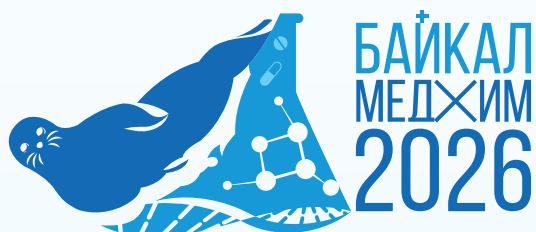




АКСЕЛЬФАРМ



ФАРМАСИНТЕЗ



7-я Российская конференция
по медицинской химии
с международным участием
«МедХим – Россия 2026»

СБОРНИК ТЕЗИСОВ

24-28 августа 2026
Иркутск

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск



**7-я Российская конференция
по медицинской химии с
международным участием
«МедХим – Россия 2026»**

**The 7th Russian Conference on
Medicinal Chemistry with
International Participation
«MedChem – Russia 2026»**

СБОРНИК ТЕЗИСОВ ДОКЛАДОВ

Book of abstracts

Иркутск, 24-28 августа 2026 года
Irkutsk, August 24-28, 2026



7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

УДК 615.2+547

ББК 24

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А.В. Иванов, И.Б. Розенцвейг

И20 7-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2026»: Сборник тезисов докладов / г. Иркутск, (24-28 августа 2026 г.). – Иркутск: Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, 2026. – 204 с. ISBN 978-5-9909723-5-3

Книга представляет сборник тезисов докладов 7-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим – Россия 2026». Книга представляет интерес для научных работников, аспирантов, студентов и специалистов в области медицинской химии.

*Материалы помещены в сборник
без редакторской правки*

Тезисы докладов доступны на странице конференции
в сети Интернет по адресу: <https://medchem2026.com>

ISBN 978-5-9909723-5-3



ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Российская академия наук

Отделение химии и наук о материалах РАН

Отделение медицинских наук РАН

Научный совет по медицинской химии РАН

ФИЦ «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН»

ФИЦ «Проблем химической физики и медицинской химии РАН»

Группа компаний «Фармасинтез»

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ СПОНСОР



СПОНСОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ



ФАРМА



АКСЕЛЬФАРМ



ЭЛЕМЕНТ

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

ТЕЗИСЫ ПЛЕНАРНЫХ ДОКЛАДОВ

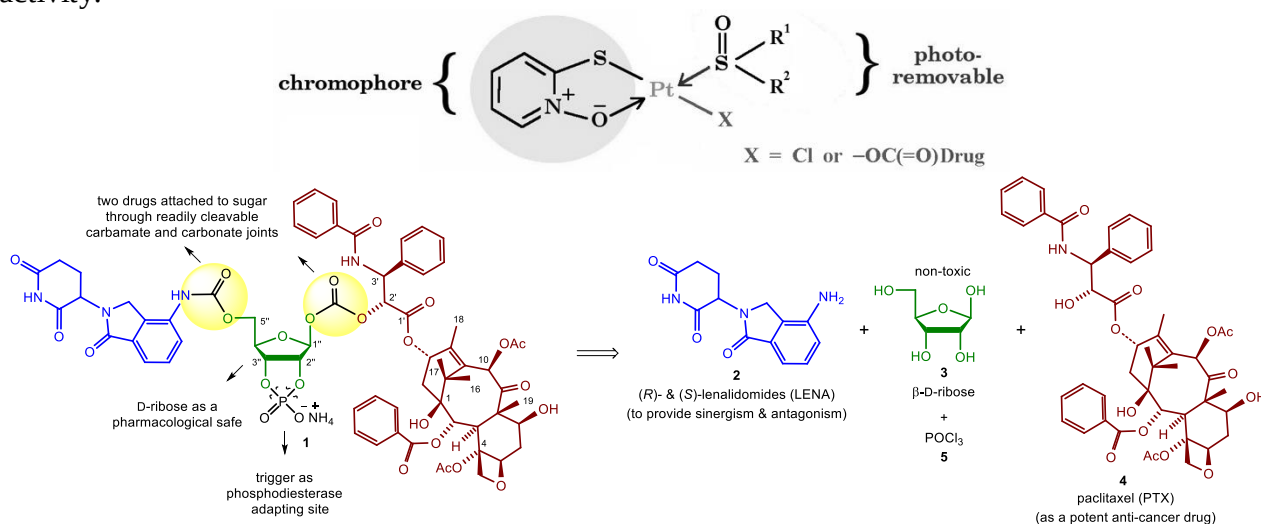
INNOVATIVE STRATEGIES FOR THE DEVELOPMENT OF MULTIFUNCTIONAL ANTICANCER CODRUGS

Jih Ru Hwu,^a Shwu-Chen Tsay^a Kao Shu Chuang,^a Ming-Hua Hsu,^a Avijit Panja,^a Dar-Bin Shieh^b

^a Department of Chemistry, National Tsing Hua University, Hsinchu 300 and
e-mail: jrhwu@mx.nthu.edu.tw

^b Department of Dentistry and Institute of Oral Medicine, National Cheng Kung University, Tainan
701, Taiwan, R.O.C.

The first strategy involves UV irradiation of a novel class of platinum complexes to trigger the release of biologically active sulfoxide ligands. This unprecedented photochemical pathway is successfully applied to the development of a controllable DNA-cleaving process. A series of Pt-sulfoxides are synthesized and evaluated for their biological activity against various cancer cell lines. In addition, a unique anticancer indenylacetic acid derivative also exhibits anti-inflammatory activity.



The second strategy is designed to achieve controlled drug release, enhanced selectivity during drug delivery, and degradation into non-toxic fragments following biodegradation. The molecular design incorporates D-ribofuranose as the central scaffold, carbamate and carbonate groups as linkers, a phosphodiester moiety as an enzyme-recognition site, and lenalidomide and paclitaxel as the constituent therapeutic agents. The resultant codrug **1** represents the first reported example in codrug development to achieve simultaneously improvements in both anticancer synergism and reduced toxicity toward healthy cells.

Литература

1. U.S. Patent 6 458 833, 2002.
2. U.S. Patent 6 812 247 B2, 2004.
3. European Patent 1 394 169 B1, 2007.
4. Japan Patent 3908119, 2007.
5. Hwu, J. R.; Tsay, S.-C.; Shieh, D.-B. et al. *Org. Lett.* 2024, **26**, 9865–9870.

НОВЫЕ КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ СИНТЕЗА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ МОНОТЕРПЕНОИДОВ

Агабеков В.Е.^а, Сидоренко А.Ю.^а

^аИнститут химии новых материалов НАН Беларуси, 220084, Минск, ул. Скорины, 36,
e-mail: agabekov@ichnm.by, sidorenko@ichnm.by

Монотерпеновые углеводороды и их кислородсодержащие производные широко применяются в синтезе биоактивных и душистых соединений [1]. Предложены новые каталитические системы для эффективного синтеза ряда биологически активных соединений.

Реакцией конденсации α -пинена с формальдегидом в присутствии уксусной кислоты получен новый терпеноид 8-ацетокси-4-гидроксиметиллимонен, который является перспективной хиральной платформой для синтеза гетероциклических соединений [2]. Использование фосфорной кислоты в качестве катализатора минимизирует побочные продукты, селективность достигает 24,0 % [2].

Впервые осуществлен высокоселективный синтез гетероциклических производных с фрагментом цинеола конденсацией 8-гидрокси-6-гидроксиметиллимонена с ароматическими альдегидами [3]. Избирательность по 1,8-цинеоловым структурам увеличивается с ростом кислотности алюмосиликатов, достигая 96,0 % на монтмориллоните К-10. Некоторые из соединений с цинеольной структурой показали высокую анальгетическую активность [4].

Исследована каталитическая активность синтетических монтмориллонитов, а также каолинита морфологического типа «репейник» в реакции изомеризации α -пинена в камфен, образующийся с селективностью до 53,0 % [5]. Камфен широко используется в синтезе биоактивных соединений.

Разработана методика функционализации природного (галлуазит) и синтетических (монтмориллонит, каолинит) алюмосиликатов хлорсульфоновой кислотой для введения сульфогрупп. На полученных системах реализуется трехкомпонентная каскадная конденсация 8-гидрокси-6-гидроксиметиллимонена с 4-метоксибензальдегидом в ацетонитриле с образованием 1,3-оксазинов с селективностью до 45,0 %.

Изучена каталитическая активность синтетических слоистых силикатов в изомеризации эпоксида вербенола в проттремин (*n*-мента-1,8-диен-5,6-диол), активный против симптомов болезни Паркинсона. На силикате магния селективность по проттремину достигает 58,0 %, что выше, чем на коммерческом К-10. Показана высокая каталитическая активность синтетического каолинита – «репейника» в данной реакции.

Литература

1. Sidorenko A. Yu., Agabekov V. E. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2024, **94**, 1–20.
2. Sidorenko A. Yu., Kurban Yu. M., Il'ina I. V., *Journal of Catalysis*, 2024, **430**, 115306.
3. Sidorenko A. Yu., Khalimonyuk T. V., Kurban Yu. M., et al. *Appl. Catal. A: Gen.*, 2025, **691**, 120070.
4. Ilyina I. V., Pavlova A. V., Filippova A. Yu., et al. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2026, **96**, 4.
5. Golubeva O. Yu., Alikina Yu. A., Sidorenko A. Yu., et al. *Mater. Chem. Phys.*, 2026, **353**, 132082.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ (X26РНФ-047) и РНФ (25-43-10014).

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ: ВРЕМЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ВНЕДРЕНИЯ В ОТЕЧЕСТВЕННУЮ ПРАКТИКУ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВ

Балакин К.В.^а Бунев А.С.^б

*^аМосковский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), 141700, Долгопрудный, Институтский переулок 9,
e-mail: balakin.kv@mipt.ru*

^бТольяттинский государственный университет, 445020, Тольятти, ул. Белорусская 14

Искусственный интеллект (ИИ) стремительно меняет сферу разработки лекарств. Перенос на платформы ИИ ключевых этапов разработки позволяет быстрее и эффективнее находить перспективные биомишени, идентифицировать новые лекарственные хемотипы, оптимизировать их эффективность и безопасность, разрабатывать схемы синтеза, создавать готовые лекарственные формы, проводить доклинические и клинические исследования, и многое другое¹. Выраженная глобальная индустриальная тенденция – это инвестирование фармацевтическим бизнесом не в поздние активы (доклинические и клинические лекарственные кандидаты), а в платформы ИИ, что позволяет создавать непрерывный поток инноваций. В современной фарминдустрии платформа становится важнее продукта: масштабируемая система открытий ценится выше, чем единичные лекарственные препараты.

ИИ в разработке ЛС – это кластер технологий, концептуально крайне разнообразных как по функционалу, так и по алгоритмическому аппарату. В большинстве случаев эти технологии укоренены в традиционные подходы компьютерного дизайна лекарств, которые активно разрабатываются начиная с середины прошлого века. Наиболее ярким их воплощением являются системы генеративного ИИ – платформы с интегральным функционалом, направленные на создание потока лекарственных кандидатов.

Внедрение ИИ в сферу разработки лекарств связано с рядом специфических проблем и рисков. Так, нехватка качественных данных для обучения моделей ИИ приводит к эффекту «мусор на входе – мусор на выходе». Опора на уже известные данные может приводить к ограниченной новизне решений. Мультикритериальность процесса оптимизации лекарственного кандидата может приводить к накоплению ошибок при применении интегральных функций оценки.

Несмотря на указанные проблемы, внедрение платформ ИИ способно дать мощный импульс отечественным проектам по разработке ЛС за счет ряда факторов: развитие актуальных мишень-ориентированных направлений исследований; переход от «синтез-центричных» к «дизайн-центричным» подходам; интенсификация ранних исследовательских этапов, связанных с конструированием новых перспективных структурно-функциональных хемотипов и пр.

В докладе будут обсуждаться теоретические и практические аспекты указанных вопросов, с опорой на актуальные примеры исследований из практики группы компаний ХимРар, МФТИ и ТГУ. Будет продемонстрировано, как платформы ИИ позволяют эффективно генерировать структуры молекул, обладающих свойствами перспективных соединений-лидеров по параметрам целевой мишень-специфичной активности, селективности, ADME и физико-химических свойств, синтетической доступности и патентоспособности.

Литература

1. Zhang K., Yang X., Wang Y., Yu Y., Huang N., Li G., Li X., Wu J.C., Yang S. *Nat. Med.*, 2025, **31**, 45.

МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ ДИПЕПТИДНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Гудашева Т.А.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
e-mail: gudasheva_ta@academpharm.ru; tata-sosnovka@mail.ru

Регуляторные пептиды являются частью глобальной системы регуляции организма. Эволюционный отбор этой системы обусловлен ее важнейшими химическими свойствами, такими как единообразие синтеза и многообразие электронных поверхностей за счет химического разнообразия боковых радикалов а.о. Этим у пептидов достигается высочайшая информационная плотность. Пептидные препараты по сравнению с непептидными обладают такими преимуществами как высокая активность в силу близости к эндогенным лигандам и меньшая токсичность благодаря метаболизму до эндогенных аминокислот. Дипептидные препараты выгодно отличаются от олигопептидных возможностью перорального применения благодаря большей стабильности в биологических средах и способности проникать через биологические барьеры. Дипептиды способны играть роль миметиков не только регуляторных пептидов, но и белков, поскольку во многих случаях фармакофорными участками как пептидов, так и белков являются бета-изгибы пептидной цепи с наиболее экспонированным центральным дипептидным фрагментом. Это является теоретической основой создания дипептидных лекарств.

В нашем Центре в течение многих лет развивается дипептидное направление, которое привело к созданию высокоактивных нетоксичных перорально доступных дипептидных лекарственных препаратов: ноотропа Ноопепта (на рынке с 2006), антипсихотика Дилепта (2-я фаза клинических испытаний), анксиолитика Ранквилона (на рынке с января 2025).

При создании Ноопепта¹ нами была использована оригинальная гипотеза, что классический ноотроп пирацетам является непептидным аналогом эндогенного дипептида с N-концевой пирролидинсодержащей аминокислотой. Были получены две группы топологически подобных пирацетаму дипептидов, пироглутамилдипептиды и N-ацилпролилдипептиды. В качестве лекарственного препарата был развит наиболее активный и технологичный этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина (ГВС-111), получивший название Ноопепт от слов «**ноотропный пептид**».

Топологический принцип, который постулирует, что первичной является форма молекулы лиганда, а не ее ковалентная структура, был также использован при конструировании Дилепта (метиловый эфир N-гексаноил-L-пролил-L-тирозина, ГЗР-123)² на основе структур нейрорептика сульпирида и нейропептида нейротензина.

Структура Ранквилона (амид N-фенилгексаноил- глицил-L-триптофана, ГБ-115)³ была получена с использованием топахимического принципа Шемякина-Овчинникова-Иванова и структуры тетрапептида с протревожной активностью холецистокинина-4, (Trp-Met-Asp-Phe-NH₂).

Примерами движения от регуляторного белка к его дипептидному миметику является получение фармакологически пригодных дипептидных миметиков нейротрофинов⁴.

Литература

1. Gudasheva T.A., Ostrovskaya R.U., Seredenin S.B. *Curr. Pharm. Des.*, 2018, **24**, 3020.
2. Gudasheva T.A., Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. et al. *J. Med. Chem.*, 1998, **41**, 284.
3. Гудашева Т.А., Кирьянова Е.П., Колик Л.Г. и др. *Биоорганическая химия*, 2007, **33**, 413.
4. Т. А. Gudasheva, P. Y. Povarnina, A. V. Tarasiuk, S. B. Seredenin. *Med. Res. Rev.*, 2021, **41**, 2746.

Работа выполняется при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (гос. задание № FGFG-2025-0006).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АМИНОКИСЛОТ В СОЗДАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Краснов В.П.

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
ул. С Ковалевской, 22/20, Екатеринбург, 620066, Россия;
e-mail: ca@ios.uran.ru*

Природные аминокислоты разнообразны по строению, коммерчески доступны, обладают высокой оптической чистотой. В последнее время доступным стало и большое количество неприродных аминокислот, в том числе с высокой степенью оптической чистоты. Поэтому аминокислоты представляют собой уникальное сырье как для синтеза на их основе обширных библиотек, предназначенных для тестирования биологической активности, так и создания стереоселективных методов синтеза энантиомерно чистых прекурсоров лекарственных веществ.

В последнее время для создания библиотек потенциальных биологически активных соединений широко используются омега-аминокислоты. На их основе нами синтезирована библиотека конъюгатов пурина, в которых фрагмент пурина связан с аминокислотами и/или гетероциклическими аминами. Показано, что полученные конъюгаты обладают активностью в отношении вирусов герпеса и гриппа. В ряде случаев установлены молекулярные мишени, на которые воздействуют указанные соединения.

Перспективным оказался подход к модификации аминокислот, содержащих дополнительную группу, например, диаминокарбоновую и аминодикарбоновую. Так, исходя из (S)-глутаминовой кислоты был получен ряд производных (2S,4S)-4-амино-5-оксопролина, обладающих психотропной, церебропротекторной, антиагрегантной и антитромботической активностью, представляющих интерес для разработки на их основе средств коррекции последствий нарушений мозгового кровообращения.

Проведенные исследования показали перспективность использования аминокислот для выявления связи структура-активность и целенаправленного поиска лекарственных средств.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 26-13-00232.

БИОМЕДИЦИНСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ТЕРПЕНОИДОВ, ФЕНОЛОВ, ПОЛИСАХАРИДОВ) ДЛЯ РЕШЕНИЯ АКТУАЛЬНЫХ ЗАДАЧ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Кучин А.В., Рубцова С.А., Залевская О.А., Удоратина Е.В., Чукичева И.Ю.

*Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук,
167000, Сыктывкар, Первомайская 48,
e-mail: kutchin.al@yandex.ru*

Актуальность поиска новых высокоэффективных препаратов широкого фармакологического профиля и инновационных терапевтических технологий связана, прежде всего, с двумя важнейшими проблемами современной медицины – это катастрофически возрастающая резистентность патогенов к используемым клиническим препаратам и необходимость импортозамещения на отечественном рынке лекарственных средств.

Для преодоления развития резистентности патогенов в настоящее время требуются новые подходы, которые заключаются в модификации существующих субстанций. Весьма результативным методом создания новых антимикробных препаратов является модификация природных соединений, уже обладающих тем или иным видом биологической активности с отсутствием или проявлением низкой токсичности для человека. Растет интерес к разработке новых противоопухолевых средств для решения проблем, связанных с резистентностью, наличием побочных эффектов, повышением эффективности и селективности действия лекарственного препарата. Металлокомплексы оказались многообещающими кандидатами на эту роль. В последнее время приобретает большое значение предотвращение и/или терапия сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенеративных процессов. Одним из основных патофизиологических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний является оксидантный стресс. Поэтому актуальной фундаментальной задачей является разработка оригинальных фармакологических субстанций на основе лидирующих регуляторов окислительно-восстановительных процессов – фенольных соединений. Новые биодоступные лекарственные формы – еще одна приоритетная задача современной медицины. Преимуществами нанополисахаридных эмульгаторов являются анизотропная форма, смачиваемость масляной и водной фаз за счет наличия кристаллических плоскостей, биосовместимость, биоразлагаемость, нетоксичность и возобновляемость.

В Институте химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН синтезирована обширная библиотека новых мультифункциональных производных природных монотерпеноидов, относящихся к классам иминов, аминов, амидов, их сульфопроизводных, металлокомплексов с терпеновыми производными бензил- и этилендиамина, а также замещенных фенолов. Скрининг разноплановой фармакологической активности новых соединений – антибактериальной, противогрибковой, противоопухолевой, антиоксидантной, антигликирующей и гемореологической позволил установить основные закономерности «структура-свойство» и выявить соединения, перспективные для углубленных исследований и создания лекарственных препаратов.

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

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГИБРИДИЗАЦИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ СОЗДАНИЯ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ МЕТАЛЛОСОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КАНДИДАТОВ

Милаева Е.Р.

МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет,
119991, Москва, Ленинские горы, 1/3, e-mail: milaeva@med.chem.msu.ru

Описан новый подход создания гибридных лекарственных кандидатов на основе соединений металлов [1], в структуре которых различным образом (Рис. 1) объединены препарат органической природы и атом металла металлов (Pt, Sn, Au, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, In, Ce, La) с доказанной фармакологической активностью [2-4].

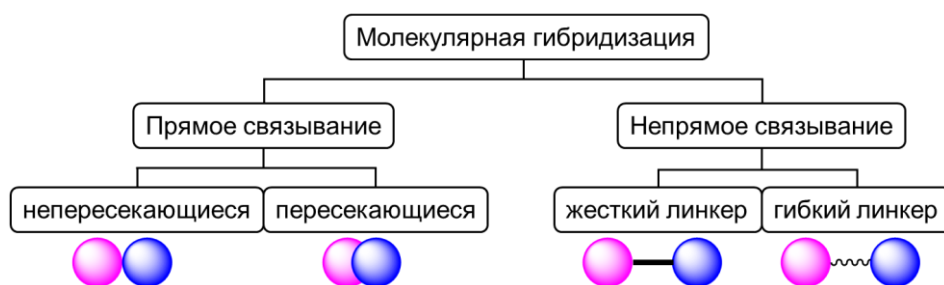


Рисунок 1. Способы создания гибридных молекул.

Приведен обзор наших исследований, направленных на молекулярное конструирование и комплексное *in vitro* и *in vivo* исследование гибридных молекул, в состав которых входит известный лекарственный препарат (drug) (либо его модифицированный аналог - drug^{mod}) и атом металла (M) общей формулы (drug)MLX или $(\text{drug}^{\text{mod}})\text{MLX}$, где LX = сторонние стабилизирующие лиганды. Преимущество данного подхода определяется рядом факторов:

- (1) таргетный лекарственный препарат органической природы (drug) или $(\text{drug}^{\text{mod}})$ в составе молекулы выполняет роль вектора, определяет биодоступность нового лекарства и, будучи включенным в молекулярную систему комплекса металла (drug)MLX или $(\text{drug}^{\text{mod}})\text{MLX}$, обладает улучшенными фармакокинетическими характеристиками и пролонгированным действием;
- (2) металлосодержащий фрагмент MLX, будучи «закрепленным» в молекулярной структуре комплекса путем образования ковалентных связей с органической частью (drug) или $(\text{drug}^{\text{mod}})$, проявляет широкие координационные возможности в сайте связывания с мишенью, теряет часто наблюдаемую неспецифичность и повышает общую эффективность субстанции;
- (3) при конструировании лабильных комплексов, склонных к распаду в клетке, оба компонента [(drug) или $(\text{drug}^{\text{mod}})$ + металлосодержащий фрагмент MLX] действуют по независимым мишень-ориентированным маршрутам, обеспечивая «двойной удар».

Литература

1. Милаева Е.Р. Неорганическая медицинская химия. М.: Изд. Дом МГУ, 2022. 224 с.
2. Antonets A.A., Voroshilkina K.M., Shutkov I.A., Mazur D.M., Serkova T.P., Shevtsova E.F., Yakovlev D.S., Pshenichnikova M.S., Litvinov R.A., Spasov A.A., Milaeva E.R., Nazarov A.A. *Int. J. Mol. Sci.*, 2026, **27**, 1750.
3. Belousov M.S., Dubinina T.V., Burtsev I.D., Markova A.A., Gradova M.A., Antonets A.A., Filatova N.V., Rybkin A.Yu., Kuzmin V.A., Milaeva E.R. *Eur. J. Med. Chem.* 2026, **310**, 118800.
4. Antonets A.A., Spitsyna E.V., Tyurin V.Yu., Mazur D.M., Yakovlev D.S., Babkov D.A., Spasov A.A., Milaeva E.R., Nazarov A.A. *J. Inorg. Biochem.* 2025, **262**, 112754.

РАЗРАБОТКА АВТОМАТИЗИРОВАННЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРНЫХ ОЛИГОСАХАРИДОВ ДЛЯ ГЛИКОДИАГНОСТИКИ

Нифантьев Н.Э.

