Братская (ИХ ДВО РАН),
исполнители – к.б.н. А.В. Борода (ННЦМБ ДВО РАН), к.х.н. А.П. Голиков (ИХ ДВО РАН), Ю.О. Привар (ИХ ДВО РАН).

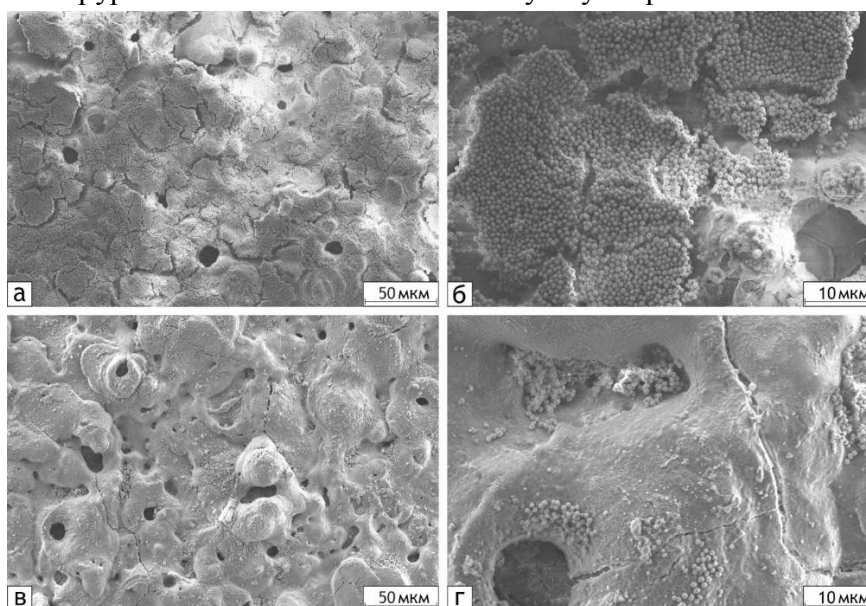
Биоактивные покрытия на сплаве МА8 с наночастицами тантала Институт химии ДВО РАН (Владивосток)

Разработан способ формирования биоактивных покрытий на магниевом сплаве МА8 методом плазменного электролитического оксидирования в электролитах с наночастицами пентаоксида тантала. Полученные покрытия обладают выраженными антибактериальными

свойствами, значительно уменьшая адгезию бактерий *S. aureus* к поверхности покрытия, что снижает риск образования бактериальной пленки и, следовательно, возможность развития имплантат ассоциированных инфекций.

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

Вышеуказанные свойства и характеристики могут иметь особое значение для применения ПЭО-покрытий, содержащих наночастицы Ta₂O₅, в качестве защитных слоев биорезорбируемых магниевых имплантатов. ПЭО-покрытия, модифицированные Ta₂O₅, могут обеспечить достаточную фиксацию имплантата и стимулировать остеогенез, обеспечивая снижение риска хирургического вмешательства и лучшую приживаемость имплантата.



Mashtalyar D.V., Imshinetskiy I.M., Kashepa V.V., Nadaraia K.V., Piatkova M.A., Pleshkova A.I., Fomenko K.A., Ustinov A.Yu., Sinebryukhov S.L., Gnedenkov S.V. Effect of Ta₂O₅ nanoparticles on bioactivity, composition, structure, *in vitro* and *in vivo* behavior of PEO coatings on Mg-alloy // Journal. of Magnesium and Alloys. 2024. Vol. 12. P. 2360–2379. DOI: 10.1016/j.jma.2024.06.014 (Q1, IF = 15.8)

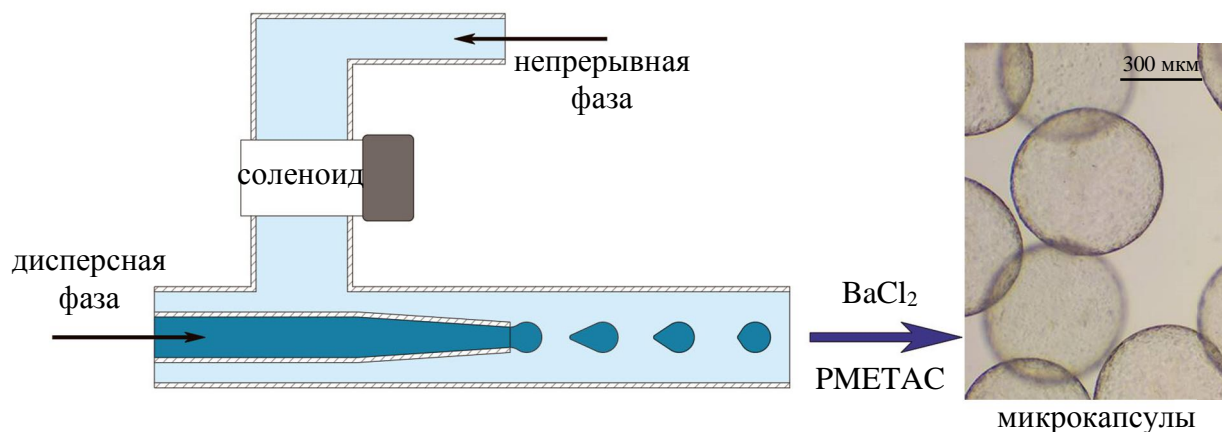
Руководитель работы – д.х.н. Д.В. Машталяр, **исполнители** – к.х.н. К.В. Надараиа, И.М. Имшинецкий.

Микрокапсулы с полимерным покрытием для иммуноизоляции островковых клеток поджелудочной железы

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

Разработана стратегия, обеспечивающая иммунную защиту и поддержание жизнеспособности островков Лангерганса (инсулин-продуцирующих клеток поджелудочной железы, применяемых для лечения сахарного диабета), за счет помещения их в альгинатные микро-

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



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

Публикации: Ermakova P., Vasilchikova E., Baten'kin M., Bogomolova A., Konev A., Anisimova N., Egoshina A., Zakharina M., Tselousova J., Naraliev N., Kuchin D., Lugovaya L., Zagai-pov V., Chesnokov S., Kashina A., Zagaynovaet E. Probing of New Polymer-Based Microcap-sules for Islet Cell Immunoisolation // *Polymers*, 2024, Vol. 16, Article Number 2479.

DOI: <https://doi.org/10.3390/polym16172479>

Руководитель работы – д.х.н. Чесноков С.А.; **исполнители** – к.х.н. Батенькин М.А., к.х.н. Конев А.Н., Анисимова Н.Д., к.х.н. Егошина А.А., к.х.н. Захарина М.Ю.

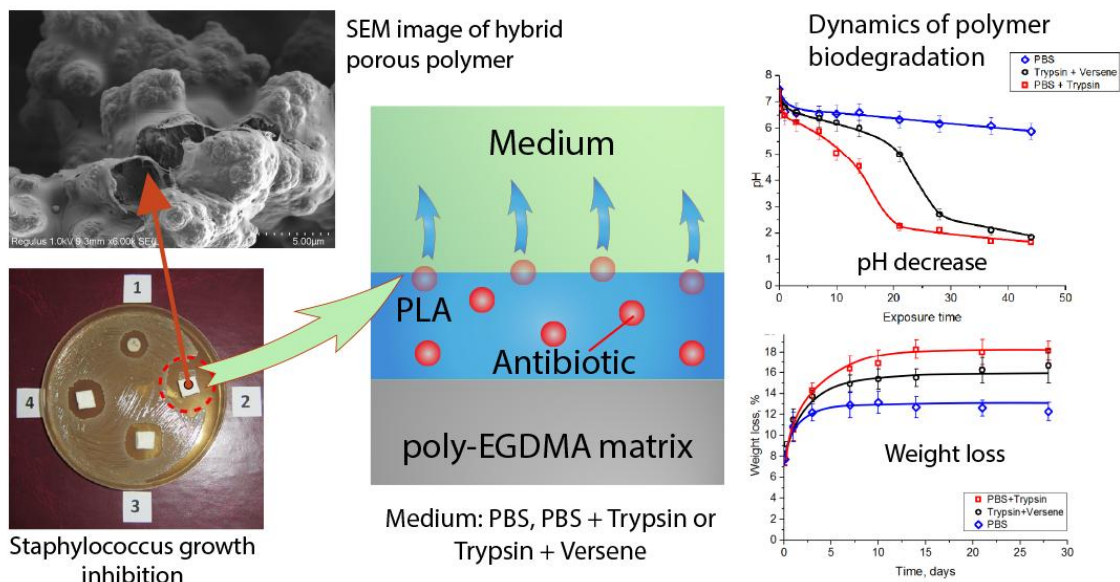
Выполнено совместно с «ПИМУ» Минздрава России, ННГУ, Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Нижегородский областной клинического онкологического диспансера и Федерального научно-клинического центра Физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина.