*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
11999, г. Москва, Ленинский просп., д. 47, nen@ioc.ac.ru*

В докладе рассматриваются работы последних лет (см. репрезентативные статьи [1-5]), направленные на создание автоматизированных диагностических систем, детектирующих антиуглеводные иммуноглобулины и гликоантигены. Разрабатываемые системы построены с применением нанотехнологий, а в качестве методов регистрации диагностического сигнала используют спектроскопию гигантского комбинационного рассеяния (спектроскопия поверхностного усиленного комбинационного рассеяния; SERS) и поляризацию флуоресценции. Результаты работ будут продемонстрированы примерами разработанных протоколов для клинической инфекционной диагностики и мероприятий в интересах продуктовой и биологической безопасности, при создании которых потребовалась оптимизация структур, синтезированных маркерных углеводных лигандов и гликоконъюгатов на их основе.

Литература

1. Y.E. Tsvetkov, T.M. Volkov, S.A.Eremin, O.D. Sklyarov, Y.K. Kulakov, V.B. Krylov, N.E. Nifantiev, “New Synthesis of Oligosaccharides Modelling the M Epitope of the *Brucella* O-Polysaccharide”, *Front. Chem.*, **2024**, 12, 1424157.
2. T.M. Volkov, Y.E. Tsvetkov, D.V. Yashunsky, A.N. Kuznetsov, O.D. Sklyarov, O.V. Babicheva, D.O. Zherdev, L.I. Mukhametova, S.A. Eremin, V.B. Krylov, N.E. Nifantiev “Synthesis of oligo- α -(1 $\rightarrow$ 2)-4,6-dideoxy-4-formamido-D-mannopyranosides related to the A epitope of the *Brucella* O-polysaccharide and their use for assaying of serum immunoglobulins”, *Front. Chem.*, **2025**, 13, 1662885.
3. A.D. Vasilyeva, L.V. Yurina, E.G. Evtushenko, E.S. Gavrilina, V.B. Krylov, N.E. Nifantiev, I.N. Kurochkin, “Increasing the Sensitivity of Aspergillus Galactomannan ELISA Using Silver Nanoparticle-Based Surface-Enhanced Raman Spectroscopy”, *Sensors*, **2025**, 25, 4376.
4. J.Yu. Zvyagina, R.R. Safiullin, I.A. Boginskaya, E.A. Slipchenko, K.N. Afanas’ev, M.V. Sedova, V.B. Krylov, D.V. Yashunsky, D.A. Argunov, N.E. Nifantiev, I.A. Ryzhikov, A.M. Merzlikin, A.N. Lagarkov “Selective detection of fungal and bacterial glycans with galactofuranose (Galf) residues by surface-enhanced Raman scattering and machine learning methods” *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, 26, 4218.
5. A.N. Kuznetsov, A.G. Gerbst, Y.E. Tsvetkov, V.B. Krylov, N.E. Nifantiev, “Synthesis and immunochemical studies of linear oligoglucosides structurally related to the cyclic β -(1 $\rightarrow$ 2)-D-glucan of *Brucella*”, *Commun. Chem. NPJ*, **2025**, 8, 172.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FFZZ-2024-0004, соглашение № 075-03-2024-401/3 от 30.05.2024).

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ И МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДИЗАЙНА К РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Поройков В.В.

*^aИнститут биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича,
119121, Москва, Погодинская ул., 10 стр. 8,
e-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru*

Создание новых лекарственных препаратов опирается на интеграцию обширного массива мультидисциплинарных данных, накопленных в химии, биологии и медицине. Преобразование этих данных в структурированную информацию и последующая генерация новых знаний осуществляются с применением методов машинного обучения и искусственного интеллекта.

Сравнительный анализ классических методов машинного обучения (ML) и подходов глубокого обучения (AI) показывает, что современные подходы, относимые к искусственному интеллекту, в значительной степени концептуально сопоставимы с методами, развиваемыми в рамках (Q)SAR/(Q)SPR на протяжении многих десятилетий. В обоих случаях точность и воспроизводимость моделей определяются качеством обучающих и тестовых выборок, способом представления химической структуры, корректностью описания биологической активности, а также выбором методов построения зависимостей.

Классические методы машинного обучения обладают рядом значимых преимуществ, включая возможность построения статистически устойчивых (Q)SAR-моделей на сравнительно небольших выборках, интерпретируемость получаемых результатов и относительно невысокие требования к вычислительным ресурсам. Существенным достоинством является также возможность комплексной оценки плеiotропных фармакологических эффектов и множественных механизмов действия на ранних этапах исследования лекарственно-подобных соединений. Методы искусственного интеллекта, в свою очередь, демонстрируют высокую эффективность в задачах распознавания образов, что способствует автоматизации формирования более однородных обучающих выборок. Кроме того, они позволяют генерировать новые гипотезы, расширяя пространство поиска, однако такие гипотезы требуют тщательной верификации в связи с риском появления артефактов и некорректных обобщений.

Повышение качества предсказательных моделей возможно при условии адекватного понимания возможностей и ограничений методов ML/AI, а также преодоления существующих методологических ограничений за счёт рационального использования экспертного знания. Интуиция и научное мышление исследователя играют ключевую роль в выходе за пределы существующих механистических представлений и формировании системного подхода к разработке лекарственных средств. Реализация такого интегративного подхода возможна в рамках платформы «Way2Drug 3.0», предполагающей согласованное использование человеческого и искусственного интеллекта для создания более эффективных и безопасных лекарств, а также для поддержки стратегий здорового долголетия с учётом индивидуальных особенностей пациента.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 гг.) 122030100170-5).

ДИТЕРПЕНОИДНЫЕ АЛКАЛОИДЫ: ХИМИЯ, ТЕХНОЛОГИЯ, ФАРМАКОЛОГИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Сагдуллаев Ш.Ш.

*Институт химии растительных веществ имени С. Ю. Юнусова
Академии наук Республики Узбекистан*

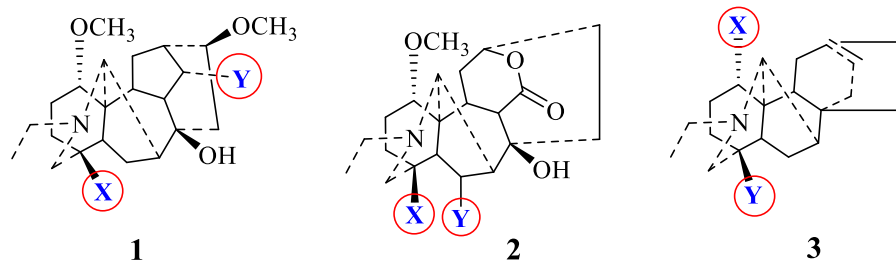
Дитерпеноидные алкалоиды (ДА) представляют собой обширный класс природных соединений, обладающих сложным полициклическим строением, высокой биологической активностью и значительным фармакологическим потенциалом. Наиболее распространёнными и биологически значимыми являются алкалоиды аконитового ряда, характеризующиеся выраженной фармакологической активностью. В этой области сотрудниками ИХРВ АН РУз разработан ряд оригинальных препаратов, эффективность которых подтверждена многолетним применением (аллапинин), клиническими испытаниями (антиаритмин, дигидроатизина гидрохлорид и др.), а также проведены модификации и созданы перспективные молекулярные платформы для изучения реакционной способности ДА и получения на их основе препаратов, предназначенных для лечения сердечно-сосудистых, неврологических и онкологических заболеваний. Биологическая активность ДА обусловлена способностью взаимодействовать с потенциалзависимыми натриевыми, калиевыми и кальциевыми каналами клеточных мембран, а также влиять на процессы проведения нервного импульса и сократительную функцию миокарда. Благодаря этим свойствам дитерпеноидные алкалоиды рассматриваются как перспективные молекулярные платформы для разработки препаратов, предназначенных для лечения сердечно-сосудистых, неврологических и онкологических заболеваний. К настоящему времени изучено противовоспалительное, местноанестезирующее, анальгетическое, спазмолитическое, миорелаксантное, антидотное к нейротоксинам и ганглиоблокирующее действие.

Технология получения ДА включает выделение индивидуальных соединений из растений родов *Aconitum*, *Delphinium*, *Consolida* с использованием современных комплексных методов (подбор экстрагента, гель-фильтрация, ультрафильтрация, сверхкритический флюидная экстракция, ВЭЖХ и др.), учитывая основность, полярность, и растворимость. Для установления строения выделенных веществ применяются спектральные методы и РСА.

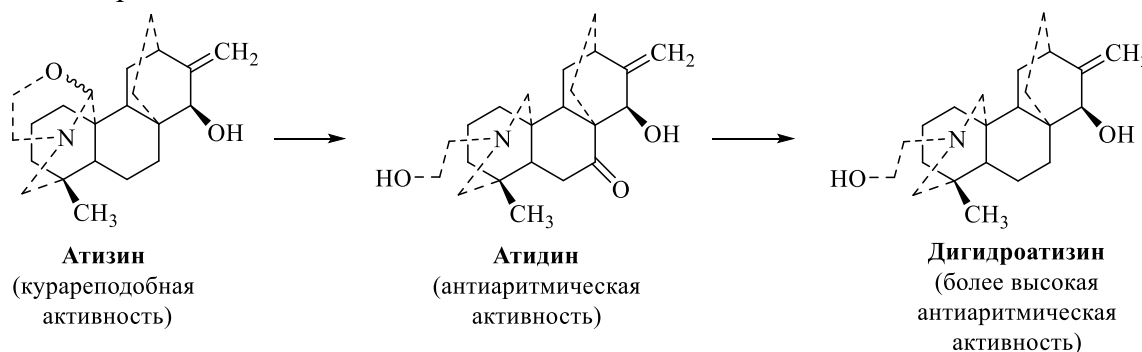
Многолетние исследования, проводимые в Институте химии растительных веществ АН РУз, позволили выделить и идентифицировать более **200** дитерпеноидных алкалоидов из растений родов *Aconitum*, *Delphinium* и *Consolida*, значительная часть которых относится к новым природным соединениям **C20**-дитерпенового, **C19**-нордитерпенового и **C18**-биснордитерпенового рядов. Для их выделения и очистки разработаны современные технологические подходы, включающие подбор селективных экстрагентов, гель-фильтрацию, ультрафильтрацию, сверхкритическую флюидную экстракцию и высокоэффективную жидкостную хроматографию. Структура выделенных соединений устанавливалась с использованием комплекса спектральных методов и рентгеноструктурного анализа.

В результате систематических исследований впервые была выявлена высокая антиаритмическая активность ряда дитерпеноидных алкалоидов и установлены закономерности взаимосвязи «структура – активность». Показано, что тип дитерпеноидного скелета, а также природа и положение функциональных групп оказывают определяющее влияние на направленность и выраженность фармакологического действия. Установлены фармакофорные фрагменты, ответственные за проявление антиаритмического эффекта.

Наиболее активными оказались соединения, содержащие ароилокси-заместители в положениях **X** или **Y**.



Природа заместителей у **C19**-нордистерпеновых алкалоидов аконитинового, ликоктонинового и гетератизинового типов определяет направленность и эффективность фармакологического действия соединений. В отличие от **C19**-нордистерпеновых алкалоидов **C1**-О-бензоильные соединения **C20**-дистерпенового ряда обладают высокой антиаритмической активностью. Особое значение имеют исследования алкалоидов атизинового ряда. Установлено, что переход от атизина к атидину сопровождается появлением выраженной антиаритмической активности, которая существенно возрастает в случае дигидроатизина.



Среди **C18**-дистерпеновых оснований наиболее активным соединением оказался лаптаконитин, на основе которого создан антиаритмический препарат аллапинин. С целью повышения эффективности и безопасности терапии проведена химическая модификация природных алкалоидов. Синтезировано **128** новых производных дистерпеноидных алкалоидов, для **92** соединений изучена антиаритмическая активность. Выявлено семь соединений с высокой антиаритмической активностью и пониженной токсичностью, а два производных продемонстрировали значительный терапевтический потенциал на экспериментальных моделях аритмии.

Важным направлением современной химии природных соединений является изучение взаимосвязи между структурой и биологической активностью дистерпеноидных алкалоидов. Установлено, что характер и расположение функциональных групп существенно влияют на фармакологические свойства соединений. В связи с этим активно разрабатываются методы направленной химической модификации природных молекул, позволяющие получать новые производные с повышенной селективностью действия, улучшенной биодоступностью и сниженной токсичностью. Полученные результаты свидетельствуют о высокой перспективности дистерпеноидных алкалоидов как источника новых лекарственных средств.

РАЗРАБОТКА АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУБСТАНЦИИ LAPPANORM

Муталова Д.К., Садиков А.З., Саноев А.И., Журакулов Ш.Н., Сагдуллаев Ш.Ш.

*Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, г. Ташкент,
100170, e-mail: ixrv@mail.ru*

Разработка современных отечественных лекарственных субстанций требует создания надежных аналитических методов, обеспечивающих объективную оценку их качества, безопасности и соответствия требованиям нормативной документации. Одним из важнейших этапов фармацевтической разработки является стандартизация действующего вещества с использованием валидированных методов количественного анализа, позволяющих контролировать содержание основного вещества, воспроизводимость технологического процесса и стабильность готовой субстанции. В связи с этим разработка аналитических методов для новой антиаритмической субстанции Ларпанорм, синтезированной на основе дитерпенового алкалоида лаппаконитина, представляет практический интерес для дальнейшего внедрения препарата в фармацевтическое производство.

Целью настоящей работы являлась разработка и оценка аналитических методов количественного определения субстанции Ларпанорм с использованием неводного титрования и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Количественное определение методом неводного титрования проводили в среде ледяной уксусной кислоты с использованием раствора ацетата ртути и титрованием 0,1 М раствором хлорной кислоты в присутствии индикатора кристаллического фиолетового. Установлено, что содержание основного вещества в субстанции составляет не менее 96,0 % в пересчёте на сухое вещество. Для подтверждения пригодности метода проведена его валидация по показателям линейности, правильности и прецизионности. Получена высокая линейная зависимость между массой навески и объёмом титранта ($R^2 = 0,9989$). Среднее содержание основного вещества составило 97,10 %, а расчётное значение критерия Стьюдента ($t = 2,35$) оказалось ниже табличного ($t = 2,37$, $P = 95 \%$), что свидетельствует об отсутствии систематической ошибки и статистической достоверности результатов.

Для подтверждения результатов количественного анализа разработан метод ВЭЖХ. Анализ выполняли на хроматографе Shimadzu LC-40D с использованием колонки Shimadzu ($4,6 \times 150$ мм, 5 мкм). Разделение проводили в градиентном режиме с буферным раствором и ацетонитрилом при скорости потока 1,0 мл/мин. Детектирование осуществляли при длине волны 309 ± 2 нм, соответствующей максимуму поглощения Ларпанорм. Время удерживания составило 7,56 мин. Параметры пригодности системы соответствовали фармакопейным требованиям: коэффициент удерживания $k' = 2,22$, число теоретических тарелок 5776, фактор асимметрии 0,939.

Таким образом, разработанные методы неводного титрования и ВЭЖХ характеризуются высокой точностью, воспроизводимостью и надёжностью и могут быть рекомендованы для стандартизации субстанции Ларпанорм, проведения контроля качества при её производстве, а также для разработки проекта нормативной документации.

Исследование выполнено в рамках прикладного проекта № AL-9524115143.

РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНЫЙ ВИРУС - ПРОБЛЕМА И ЕЕ РЕШЕНИЕ

Салахутдинов Н.Ф.

Новосибирский институт органической химии Сибирского Отделения РАН
e-mail: anvar@nioch.nsc.ru

Доклад посвящен обзору работ по созданию новых агентов для борьбы с респираторно-синцициальным вирусом – опасным инфекционным заболеванием, для которого в настоящее время отсутствуют низкомолекулярные лекарственные препараты.

В Отделе медицинской химии Новосибирского института органической химии СО РАН были разработаны методики направленной трансформации природных соединений различных структурных типов, включая монотерпеноиды, кумарины, берберины и диффрактаевую кислоту. С использованием этих методик осуществлен направленный синтез библиотек соединений, перспективных для изучения их противовирусной активности в отношении респираторно-синцициального вируса, смертельно опасного для младенцев и пожилых людей. Идентифицированы соединения, сочетающие высокую активность с низкой цитотоксичностью и обладающие высокими индексами селективности. С использованием различных подходов показано, что поверхностный белок F, ответственный за проникновение вируса в клетку, может рассматриваться в качестве потенциальной биологической мишени для производных кумаринов и борнеола. Показано, что производные кумарина и борнеола обладают противовирусной активностью в отношении респираторно-синцициального вируса в экспериментах *in vivo*, наиболее выраженной в группах, получавших препарат интраназально.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №. 24-13-00134.

ПИРАЗОЛ КАК УНИВЕРСАЛЬНЫЙ СКАФФРОЛД ДЛЯ МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННОЙ РАЗРАБОТКИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

**Салютин В.И., Щегольков Е.В., Елькина Н.А., Ульданова А.Н.,
Малкова Н.А., Худина О.Г., Бургарт Я.В.**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН,
620108, Екатеринбург, С. Ковалевской, 22, e-mail: salutin@ios.uran.ru*

В докладе обсуждаются целенаправленные модификации пиразолов в фармакологически перспективные агенты. В результате на основе пиразольного остова получены семейства анальгетиков с различным механизмом действия: R^F-антипирины и 4-аминопиразолы как ингибиторы циклооксигеназы (COX), 4-арилгидразилиденпиразол-5-оны и 5-алкоксипиразолы как частичные агонисты ионных каналов рецептора TRPV1, а также конъюгаты с парацетамолом как смешанные модуляторы ионных каналов TRPA1 и TRPV (рис. 1а,б) [1-3]. Синтезированы аналоги эдаравона с высоким антиоксидантным потенциалом (рис. 1в) [4]. Для флуоресцентной визуализации клеток рабдомиосаркомы с помощью реакций кросс-сочетания получены бис(арил)гидразонопиразолоновые производные (рис. 1г) [5].

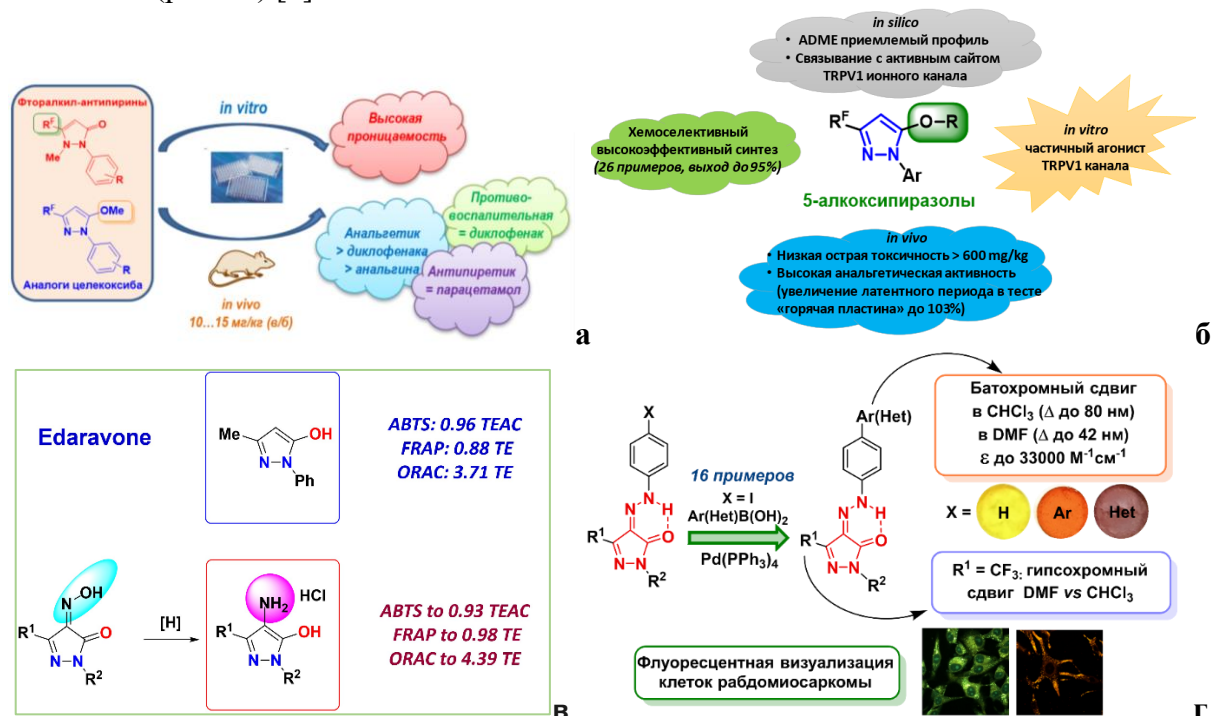


Рисунок 1. Реализованные направления модификации пиразол-5-олов

Литература

- [1] Burgart Y.V. et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2020, **208**, 112768
- [2] Khudina O.G. et al. *ChemMedChem.*, 2023, **18**, e202300063.
- [3] Burgart Y.V. et al. *Molecules*, 2023, **28**, 59.
- [4] Burgart Y.V. et al. *Molecules*, 2022, **27**, 7722.
- [5] Elkina N.A. et al. *Dyes and pigments*. 2026, **246**, 113264

МИМЕТИКИ НИТРОЗИЛЬНЫХ ФЕРРЕДОКСИНОВ - ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МУЛЬТИТАРГЕТНЫЕ АГЕНТЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

Санина Н.А., Алдошин С.М.

*Федеральный исследовательский центр химической физики и медицинской химии Российской
Академии Наук, 142432, г. Черноголовка, проспект академика Семенова, д. 1
e-mail: sanina@icp.ac.ru*

Воспаление как специфический ответ на воздействие различных внешних и внутренних факторов, включающий врожденную и адаптивную иммунную систему, является нормальной реакцией организма, но при неконтролируемом протекании ведет к аутоиммунным или аутовоспалительным расстройствам, нейродегенеративным заболеваниям, раку. Большинство противовоспалительных лекарственных средств обладают существенными побочными эффектами. Новая эра противовоспалительных средств включает такие подходы как антицитокиновая терапия и применение малых молекул, которые блокируют активность киназ. Этот подход применяется в лечении аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, рассеянный склероз и др.), но имеет недостатки: снижение иммунной защиты хозяина от инфекции и, возможно, рака. При разработке терапевтических подходов в лечении патологий, связанных с тяжелым острым респираторным синдромом, вызываемым SARS-CoV2, активное внимание к себе привлекли ингибиторы фосфодиэстераз (ФДЭ), которые играют основную роль в контроле сигнала на различных уровнях фосфорилирования и взаимодействия белок/белок, что определяет их важную роль в иммунных реакциях и в контроле воспалительных процессов [1-3].

Исследовательский потенциал миметиков нитрозильных ферредоксинов – эффективных доноров оксида азота (NO), представляет интерес для развития стратегии медицинской полифармакологии [4], которая предполагает разработку новых мультитаргетных лекарственных препаратов, позволяющих существенно снижать вероятность возникновения возможных побочных эффектов [5]. Новым направлением их химического дизайна является создание комбинированных молекул, сочетающих $\{Fe(NO)_2\}$ фрагмент(ы) с противовоспалительными фармакофорами, что позволяет одновременно использовать терапевтический эффект NO и нивелировать негативные последствия от возможного лечения [6].

В докладе будут представлены новые данные по разработке мультитаргетных нетоксичных комплексов тетраэдрического железа с двумя функциональными фармакофорами одновременно в одной молекуле, противовоспалительный эффект которых обусловлен их синергетическим действием на ключевые ферментативные системы: гуанилатциклазу и ФДЭ.

Литература

1. Laddha S.S., Bhatnagar S.P. *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **17**, 6796.
2. Jin J., Mazzacuva F., Crocetti L., Giovannoni M.P., Cilibrizzi A. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, **24**, 11518.
3. Grewal A.S., Kumar P., Dua J.S., Lather V. *J. Med. Chem. Toxicol.*, 2017, **2**, 55.
4. Stefan S.M., Rafehi M. *Drug. Develop. Res.*, 2024, **85**, e22125.
5. Martins M.M., Branco P.S., Ferreira L.M. *ChemistrySelect.*, 2023, **8**, e202300461.
6. Sava A., Buron F., Routier S., Panainte A., Bibire N., Constantin S.M., Lupascu F.G., Focsa A.V., Profire L. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**, 7079.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 25-73-20036.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПОЛНОМ ЦИКЛЕ

Сысолятин С.В., Кулагина Д.А., Вашура И.В.