Новый костнозамещающий полимерный материал с антибактериальными свойствами

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

Сотрудники ИМХ РАН совместно с коллегами из «ПИМУ» Минздрава России (Нижний Новгород) синтезировали пористый гибридный полимер на основе поли(диметакрилат этиленгликоля) и разработали метод иммобилизации антибиотика ванкомицина на поверхности пор полученного гибридного материала. Это позволяет загружать целевое лекарственное средство в широком диапазоне концентраций, различающихся до двух порядков. Поло-

жительным свойством используемого полимера является его цитосовместимость, что продемонстрировано при взаимодействии с ним клеток человека *in vitro*. Пористая структура материала, его антибактериальные свойства и цитосовместимость дают основание рассматривать этот тип полимерного материала как основу для дальнейшей разработки трансплантатов нового поколения для лечения костных дефектов.



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

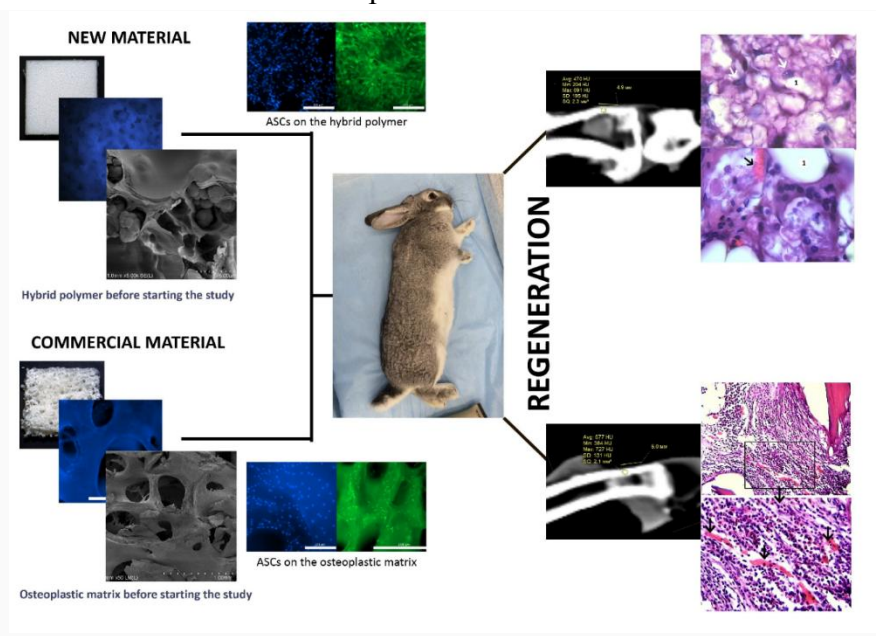
Руководитель работы – д.х.н. Чесноков С.А.; **исполнители** - Юдин В.В., к.х.н. Куликова Т.И., к.х.н. Морозов А.Г., к.х.н. Ковылин Р.С.

Выполнено совместно с «ПИМУ» Минздрава России.