Институт проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской Академии Наук, 659322, Бийск, ул. Социалистическая 1, e-mail: admin@ipcet.ru

Вектор развития современной науки направлен на поиск и создание новых материалов с оптимальными свойствами посредством разработки методов селективного конструирования молекулярных систем различного уровня сложности. В соответствии со Стратегией научно-технологического развития Российской Федерации одним из приоритетных направлений является создание передовых материалов и новых лекарственных препаратов с улучшенным фармакологическим профилем и создание локализованных производств наиболее эффективных препаратов-дженериков. Реализация проектов в рамках данной стратегии позволяет научным организациям создавать высокоэффективные технологии и реализовывать их на различных производственных площадках, включая собственные опытно-промышленные производства полного цикла. Важную роль при создании таких технологий играют правила надлежащей производственной практики (GMP), которые устанавливают требования к производству, контролю качества, документации и другим аспектам.

Разработка лекарственных препаратов по принципу полного цикла включает в себя ряд научно-технологических и административных задач, таких как:

- синтез активной молекулы;
- проведение скрининговых фармакологических испытаний;
- разработка технологии выделения и очистки конечного продукта. Определяются методы выделения, очистки и обработки вещества, которые обеспечат его чистоту и соответствие требованиям к качеству;
- создание лекарственной формы и методик контроля качества. Разрабатываются стандарты и методы проверки качества субстанции и готового препарата, подготавливается нормативная документация;
- доклинические исследования. Проводятся на нескольких видах животных, чтобы оценить безопасность и эффективность вещества перед клиническими испытаниями на людях;
- разработка промышленной технологии и валидация производственного процесса для подтверждения стабильности процесса и соответствия продукта требованиям к качеству. Обычно это многократный прогон процесса с получением промышленных серий препарата;
- разработка стратегии контроля качества. Определяются параметры, показатели и критерии, которые позволят гарантировать соответствие новых серий препарата установленным требованиям и валидация НТД;
- клинические исследования. Проводятся с участием людей в четыре фазы для подтверждения эффективности и безопасности;
- разработка регистрационного досье Минздрава РФ. После завершения исследований разработчики лекарства предоставляют по установленной форме документальные подтверждения его эффективности и безопасности и соответствия стандартам качества.

После выполнения всех указанных процедур Регулятор принимает окончательное решение о допуске продукта на рынок и выдает регистрационное удостоверение. Стоит отметить, что для препаратов-дженериков процедура значительно упрощена и включает в себя исследования биоэквивалентности, вместо доклинических и клинических исследований.

В докладе нами представлен опыт разработки технологии инновационных лекарственных веществ и дженериков на примере опытного производства ИПХЭТ СО РАН.

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

АДРЕСНЫЕ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ДЛЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Отвагин В.Ф., Кузьмина Н.С., Федотова Е.А., Янкович П.Б., Воробьев И.И.,
Крылова Л.В., Балалаева И.В., Федоров А.Ю.**

*Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, 603022, Российская
Федерация, г.Нижний Новгород, пр.Гагарина, 23
E-mail: afedorovNN@yandex.ru*

В докладе будет рассказано про достоинства и недостатки фотодинамической терапии, а также про работы нашей группы [1-8] по созданию адресных, ферментативно- и фото-расщепляемых конъюгатов на основе природных тетрапирролов и BODIPY для комбинированной противоопухолевой терапии, а также про дизайн биоортогональной платформы для адресной доставки фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии.

Литература

1. *Coord. Chem. Rev.*, 2026, **138**, 218101.
2. *J. Med. Chem.*, 2025, **68**, 1901-1923.
3. *Bioconjugate Chem.*, 2025, **36**, 2061-2078.
4. *Eur. J. Med. Chem.*, 2024, **269**, 116283.
5. *J. Photochem. Photobiol. A*, 2022, **433**, 114138.
6. *J. Med. Chem.*, 2022, **65**, 1695.
7. *J. Med. Chem.*, 2019, **62**, 11182.
8. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, **144**, 740.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 24-13-00179).

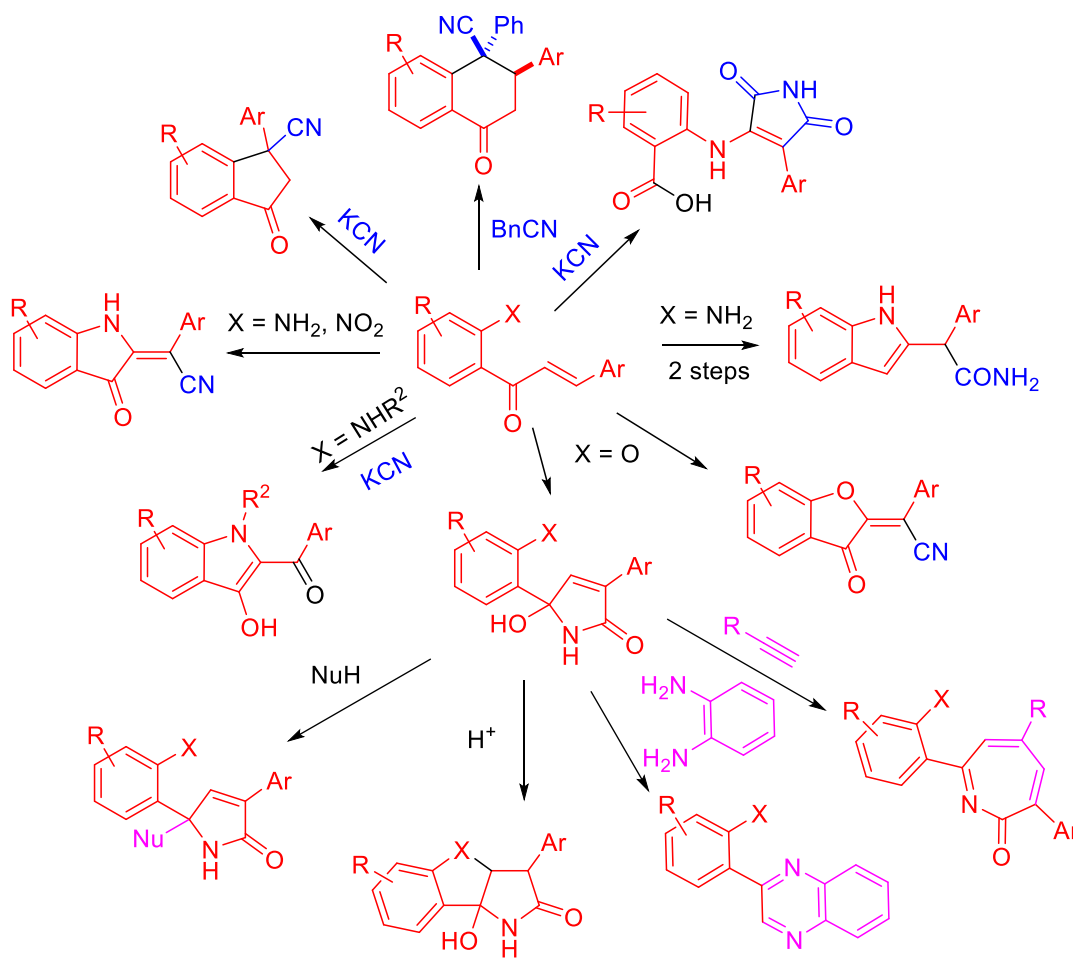
**ТЕЗИСЫ
КЛЮЧЕВЫХ
ДОКЛАДОВ**

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕДОРГАНИЗОВАННЫХ СИСТЕМ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ХАЛКОНА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ С ПОТЕНЦИАЛОМ ДЛЯ ПРАКТИКИ

Аксенов Н.А., Аксенов А.В., Аксенов Д.А., Синчилова И.С.

Северо-Кавказский федеральный университет, 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, 1,
355017, Российская Федерация,
e-mail: radioanimation@rambler.ru

3-Кетонитрилы, являясь производными халконов, имеют высокую доступность и гибкость структуры. Широкие возможности для предварительной настройки структуры и наличие двух и более функциональных групп, способных взаимодействовать друг с другом делают данные реагенты удобной платформой для синтеза широкого ряда карбо- и гетероциклических соединений.



Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-73-10027 (<https://rscf.ru/project/24-73-10027/>).

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ЕНДИИНЫ И ГИБРИДЫ НА ИХ ОСНОВЕ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Балова И.А.

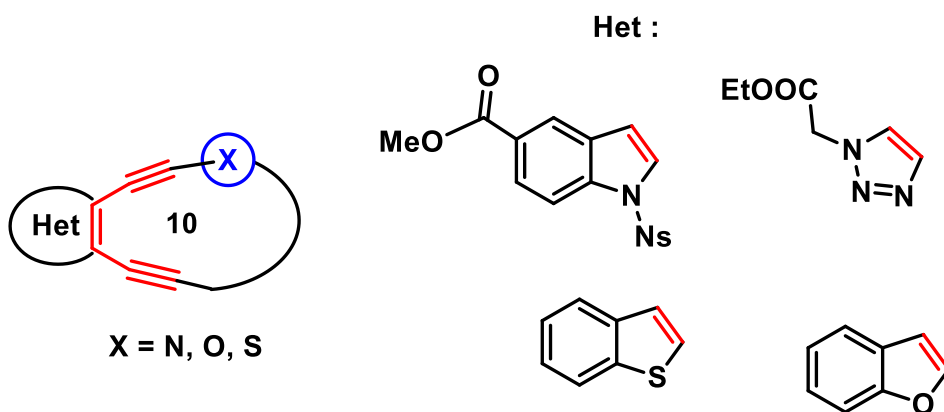
*Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета,
Санкт-Петербург, Россия
198504, Россия, Университетский пр. 26.
i.balova@spbu.ru*

Гетероциклические ендиинового системы были нами выбраны в качестве уникальной структурной платформы для создания противоопухолевых препаратов, аналогов природных ендииновых антибиотиков.

Ключевой фрагмент ендиинов: Z-гекса-1,5-диин-3-еновый, включённый в напряженный 10-членный цикл, обеспечивает их высокую цитотоксичность за счет двуцепочечных разрывов ДНК дирадикалами, образующимися в циклизации Бергмана этого фрагмента.

Наиболее перспективным для дизайна противоопухолевых препаратов является направление, связанное с получением гибридов и конъюгатов для цитостатиков, с лигандами или нацеливающими молекулами.

В докладе будут обсуждаться разработанные нами синтетические подходы к гетероендиинам с линкерами, содержащими реакционноспособную функциональную группу, пригодную для конъюгации, а также синтез гибридов и оценка их цитотоксичности [1].



Литература

1. Khmelevskaya E. A. et al. *Org. Biomol. Chem.*, **2026**, 24, 617-629.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 25-73-20075)

ФИЗИКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДОВ И МАКРОМОЛЕКУЛ С ЛИПИДНЫМ МАТРИКСОМ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

Батищев О.В.

*Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина Российской Академии
Наук, 119071, Москва, Ленинский проспект 31, корп. 4, e-mail: olegbati@gmail.com*

Считается, что большинство процессов в живых клетках регулируется различными белками, в то время как липидный матрикс играет роль лишь адаптивной среды. Тем не менее, данная среда представляет собой достаточно сложную структуру, обладающую свойствами двумерного жидкого кристалла. Встраивание в липидный бислой различных макромолекул и биополимеров приводит к нарушению упаковки липидных молекул, а также может вызывать упругие деформации липидного бислоя. Все эти воздействия связаны с совершением механической работы, а, значит, изменениями энергии системы. Поэтому реализация многих клеточных процессов определяется упругими свойствами именно липидного матрикса клеточных мембран. Амфипатические пептиды являются хорошо известным примером мембрано-активных соединений. Они способны как самостоятельно вызывать изменения структуры и физико-химических характеристик липидного матрикса клеточных мембран, так и регулировать активность более сложных белковых структур, присутствуя в качестве их примембранных участков. Мы показали, что воздействие на мембрану для альфа-спиральных амфипатических пептидов регулируется общими закономерностями, определяемыми соотношением полярных и гидрофобных участков в молекулу полипептида, а не конкретными аминокислотами в его первичной последовательности. С помощью предложенной физической модели мембранной активности таких пептидов нам удалось описать все многообразие возможных траекторий процессов пептид-липидного взаимодействия [1, 2]. Более того, оказалось, что найденные механизмы носят достаточно универсальный характер и могут быть применены для описания мембранной активности более простых макромолекул, таких как, например, ферутинин [3] и порфирилаты фосфора (V) [4]. Таким образом, упругие свойства липидного бислоя отвечают на встраивание в него различных включений по универсальному механизму.

Литература

1. Volovik M.V., Denieva Z.G., Kondrashov O.V., Akimov S.A., Batishchev O.V. *Langmuir*, 2025, **41**, 18986-19002.
2. Kondrashov O.V., Volovik M.V., Denieva Z.G., Gifer P.K., Galimzyanov T.R., Kuzmin P.I., Batishchev O.V., Akimov S.A. *Langmuir*, 2025, **41**, 19003-19022.
3. Denieva Z.G., Firsov A.M., Khailova L.S., Akimov S.A., Kotova E.A., Batishchev O.V., Antonenko Y.N. *Bioelectrochemistry*, 2026, 109201.
4. Batishchev O.V., Kalutskii M.A., Varlamova E.A., Konstantinova A.N., Makrinsky K.I., Ermakov Y.A., Meshkov I.N., Sokolov V.S., Gorbunova Y.G. *Front. Mol. Biosci.*, 2023, 10.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

БИС-ДИСПИРОИНДОЛИНОНЫ И ДИСПИРОИНДОЛИНОН-ГЛУТАРИМИДНЫЕ КОНЬЮГАТЫ: СИНТЕЗ И ОЦЕНКА В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МОЛЕКУЛ PROTAC ДЛЯ РЕАКТИВАЦИИ P53

Белоглазкина Е.К., Поляков В.С.

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия
119991, Россия, г. Москва ул. Ленинские Горы, д. 1, стр. 3
beloglazki@mail.ru

Разработаны методы получения и проведено первичное биологическое тестирование нескольких типов потенциальных молекул выборочного протеолиза белка (PROTAC): симметричных и несимметричных бис-диспиро-тиоимидазолон-пирролидин-индолинонов, в которых спироциклические фрагменты соединены между собой полиметиленовыми или триазолсодержащими линкерами различной длины [1,2], а также несимметричных производных, в которых диспиро-тиоимидазолон-пирролидин-индолиноновый фрагмент соединен триазолсодержащим или сложноэфирным линкером с лигандом убиквитинлигазы CRBN — производным glutarimida [3] (Рисунок 1).

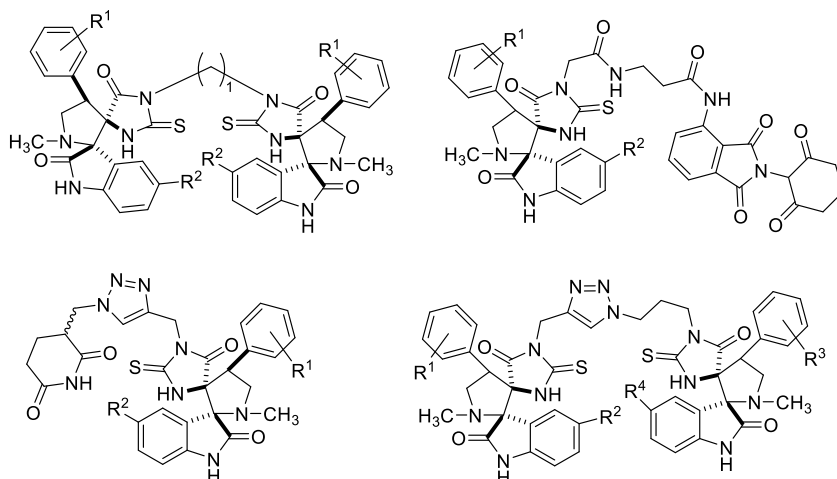


Рисунок 1. Некоторые структурные типы синтезированных соединений.

Ранее в нашей научной группе была синтезирована серия диспиро-имидазолон-пирролидин-индолинонов, которые показали высокую противоопухолевую эффективность как лиганды белка MDM2 - эндогенного ингибитора опухолевого супрессора белка p53, регулирующего клеточный цикл [4]. Поскольку MDM2 является также и E3-убиквитинлигазой, представляется перспективным создание молекул гомо-PROTAC и гетеро-PROTAC на основе диспироиндолинонов.

Литература

1. Polyakov V. S., Pervakova E. V., Zyk N. V., Beloglazkina E. K. *Russ. Chem. Bull.*, 2025, **74**, 2092-2101.
2. Polyakov V. S., Pervakova E. V., Grishin Yu. K., Beloglazkina E. K. *Tetrahedron Lett.*, 2025, **162**, 155589.
3. Polyakov V. S., Grishin Yu. K., Ivanova E. S., Shtil A. A., Beloglazkina E. K. *Molecules*, 2026, **10**, 1602.
4. Ivanenkov Y. A., Beloglazkina E. K., et al. *Molecules*, 2023, **28**, 1325.

ВОЗМОЖНОСТИ ИНФРАСТРУКТУРЫ ЦКП «СКИФ» ДЛЯ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

Борисевич С.С., Архипов С.Г.

ЦКП «СКИФ», Кольцово, Россия
e-mail: s.s.borisevich@srf-skif.ru

Макромолекулярная кристаллография (МК) на установках синхротронного излучения (СИ) помогает решить ряд ключевых задач медицинской химии. Одной из них является экспериментальное определение структур лиганд-белковых и белок-белковых комплексов с атомным разрешением, что привело к появлению подхода фрагмент-ориентированного поиска соединений лидеров (fragment-based drug discovery, FBDD). На первом этапе FBDD определяются комплексы, образованные белком «мишенью» и низкомолекулярными органическими соединениями с молекулярной массой менее 300 Да и с невысокой аффинностью к целевому белку. Эти соединения называют фрагментами. Анализ фрагментов, их объединение с последующей модификацией позволяет достаточно быстро разработать новые соединения, обладающие выраженной активностью к белку-мишени. Этапы FBDD включают в себя создание библиотеки фрагментов, первичный скрининг, подтверждение места связывания, модификацию фрагментов и разработку соединений-лидеров. Этап подтверждения места связывания молекулы-кандидата напрямую зависит от МК. Подход FBDD использовался гигантами Roche, AbbVie, Novartis для создания таких препаратов, как вемурафениб, венетоклакс, асциминиб (рисунок 1А) и другие [1]. Эти работы были проведены на синхротронах 3-го поколения.



Рисунок 1 – А: лекарственные препараты, разработанные с помощью фрагментарного поиска и СИ; Б: фото инфраструктуры ЦКП «Скиф», июнь 2026 г.

Синхротрон 4-го поколения, который является сердцем ЦКП «СКИФ» (рисунок 1Б), характеризуется 10–100-кратным увеличением яркости, в сравнении с машинами 3-го поколения, что открывает новые возможности по реализации подхода серийной кристаллографии для FBDD, где в качестве объектов исследования используются микрокристаллы. Преимущества этого подхода заключаются в следующем: во-первых, кристаллы размера порядка 10 мкм проще вырастить. Во-вторых, значительно увеличивается скорость перебора соединений фрагментов, а потом и комплексов белок «мишень» соединение-кандидат. Соединения кандидаты перебираются с помощью инъекторных систем, в которых происходит вымачивание кристаллов «белка-мишени» раствором лиганда

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

непосредственно перед экспериментом на станции СИ. Однако ускорение одного из этапов не всегда ускоряет разработку нового лекарственного соединения. Для ускорения всего процесса необходимо строить платформы, которые как минимум объединяют в себе вычислительные конвейеры, различные подходы к кристаллизации и специализированные для МК станции СИ. Эффективность таких платформ значительно зависит и от налаженных коллабораций с химиками-синтетиками для создания и проверки новых кандидатов.

Литература

1. Xu W., Kang C. *J. Med. Chem.* 2025, **68**, 5000–5004.

Работа выполнена в рамках государственного задания для ЦКП «СКИФ» проект FWUR-2024-0040.

ДИЗАЙН МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ АГЕНТОВ ПРОТИВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА ОСНОВЕ ИЗВЕСТНЫХ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Бургарт Я.В.,^а Махаева Г.Ф.,^б Грищенко М.В.,^а Худина О.Г.,^а Салоутин В.И.,^а
Бачурин С.О.,^б Чарушин В.Н.^а**

^а Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 620137, Россия,
Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 20/22, e-mail: ya.burgart@yandex.ru

^б Институт физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, 142432, Россия,
Черноголовка, Северный проезд, 1

Болезнь Альцгеймера (БА) называют «тихой эпидемией XXI века», что обусловлено её высокой распространённостью, прогрессирующим течением, значительными социально-экономическими последствиями и сложностями в лечении. Нами разработан подход к созданию мультитаргетных агентов для терапии БА на основе конъюгирования известных ингибиторов холинэстераз такрина и ипидакрина с широким рядом открытоцепных, карбо- и гетероциклических соединений при варьировании структуры связывающего спейсера. В результате получены конъюгаты с повышенной по сравнению с базовыми фармакофорами антихолинэстеразной активностью, усиленным антиагрегационным действием в отношении β -амилоида, с антирадикальной и хелатирующей способностью [см., например, 1-6]. Проведен анализ полученного массива данных, найдены закономерности «структура – активность» (рис. 1). В качестве лидеров с оптимальным сочетанием биологических свойств и безопасности выбраны конъюгаты ипидакрина, связанные гексаметиленовым спейсером с салицил- или пиридоксаминным фармакофором.

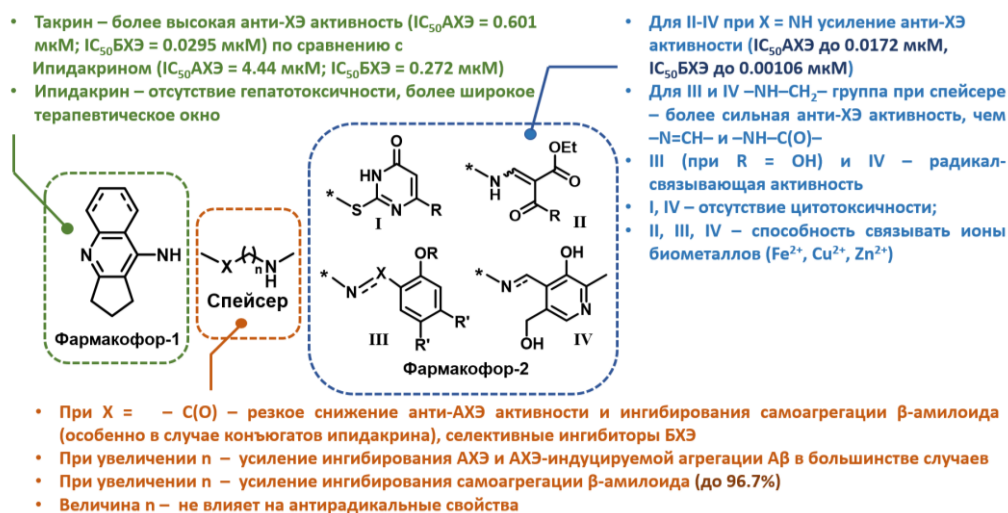


Рисунок 1. Анализ «структура–активность» синтезированных конъюгатов.

Литература

1. M.V. Grishchenko et al. *ChemMedChem*. 2022, **17**, e2022000.
2. G.F. Makhaeva et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, **24**, 2285.
3. O.G. Khudina et al. *Arch. Pharm.* 2024, **357**, e2300447.
4. G.F. Makhaeva et al. *Arch. Pharm.* 2025, **358**, e2400819.
5. M.V. Grishchenko et al. *ChemMedChem*. 2025, **20**, e202500723.
6. G.F. Makhaeva et al. *Eur. J. Med. Chem.* 2026, **303**, 118397.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-63-00016 (<https://rscf.ru/project/24-63-00016>).

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ПОИСКЕ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Васильев П.М., Перфильев М.А., Голубева А.В., Кочетков А.Н.

*Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России,
400066, Волгоград, площадь Павших борцов 1,
e-mail: pvassiliev@mail.ru*

Актуальность. За 2021-2026 гг. в PubMed аннотировано 9234 публикации по использованию методов искусственного интеллекта (ИИ) и машинного обучения для поиска лекарственных веществ. Не менее 17 крупных компаний разработали примерно 29 специализированных систем, реализованных в виде 25 интегрированных платформ, в которых применяются искусственные нейронные сети (ИНС) различной архитектуры для анализа больших данных и генерации на этой основе с помощью суперкомпьютеров «оптимальных» структур лекарственных препаратов. Подобные ресурсы далеко не всегда доступны широкому кругу пользователей. В настоящем сообщении приводятся примеры использования для этой цели новых ИНС двух оригинальных архитектур, разработанных авторами для реализации на доступной вычислительной технике.

Цель исследования. Показать эффективность применения двух новых методов ИИ для прогноза *in silico* мультитаргетной активности лекарственных соединений.

Методы. Для векторной оценки аффинности лигандов к белкам-мишеням использовалась оригинальная методология множественного докинга (МД) [1]. Прогнозируемыми активностями являлись анксиолитическая (22 релевантных биомишени) и *S.aureus* антимикробная (10 релевантных биомишеней). Построение моделей выполняли с применением ИНС следующих архитектур: мультитаргетная модульная полносвязная сверточная корреляционная нейросеть на основе МД с симметричной матрицей связности (МПСКН) [2]; мультитаргетная модульная полносвязная сверточная регрессионная нейросеть на основе МД с несимметричной матрицей связности (МПСРН) [3].

Результаты. Распознающая и прогностическая точность модели для анксиолитической активности с архитектурой МПСКН составила $Acc=61,3\%$, $p=6,68 \cdot 10^{-8}$, $Pre=29,2\%$. Распознающая и прогностическая точность моделей для *S.aureus* антимикробной активности составила: с архитектурой МПСКН $Acc=78,9\%$, $p=3,4 \cdot 10^{-12}$, $Pre=76,5\%$; с архитектурой МПСРН $Acc=84,7\%$, $p < 1 \cdot 10^{-15}$.

Выводы. Показана эффективность применения двух новых методов искусственного интеллекта с архитектурами модульных полносвязных сверточных корреляционных и регрессионных искусственных нейронных сетей на основе множественного докинга в поиске мультитаргетных лекарственных соединений.

Литература

1. Васильев П.М. и соавт. *Вестник ВолгГМУ*, 2022, **19**, 88.
2. Васильев П.М. и соавт. *Вестник ВолгГМУ*, 2025, **22**, 3.
3. Васильев П.М. и соавт. *Вестник ВолгГМУ*, 2026, **23**.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России № 23022400009-9.

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

ПОИСК НОВЫХ СИНЕРГЕТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Волчо К.П.

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения
РАН, химический факультет, пр. Лаврентьева 9, Новосибирск, Россия.
e-mail: volcho@nioch.nsc.ru*

Эффективным подходом, направленным на повышение эффективности химиотерапевтических агентов, является их совместное использование с ингибиторами ферментов, препятствующих достижению максимальной эффективности этих лекарственных средств или вызывающих развитие резистентности.

В качестве одного из таких целевых ферментов мы рассматриваем тирозил-ДНК-фосфодиэстеразу 1 (TDP1), которая является важной мишенью для вспомогательной терапии в комбинации с ингибиторами топоизомеразы 1 (топотекан, иринотекан) и другими противоопухолевыми препаратами. Вторую группу целевых ферментов формируют гистоновые деацетилазы (HDACs), уменьшение активности которых ведет к усилению противоопухолевого действия агентов, направленных на повреждение ДНК.

В результате проведенных исследований нами найдены высокоэффективные ингибиторы ферментов из обеих групп, существенно усиливающие противоопухолевый эффект применяющихся в клинике химиотерапевтических препаратов.

В настоящее время мы работаем над дальнейшим развитием этих достижений на основе современной концепции направленной деградации целевых белков.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 25-73-20089).

СИНТЕЗ КАРБОРАНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИРОДНЫХ МОЛЕКУЛ. ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Груздев Д.А., Левит Г.Л., Краснов В.П.

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, 620066 г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22/20.

E-mail: gruzdev-da@ios.uran.ru

1,2-Дикарба-клозо-додекаборан и 7,8-дикарба-нидо-ундекаборан (клозо- и нидо-карбораны) имеют икосаэдрическое строение, содержат 10 или 9 атомов бора и представляют интерес в качестве платформы для получения биоактивных соединений и агентов доставки бора для комбинированных методов терапии рака (например, бор-нейтронозахватной терапии, БНЗТ) [1]. Модификация биомолекул с использованием карборансодержащих строительных блоков открывает путь к производным, способным аккумулироваться в опухолевых клетках, а также аналогам природных метаболитов и сигнальных молекул.

Нами синтезирован широкий круг борсодержащих производных аминокислот (в том числе полифункциональных), коротких пептидов, витаминов (биотина, фолиевой кислоты), аденина, а также аналогов липидов (рис. 1) [2-4]. Получение аналогов природных молекул, содержащих остатки клозо- или нидо-карборанов, в каждом случае требовало применения оригинальных приемов синтеза, подбора условий выделения и анализа изомерного состава соединений.

Среди новых производных карборанов обнаружены соединения, перспективные с точки зрения использования в качестве агентов доставки бора для БНЗТ, а также соединения, обладающие противовирусной активностью.

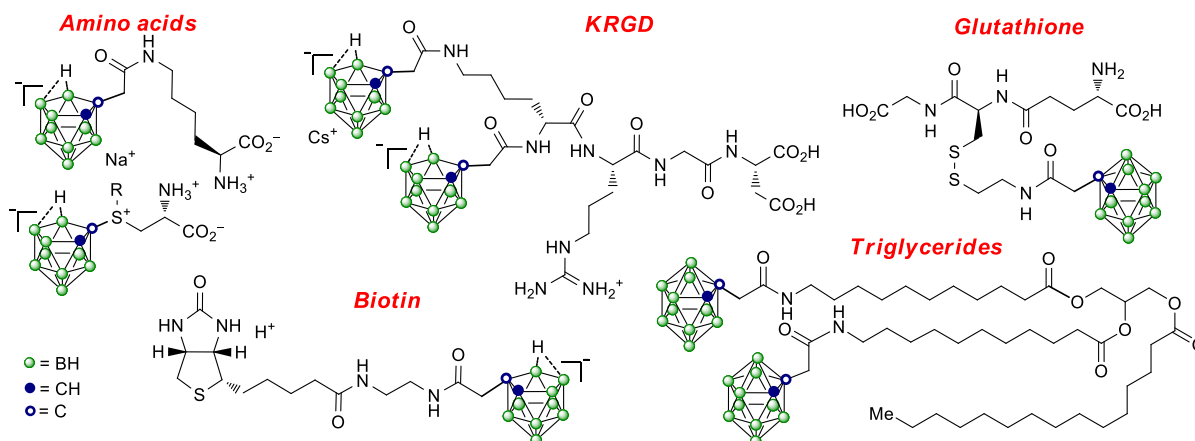


Рисунок 1. Примеры карборансодержащих производных биомолекул

Литература

1. Gruzdev D.A., Levit G.L., Krasnov V.P., Charushin V.N. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, 433, 213753.
2. Gruzdev D.A., Levit G.L., Musiyak V.V. et al. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, 29, 8560.
3. Gruzdev D.A., Levit G.L., Tumashov A.A. et al. *J. Organomet. Chem.* **2025**, 1039, 123813.
4. Gruzdev D.A., Levit G.L., Krasnov V.P. *Org. Lett.* **2026**, 28, 7598–7603.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (тема № 124020500023-9).

ДИПЕПТИДНЫЕ ЛИГАНДЫ TSPO КАК ФУНДАМЕНТ ДЛЯ СОЗДАНИЯ БЫСТРОДЕЙСТВУЮЩИХ АНКСИОЛИТИКОВ С НООТРОПНЫМ КОМПОНЕНТОМ ДЕЙСТВИЯ

Деева О.А., Котельникова С.О., Гудашева Т.А., Дорофеев В.Л.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
e-mail: deeva_oa@academpharm.ru*

18 кДа транслокаторный белок (TSPO) является перспективной мишенью для создания новых анксиолитических препаратов. TSPO участвует в переносе холестерина к внутренней мембране митохондрий для синтеза нейростероидов, положительных аллостерических модуляторов ГАМК_A-рецепторов [1].

В нашем Центре с использованием оригинальной стратегии пептидного дизайна [2], основанного на переходе от структуры непептидного лекарственного препарата к структуре его топологического пептидного аналога, были впервые получены дипептидные лиганды TSPO: амид N-карбобензоксипептида L-триптофанил-L-изолейцина (ГД-23) [3] и амид N-фенилпропионилпептида L-триптофанил-L-лейцина (ГД-102) [4]. Оба дипептида обладали анксиолитической активностью в валидированных поведенческих моделях при системном введении, включая пероральное. Лигандные свойства были верифицированы молекулярным докингом в Glide: функция энергии связывания Docking Score (DS) составила -10.86 для ГД-23 и -11.59 для ГД-102. Ингибиторный фармакологический анализ показал исчезновение анксиолитического эффекта обоих дипептидов в присутствии селективного блокатора TSPO. Для ГД-23 показан и нейростероидный механизм действия с использованием ингибиторов нейростероидогенеза. Дипептид ГД-23 проявляет ноотропную активность в тесте распознавания нового объекта в условиях скополаминовой амнезии в дозах 0.05-1.0 мг/кг; дипептид ГД-102 обладает антидепрессивной активностью в дозах 0.01 и 0.05 мг/кг. Оба лиганда являются практически нетоксичными (LD₅₀ > 1000 мг/кг). Исследование связи структуры и анксиолитической активности в ряду замещенных аналогов ГД-23 и ГД-102 позволило выявить важность следующих фармакофорных элементов: Trp и Leu в их природных L-конфигурациях; фенилалканойльной группы при N-конце дипептида на расстоянии, равном 7 σ-связям от фенильного радикала до индольного радикала триптофана; незамещенной амидной группы при C-конце. Для проявления активности критичной является последовательность Trp-Leu. Полученные данные позволяют предположить, что трипептидная последовательность -Phe-Trp-Leu- может входить в состав предполагаемого эндогенного лиганда TSPO пептидной природы. Трипептид H-Phe-Trp-Leu-NH₂ (ГД-186) был синтезирован, лигандные свойства верифицированы докингом (DS -9.87) и молекулярной динамикой. ГД-186 обладает анксиолитической, антидепрессивной и нейропротекторной активностями.

Литература

1. M.H. Ratner et al. *Frontiers in endocrinology*. 2019, **10**, 420770.
2. T.A. Gudasheva et al. *Curr. Pharm. Des.*, 2018, **24**, 3020-3027.
3. T.A. Gudasheva et al. *Medicinal Chemistry*, 2019, **15**, 383-399.
4. T.A. Gudasheva et al. *Molecules*, 2020, **25**, 5132.

Работа выполняется при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (гос. задание № FGFG-2025-0009).

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

**ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ПРЕПАРАТОВ
АДАМАНТАНОВОГО РЯДА И НООТРОПОВ**

Климочкин Ю.Н., Ивлева Е.А., Резников А.Н.

*Самарский государственный технический университет,
443100, Самара, Молодогвардейская 244
e-mail: orgchem@samgtu.ru*

В докладе рассматриваются научные основы создания новых технологий, а также дается детальное изложение процессов получения, в том числе и реализованных в промышленном масштабе, фармацевтических субстанций препаратов мидантан, римантадин, мемантин, кемантан, вилдаглиптин, саксаглиптин, (R)-фенотропил, (S)-прегабалин, (S)-бриварацетам.

ГАЛАКТОФУРАНОЗИДСОДЕРЖАЩИЕ ГЛИКАНЫ КАК МИШЕНЬ ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗЫВАЕМЫХ БАКТЕРИЕЙ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Крылов В.Б.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
11999, г. Москва, Ленинский просп., д. 47, v.krylov@ioc.ac.ru

Klebsiella pneumoniae является широко распространённым возбудителем пневмонии, бактериемии, инфекций мочевых путей и др. Кроме того интенсивно растущая антибиотикорезистентность для данного возбудителя требует разработки новых эффективных средств терапии, профилактики и диагностики. Поверхностные полисахариды *K. pneumoniae* играют важную роль в процессах иммунного распознавания на различных этапах инфекционного процесса. Поэтому синтетические олигосахариды, структурно воспроизводящие фрагменты полисахаридов клеточной стенки микроорганизмов, представляют собой перспективную платформу для создания высокоспецифичных вакцинных препаратов и диагностических систем. Гликаны, содержащие остатки галактофуранозы, представляют особый интерес, поскольку формируют уникальные структуры, отсутствующие у млекопитающих, включая человека. Это делает галактофуранозилсодержащие углеводные последовательности перспективными мишенями для разработки иммунобиологических препаратов, а также специфическими маркерами при создании диагностических тест-систем.

Оригинальные методы стереоспецифичного синтеза олигосахаридов, разработанные в нашей лаборатории, сделали возможным получение препаративных количеств спейсерированных лигандов, отвечающих имунодетерминантным фрагментам полисахаридов *K. pneumoniae*. Так, с использованием открытой нами пиранозид-фуранозидной перегруппировки получены олигосахариды, родственные О-цепям ЛПС *K. pneumoniae* основных клинически значимых серотипов: O1, O2a, O2afg, O2aeh, O2ae, O3.²⁻⁴ Эти олигосахариды позволили детально охарактеризовать углеводную специфичность антител против патогенов, а затем создать конъюгированные кандидатные вакцины, позволяющие индуцировать протективные антитела, предотвращающие заражение, в том числе антибиотикорезистентными штаммами возбудителя.

Литература

1. Verkhnyatskaya S.A., Krylov V.B., Nifantiev N.E. *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **2017**, 710.
2. Argunov D.A., Trostianetskaia A.S., Krylov V.B., Kurbatova E.A., Nifantiev N.E. *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, **2019**, 4226.
3. Solovev A.S., Denisova E.M., Krylov V.B., Kurbatova E.A., Sidorenko S.V., Kutsevalova O.Y., Boronina L.G., Nifantiev N.E. *Org. Biomol. Chem.*, 2023, **21**, 8306.
4. Argunov, D. A., Aladysheva, U. S., Krylov, V. B., Nifantiev, N. E. *Org. Lett.*, 2024, **26**, 8090.
5. Argunov D.A., Krylov V.B., Nifantiev N.E. *Org. Lett.*, 2025, **27**, 10792.

Работа выполнена при финансовой поддержке МОН (тема FFZZ-2025-0016).

СОЗДАНИЕ ОРИГИНАЛЬНЫХ МАЛЫХ МОЛЕКУЛ С НЕЙРОПСИХОТРОПНОЙ И КАРДИОТРОПНОЙ АКТИВНОСТЬЮ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Мокров Г.В., Дорофеев В.Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», 125315, Москва, Балтийская ул., 8, e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru

В последние годы методы молекулярного моделирования развиваются особенно активно и занимают всё более важное место в конструировании потенциальных лекарственных средств. Существенный рост вычислительных мощностей, совершенствование алгоритмов молекулярного докинга, молекулярной динамики, квантово-химических расчётов, методов оценки свободной энергии связывания, а также развитие подходов QSAR значительно расширили возможности рационального поиска биологически активных соединений. Наряду с этим фармакофорное моделирование сохраняет своё существенное значение как один из ключевых инструментов выявления структурных признаков, необходимых для взаимодействия лиганда с биологической мишенью, и направленного отбора перспективных молекул. Совокупное применение этих подходов позволяет не только ускорить поиск потенциальных лекарственных веществ, но и целенаправленно оптимизировать их аффинность, селективность и предполагаемые фармакокинетические свойства ещё на ранних этапах исследования.

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» осуществляются активные исследования по созданию оригинальных лекарственных средств для лечения заболеваний центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы, которые являются наиболее распространенными в мире. С использованием вышеуказанных методов молекулярного моделирования и их комбинаций нами был осуществлен дизайн лигандов белка TSPO (18 кДа), ингибиторов белков Ерас, мультитаргетных блокаторов ионных каналов сердца и ингибиторов RyR2-рецепторов, потенциальных мультитаргетных антиэпилептических средств. Получены сфокусированные библиотеки сконструированных соединений с использованием разработанных синтетических подходов. В ряду синтезированных веществ были выявлены соединения с анксиолитической, антидепрессивной, ноотропной, нейропротекторной, противосудорожной, антиишемической, антиаритмической и анальгетической активностями. В каждой группе выявлены соединения-лидеры, отобранные для расширенного доклинического изучения.

Литература

1. Mokrov G.V., Deeva O.A., Gudasheva T.A., et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, **23**, 3368.
2. Mokrov G.V., Deeva O.A., Gudasheva T.A., *Curr. Pharm. Design*, 2021, **27**(2), 217.
3. Mokrov G.V. *Arch. Pharm.*, 2022, **355**(4), e2100428.
4. Mokrov G.V. *Arch. Pharm.* 2023, **356**(9), e2300196.
5. Mokrov G.V., Birukova V.E., Vorobieva T.Yu., et al., *Med. Chem.*, 2024, **20**(1), 92.
6. Мокров Г.В., Бирюкова В.Е., Шорунов С.В., и др. *Хим.-фарм. журн.*, 2026, **60**(1), 3.

Работа выполняется при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (гос. задания № FGFG-2025-0004; № FGFG-2025-0010; № FGFG-2025-0011).

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ДИЗАЙНЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ: ХАЙП, РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Палюлин В.А., Радченко Е.В.

*Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1-3, e-mail: vap@qsar.chem.msu.ru*

Применение искусственного интеллекта (ИИ), несомненно, будет играть важную и постоянно возрастающую роль в дизайне новых лекарственных веществ. Однако в последние годы, в связи с появлением широко доступных больших языковых моделей, у некоторых исследователей возникло ощущение, что теперь достаточно лишь «попросить» ИИ «придумать» новое лекарство для лечения определенного заболевания, и можно будет получить целые наборы перспективных новых структур, которые останутся лишь более углубленно испытывать. Однако такие ожидания не оправдались и не могли оправдаться: как правило, ИИ либо предлагал довольно простые модификации структур известных лекарств, либо сгенерированные структуры не удовлетворяли целому ряду необходимых требований. Прогнозирующая способность и «креативность» ИИ, как и любых более простых нейросетевых моделей, в решающей степени основывается на наличии для обучения массивов экспериментальных данных, а таких данных (несмотря на их кажущееся обилие) по значимым биомешинам, их взаимодействиям и участию в различных сигнальных путях, а также о свойствах, активности, токсичности, способах связывания с мишенями малых молекул – потенциальных кандидатов в лекарства – в настоящий момент пока явно недостаточно для полноценного обучения. И никакой ИИ не сможет заменить экспериментальные исследования, связанные со сложными биологическими системами. Тем не менее в самое последнее время уже начинают появляться ИИ-агенты, способные не только проводить, но и в значительной степени «организовывать» относительно простые автоматизированные исследования.

В докладе обсуждаются реальные возможности и перспективы применения ИИ, глубокого обучения и искусственных нейронных сетей различной архитектуры на разных этапах дизайна структур потенциальных лекарственных веществ, обладающих необходимым сочетанием свойств и эффективно воздействующих на определенные биомешины. В качестве иллюстраций приведены результаты успешного дизайна с использованием таких методов ингибиторов танкиразы, свойства и активность которых подтвердились в ходе последующих экспериментальных исследований. Важным направлением является также применение глубокого обучения для создания модулей-прогнозаторов ключевых свойств физиологически активных веществ (особенно таких, которые крайне сложно рассчитать другими способами), что проиллюстрировано для таких свойств, как проникновение веществ через гематоэнцефалический барьер, всасывание веществ в желудочно-кишечном тракте, преодоление оболочки микобактерий и ряда других.

Работа выполнена при поддержке государственного задания Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова (проект 121021000105-7).

ПОСТРОЕНИЕ УСТОЙЧИВЫХ МОДЕЛЕЙ QSAR ПРИ НЕСБАЛАНСИРОВАННЫХ И ГЕТЕРОГЕННЫХ ДАННЫХ: РЕАЛИЗАЦИЯ В SARMATH

Столбов Л.А., Дружиловский Д.С., Рудик А.В., Филимонов Д.А., Поройков В.В.

*Институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, 119121, Москва, Погодинская 10,
e-mail: stolbovla@yandex.ru*

Разработка надёжных моделей QSAR осложняется гетерогенностью исходных данных, дисбалансом классов и избыточностью молекулярных дескрипторов. В компьютерной программе SarMath реализован полный цикл создания моделей QSAR. Функционал предобработки включает устранение основных источников вариативности: приведение ароматических систем к кекуле-форме записи, нормализация явных водородов, таутомерных форм и зарядовых состояний, стандартизация функциональных групп и пр. согласно рекомендуемым практикам [1]. Это обеспечивает химическую согласованность данных и корректный расчёт дескрипторов. Для построения моделей QSAR в SarMath применяется Самосогласованный Экстремальный Классификатор [2] (SCEC), сочетающий статистическую регуляризацию, итеративный отбор релевантных признаков и весовую коррекцию дисбаланса классов на основе экстремальной функции потерь. SCEC сокращает число дескрипторов в 3–4 раза без потери точности, повышая интерпретируемость и обобщающую способность моделей QSAR.



Рисунок 1. Элементы интерфейса SarMath для анализа вклада фрагментов (слева), отображения химического пространства (в центре) и оценки точности модели QSAR (справа).

Эффективность подхода подтверждена на трёх разнородных задачах: (1) классификация ингибиторов ВИЧ-1 для трёх мишеней (протеаза, интегразы, обратная транскриптаза) на выборках >4000 соединений – точность на уровне SVM и нейросетей при существенно меньшем числе признаков; (2) трёхклассовая классификация резистентности ВИЧ по 19 ингибиторам (AUC-ROC 0,953) – модель QSAR успешно валидирована и внедрена в веб-приложение для клинической поддержки; (3) прогноз цитотоксичности ионных жидкостей (>3000 соединений) с выявлением ключевых факторов – длины алкильного заместителя и природы аниона, что позволяет направленно синтезировать безопасные аналоги. SarMath обеспечивает построение моделей QSAR, пригодных для виртуального скрининга и рационального дизайна в условиях несбалансированных и гетерогенных данных.

Литература

1. D. Fourches et al. *J. Chem. Inf. Model.*, 2016, **56**, 1243.
2. L. A. Stolbov et al. *SAR QSAR Environ. Res.*, 2022, **33**, 793-804.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 гг.) 122030100170-5).

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АНТРАХИНОНА, ПРЕОДОЛЕВАЮЩИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Тихомиров А.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
имени Г.Ф. Гаузе», Москва, ул. Б. Пироговская, д. 11 стр. 1.
e-mail: tikhomirov.chem@gmail.com

Природные, полусинтетические и синтетические производные антрахинона используются для лечения широкого спектра онкологических заболеваний благодаря исключительной эффективности [1]. Тем не менее, развитие множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток в ответ на химиотерапию, а также перспективы создания таргетных противоопухолевых средств обуславливают высокий интерес для разработки антрациклинов нового поколения. Аннелирование к антрахинону различных гетероциклов может считаться приоритетным направлением для разработки противоопухолевых средств с улучшенными химиотерапевтическими свойствами [2]. Несмотря на успехи в изучении свойств гетероарен-конденсированных антрахинонов (гетероаренантрахинонов), существуют серьезные пробелы в систематическом исследовании полифункциональных производных этого ряда.

В результате сфокусированной работы была предложена методология получения и модификации гетероаренантрахинонов, включающая как широко применимые синтетические подходы, так и уникальные реакции. Разработанные соединения эффективно ингибируют рост опухолевых клеток различного происхождения, в том числе, резистентные к «золотому стандарту» химиотерапии – доксорубицину. Проведение анализа закономерностей между строением соединений полифункциональных производных гетероаренантрахинонов и биологическими свойствами позволило оценить роль гетероцикла, структуры и положения фармакофорных групп в гетероциклическом ядре, а также в *peri*-положениях антрахинонового фрагмента. В ходе сфокусированных исследований были созданы соединения-лидеры, воздействующие как на классические, так и на ряд новых клеточных мишеней в опухолевых клетках. При этом отдельные производные гетероаренантрахинонов показали высокую противоопухолевую эффективность при изучении на лабораторных животных.