Новый костнозамещающий материал на основе гибридного пористого полимера
Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН (Нижний Новгород)

Сотрудниками ИМХ РАН разработан новый костнозамещающий материал на основе гибридного пористого полимера. В кооперации с сотрудниками ПИМУ проведено сравнительное исследование разработанного материала и коммерческого остеопластического матрикса на основе ксенотрансплантата крупного рогатого скота. Экспериментами *in vitro* показано, что оба материала характеризуются взаимосвязанной пористой структурой, обеспечивающей условия для адгезии и жизнедеятельности стромальных стволовых клеток человека. Исследования *in vivo* (кролики) показали, что к концу периода наблюдения (6 мес.) восстановление дефектов у животных обеих групп завершилось. Данные морфологиче-

ского исследования показали, что скорости регенерации костной ткани кролика при использовании того и другого материалов сопоставимы. При этом, данные КТ и измерения денситометрии указывают на возможность более равномерной структурной перестройки в области хирургического дефекта при использовании нового материала. Таким образом, разработанный в ИМХ РАН материал продемонстрировал цитосовместимость, безопасность и биосовместимость при восстановлении костных дефектов аналогичные характеристикам коммерческого остеопластического матрикса на основе ксеногенных тканей.



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

Руководитель работ – д.х.н. Чесноков С.А.; **исполнители** - Юдин В.В., к.х.н. Ковылин Р.С., к.х.н. Морозов А.Г.

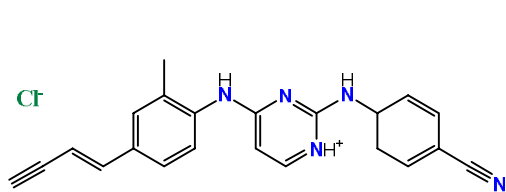
Выполнено совместно с «ПИМУ» Минздрава России.

VI. Междисциплинарные исследования

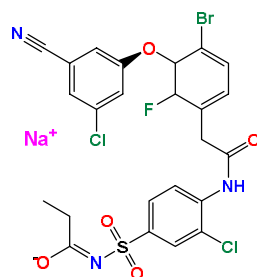
Определение кристаллической структуры активных фармацевтических субстанций методами рентгеновской дифракции

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

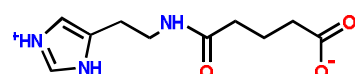
Производство лекарственных препаратов нуждается в изучении возможных твердых форм активных фармацевтических субстанций для таких целей фарминдустрии как контроль чистоты действующего вещества, качественный и количественный состав таблетированной массы, предотвращение патентных споров. Коллектив лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН определил структуры гидрохлорида алектиниба (противораковый препарат), гидрохлорида рилпивирин (ингибитор обратной транскриптазы, используемый при лечении ВИЧ), сукцината суматриптана (препарат для лечения мигреней), гидрохлорида нилотиниба (противораковый препарат, используемый при лечении лейкемий), двух полиморфов эльсульфаверина натрия (ингибитор обратной транскриптазы, используемый при лечении ВИЧ) и двух полиморфов ингавирина (препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ). Полученные данные о кристаллическом строении соединений, дифрактограммы, твердотельные ИК- и ЯМР спектры могут быть использованы в дальнейшем в фармацевтической промышленности.



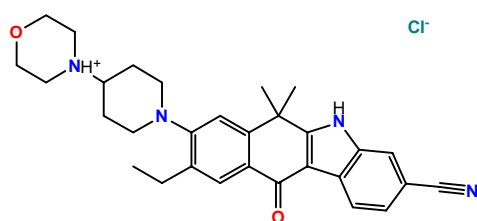
Гидрохлорид рилпивирин
Powder Diffr. 2024, **39**, 151



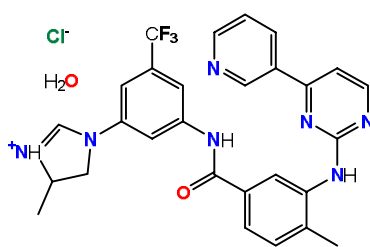
Эльсульфаверин натрия
Ж. Структ. Хим. 2024, **65**,
123238



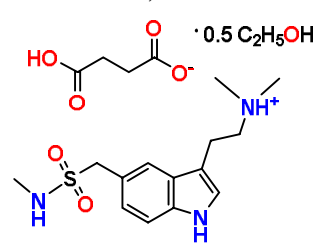
Ингавирин
Cryst. Growth Des. 2024,
24, 8589



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



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



Этанол сольват сукци-
ната суматриптана
Molbank 2024, **2024**,
M1766

Руководитель работы – д.х.н. А.А. Корлюков, исполнители – к.х.н. А.В. Вологжанина, к.х.н. А.Д. Володин, к.х.н. А.С. Головешкин, асп. П.А. Буйкин.

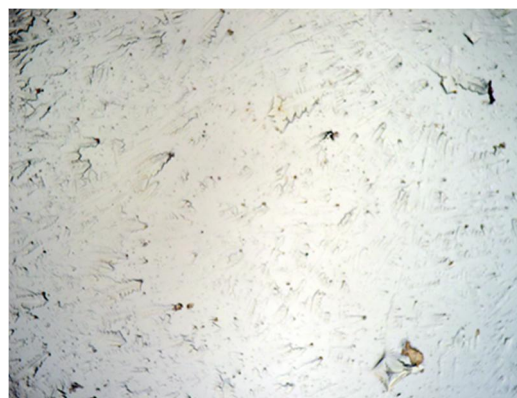
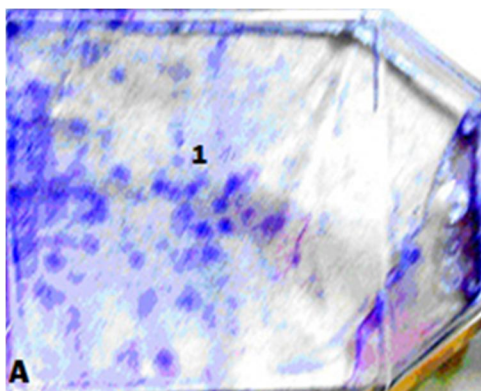
**Способ получения лиофилизированной композиции,
перспективного гепатопротектора с использованием биотехнологий**

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

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

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

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



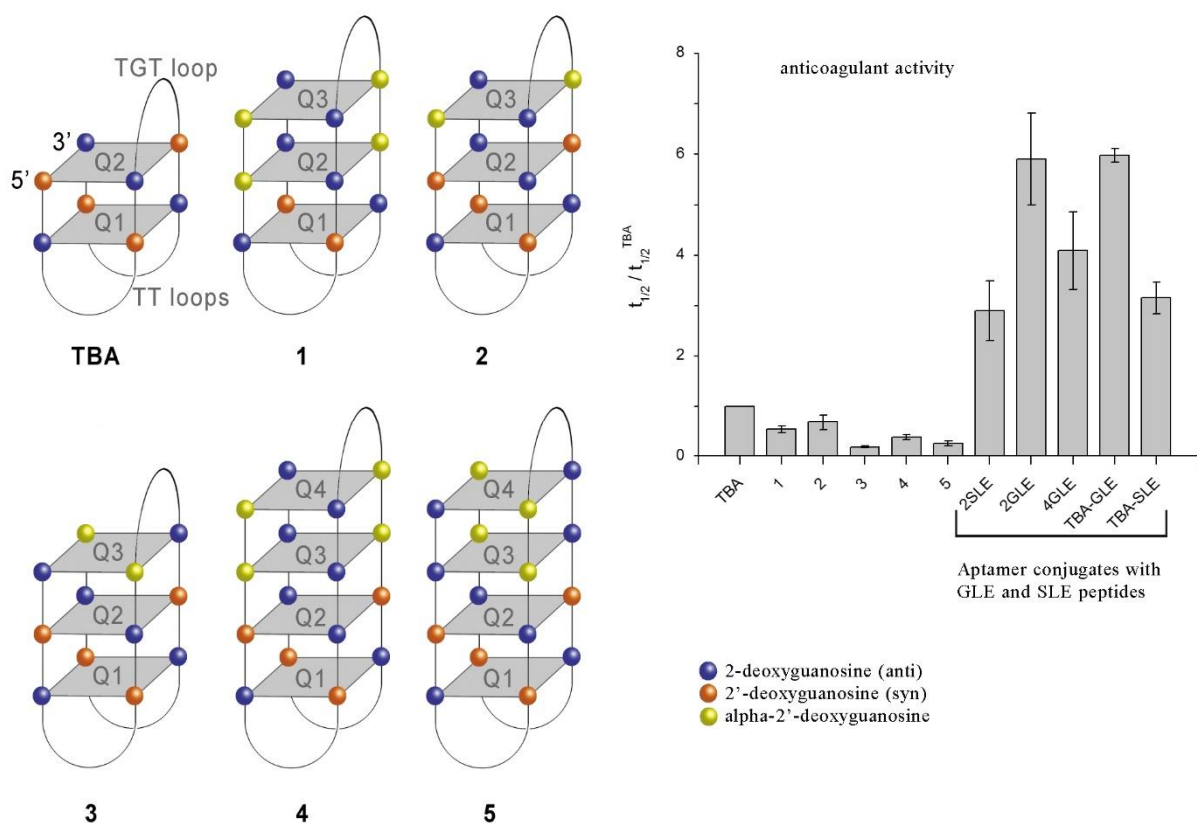
Руководители работы – д.б.н. С.А. Лепехова, **исполнители** – к.фарм.н. П.О. Иноземцев, к.м.н. И.С. Курганский, к.вет.н. Г.Е. Григорьев.