Литература

1. Mishra B., Acharya P.C., De U.C. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2025, **25**, 1161.
2. Tikhomirov A.S., Shtil A.A., Shchekotikhin A.E. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discov.* 2018, **13**, 159.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 24-73-10199, <https://rscf.ru/project/24-73-10199/>

ФОТОИНДУЦИРУЕМАЯ С-Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ГЕТЕРОАРЕНОВ – СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К СОЗДАНИЮ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

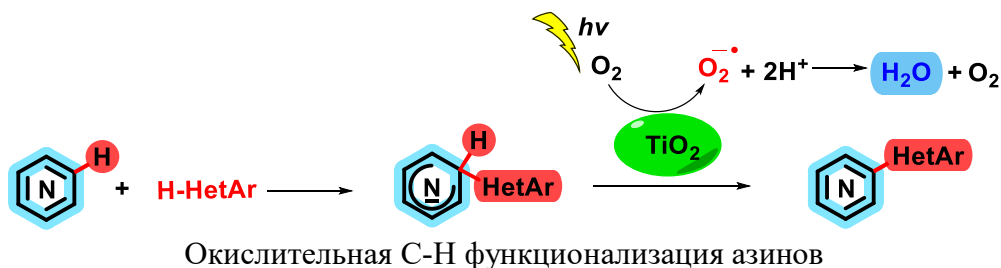
Утепова И.А.,^{а,б} Тресцова М.А.,^а Лазарев В.Л.,^в Гужова И.В.,^в Маргулис Б.А.,^в
Чупахин О.Н.,^{а,б} Чарушин В.Н.^{а,б}

^аУральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина,
620002, Россия, Екатеринбург, улица Мира 19
i.a.utepova@urfu.ru

^бИнститут органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, 620219,
Екатеринбург, улица С. Ковалевской 22

^вИнститут цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий
проспект 4

Прямая функционализация С–Н-связей гетероаренов представляет собой перспективный подход к синтезу би(гетеро)арилов благодаря высокой атомной экономичности и синтетической значимости данных соединений. В работе для окислительной С–Н-функционализации азинов (гетеро)ароматическими нуклеофилами использована гетерофазная фотокаталитическая система O₂ воздуха/катализатор TiO₂/облучение светом. Разработанный метод позволил получить ряд би(гетеро)арилов, перспективных для изучения биологической активности.



Молекулярные шапероны, в том числе белок теплового шока Hsp70, играют важную роль в защите клеток от стрессовых и патогенных воздействий. С возрастом активность шаперонной системы снижается, что, вероятно, является одной из причин связи нейродегенеративных заболеваний со старением организма. Установлено, что синтезированные соединения обладают Hsp70-индуцирующими свойствами, поэтому могут рассматриваться как потенциальные нейропротекторные агенты. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* на моделях болезни Альцгеймера и вторичных повреждений после черепно-мозговой травмы они продемонстрировали выраженный терапевтический эффект, повышая выживаемость нейрональных клеток при низком уровне токсичности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 22-13-00298-П.

ИНГИБИРОВАНИЕ СПЛАЙСИНГА мРНК: НОВАЯ СТРАТЕГИЯ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДНК-ПОВРЕЖДАЮЩЕЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

**Шендер В.О.,^{а,б} Лукина М.М.,^а Ануфриева К.С.,^а Свирина Е.А.,^а Арапиди Г.П.,^{а,б}
Бекбаева И.,^а Шнайдер П.В.,^а Иванова О.М.,^а Климина К.С.,^а Кашина А.В.,^в
Васильчикова Е.А.,^в Деев Р.В.,^г Казакова А.Н.,^а Лагарькова М.А.,^а Говорун В.М.^д**

^а *Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. академика Ю. М. Лопухина ФМБА, 119435, Москва, Малая Пироговская, 1а, e-mail: shender_vika@mail.ru*

^б *Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, 117997, Москва, Миклухо-Маклая, 16/10*

^в *Приволжский исследовательский медицинский университет, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1*

^г *Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная, 41*

^д *Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины, 117246, Москва, Научный проезд, д. 18*

Несмотря на значительный интерес к ингибиторам сплайсинга мРНК как перспективному классу противоопухолевых соединений, их клиническое применение в солидных опухолях оказалось ограниченным вследствие недостаточной эффективности монотерапии или дозолимитирующей токсичности. В настоящей работе предложена новая стратегия применения ингибиторов SF3B1, основанная на временном индуцировании состояния дефицита репарации ДНК для селективной сенсibilизации опухолевых клеток к ДНК-повреждающей химиотерапии.

Интегративный транскриптомный мета-анализ нескольких моделей солидных опухолей, дополненный пространственной транскриптомикой, протеомным профилированием и функциональными исследованиями, показал, что ингибирование SF3B1 индуцирует широкомасштабное нарушение сплайсинга, сопровождающееся пропуском экзонов и нонсенс-опосредованным распадом транскриптов, кодирующих короткоживущие белки репарации ДНК. Это приводит к быстрому, но обратимому снижению уровня факторов репарации ДНК и формированию транзиторного состояния ее недостаточности репарации ДНК. Данный эффект значительно более выражен в опухолевых клетках, чем в нормальных, что обеспечивает формирование терапевтического окна даже при использовании низких доз ингибитора.

Показано, что последовательное, но не одновременное применение ингибитора SF3B1 и цисплатина обеспечивает максимальный противоопухолевый эффект *in vitro* и *in vivo*. На молекулярном уровне сенсibilизация сопровождается нарушением распознавания повреждений ДНК, ослаблением активации сигнальных путей ответа на повреждение ДНК и накоплением нерепарированных повреждений.

Полученные результаты предлагают новую терапевтическую стратегию применения ингибиторов сплайсинга — не как самостоятельных противоопухолевых препаратов, а как фармакологических сенсibilизаторов, обеспечивающих временное и селективное снижение репарационной способности опухолевых клеток перед ДНК-повреждающей химиотерапией. Такой подход открывает новые возможности для разработки рациональных режимов комбинированной противоопухолевой терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФ 25-1500520.

ПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ОРТОПОКСВИРУСОВ, ВИРУСА ЭБОЛА И ХАНТАВИРУСОВ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЕЙ К ПОИСКУ НОВЫХ ХИМИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

Яровая О.И.,^а Борисевич С.С.,^{б,в} Шишкина Л.Н.,^г Салахутдинов Н.Ф.^а

^аНовосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090,
Российская Федерация, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9.

^бУфимский институт химии УФИЦ РАН г. Уфа, пр. Октября, 71

^вЦКП "СКИФ" р.п. Кольцово

^гФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора, 630559, Россия, г. Кольцово.

E-mail: ooo@nioch.nsc.ru

Концепция «Болезни Х», определяемая Всемирной организацией здравоохранения как условное обозначение патогена, способного вызвать международную эпидемию в обозримом будущем, актуализирует расширение спектра исследуемых вирусных семейств. В группу приоритетных кандидатов, обладающих значительным пандемическим потенциалом, входят ортопоксвирусы, вирус Эбола и хантавирусы. В 2025–2026 гг. зарегистрированы вспышки, вызванные каждым из этих патогенов, в странах Африки, Европы и Америки.

Ортопоксвирусы, в частности вирус трох (оспа обезьян), демонстрируют устойчивую передачу от человека к человеку: по состоянию на март 2026 года в Европейском регионе сохраняется циркуляция вируса, при этом дифференциация клад (I и II) требует различных терапевтических подходов. Вирус Эбола в 2025–2026 гг. вновь стал предметом пристального внимания международного здравоохранения. Вспышка, вызванная редким штаммом Бундибуджио, была зарегистрирована в сентябре 2025 года в провинции Касаи Демократической Республики Конго и к началу 2026 года переросла в масштабную эпидемию. Критическую проблему представляет отсутствие одобренных вакцин и специфической терапии против штамма Бундибуджио. Хантавирусы в 2026 году привлекли внимание всего мира в связи со вспышкой на круизном лайнере, следовавшем из Аргентины в Кабо-Верде. Возбудителем вспышки идентифицирован вирус Андес (Andes virus, ANDV) — единственный серотип хантавируса, для которого документально подтверждена передача от человека к человеку при тесном и продолжительном контакте, в том числе в замкнутых коллективах и при уходе за больными. Специфической этиотропной терапии против хантавирусов в настоящее время не существует. Общее у этих вирусов — зоонозное происхождение. Ключевое различие — в механизмах передачи и, как следствие, в пандемическом потенциале: у ортопоксвирусов он самый высокий за счет воздушно-капельного пути, у Эболы и Хантаана — ограничен, однако недавние события наглядно демонстрируют, что патоген с ограниченной, но доказанной возможностью межчеловеческой передачи способен вызвать вспышку и/или эпидемию.

Нашим коллективом исследователей проводятся разработки новых ингибиторов указанных вирусов с использованием современных методов медицинской химии, молекулярной биологии, вирусологии и молекулярного моделирования. Разрабатываются прогностические модели, которые помогут оценить противовирусный потенциал новых соединений.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 26-13-00092.

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

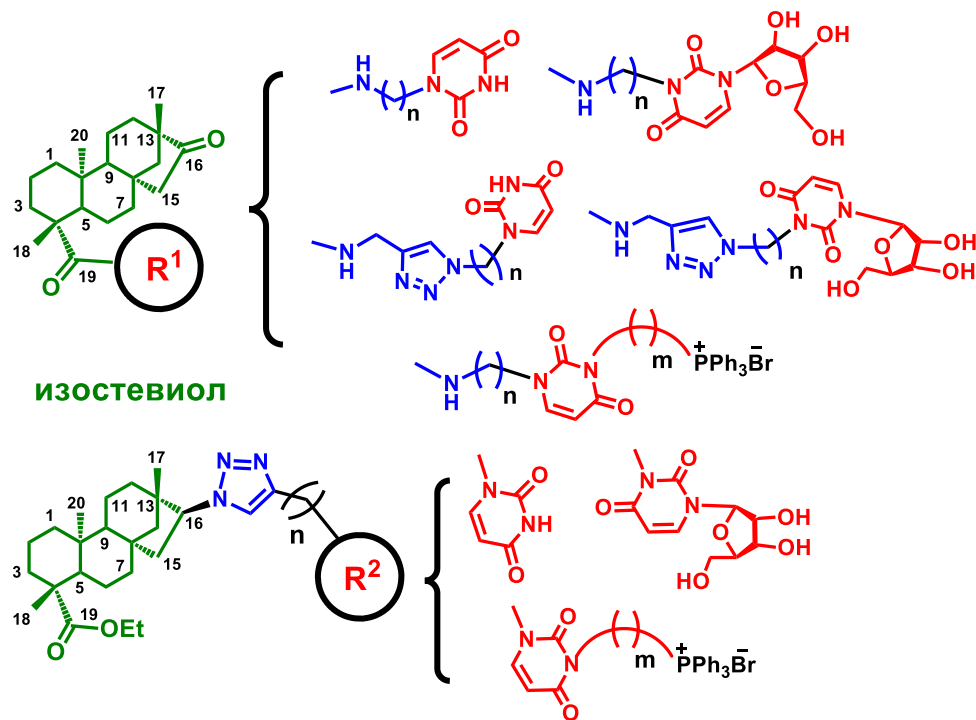
ТЕЗИСЫ УСТНЫХ ДОКЛАДОВ

НУКЛЕОТЕРПЕНОИДЫ НА ОСНОВЕ ИЗОСТЕВИОЛА, УРАЦИЛА, УРИДИНА И ИХ ТРИФЕНИЛФОСФОНИЕВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ. СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСТВО В ОТНОШЕНИИ РАКОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

**Андреева О.В., Беленок М.Г., Гарифуллин Б.Ф., Шарипова Р.Р., Сайфина Л.Ф.,
Волошина А.Д., Любина А.П., Азнагулов Р.Ф., Семенов В.Э., Катаев В.Е.**

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова,
ФИЦ Казанский научный центр, Российская академия наук
Российская Федерация, 420088, Казань, ул. Арбузова, 8, andreeva@iopc.ru*

Впервые синтезирована большая библиотека нуклеотерпеноидов, представляющих собой конъюгаты дитерпеноида изостевиола (16-оксо-энт-бейеран-19-овая кислота) с урацилом и уридином. Для нуклеотерпеноидов, в которых урациловый фрагмент присоединен аминоалкильным линкером к положению С-19 изостевиола и 1,2,3-триазилилалкильным линкером к положению С-16(S) изостевиола, получены их трифенилфосфониевые (ТФФ) производные.



Скрининг *in vitro* цитотоксической активности синтезированных нуклеотерпеноидов выявил соединения лидеры, которые ингибировали рост раковых клеток М-HeLa, MCF-7, PANC-1, PC-3, T 98G, A-549, HuTu 80 в диапазоне значений IC_{50} 1.8–19.4 мкМ. ТФФ-производные нуклеотерпеноидов проявили цитотоксичность в отношении перечисленных раковых клеток при IC_{50} = 0.4–1.0 мкМ. Было установлено, что цитотоксическое действие соединений-лидеров обусловлено индуцированным ими апоптозом проходящим по митохондриальному пути. Примечателен факт, что конъюгирование нецитотоксичных дитерпеноида изостевиола, урацила и уридина привело к нуклеотерпеноидам с высокой цитотоксичностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 24-13-00006).

КЛАСТЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ МОЛИБДЕНА И ВОЛЬФРАМА КАК АГЕНТЫ ФОТО- И РАДИОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Андреев М.Д.,^a Козлова К.С.,^b Климина К.В.,^{a,b} Шестопалов М.А.^b

^aНовосибирский государственный университет, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1, e-mail: m.andreev3@ng.su.ru

^bИнститут неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской Академии Наук, 630090, Новосибирск, проспект академика Лаврентьева, 3

Октаэдрические кластерные комплексы переходных металлов с общей формулой $[M_6X_8L_6]^n$, где $M = Mo, W$, $X =$ галоген, L – терминальный лиганд органической или неорганической природы. Такие соединения обладают рядом свойств, важных для биомедицинских и фотокаталитических применений. Благодаря рентгеноконтрастному ядру $\{M_6X_8\}^{4+}$, выраженной фосфоресценции в красной и ближней ИК областях спектра, способности фотосенсибилизировать процесс генерации активных форм кислорода под действием излучения в оптическом или рентгеновском диапазонах спектра, а также низкой темновой и высокой фото- и рентген-индуцированной цитотоксичности *in vitro*, эти соединения рассматриваются как перспективные тераностические агенты для терапии и диагностики онкологических заболеваний [1].

Потенциал кластерных соединений как агентов фото- и радиодинамической терапии был продемонстрирован на примере комплекса $Cs_3Na_5[\{Mo_6I_8\}(S_2O_3)_6]$: исследования на клеточных культурах показали низкую темновую цитотоксичность комплекса, при этом после облучения светом или рентгеном наблюдалось значительное снижение доли жизнеспособных клеток. Кроме того, исследования на лабораторных животных с привитым ксенографтом продемонстрировали наличие выраженной противоопухолевой активности $Cs_3Na_5[\{Mo_6I_8\}(S_2O_3)_6]$ при облучении рентгеном [2].

Однако, недостатком данного комплекса является его низкая гидролитическая стабильность при физиологическом значении pH 7,4: после хранения раствора в течение 5 дней начинается постепенный гидролиз комплекса, а к 14-ому дню практически весь комплекс переходит в нерастворимую нейтральную форму, представляющую собой смесь аквагидроксокомплексов $[\{Mo_6I_8\}(H_2O)_2(OH)_4] \cdot nH_2O$ ($n = 2, 12, 14$).

Более гидролитически стабильными соединениями являются анионные и катионные кластерные комплексы $Na_2[\{M_6I_8\}(NCS)_6]$ и $[\{M_6I_8\}(imzH)_6](CF_3SO_3)_4$ ($M = Mo, W$; $imzH$ = имидазол). Исследования данных соединений *in vitro* также продемонстрировали наличие у них значительного фото- и радиодинамического эффекта.

Литература

1. Kirakci K., Shestopalov M.A., Lang K., *Coord. Chem. Rev.*, 2023, **481**, 215048
2. Pozmogova T.N., Vegner M.V., Vorotinkov Y.A., Korotkova S.V., Gromova M.A., Tsygankova A.R., Guselnikova T.Y., Vavilov G.D., Kuratieva N.V., Stass D.V., Shestopalova L.V., Khripko O.P., Shestopalov A.M., Shestopalov M.A., *Biomater. Sci.*, 2025, **13**, 6058

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ ПРОТИВ ЕСТЕСТВЕННОГО В АНАЛИЗЕ СОСТАВОВ РЕАКЦИОННЫХ СМЕСЕЙ – КАК НЕ ПРОПУСТИТЬ НОВЫЕ РЕАКЦИИ?

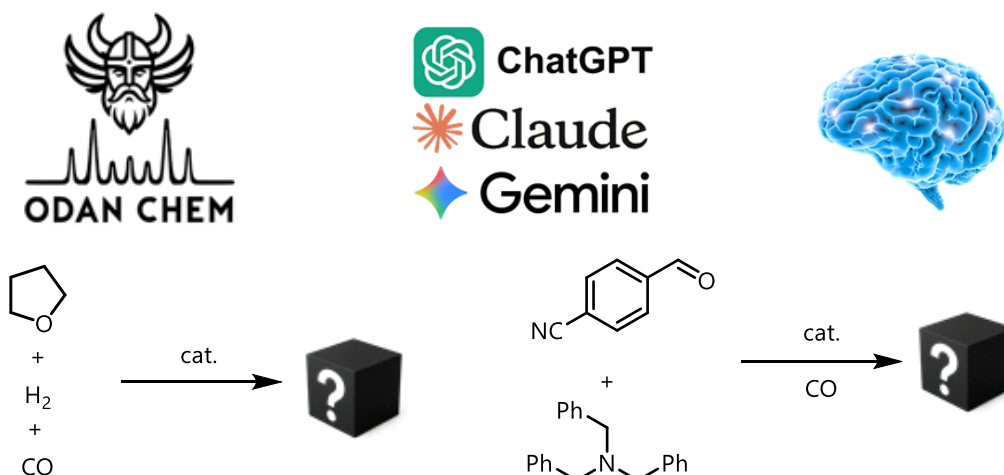
Афанасьев О.И., Чусов Д.А., Ключев Ф.С., Балалаева А.И., Смирнов И.В.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт
элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук, 119334,
Россия, Москва, ул. Вавилова, 28с1, e-mail: oleafan@ineos.ac.ru*

Ключевая проблема современной науки (не только химической) – непрерывно возрастающий объем данных, из которых необходимо быстро и качественно вычленивать необходимую информацию, а также ее систематизировать, и делать на ее основе корректные выводы о уже проделанной и необходимой в дальнейшем работе. Это касается как анализа литературы, так и работы с результатами собственных экспериментов.

Отдельную сложность представляет собой быстрая и полная расшифровка составов реакционных смесей. Это важно как с точки зрения поиска новых реакций, так и с точки зрения определения структуры посторонних примесей в синтезе фармацевтических субстанций. Классический подход предполагает выделение всех компонентов смеси в чистом виде и установление их структур с использованием комплекса физико-химических методов и ручного анализа спектров. Это занимает большое количество времени и достаточно ресурсозатратно.

В последние годы происходит лавинообразный качественный и количественный рост различных методов искусственного интеллекта. Он включает как большие языковые модели от гигантов данной индустрии (Claude, Chat-GPT, Gemini, ...), так и локальные узкоспециализированные химические инструменты, среди которых сильно выделяется платформа OdanChem. В докладе будет рассмотрено использование всех этих инструментов, а также классического поиска по базам данных, для расшифровки составов сложных реакционных смесей и установления структуры молекул.



Автоматическая расшифровка состава смесей: базы данных, искусственный и естественный интеллект

Литература

1. www.odanchem.org
2. Afanasyev O.I., Kliuev F.S., Balalaeve A.I., Chusov D.A., ChemRxiv, 2025, <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-cxhdq>.

НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ В МЕХАНИЗМЕ РАЗВИТИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА И АДЕНОМИОЗА

Погонялова М.Ю.,^а Баженов П.А.,^а Есипова Е.А.,^а Вириковская Е.В.,^б Винокуров А.Ю.,^а
Абрамов А.Ю.^{а,в}

^аЛаборатория клеточной физиологии и патологии НТЦ биомедицинской фотоники ОГУ
имени И.С. Тургенева 302026, Орел, Ул. Комсомольская, д. 95,
e-mail: pavelbazhenov57@gmail.com

^бОГУ имени И.С. Тургенева 302026, Орел, Ул. Комсомольская, д. 95

^вUCL Queen Square Institute of Neurology, WC1N 3BG, London, Queen Square

Эндометриоз – это эстрогензависимый патологический процесс, включающий имплантацию и рост ткани, схожей по структуре и функциям с эндометрием за пределами полости матки [1]. Эндометриоз диагностируется у 10% женщин во всем мире [2], но из-за частого бессимптомного течения заболевания и недостаточности используемых методов диагностики реальное распространение эндометриоза может быть выше. Сегодня не существует эффективного лечения эндометриоза, что подтверждается большим количеством рецидивов, частота которых составляет 22,6-74,0% случаев и которые сопровождаются рядом осложнений. Основная причина неэффективности лечения эндометриоза – неясность механизма возникновения и развития патологии. В настоящее время в развитии эндометриоза большое внимание уделяют окислительному стрессу, который является дисбалансом между образованием и нейтрализацией активных форм кислорода (АФК), что может вызывать общую воспалительную реакцию и способствовать развитию патологии. Однако чаще всего речь идет об экзогенных по отношению к клеткам АФК, образующихся, например, под влиянием гемоглобина эритроцитов менструальной крови. При этом внутриклеточному редокс-балансу уделяется существенно меньше внимания.

В исследовании были использованы клетки, полученные от условно-здоровых добровольцев, а также от пациентов с диагнозами эндометриоз и аденомиоз. Для обеих патологий была обнаружена повышенная продукция внутриклеточных АФК, которая связана с активацией цитозольного фермента из семейства НАДФН-оксидаз. При этом в данных клетках наблюдалось снижение уровня восстановленного глутатиона (GSH), а также увеличение скорости перекисного окисления липидов (ПОЛ), что в совокупности факторов говорит о наличии окислительного стресса при эндометриозе и аденомиозе. Повышенная выработка АФК может активировать ферменты, ответственные за защиту клеток. В экспериментах обе патологии были связаны со снижением уровня митохондриального НАДН, который восстанавливался ингибиторами фермента PARP. Активация последнего приводит к увеличенному потреблению НАД, снижая его доступность для поддержания митохондриального пула кофермента [3]. Уменьшение последнего является триггером митохондриальной дисфункции, в частности к изменению уровня митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$). Ключевая роль активированного НАДФН-оксидазой PARP подтверждается частичным восстановлением функции митохондрий под влиянием митохондриальных субстратов.

Таким образом, изменения в окислительно-восстановительном балансе и функции митохондрий вовлечены в механизм патологии эндометриоза и аденомиоза, а выявленная в данном исследовании активация НАДФН-оксидазы и PARP характеризует указанные ферменты как мишени для потенциальной терапевтической стратегии данных заболеваний.

Литература

1. Burney R.O., Giudice L.C. *Fertil Steril*, 2012, **98**, 511.
2. Shafrir A.L. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 2018, **51**, 1.
3. Murata M.M. *Molecular Biology of the Cell*, 2019, **30**, 2584.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФОТОФИЗИКИ N-(АНТРАЦЕН-9-ИЛ)-N-(ПИРИДИН-2-ИЛ)ПИРИДИН-2-АМИНА

**Баландина Е.Г.,^{а,б} Таможникова В.С.,^а Николаев В.А.,^{б,в} Центалович Ю.П.,^г
Глебов Е.М.^а**

^а Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, 630090, Новосибирск, ул. Институтская, 3

^б Новосибирский государственный университет, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2

^в Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, 630090, Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 3

^г Международный томографический центр СО РАН, 630090, Новосибирск, ул. Институтская, 3^а

e-mail: e.balandina1@q.nsu.ru

N-(Антрацен-9-ил)-N-(пиридин-2-ил)пиридин-2-амин (L) используется в качестве лиганда для синтеза фотоактивируемых противораковых комплексов. Варьируя структуры лигандов, можно изменять положения синглетных и триплетных уровней комплексов, что позволяет применять их в фотодинамической терапии (ФДТ) или фотохимиотерапии (ФХТ). Для успешного применения комплексов в фотомедицине необходимо понимание фотофизики лигандов.

В работе измерены квантовые выходы и зарегистрированы кинетики затухания флуоресценции L в трех растворителях (толуол, ацетонитрил, ДМСО), а также измерены константы тушения люминесценции кислородом (Рис. 1). Квантовые выходы люминесценции в разных растворителях лежат в диапазоне (20 ÷ 60)%, причем максимальное значение наблюдалось в биологически совместимом ДМСО. Протонирование приводит к тушению люминесценции.

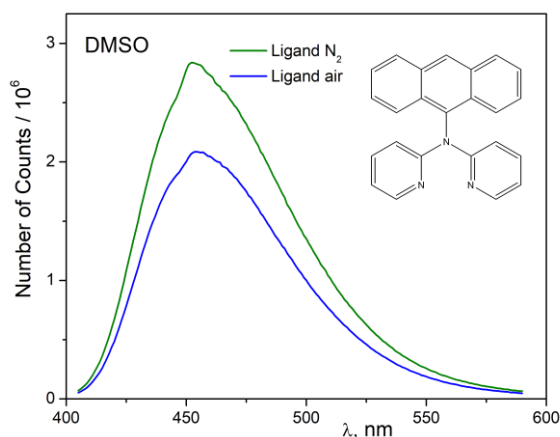


Рисунок 1. Структурная формула лиганда L и спектры эмиссии в ДМСО в воздушно-насыщенном растворе и в растворе, продутом азотом. Возбуждение на 400 нм.

Методом лазерного импульсного фотолиза зарегистрировано промежуточное поглощение L, по-видимому, принадлежащее триплетному состоянию $^3L^*$. Особенностью триплетта является большая константа скорости интеркомбинационной конверсии ($\sim 4 \times 10^5 \text{ с}^{-1}$ в CH_3CN).

ФОТОИНДУЦИРОВАННАЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ДЛИННОВОЛНОВЫХ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОРОВ РЯДА ТИОФЕН-АННЕЛИРОВАННЫХ BODIPY

**Берсенов Е.А.,^{a,b} Красильников М.С.,^a Яркин Е.Д.,^{a,b} Гвоздев Д.А.,^b Алферова В.А.,^a
Коршун В.А.,^a Устинов А.В.^a**

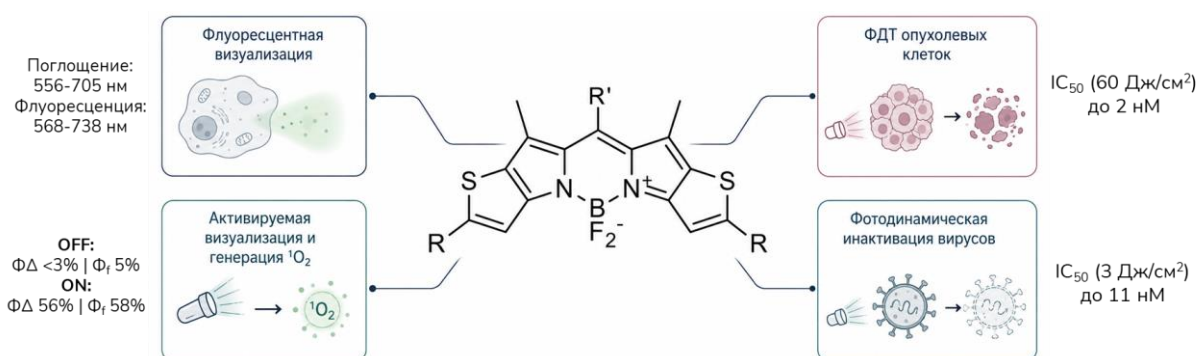
^aИнститут биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
РАН, 117997, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая 16/10
e-mail: austinov@yandex.ru

^bМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Химический
факультет, 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1-3

^cМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический
факультет, 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1-12

Разработка длинноволновых фотосенсибилизаторов на основе тиофен-аннелированных BODIPY представляет интерес для фотодинамической терапии и биоимиджинга. Преимуществами данной платформы являются интенсивное поглощение в красной области, структурная вариабельность и возможность сочетания флуоресценции с эффективной генерацией синглетного кислорода.

В работе получена серия ранее не описанных соединений, среди которых выявлены перспективные фотосенсибилизаторы с выраженной фотоиндуцированной цитотоксичностью и противовирусной активностью. Дополнительным фактором, поддерживающим интерес к теме, стало обнаружение так называемой активируемой-деактивируемой генерации синглетного кислорода и флуоресценции для бензилированных производных серии.



Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 25-23-01441.

ИМИДАЗО[5,1-*f*][1,2,4]ТРИАЗОЛО[5,1-*c*][1,2,4]ТРИАЗИНЫ: СИНТЕЗ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ

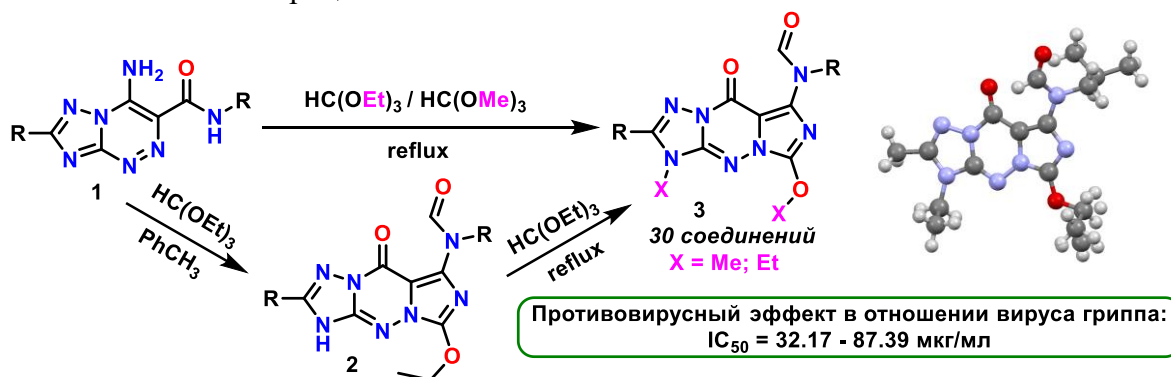
Берснева Е.В., Саватеев К.В., Русинов В.Л.

Уральский Федеральный Университет имени первого президента России Б. Н. Ельцина
620062, г. Екатеринбург, ул. Мира 19, e-mail: bersneva.eva@urfu.ru

Поиск новых синтетических возможностей для модификации гетероциклических систем является одним из основных направлений современной органической химии. Азолазины в свою очередь, зарекомендовали себя в качестве класса гетероциклов, демонстрирующих выраженную и разнообразную биологическую активность. Показательным примером является триазавирин — противовирусный препарат, нашедший успешное применение в клинической практике, в основе которого лежит азолазиновый каркас [1]. Поиск структурных аналогов существующих лекарственных средств представляет собой одно из наиболее перспективных направлений современной медицинской химии.

С целью получения новых противовирусных гетероциклов, в данной работе нами продемонстрирован принципиально новый вид реакций 4-аминоазолазинов. На основе ранее синтезированных нами 4-амино[1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазин-3-карбоксамидов **1** и $\text{HC(OEt)}_3/\text{MeC(OEt)}_3$, были получены не описанные трициклические производные **3**, которые являются структурными аналогами известного противовирусного препарата - триазавирина.

Схема 1. Синтез гетероциклов **2** и **3**



Следует отметить, что данное превращение, предположительно, включает раскрытие триазинового цикла с последующей рециклизацией, причём подобное аннелирование имидазольного цикла к триазиновым в литературе не описано. В рамках контрольных экспериментов нами был выделен полупродукт **2**, который получен при проведении реакции исходного субстрата **1** с триэтилортоформиатом в среде толуола, более того, показано, что дальнейшее кипячение интермедиата **2** в ортоэфире, приводит к конечному продукту **3**.

Синтезированные гетероциклы протестированы на противовирусный эффект в отношении вируса гриппа и SARS-CoV-2. Показано, что несколько соединений обладают выраженным противовирусным эффектом и при этом не проявляют цитотоксического действия. Выявлена зависимость «структура-активность», согласно которой перспективным является наличие в молекуле SMe и N-Me-заместителей в триазольной части и O-Me фрагмента в имидазольном цикле гетероциклической системы.

Литература

1. Chupakhin O.N., Rusinov V.L., et al. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**, 14537.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и Правительства Свердловской области № 24-13-20011, <https://rscf.ru/project/24-13-20011/>.

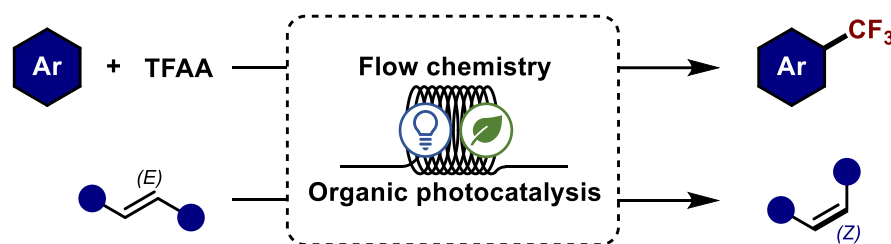
ФОТОХИМИЧЕСКОЕ ТРИФТОРМЕТИЛИРОВАНИЕ (ГЕТЕРО)АРЕНОВ И *E-Z* ИЗОМЕРИЗАЦИЯ АЛКЕНОВ В ПРОТОЧНЫХ МИКРОРЕАКТОРАХ

**Боронин Е.Н., Ушакова А.А., Воробьев И.И., Большаков А.С.,
Романов К.А., Нючев А.В.**

Нижегородской государственной университет им. Н.И. Лобачевского,
603022, Нижний Новгород, проспект Гагарина 23,
e-mail: egor_boronin@mail.ru

Фотохимия играет важную роль в создании новых методов синтеза, позволяя получать ценные химические продукты и биологически активные соединения. Фотохимия является одним из наиболее активно развивающихся направлений химии, являясь ключевым инструментом концепции «зелёной химии».

Фотокатализ без использования металлов является перспективным синтетическим подходом для трифторметилирования (гетеро)ароматических соединений и *E-Z* изомеризации алкенов.



Трифторметилированные соединения играют ключевую роль в фармацевтике, агрохимии и создании высокофункциональных материалов, и значительная доля одобренных лекарственных препаратов содержит CF₃-группу. Представлен экологичный подход трифторметилирования (гетеро)ароматических соединений, а применимость показана на примере функционализации природных и биоактивных молекул [1].

Стереохимия олефинов (*Z/E*) существенно влияет на их физические, физиологические и химические свойства. *Z*-алкены используются в современном органическом синтезе, и многие из них обладают биологической активностью. Привлекательным методом получения *Z*-изомеров является *E-Z* изомеризация. Предлагаемый метод является мягким и экологичным способом синтеза *Z*-стильбенов и применим к более 50 производных алкенов.

Проточные микрореакторы разрешают проблемы с проникновением света в реакционную смесь и автоматизацией процесса, а также позволяют эффективно интенсифицировать и масштабировать реакции по сравнению с колбами. Эти преимущества делают фотохимические проточные процессы перспективным инструментом для получения современных фармацевтических соединений.

Литература

1. Boronin, E. N., Nyuchev, A. V. *React. Chem. Eng.*, 2024, **9**, 1877-1882.
2. Boronin, E. N., Nyuchev, A. V. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2026, **22**, 662–671.

Работа выполнена в Научно-исследовательской лаборатории химии природных соединений и их синтетических аналогов, созданной при НОЦ «Техноплатформа 2035» (проект FSWR-2024-0002).

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРАЛЬНО-ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫХ СВОЙСТВ И ТОКСИЧНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ КРАСИТЕЛЕЙ: ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ МАРКЕРОВ

Бочарникова Е.Н.,^{1,2} Чайковская О.Н.,^{1,2} Ежов Д.М.³

¹ Лаборатория фотофизики и фотохимии молекул Физического факультета, Томский государственный университет, пр. Ленина, 36, Томск, 634050, Россия

² Лаборатория квантовой электроники, Институт электрофизики Уральского отделения Российской академии наук, ул. Амундсена, 106, Екатеринбург, 620016, Россия

³ Лаборатория перспективных материалов и технологий, Сибирский физико-технический институт, Томский государственный университет, пр. Ленина, 36, Томск, 634050, Россия
E-mail: bocharnikova.2010@mail.ru

Современная медицинская диагностика требует высокочувствительных и быстрых методов обнаружения заболеваний и патологий. Флуоресцентные маркеры на основе органических красителей являются перспективными инструментами для люминесцентной визуализации и спектроскопии. Цель данного исследования — всестороннее изучение спектральных и люминесцентных свойств и токсикологического профиля ряда доступных красителей (кристаллический фиолетовый, метиленовый синий, метиленовый зеленый, бромкрезоловый пурпурный, бенгальский розовый и конго красный) для обоснования их использования в клинической диагностике. Спектроскопия «накачка-зондирование» являлась ключевым методом для понимания динамики электронно-возбужденных состояний при интенсивном лазерном облучении. Использовалась 4-я гармоника Nd:YAG лазера (длина волны 266 нм, средняя мощность 25.5 мВт, частота повторения 3 Гц, длительность импульса 10 нс, что приводило к пиковой интенсивности 12 МВт/см²). Тестирование биологической токсичности проводилось с использованием семян *Lepidium sativum* L.

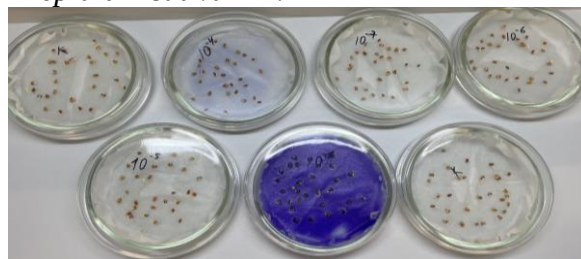
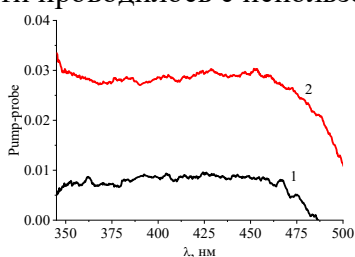


Рисунок 1. Спектры накачки-зондирования кристаллического фиолетового в воде ($C = 10^{-5}$ моль/л): без задержки (1), с задержкой 17,4 нс (2) при накачке 266 нм (слева). Результаты прорастания семян *Lepidium Sativum* L. через 24 часа в воде, содержащей кристаллический фиолетовый в концентрациях от 10^{-7} до 10^{-3} М (справа).

Для водного раствора кристаллического фиолетового максимум триплет-триплетного поглощения наблюдался приблизительно при 460 нм. Экспериментальные исследования выявили короткоживущие синглет-синглетные и долгоживущие триплет-триплетные спектры поглощения. Особое внимание было уделено изучению спектров поглощения возбужденных состояний S_1 и T_1 для получения данных о структуре энергетических уровней и фотопроцессах, происходящих в этих состояниях. Тесты на токсичность позволили ранжировать красители по токсичности и идентифицировать соединения с минимальным воздействием на испытуемых. Полученные результаты позволят перейти от эмпирического отбора к научно обоснованному инженерному проектированию диагностических зондов в медицине.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы развития Томского государственного университета (Приоритет-2030), проект № НУ 2.0.4.25 МЛ.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ В МЕМБРАННЫХ ДОМЕНАХ БИТОПНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Бочаров Э.В.^{а,б}

^аМосковский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), 141700, Долгопрудный, Институтский переулок, 9, e-mail: edvbon@mail.ru

^бИнститут биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 177997, Москва, Миклуххо-Маклая 16/10

Битопные рецепторы, имеющие один трансмембранный сегмент, принимают непосредственное участие в управлении развития и гомеостаза всех тканей организма человека, играя ведущую роль в процессах клеточного роста, дифференцировки и адгезии. Нарушения активности рецепторов приводят к развитию различных патологий, при том, что их модуляторы являются одними из самых успешных примеров таргетной терапии заболеваний человека. Изучение пространственной структуры и механизм передачи сигнала битопных рецепторов затруднено из-за повышенной конформационной динамики, обусловленной их многодоменным строением, латеральной димеризацией и множеством функциональных состояний.

Для описания структурно-динамических свойств трансмембранных сегментов и межмолекулярных взаимодействий битопных рецепторов мы использовали комплексный подход на основе ЯМР-спектроскопии высокого разрешения в интеграции с биохимическими и биофизическими методами, таких как белковая инженерия, конфокальная микроскопия, атомно-силовая микроскопия и молекулярное моделирование. Для разнообразных битопных рецепторов, в том числе рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR/HER), эфринов (EphA), фактора роста фибробластов (FGFR), инсулина (IR), нейротрофинов (Trk), гормона роста (GHR), и др., экспериментально были определены конформационная динамика и альтернативные димерные конформации трансмембранных сегментов в супрамолекулярных системах, мицеллах и бицеллах, имитирующих липидный бислой. На основании мутагенеза и клинических данных о локализации патогенных мутации показано, что наблюдаемые димерные конформации соответствуют спящему и активному состояниям рецепторов в мембране клетки. В результате, был предложен молекулярный механизм, описывающий как лиганд-индуцированные конформационные перестройки внеклеточных и трансмембранных доменов, сопровождаемые сопряженными белок-белковыми и белок-липидными взаимодействиями, приводят к аллостерической активации цитоплазматических киназных доменов и передаче сигнала внутрь клетки.

Полученные данные свидетельствуют о том, что функционирование битопных белков опосредуются не только специфическими белок-белковыми и белок-липидными взаимодействиями, но и физическим состоянием липидного окружения, как одного из главных компонентов самосогласованной системы биологической мембраны. Это определяет биофизические принципы, лежащие в основе передачи сигнала через мембрану клетки и действия ряда патогенных мутаций, предполагая новые способы таргетного воздействия на активность битопных рецепторов. Перспективными кандидатами на роль лекарственных препаратов являются низкомолекулярные жирорастворимые соединения, например, производные стероидов и алкалоидов, так и трансмембранные «пептиды-перехватчики», которые селективно «узнают» структурно-функциональные детерминанты в мембранных доменах битопных рецепторов, модулируя их конформационное состояние и активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда № 23-74-00024, <https://rscf.ru/project/23-74-00024/>.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В СОСТАВЕ МУСКУСА КАБАРГИ

Васильева И.А., Густылева Л.К., Савельева Е.И.

*НИИ Гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России
188663, Ленинградская область, Всеволожский м.р-н., г. п. Кузьмоловский, ул. Заводская, зд.
6/2, корп. 93, vasilyevaia@mail.ru*

Мускус самцов кабарги, представляющий собой высушенный секрет препуциальных желез, имеет многовековую историю использования в традиционной медицине по различным показаниям. Мускус кабарги в составе ряда рецептов рекомендуется к применению для стимуляции выработки тестостерона и повышения качества сперматогенеза. Целевой эффект достигается преимущественно за счет присутствующих в его составе стероидных гормонов. В образцах натурального мускуса кабарги в рамках скринингового анализа методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС) в виде триметилсилиловых эфиров удается идентифицировать в среднем около 10 различных стероидных гормонов. Для установления подлинности и стандартизации мускуса кабарги представляется целесообразным определение шести стероидных гормонов, набор которых получил название «стероидный профиль». Концентрации стероидных гормонов в сухом экстракте мускуса кабарги определяли после дериватизации *N*-метил-*N*-триметилсилилтрифторацетамидом методом газовой хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ГХ-МС/МС) в режиме мониторинга заданных реакций по процедуре [1]. Установленные показатели стероидного профиля представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты определения содержания стероидных гормонов и значения характеристичных отношений их концентраций в сухом экстракте мускуса кабарги

Стероидный гормон, соотношение гормонов	Содержание, мг/г	Соотношение концентраций
андростерон	0.047	
этиохоланолон	0.38	
5 α -андростан-3 α ,17 β -диол	0.001	
5 β -андростан-3 α ,17 β -диол	0.022	
эпитестостерон	0.009	
тестостерон	0.001	
5 α -андростан-3 α ,17 β -диол /эпитестостерон		0.11
тестостерон / эпитестостерон		0.11
андростерон / тестостерон		47
5 α -андростан-3 α ,17 β -диол /5 β -андростан-3 α ,17 β -диол		0.045

Как следует из таблицы, содержание стероидных гормонов в исследованном образце является сбалансированным, установленные соотношения близки к характерным для стероидного профиля человека.

Литература

1. Temerdashev A.Z., Dmitrieva E.V., Podolskiy I. I. *Microchem. J.*, 2021, **168**, 106395.

СУПРАМОЛЕКУЛЯРНАЯ ПЛАТФОРМА НА ОСНОВЕ КАТИОННЫХ ТРАНСФЕРСОМ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

**Васильева Л.А., Гайнанова Г.А., Кузнецов Д.М., Ленина О.А., Волошина А.Д.,
Петров К.А., Захарова Л.Я., Синяшин О.Г.**

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный
центр РАН, 420088, Казань, ул. Академика Арбузова 8
e-mail: lkely@bk.ru*

По данным Международной диабетической федерации, в 2021 году численность людей с сахарным диабетом (СД) в мире превысила 530 миллионов. Ожидается, что к 2045 году этот показатель может увеличиться ещё на 45%¹. При СД развивается гипергликемия вследствие нарушения секреции инсулина, снижения чувствительности тканей к его действию либо сочетания этих механизмов. В последние годы значительно возрос интерес к неинвазивным способам доставки инсулина, включая трансдермальный способ введения². Доставка лекарства через кожу позволяет пролонгировать поступление препарата в организм с поддержанием относительно постоянного терапевтического уровня, что делает лечение более удобным для пациентов. В рамках данной задачи нами разработаны трансферсомы (ультрадеформируемые липосомы), нековалентно модифицированные катионными амфифилами на основе 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана с расщепляемым сложноэфирным фрагментом (DAB-est-n, где n = 9, 11, 13, 15, 17). Придание положительного заряда везикулам необходимо для улучшения их проникновения через кожный барьер и эффективной доставки инсулина, тогда как к преимуществам наличия сложноэфирного фрагмента в структуре поверхностно-активных веществ (ПАВ) относятся улучшенные агрегационные свойства амфифилов, стимул-чувствительность и биоразлагаемость³.

Первая часть работы посвящена синтезу, подтверждению структуры и исследованию самоорганизации DAB-est-n в водных растворах с использованием комплекса физико-химических методов. Кроме того, изучена биологическая активность амфифилов, включая антимикробные свойства, способность встраиваться в липидный бислой, биоразлагаемость, гемолитическую и гемагглютинационную активности. Введение сложноэфирного фрагмента в структуру ПАВ привело к двукратному снижению порогов агрегации (с 1 мМ для DAB-16 до 0.5 мМ для DAB-est-15), а также к статистически значимому увеличению степени биоразложения (с 49% до 61%). DAB-est-n были использованы для модификации трансферсом, в которые был загружен рекомбинантный человеческий инсулин. После стадии оптимизации состава везикул и подтверждения их стабильности трансферсомы, модифицированные DAB-est-13 и загруженные инсулином, переведены в гелевую форму и использованы для трансдермальной терапии мышей со стрептозотоциновой моделью СД 1 типа. Трансдермальное введение катионных трансферсом обеспечивает статистически значимое усиление гипогликемического эффекта по сравнению с немодифицированными трансферсомами и гелевой формой свободного инсулина. Стоит отметить, что гипогликемический эффект носит дозозависимый характер, и оптимальной дозой инсулина является 460 МЕ/кг.

Литература

1. Sun H., et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2022, **183**, 109119.
2. Adwani G., Bharti S., Kumar A. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2024, **275**, 133437.
3. Gaynanova G.A., Vasileva L.A., Romanova E.A., Zakharova L.Ya., Sinyashin O.G. *J. Mol. Liq.*, 2025, **439**, 128864.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №24-13-00301, <https://rscf.ru/project/24-13-00301/>.