**Неприродные аналоги тромбинового аптамера
с модифицированным ядром квадруплекса**

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

Оптимизация ДНК и РНК аптамеров с целью увеличить их термодинамическую стабильность, повысить афинность к мишени и обеспечить устойчивость к биodeградации является важным этапом разработки терапевтических агентов на основе аптамеров. В рамках этой

задачи нами получена серия новых аналогов тромбинового аптамера (ТВА), содержащих модифицированные трех- и четырехполощные квадруплексы. В модифицированных аптамерах одна или две G-тетрады в выбранных положениях содержали альфа-дезоксигуанозин, характеризующийся анти-конформацией гликозидной связи, что позволило контролировать топологию квадруплексов. Полученные структуры продемонстрировали высокую термодинамическую стабильность, при этом сохранили антикоагулянтную активность и аффинность к тромбину. Мы наблюдали некоторое снижение антикоагулянтной активности по сравнению с ТВА, однако этот эффект удалось полностью компенсировать за счет региоселективной конъюгации аптамеров с ранее подобранными трипептидными фрагментами, которые обеспечивали дополнительное взаимодействие с аминокислотными остатками тромбина вблизи основного сайта связывания.



Руководитель работы – д.х.н. Э.Н. Тимофеев, **исполнители** – к.х.н. И.В. Варижук, к.х.н. Н.А. Колганова.

Медико-биологический потенциал и вероятные механизмы протективной активности матрикинов голотурий

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

Недавние исследования выявили среди традиционных средств восточной медицины широкий спектр натуральных ингредиентов с эффективным действием против усталости, что открывает перспективы для исследований в области разработки новых адаптогенов. При повышенной физической нагрузке образуется большое количество высоко агрессивных радикалов активных форм кислорода (АФК) и факторов воспаления, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Повышенный уровень

противовоспалительных цитокинов активирует ядерный фактор κ -В (NF- κ B), создавая порочный круг воспалительных реакций, что приводит к митохондриальной дисфункции. Поврежденные митохондрии производят больше АФК, приводя к снижению мышечной силы и повышенной утомляемости. К природным соединениям, перспективным для преодоления усталости, относят и матрикины - низкомолекулярные продукты (с массой ниже 2 кДа) enzymатической фрагментации биополимеров внеклеточного матрикса, состоящего из коллагена и гликопротеинов. Применение матрикинов дальневосточного трепанга *Apostichopus japonicus* (МКТ) вызывает положительный эффект в виде увеличения мышечной силы и снижения утомляемости. МКТ характеризуются относительно высокой биологической активностью, низкой молекулярной массой, легкой абсорбцией и низкой токсичностью, что делает их перспективными кандидатами для разработки новых пептидных адаптогенов. Проявление ими антиоксидантного и противовоспалительного потенциалов помогает устранить свободные радикалы, образующиеся при физической и умственной перегрузке, тем самым снижая переутомление.

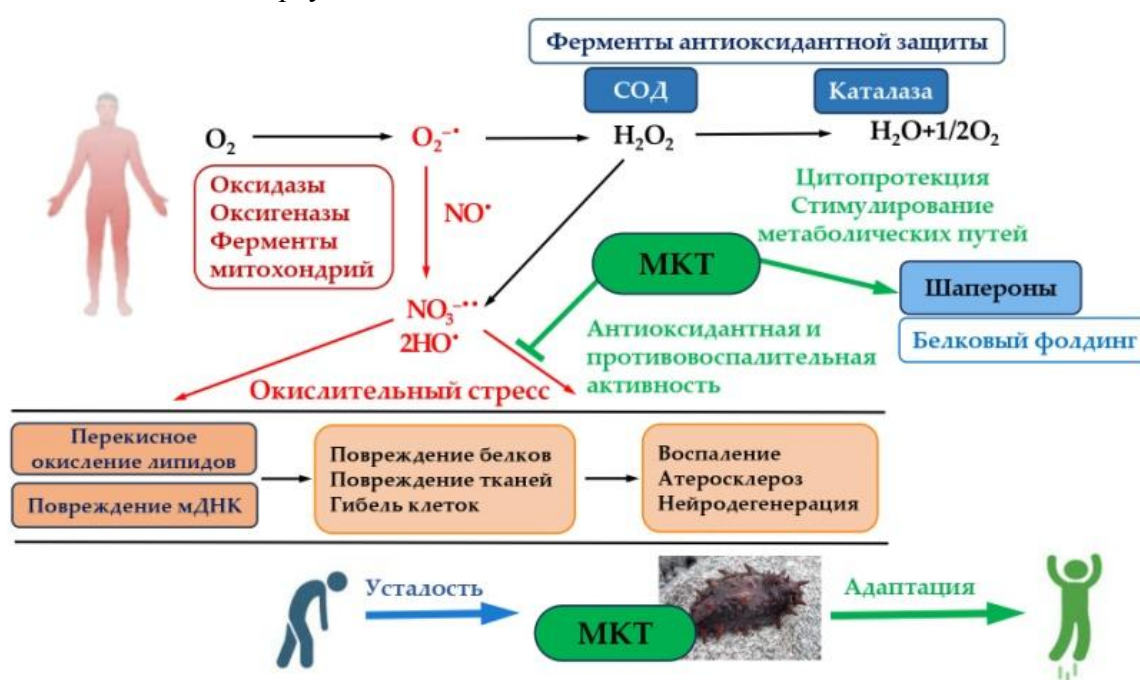


Рисунок. Адаптогенные механизмы защитного действия МК и МКТ на организм человека при окислительном стрессе, вызывающем усталость и потерю жизненных сил.
Сокращения: МКТ-матрикины *A. japonicus*; СОД-супероксиддисмутаза.

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

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

Публикация:

Popov A.; Kozlovskaya E.; Rutckova T.; Styshova O.; Makhankov V.; Vakhrushev A.; Hushpulian D.; Gazaryan I.; Son O.; Tekutyeva L. *Matrikines of Sea Cucumbers: Structure, Biological Activity and Mechanisms of Action // International Journal of Molecular Sciences. 2024. Vol. 25, № 22. 12068. DOI 10.3390/ijms252212068*