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗНОРАЗМЕРНЫХ НАНОЧАСТИЦ СЕЛЕНА, СОРАФЕНИБА И НАНОКОМПЛЕКСА СЕЛЕН-СОРАФЕНИБ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ТИОАЦЕТАМИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ У МЫШЕЙ

Варламова Е.Г.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки
Российской академии наук (ИБК РАН), 1422906 г. Пущино Московская область, ул.
Институтская, 3, 1928lv@mail.ru*

Несмотря на достижения в химиотерапии, поиск новых селективных агентов для лечения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) остается приоритетной задачей. В последние десятилетия многочисленные исследования подтвердили противораковую активность наночастиц селена (SeNPs), терапевтические эффекты и биологические мишени которых в том числе зависят от их диаметра. Однако, до сих пор существует очень мало исследований, посвященных прямому и всестороннему сравнению терапевтических эффектов наночастиц SeNPs разных размеров в моделях *in vivo*. Чтобы восполнить этот пробел, в данном исследовании мы провели подробный сравнительный анализ эффектов низких доз (1 нг/г/день) наночастиц SeNPs размером 50 нм и 100 нм, вводимых внутривентрально в модели хронической токсичности и ГЦК, вызванных инъекциями тиацетамида (ТАА).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что SeNPs размером 100 нм значительно снизили вес и размер опухоли по сравнению с группой, получавшей ТАА, в то время как SeNPs 50 нм оказывали противоположный эффект. Кроме того, более мелкие SeNPs способствовали адаптации раковых клеток к повышенному уровню АФК, вызывали острое воспаление и цитотоксичность, в то время как SeNPs 100 нм, благодаря своему пролонгированному действию, проявляли более прооксидантные свойства и способствовали ремоделированию тканей и инкапсуляции опухоли.

Эти результаты послужили весомой предпосылкой для исследования противораковой активности терапевтических доз (10 мкг/г) SeNPs 100 нм, создания на их основе наноконъюгата, содержащего хорошо известный противораковый препарат сорафениб (So) и сравнения противораковых свойств SeNPs, So и наноконъюгата SeSo на модели ТАА-индуцированной ГЦК у мышей. Данная модель была получена путем внутривентральных инъекций ТАА в концентрации 200 мкг/г в течение 7 месяцев, после чего выполняли внутривентральные инъекции отдельно SeNPs, So и SeSo в концентрации 10 мкг/г в течение 2 месяцев. С помощью независимых методов нами показано, что наиболее эффективным в борьбе с ГЦК оказались SeNPs и наноконъюгат SeSo. Так, по сравнению с So они более активно подавляли размер опухоли, нормализовали морфометрические показатели животных, снижали экспрессию про-воспалительных цитокинов и онкомаркеров в печени, усиливали апоптотическую гибель опухолевых клеток, нивелировали патологические процессы в других органах (почках, легких), вызванных токсическим действием ТАА.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 26-15-00054, <https://rscf.ru/project/26-15-00054/>.

АДАПТАЦИЯ МЕТОДА ОТ-ПЦР-РВ ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО СКРИНИНГА ПРОТИВОВИРУСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ОТНОШЕНИИ ОРТОХАНТАВИРУСОВ

**Ветрова А.Н., Курашова С.С., Егорова М.С., Каледа М.К., Хватов Е.В.,
Осолодкин Д.И., Дзагурова Т.К.**

*Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических
препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), поселок Института
полиомиелита, дом 8, корпус 1, муниципальный округ Филимонковский, г. Москва, 108819,
Российская Федерация
e-mail: vetrova_an@chumakovs.su*

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) представляет собой острое зоонозное заболевание вирусной этиологии, возбудителями которого являются представители рода *Orthohantavirus*. Отсутствие этиотропной терапии и вакцинопрофилактики ГЛПС остаётся серьёзной проблемой общественного здравоохранения на эндемичных территориях. Актуальной задачей является поиск и разработка новых препаратов, обладающих анти-хантавирусным действием, что также обуславливает необходимость разработки эффективных методов скрининга противовирусного потенциала кандидатных соединений.

Золотым стандартом оценки инфекционности ортохантавирусов *in vitro* является метод титрования по фокусобразующим единицам (ФОЕ) в культуре клеток Vero с детекцией иммунохимическим методом. Однако этот метод обладает существенными ограничениями для первичного скрининга низкомолекулярных противовирусных соединений: трудоемкость, длительное время инкубации (7-9 суток). Метод количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ) позволяет существенно повысить скорость анализа. Поэтому целью исследования была разработка и валидация метода первичного скрининга соединений, активных против патогенных ортохантавирусов, основанного на ОТ-ПЦР-РВ.

Использовали клеточную линию Vero и два патогенных ортохантавируса — Пуумала и Хантаан. В качестве контроля полного подавления репликации ортохантавирусов использовали мирамистин (водный раствор бензилдиметил[3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорида) в конечной концентрации 25 мкг/мл (0.0025%), обеспечивающей полное подавление инфекционности (0 ФОЕ/мл). Анализ клеточного лизата проводили методом ОТ-ПЦР-РВ ежедневно в течение 5 дней. В качестве положительных контролей использовали фавипиравир (EC₅₀ 260 мкМ) и рибавирин (EC₅₀ 180 мкМ).

В рамках первичного скрининга противохантавирусной активности соединений продемонстрировано дозозависимое подавление вирусной репликации для фавипиравира и рибавирина. Z'-фактор первичного скрининга составил 0.62 для вируса Пуумала и 0.73 для вируса Хантаан.

Таким образом, разработанная методика первичного скрининга противохантавирусной активности низкомолекулярных соединений является чувствительной и воспроизводимой, существенно сокращает время анализа по сравнению с ФОЕ.

МИТОХОНДРИАЛЬНО-НАПРАВЛЕННЫЙ КОМПЛЕКС СОЕДИНЕНИЙ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЗАЩИТУ КЛЕТОК С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ЭНЕРГОПОТРЕБЛЕНИЯ

Баженов П.А., Погонялова М.Ю., Серёгина Е.С., Ветрова Е.А., Винокуров А.Ю.

*Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, 302026, г. Орел,
ул. Комсомольская, д. 95, vinokurovayu@oreluniver.ru*

Дефицит энергии является важнейшим фактором, определяющим нарушения физиологии, а также приводящим к гибели клеток с высоким уровнем энергопотребления, в частности, клеток мозга и мышечной ткани. Стимуляция митохондриального метаболизма, которая представляется перспективной для увеличения АТФ, сталкивается с рядом сложностей, определяемых, с одной стороны, весьма ограниченной доступностью митохондриального матрикса для субстратов, а с другой – широким набором выполняемых митохондриями функций, а значит необходимостью комплексного воздействия. В связи с этим нами проведено исследование эффекта индивидуальных соединений (сукцинат, пируват, никотинамид (НАМ), холина (ХОЛ)) смеси глутамата и малата, а также комплекса дихолин-сукцинат (ДХСУК) и НАМ, составляющего основу препарата Митохоллин, на физиологию мышечных клеток, а также клеток головного мозга в норме и в моделях патологий.

Указанные соединения при 24-часовой инкубации приводили к увеличению митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\psi_m$), в наибольшей степени проявляющемуся в случае комплекса. Высокая проникающая способность последнего проявляется в статистически значимом росте $\Delta\psi_m$ даже в первые минуты после воздействия, чего не наблюдается в случае аналогичных по направлению использования препаратов (в частности, цитиколина), что объясняется физико-химическими свойствами ДХСУК. Рост $\Delta\psi_m$ объясняется стимулирующим действием на комплекс I дыхательной цепи митохондрий, что в случае комплекса находит отражение в увеличении уровня митохондриального НАДН и доли восстановленной формы кофермента и является следствием присутствия его прекурсора (НАМ), а также действия митохондриальных субстратов. При этом наличие сукцината оказывает влияние на работу комплекса II.

Положительный эффект гиперполяризации митохондрий находит отражение в увеличении уровня АТФ в клетках, а также продолжительности их функционирования при блокировании гликолиза и окислительного фосфорилирования. При этом ожидаемый рост образования активных форм кислорода в матриксе митохондрий не оказывает влияния на жизнеспособность клеток. Митохондриальные субстраты, а также комплекс ДХСУК и НАМ показали способность снижать уровень деполяризации митохондрий, а также некроза в модели глутаматной эксайтотоксичности и повышать жизнеспособность клеток наследственных моделей болезни Паркинсона – iPS нейронов с трипликацией гена α -синуклеина, а также фибробластов кожи пациентов с мутациями данного белка и ответственных за развитие митофагии белков PINK1 и PARK. В случае мышечной ткани введение в питье крыс линии Вистар (возраст – 1 год и 1,5 года) комплекса ДХСУК и НАМ приводило к статистически значимому увеличению диаметра волокон скелетной мускулатуры животных обеих возрастных групп, что говорит о перспективах предложенной стратегии для снижения скорости развития возраст-ассоциированной саркопении.

Результаты получены при финансовой поддержке гранта, реализуемого в рамках Соглашения №075-15-2025-011 от 27.02.2025 г.

ПРОБЛЕМЫ РЕАЛИЗАЦИИ МЕТРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОСЛЕЖИВАЕМОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИЗМЕРЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ ТРИГЛИЦЕРИДОВ В БИОЛОГИЧЕСКОЙ МАТРИЦЕ

Воробьева П.О., Кустова В.Н.

*ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева»,
190005, Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 19.*

Одним из общепринятых методов диагностики заболеваний человека на сегодняшний день являются клинико-диагностические исследования биоматериала. Для правильности постановки диагноза, развития положительной динамики лечения и возможности вылечить пациента, достоверность анализов в клинико-диагностических лабораториях (КДЛ) является обязательной [1].

Триглицериды (ТГ) – основной источник энергии, поступающий в виде простых жиров вместе с пищей и синтезируемый в печени. Человечество привыкло следить за холестерином, но ТГ остаются в тени — и это большая ошибка, ведь они не хуже холестерина предсказывают риск сердечно-сосудистых патологий. Уровень ТГ выше 1,7 ммоль/л — самостоятельный маркер опасности: риск атеросклероза и инфаркта растёт даже при нормальном холестерине. Более того, даже на фоне терапии по снижению уровня холестерина, уровень ТГ остаётся важным индикатором динамики жирового обмена в организме и может указывать на сохраняющийся риск, требующий дополнительной коррекции. По данным клинических исследований, определение уровня ТГ является важнейшим компонентом диагностики нарушений липидного обмена и стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые остаются одной из главных причин смертности населения [2].

Достоверность результатов лабораторных измерений напрямую зависит от качества метрологического обеспечения, основой которого служат стандартные образцы (СО) с установленной прослеживаемостью [3,4]. На практике часто наблюдается расхождение результатов измерений содержания ТГ, выполненных разными лабораториями. Одной из причин данного расхождения может являться отсутствие метрологической прослеживаемости значений. Для достижения сопоставимости результатов, полученных в разных лабораториях или с использованием различных тест-систем, необходима единая иерархическая цепочка передачи единиц величин от первичных эталонов к конечным измерительным приборам. В ФГУП «ВНИИМ им. Д.И. Менделеева» ведутся научно-исследовательские работы, направленные на разработку методов передачи единиц содержания (молярной/массовой концентрации) ТГ с целью расширения измерительных возможностей вторичного эталона, применяемого для аттестации матричного стандартного образца по содержанию ТГ, что обеспечит прослеживаемость результатов данных измерений к соответствующему Государственному первичному эталону.

Литература

1. Долгов В. В. и др. Качество лабораторных исследований для эффективной диагностики, ГЭОТАР-Медиа, 2023, 125 с.
2. Sarwar N. et al. *Lancet*, 2010, **375**, 1634–1639.
3. ISO/IEC 17034:2016. Общие требования к компетентности производителей стандартных образцов.
4. Федеральный закон от 26.06.2008 № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений».

АРИЛСУЛЬФОНИЛАМИНОПИРИДИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ КАРДИОПРОТЕКТОРЫ: ИДЕНТИФИКАЦИЯ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ЕРАС2 И КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ СУЛЬФОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ

**Воробьева Т.Ю., Маликин Д.О., Мокров Г.В., Столярук В.Н., Крыжановский С.А.,
Дорофеев В.Л.**

*ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий", 125315, Москва, ул. Балтийская, 8
e-mail: vorobeva_tyu@academpharm.ru*

Белки Ерас (exchange proteins directly activated by cAMP) являются перспективной мишенью для разработки новых кардиотропных препаратов. На основе фармакофорного анализа литературных данных спроектирована серия потенциальных ингибиторов Ерас2 в ряду арилсульфонаминопиридинов¹. Методами молекулярного моделирования (гомологичное моделирование, докинг, ADMET-прогноз, молекулярная динамика) выявлен новый аллостерический сайт связывания между доменами CNBD-A и CNBD-B белка Ерас2.²

Синтезировано 11 соединений, влияние которых на автоматическую, инотропную и хронотропную функции миокарда исследовано *ex vivo* на изолированных полосках предсердия крысы.^{1,2} Соединения ZMEI-3, -15, -18, -22 и -26 подавляли автоматическую активность, указывая на потенциальную антиаритмическую активность. Для оценки роли сульфонильной группы получен карбонильный биоизостер ZMEI-7. ЯМР-спектр выявил ротамеризм, обусловленный затруднённым вращением амидной связи, интерпретированный квантово-химическими расчётами. Моделирование (докинг, МД 200 нс, ММ/PBSA) показало стабильное связывание ZMEI-3 с Ерас2, тогда как ZMEI-7 связывается значительно слабее. Экспериментально ZMEI-3 полностью подавлял автоматическую активность миокарда, тогда как ZMEI-7 был неактивен. ZMEI-26 блокировал положительный инотропный эффект форсколина, подтверждая Ерас-опосредованный механизм действия².

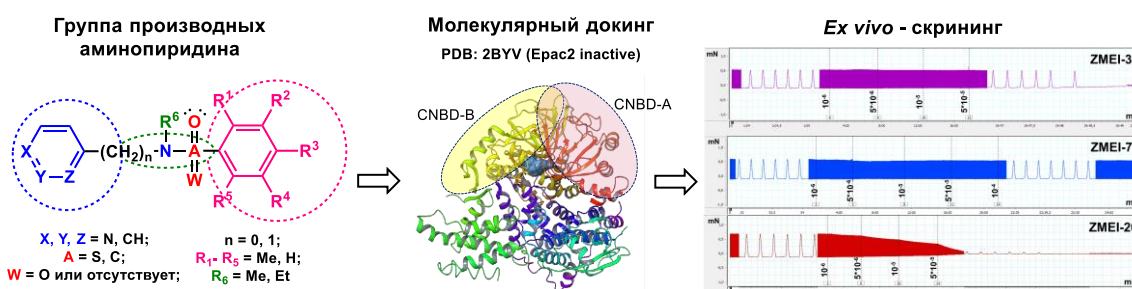


Рисунок 1. Производные аминопиридина: докинг в Ерас2 и *ex vivo* активность

Полученные данные подтверждают ключевую роль сульфонильной группы и перспективность арилсульфонаминопиридинов для разработки кардиопротекторов.

Литература

1. Мокров Г.В., Крыжановский С.А., Воробьева Т.Ю. *Патент 2837899 РФ*, 2025.
2. Vorobeva T.Yu. et al. *Med. Chem.*, 2026 (в печати).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (FGFG-2025-0011).

ИНТРАНАЗАЛЬНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ

**Гайнанова Г.А., Васильева Л.А., Кузнецов Д.М., Петров К.А.,
Захарова Л.Я., Синяшин О.Г.**

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный
центр РАН, 420088, Казань, ул. Академика Арбузова 8
e-mail: ggulnara@bk.ru*

Наноконтейнеры на основе биосовместимых компонентов могут оказаться перспективными как для разработки новых способов введения в организм уже известных лекарственных веществ¹, так и для перевода в водорастворимую форму соединений с определенным видом биологической активности, поиск которых активно ведется различными синтетическими группами². При этом выбор наноносителя прежде всего определяется природой загружаемых субстратов, а универсальность наноконтейнера, проявляющаяся в способности к инкапсулированию и гидрофобных, и гидрофильных субстратов, может служить его ключевым преимуществом. Электростатическое сродство между наноконтейнером и биологическим барьером играет важную роль. Положительный поверхностный заряд наночастиц может быть обеспечен не только за счет использования поликатионов, но и посредством включения катионных ПАВ. Несмотря на то, что катионные наноконтейнеры в основном используются для доставки генетического материала, потенциал их применения в интраназальной доставке лекарственных веществ для терапии различных заболеваний, в том числе нейродегенеративных, чрезвычайно широк.

В настоящей работе представлены результаты по созданию подходов к конструированию липосом и твердых липидных наночастиц (ТЛН), модифицированных катионными ПАВ с головной группой циклического и ациклического строения. Показано их успешное применение для комбинированной интраназальной доставки ингибитора ацетилхолинэстеразы донепезила гидрохлорида и антиоксиданта α -токоферола в рамках терапии трансгенных мышей с моделью болезни Альцгеймера. Работа включает следующие последовательные стадии: (1) синтез новых катионных ПАВ; (2) определение порога их агрегации комплексом физико-химических методов; (3) формирование модифицированных липидных наноконтейнеров методом гидратации твердой липидной пленки (липосомы) либо гомогенизации под высоким давлением (ТЛН); (4) проведение биологических тестов (гистологический тест на проникновение в мозг, тест на распознавание нового объекта, оценка количества бета-амилоидных бляшек). Установлено, что сочетание положительного дзета-потенциала и наличия фармакофорного карбаматного фрагмента в одной молекуле ПАВ позволяет увеличивать терапевтический отклик супрамолекулярной композиции и снижать токсичность.

Литература

1. Zakharova L., Gaynanova G., Vasilieva E., Vasileva L., Pavlov R., Kashapov R., Petrov K., Sinyashin O. *Curr. Med. Chem.*, 2023, **30**, 3743-3774.
2. Бачурин С.О., Аксиненко А.Ю., Махаева Г.Ф., Шевцова Е.Ф. *Изв. РАН. Сер. хим.*, 2023, **72**, 130-147.

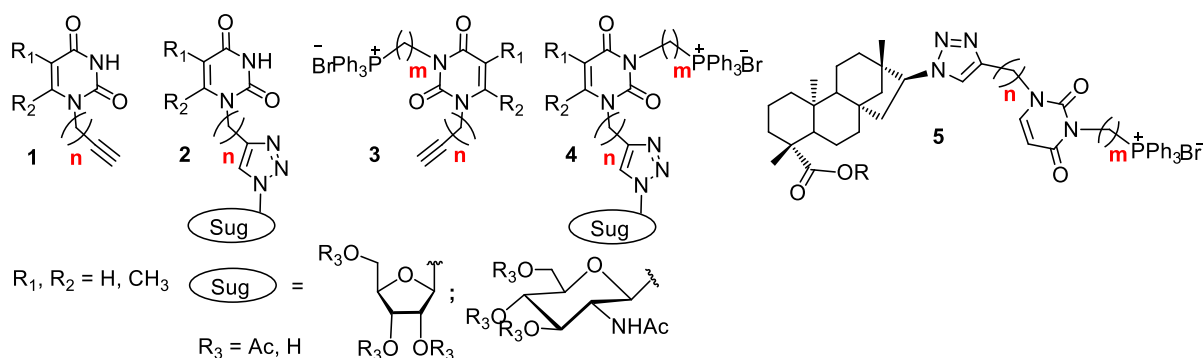
Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-13-00301, <https://rscf.ru/project/24-13-00301/>.

АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ И ИХ ТРИФЕНИЛФОСФИНИЕВЫЕ СОЛИ, КАК ПРЕКУРСОРЫ НУКЛЕОТЕРПЕНОИДОВ НА ПЛАТФОРМЕ ДИТЕРПЕНОИДА ИЗОСТЕВИОЛА. СИНТЕЗ, ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Гарифуллин Б.Ф., Андреева О.В., Беленок М.Г., Сафаргалиева Л.Р., Азнагулов Р. Ф., Сайфина Л.Ф., Шулаева М.М., Волошина А.Д., Любина А.П., Семенов В.Э., Катаев В.Е.

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова,
ФИЦ Казанский научный центр, Российская академия наук
420088, Казань, ул. Арбузова, 8
pescchod@gmail.com

Перспективной стратегией усиления противоопухолевой и антибактериальной активности является конъюгация лекарственных молекул с катионом трифенилфосфония (ТФФ) [1, 2]. В рамках этого подхода была синтезирована обширная серия функционализированных нуклеиновых оснований **1** и нуклеозидных аналогов **2** с последующей конъюгацией с ТФФ катионом.



Исходные ω -алкинильные производные оснований **1** обладают умеренной цитотоксичностью. Например, в отношении линии раковых клеток HuTu 80 она составляет $IC_{50} = 50\text{--}65\text{ }\mu\text{M}$. Введение углеводного остатка (рибофуранозильного или *N*-ацетилглюкопиранозильного) приводит к аналогам нуклеозидов **2**, не обладающих цитотоксичностью. Присоединение митохондриально ориентированного липофильного ТФФ катиона кратно превышает активность конъюгатов **3** на основе пиримидиновых оснований до IC_{50} (HuTu80) = $0.2\text{--}0.7\text{ }\mu\text{M}$ и для конъюгатов **4** на основе аналогов нуклеозидов до IC_{50} (HuTu80) = $0.5\text{--}14\text{ }\mu\text{M}$. Антибактериальные свойства после введения ТФФ катиона также значительно усиливаются в том числе и в отношении резистентных штаммов. Представители серии конъюгатов **3** способны ингибировать рост метициллин-резистентного штамма *S. aureus* MRSA-2 в очень низких концентрациях (MIC $0.2\text{--}0.9\text{ }\mu\text{M}$). В то время, как представители серии конъюгатов **4** не так активны в отношении этого штамма (MIC $3.9\text{--}15.6\text{ }\mu\text{M}$). ТФФ соли **3** планируется конъюгировать с дитерпеноидом изостевиолом для получения нового класса нуклеотерпеноидов типа **5**.

Литература

1. Wang J., Li, J., Xiao Y., Fu, B., Qin, Z. *RSC Med. Chem.*, 2020, **11**, 858.
2. Ibrahim M.-K., Haria A., Mehta N.-V., Degani M.-S. *Future Med. Chem.*, 2023, **15**, 2113.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 24-13-00006).

СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ФОСФАТА МАГНИЯ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ МИКРОСТРУКТУРОЙ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Гладких Е.О., Кузнецова Ю.В., Пермякова И.А.

Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 614990, г. Пермь, Комсомольский проспект, д. 29, eogladkikh@pstu.ru

Фосфаты магния как основа osteoconductive материалов являются многообещающей альтернативой соединениям кальция в регенеративной медицине, так как обладают повышенной растворимостью, свойствами стимуляции ангиогенеза и роста клеток [1]. Большое внимание в современных исследованиях уделяется микроструктуре: известно, что наличие микропор размером <10 мкм повышает osteoconductivity и способность материалов к адсорбции белков [2], а размер зерен в диапазоне от субмикронных размеров до 5 мкм может положительно влиять на резорбируемость и скорость процесса регенерации костной ткани [3].

В данной работе керамика на основе фосфата магния получена путём спекания в различных температурных режимах каттиита $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 22\text{H}_2\text{O}$, синтезированного осаждением из раствора. Наилучшие микроструктурные характеристики продемонстрировал образец, полученный при следующих условиях – скорость нагревания $10^\circ\text{C}/\text{мин}$, плато спекания – 5 часов при 1000°C , скорость охлаждения $5^\circ\text{C}/\text{мин}$ (Рис. 1). Повышение температуры спекания приводило к агломерации зерен, увеличению размера пор и переходу от губчатой структуры керамики к корпускулярной. Состав полученной керамики соответствует безводному ортофосфату магния $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$.