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

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

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

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

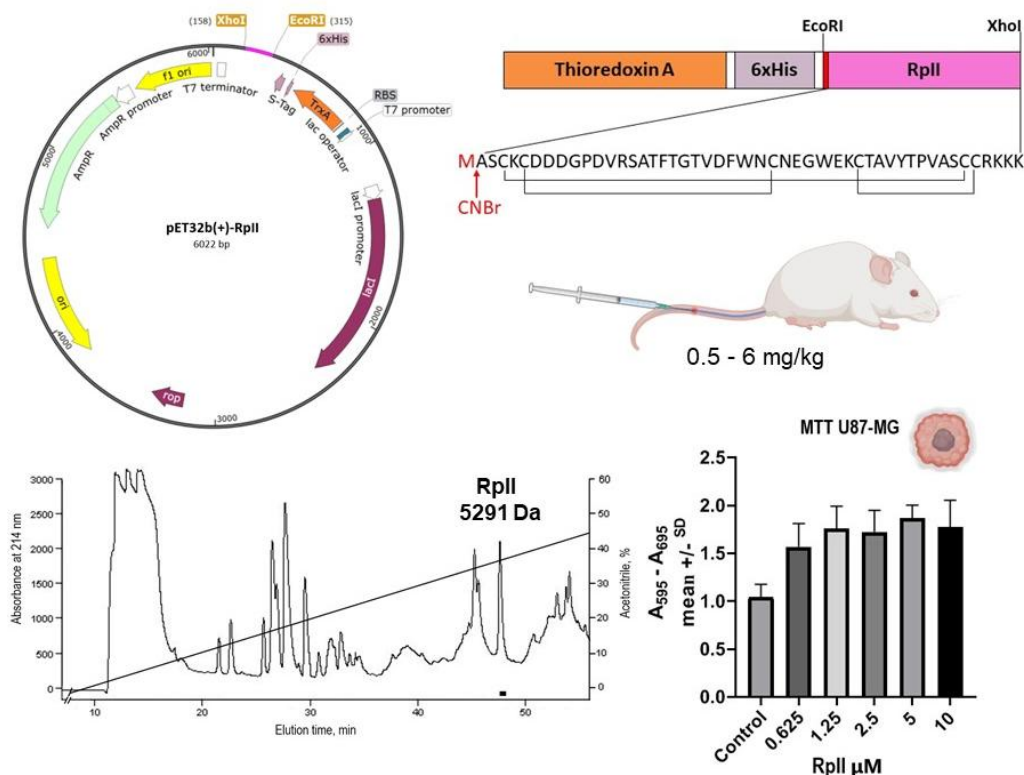


Рисунок. Схема получения рекомбинантного нейротоксина RpII и его эффект на пролиферацию клеток глиомы U87-MG

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

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

Публикация:

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

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

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

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

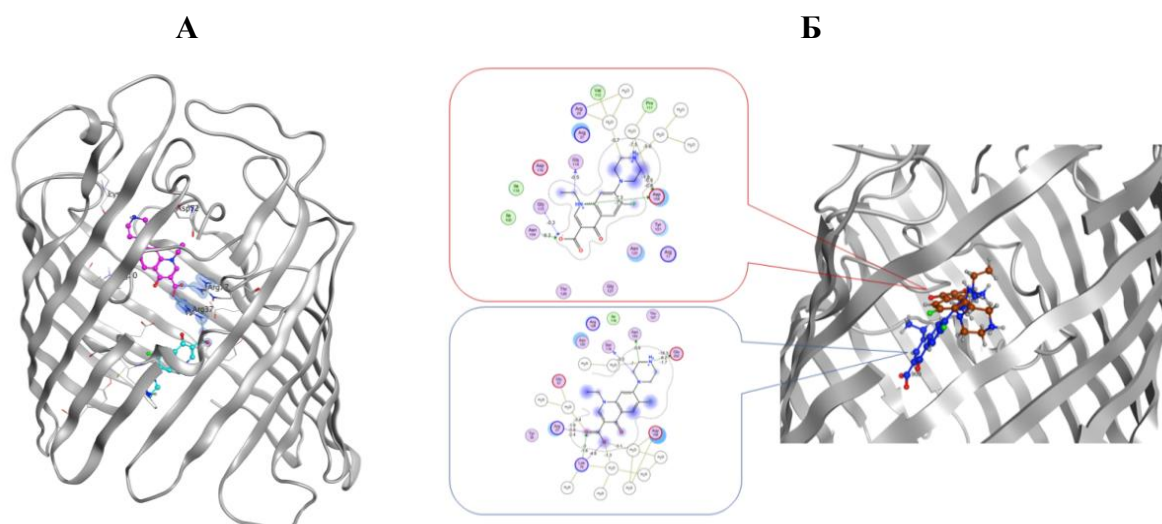


Рисунок. Пространственная организация вероятных комплексов YrOmpF с Nf (А) и NfH⁺¹ и Nf2H⁺² (Б) в зоне сужения канала (ЗК). 3D структура мономера порина YrOmpF представлена в виде ленточной диаграммы, часть β-тяжа, липиды и водное окружение удалены для наглядности. (А) Возможные ориентации молекулы Nf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

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

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

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

Публикации:

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