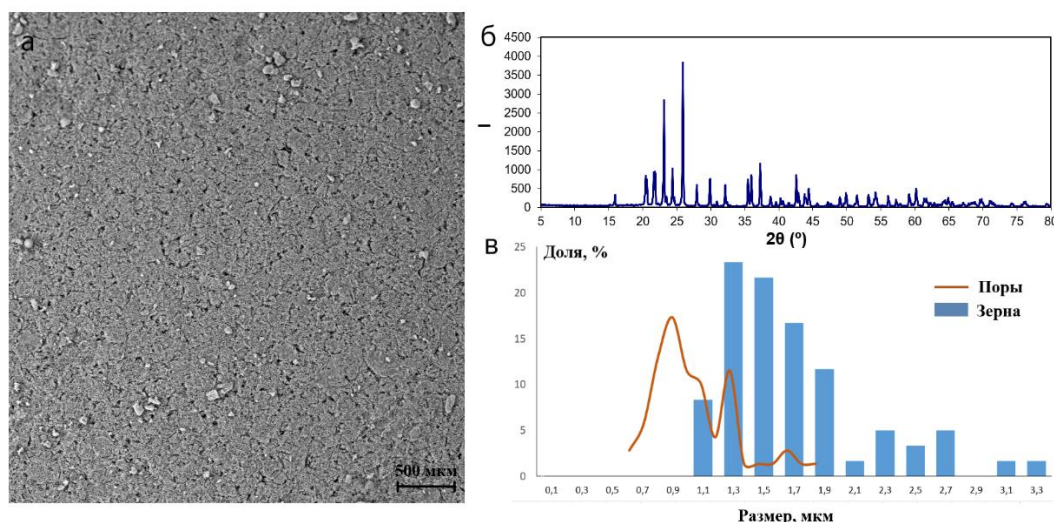


Рисунок 1. Снимок СЭМ (а), рентгенограмма (б) и характеристики микроструктуры (в) образца керамики, полученного спеканием каттиита при 1000°C

Литература

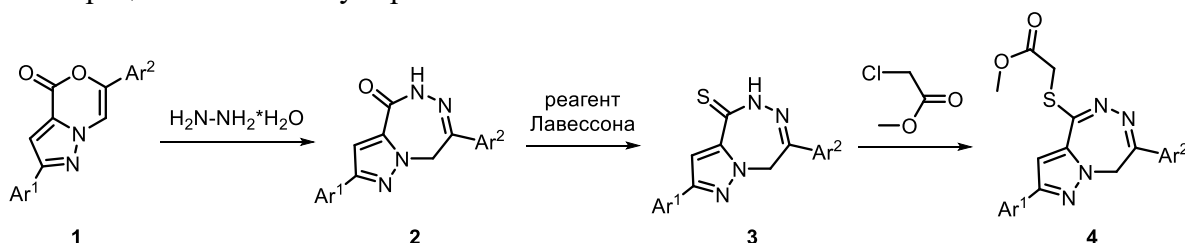
1. Kaiser F., Schröter L., Ignatius A., et al. *Acta Biomaterialia*, Epub 09.01.2026.
2. Tang Z., Li X., Tan Y., et al. *Regenerative Biomaterials*, 2018, **5**, 43-59.
3. Duan R., Barbieri D., de Groot F., et al. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 2018, **4**, 3347-3355.

СИНТЕЗ И ОЦЕНКА *IN SILICO* БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[5,1-*d*][1,2,5]ТРИАЗЕПИНА

Глиняная Н.В., Орлов М.А., Попов В.Ю., Матвеева Д.И.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л. М. Литвиненко», 283048, Российская Федерация, Донецкая Народная Республика, г.о. Донецкий, г. Донецк, ул. Розы Люксембург, д. 70Б, e-mail: nv83@mail.ru

Триазепины, в том числе гетероаннелированные, вызывают интерес исследователей как скафолды для построения биологически активных структур [1]. Производные 1,2,5-триазепина могут быть использованы в качестве веществ, влияющих на центральную нервную систему [2]. В связи с этим актуальны разработки методов синтеза и изучение биологической активности указанных гетероциклических систем. Для введения функциональных групп в структуру пиразоло[5,1-*d*][1,2,5]триазепина осуществлен синтез ряда метил((2,7-диарил-8*H*-пиразоло-[5,1-*d*][1,2,5]триазепин-4-ил)-сульфанил)ацетатов **4** в несколько стадий: 1) рециклизация 2,6-диарил-4*H*-пиразоло-[5,1-*c*][1,4]оксазин-4-онов **1** под действием гидразингидрата; 2) взаимодействие триазепинонов **2** с реагентом Лавессона; 3) алкилирование триазепинтионов **3** метилхлорацетатом по атому серы.



Оценка *in silico* биологической активности (PASS Online [3]) алкилированных продуктов **4** показала, что соединения с высокой долей вероятности могут быть эффективны при лечении нейродегенеративных заболеваний (*Pa* 0.643-0.735) и болезни Альцгеймера (*Pa* 0.545-0.626). Прогнозирование острой токсичности (в том числе LD₅₀) для крыс с помощью GUSAR [4] для соединений **4** показало, что синтезированные соединения относятся к 4-му классу токсичности при различных способах введения.

Литература

1. Elattar K. M., Abozeid M. A., Etman, H. A. *Synth. Commun.* 2016, **46**, 93.
2. Menges N., Sari O., Abdullayev Y., Erdem S. S., Balci M. *J. Org. Chem.* 2013, **78**, 5184.
3. Filimonov D. A., Lagunin A. A., et al. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014, **50**, 444.
4. Lagunin A., Zakharov A., et al. *Mol. Inf.* 2011, **30**, 241.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, бюджетная тема «Конденсированные азагетероциклы - перспективные биологически активные соединения: синтез, структурная модификация и свойства, № FRES-2026-0014».

ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРА ММП-2 И ММП-9, СОЕДИНЕНИЯ ГГМ-27

Григоркевич О.С., Коваленко Л.П., Мокров Г.В., Гудашева Т.А., Дорофеев В.Л.

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», 125315, Москва, ул. Балтийская, 8
e-mail: grigorkevich_os@academpharm.ru*

Матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов (ММП-2 и ММП-9) относятся к семейству цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать основные компоненты белков внеклеточного матрикса (ВКМ) [1]. В организме в процессе воспаления и окислительного стресса они могут оказывать пагубное воздействие на белковые компоненты ВКМ (желатин, коллаген и др.), что приводит к развитию ряда патологических процессов, включая онкологические заболевания [2]. В связи с этим актуальным представляется создание новых селективных ингибиторов ММП-2 и ММП-9 и изучение их противоопухолевой активности.

С применением фармакофорного подхода [3] было сконструировано соединение 1-({4-[(2,4-дихлорбензоил)амино]фенил}сульфонил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-пирролидинкарбоновая кислота, получившее лабораторный шифр ГГМ-27. Методом молекулярного докинга с использованием 3D-структур белков ММП-2 (PDB ID: 1HOV) и ММП-9 (PDB ID: 5CUH) на основании величин docking score был подтвержден потенциал ГГМ-27 как ингибитора ММП-2 (docking score –7.161) и ММП-9 (docking score –6.788). Соединение ГГМ-27 было синтезировано в 3 стадии методами классического органического синтеза с общим выходом около 40%.

В эксперименте *in vitro* с использованием флуорогенного субстрата Mca-Lys-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-NH₂ и рекомбинантных ММП-2 и ММП-9 человека показана ингибирующая активность ГГМ-27 по отношению к ММП-2 (K_i 9.4×10⁻⁵ М) и ММП-9 (K_i 9.0×10⁻⁴ М).

Исследование на модели аденокарциномы молочной железы Ca755 у самок мышей линии C57BL/6 показало противоопухолевую активность соединения ГГМ-27 в дозах 1 мг/кг и 10 мг/кг. Торможение роста опухоли (ТРО) на 21-е сутки развития опухоли составило 63% и 62 %, соответственно. Увеличение средней продолжительности жизни мышей после использования соединения в тех же дозах составило 45 % и 47 %.

На модели аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ у мышей BALB/c установлено, что соединение ГГМ-27 обладает выраженной противоопухолевой активностью в дозе 1 мг/кг. На 21-е сутки опыта при введении ГГМ-27 ТРО составило 73%, на 28-е сутки – 71%.

Таким образом, у соединения ГГМ-27, обладающего свойствами ингибитора ММП-2 и ММП-9, установлена противоопухолевая активность на моделях аденокарциномы молочной железы Ca755 и аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ.

Литература

1. Cabral-Pacheco G. A. et al., *Int. J. Mol. Sci.* 2020, **21**, 9739.
2. Mustafa S., et al., *Front. Mol. Biosci.* 2022, **9**,
3. Verma R. P. et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2007, **5**, 2223.

Работа выполняется при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (гос. задание № FGFG-2025-0005).

РОЗМАРИНОВАЯ КИСЛОТА И КОЛИЧЕСТВО TH+ КЛЕТОК: МЕТА-АНАЛИЗ

Голубцова М.А., Савватеев А.М., Терехов Р.П.

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
e-mail: golubtsova_m_a@student.sechenov.ru*

В рамках непрерывного поиска и разработки лекарственных препаратов, представляют интерес гидроксикоричные кислоты, как соединения с множеством установленных биологических активностей, находящиеся в различных пищевых продуктах и обладающие широким спектром фармакологических эффектов. Так, неоднократно описана и доказана их антиоксидантная активность, способствующая подавлению развития окислительного стресса и ассоциированных с ним патологий, включая онкологические, нейродегенеративные, метаболические нарушения и др. Доказаны антимикробные свойства хлорогеновой и кофейной кислот. Розмариновая кислота – природный полифенол, характеризующийся нейропротекторными, антиоксидантными и противовоспалительными свойствами – рассматривается как потенциальное средство для терапии болезни Паркинсона. Ввиду разрозненности экспериментальных данных, полученных на биологических моделях, представляло интерес систематизировать и обобщить материал с позиции доказательной медицины. Таким образом, цель текущей работы – оценить влияние введения розмариновой кислоты на количество TH+ клеток в формате мета-анализа литературных данных.

Мета-анализ выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA, протокол зарегистрирован в базе данных PROSPERO в феврале 2026 года (CRD420261320692).

В ходе систематического обзора данных из 928 публикаций отобрано 5 статей, в результате обобщены данные по 39 мышам линии C57BL/6, принимавшим розмариновую кислоту в дозировках 1; 4; 16; 20; 40; 60; 80 мг/кг, и группе отрицательного сравнения из 42 экспериментальных животных, принимавшей плацебо.

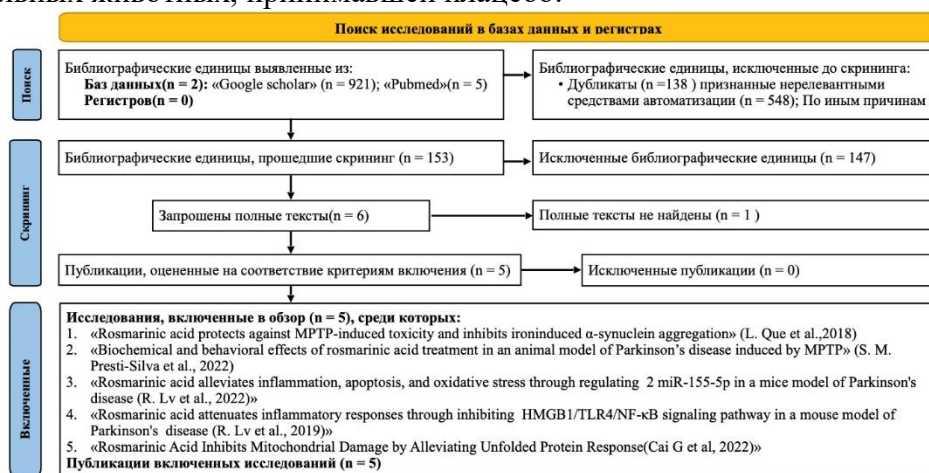


Рисунок 1. Диаграмма PRISMA.

В результате, показано, что розмариновая кислота в диапазоне доз 16–80 мг/кг статистически значимо увеличивает число TH+ нейронов в черной субстанции среднего мозга. Это может способствовать снижению гиперактивности, вызванной массивным выбросом дофамина вследствие гибели нейронов на ранней стадии МФТП - индуцированного паркинсонизма.

СИНТЕЗ ГЕТЕРОМЕТАЛЛИЧЕСКОГО КЛАСТЕРНОГО КОМПЛЕКСА [Mo₆I₈(BTA-Ag(tBuXPhos))₆](OTf)₄ И ЕГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

**Горбачук Е.В.,^a Михайлов М.А.,^b Файзуллин Б.А.,^a Сапунова А.С.,^a Волошина А.Д.,^a
Мустафина А.Р.,^a Соколов М.Н.,^b Яхваров Д.Г.^a**

^aИнститут органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН,
420088, Казань, ул. Арбузова, д. 8, e-mail: gorbachuk__elena@mail.ru

^bИнститут неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН,
630090, Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, д. 3

Синтезированный гетерометаллический тетракаатионный комплекс [Mo₆I₈(BTA-Ag(tBuXPhos))₆](OTf)₄ (далее – Mo₆Ag₆), интенсивно люминесцирующий в твёрдом состоянии с квантовым выходом, достигающим 96% в инертной атмосфере и 21% на воздухе,¹ является перспективным строительным блоком для получения многофункциональных материалов. В данной работе разработана наноразмерная лекарственная форма путем электростатической адсорбции комплексных катионов Mo₆Ag₆ на поверхности наночастиц диоксида кремния (SNs), что привело к получению стабильного нанокompозита SNs@Mo₆Ag₆.

Нанокompозит SNs@Mo₆Ag₆ проявил выраженную антимикробную активность по отношению к грамположительным бактериям. Благодаря собственной интенсивной люминесценции кластера, методом конфокальной микроскопии впервые наглядно продемонстрировано как Mo₆Ag₆ и SNs@Mo₆Ag₆ активно взаимодействуют с клеточной стенкой золотистого стафилококка (*S. aureus*) (Рис. 1). Нанокompозит также демонстрирует высокую антибиопленочную активность, разрушая зрелые биопленки при субингибирующих концентрациях. Таким образом, иммобилизация гетерометаллического кластерного комплекса на наночастицах диоксида кремния предотвращает его агрегацию, усиливает темновую антибактериальную активность и открывает путь к созданию новых антимикробных препаратов и покрытий.

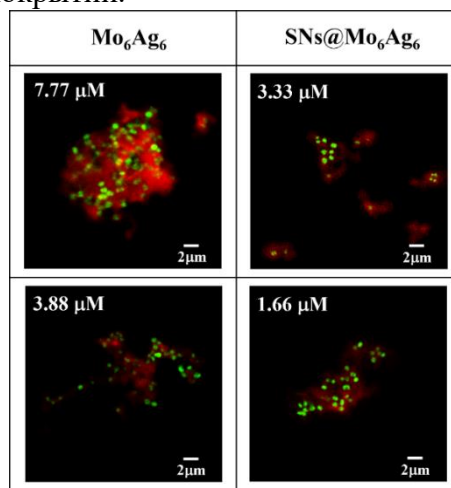


Рисунок 1. Конфокальные изображения грамположительных бактерий *S. aureus* после инкубирования с Mo₆Ag₆ и SNs@Mo₆Ag₆ при различных концентрациях.

Литература

1. Gorbachuk E. V., Mikhaylov M. A., Tagiltsev K. A., Yudin V. N., Sukhikh T. S., Sukhov A. V., Faizullin B. A., Shmelev A. G., Nikiforov V. G., Sokolov M.N., Yakhvarov D. G. *New J. Chem.*, 2026, **50**, 10792–10799.

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

ЭФФЕКТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ЗАЩИТЫ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В УГОЛОВНЫХ И ГРАЖДАНСКИХ ДЕЛАХ

Грязева У.В.

*Адвокат Адвокатской Палаты Красноярского края,
660077 г.Красноярск улица Весны, 18, офис 66, e-mail: ulyana_maserati@mail.ru*

Врачи действуют в условиях неопределенности, где любое вмешательство чревато осложнением, в лучшем случае гражданским иском, в худшем – уголовным преследованием.

Судьи и следователи, решающие судьбу врача и ученого, ничего не знают о медицине, анатомии человека и фармакологии.

Верховным Судом Российской Федерации закреплена возможность использовать доказательства, полученные с использованием технологий искусственного интеллекта.

Если раньше мы показывали на себе, приносили картинки, сейчас достаточно создать визуализацию процесса, который произошел в организме пациента на самом деле, и представить очевидную невозможность версии пациента по физиологическим причинам.

Основополагающим в исходе любого дела является внутреннее убеждение судьи, визуализация действует лучше тысячи слов.

Литература

1. Постановление Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 21.05.2026 №15 «О подготовке гражданских дел к судебному разбирательству».
2. Уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации от 18.12.2001 №174-ФЗ
3. Гражданский процессуальный кодекс Российской Федерации от 14.11.2002 №138-ФЗ

ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОЛИГОСАХАРИДОВ, РОДСТВЕННЫХ КАПСУЛЬНОМУ ПОЛИСАХАРИДУ GXMGAL *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS*

Дорохова В.С., Крылов В.Б., Нифантьев Н.Э.

*Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
11999, г. Москва, Ленинский просп., д. 47, kosha_vera@bk.ru*

Грибковый патоген *Cryptococcus neoformans* преимущественно поражает лиц с различными формами иммунодефицита, вызывая криптококковый менингит – опасное заболевание с высокой летальностью [1]. Однако в последнее время все чаще регистрируются случаи криптококкового менингита у людей с нормальной функцией иммунной системы, в связи с чем в 2022 году ВОЗ присвоило *C. neoformans* статус самого опасного грибкового патогена. Серьезными препятствиями в борьбе с криптококковой инфекцией являются: (1) отсутствие доступных, высокочувствительных, специфичных и малоинвазивных скрининговых методов диагностики; (2) отсутствие антикриптококковой вакцины. Ключевым шагом для преодоления вышеуказанных сложностей с диагностикой и вакцинацией является выявление универсального и специфичного антигенного структурного фрагмента. Среди компонентов полисахаридной капсулы *C. neoformans* перспективным антигеном представляется полисахарид глюкуронооксиломанногалактан (GXMGal) [2]. Его структура консервативна для всех серотипов *C. neoformans*, а недавно была показана значимость GXMGal для диагностики криптококковой инфекции на ранних стадиях [3].

В данной работе мы используем гликоконъюгаты на основе синтетических олигосахаридов, отвечающих галактофуранозилированному участку основной цепи GXMGal [4, 5]. С помощью углевод-белковых конъюгатов была исследована иммуногенность данных структур, выделены разные типы поликлональных антител и исследовано их связывание с полисахаридной капсулой *C. neoformans*. Кроме того, на панели биотинилированных олигосахаридных лигандов было проведено профилирование сывороточных антител 100 здоровых кошек и кошки с диагностированной криптококковой инфекцией, что позволило выявить участок полисахаридной цепи, потенциально выступающий в качестве маркерного фрагмента, для дальнейшей разработки тест-системы диагностики *C. neoformans*.

Литература

1. Zhao Y. et al., *Infect. Dis. Poverty*, 2023, **12**, 20.
2. Previato J. O. et al., *Glycobiology*, 2017, **27**, 582.
3. Yoon H. et al., *J. Infect. Dis.*, 2025, **232**, 1220.
4. Dorokhova V. S., Komarova B. S., Previato J. O., Previato L. M., Krylov V. B., Nifantiev N. E. *Front. Chem.*, 2024, **12**, 1501766.
5. Komarova B. S., Dorokhova V. S., Novikova N. S., Nifantiev N. E., *J. Org. Chem.*, 2026, **91**, 1052.

Работа выполнена при финансовой поддержке МОН (тема FFZZ-2025-0016).

НЕОРГАНИЧЕСКИЙ ПОЛИФОСФАТ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ: ВЛИЯНИЕ НА БИОЭНЕРГЕТИКУ И КАЛЬЦИЕВЫЙ СИГНАЛ В ФИБРОБЛАСТАХ КОЖИ

Есипова Е.А.^а, Есипов А.М.^а, Винокуров А.Ю.^а, Абрамов А.Ю.^{а,б}

^аФГБОУ ВО Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева, 302026, Орел,
Комсомольская 95,
e-mail: vetrovakate9@gmail.com

^бUCL Queen Square Institute of Neurology, WC1N 3BG, London, Queen Square

Повреждения кожи остаются значимой медико-биологической проблемой вследствие высокой распространённости хронических раневых дефектов и дерматологических патологий, затрагивающих более 3% мирового населения [1]. Регенерация у человека ограничена и часто протекает по пути рубцевания, что необратимо изменяет архитектуру ткани и нарушает её функции. Неорганический полифосфат (ПолиФ) – полимер из ортофосфатных звеньев, воздействие которого способно усиливать восстановление повреждённых тканей кожи [2] по недостаточно, однако, изученному на сегодняшний день механизму, который может быть связан как с сигнальной ролью ПолиФ, так и его участием во внутриклеточных биохимических процессах в качестве субстрата.

Объектами исследования являлись фибробласты кожи и ПолиФ со степенью полимеризации (СП) 24, 65, 120. Как показали исследования в области биоэнергетики с использованием флуоресцентного зонда тетраметилродамин, а также экспрессии АТФ-чувствительного белка m.АТ.1.03, величина $\Delta\Psi_m$ в клетках снижалась при суточной инкубации в присутствии всех исследованных ПолиФ при уменьшении уровня митохондриального АТФ (мтАТФ) для ПолиФ24 и ПолиФ65, но не ПолиФ120. Оценка содержания мтАТФ при блокировании АТФ-синтазы олигомицином показала уменьшение зависимости клеток от окислительного фосфорилирования под влиянием ПолиФ24, сопоставимость с контролем в экспериментах с ПолиФ65 и увеличение – для ПолиФ120. В целом ПолиФ не оказывал выраженного воздействия на биоэнергетическое состояние клеток, которым можно было бы объяснить его влияние на пролиферацию фибробластов.

Методом широкопольной флуоресцентной микроскопии с помощью зонда Fura-2, АМ показано, что ПолиФ вызывает кальциевый сигнал, интенсивность которого увеличивается с возрастом культуры. С учетом известного снижения пролиферативной способности клеток с течением времени [3], с одной стороны, и данных о стимулировании ПолиФ пролиферации фибробластов, с другой, именно возраст-зависимая вызванная ПолиФ кальциевая сигнализация может объяснять потенциал положительного эффекта полимера на регенерационные процессы в коже и выступать в качестве потенциальной основы для терапевтических подходов, направленных на ускорение заживления.

Литература

1. Волков А.В. *Гены и клетки*, 2006, **1**, 62-65.
2. Shiba T. Inorganic Polyphosphate and Its Chain-Length Dependency in Tissue Regeneration Including Bone Remodeling and Teeth Whitening. In: *Inorganic Polyphosphates in Eukaryotic Cells.* – Cham: Springer, 2016, 139-158.
3. Passanisi V., Spencer S.L. *iScience*, 2026, **29**, 114801.

Результаты получены при финансовой поддержке гранта, реализуемого в рамках Соглашения №075-15-2025-011 от 27 февраля 2025 г.

ВЛИЯНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ И МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ДОБАВОК НА ФОРМИРОВАНИЕ, СТРУКТУРНУЮ ЦЕЛОСТНОСТЬ БЕЛКОВОЙ ОБОЛОЧКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА БЕЛКОВО-КОМПОЗИТНЫХ МИКРОПУЗЫРЬКОВ

Естифеева Т.М.,^а Рудаковская П.Г.,^б Ле-Дейген И.М.,^б Орлова А.О.^в

^аСколковский институт науки и технологий, 121205, Москва, ул. Нобеля, 3

^бМосковский государственный университет, 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 11Б, e-mail: tatiana.estifeeva@skoltech.ru

^вНациональный исследовательский университет ИТМО, 197102, Санкт-Петербург, Кронверкский проспект, д.49, литер А.

Белково-композитные микропузырьки (МП) являются перспективными платформами для диагностических и терапевтических применений [1]. Их свойства во многом определяются составом и организацией белка. Одним из способов управления этими характеристиками является использование низко- и макромолекулярных стабилизирующих добавок.

В работе исследовано влияние полиамина и сополимера поли(винилпирролидон-со-акриловая кислота) (П(ВП-АК)) на формирование белково-композитных микропузырьков (рис. 1а). Структуру альбумина на различных этапах формирования оболочки оценивали различными методами (кругового дихроизм, ИК). Для микропузырьков без добавок после соникации наблюдалось изменение амплитуды и формы спектра относительно нативного белка, тогда как после очистки МП спектры приближались к исходному состоянию, что свидетельствует о преимущественном включении в оболочку белковых молекул с сохраненной конформацией [2] (рис. 1б). Для комплекса белка–П(ВП-АК) наблюдалось наиболее полное сохранение α -спиральной структуры альбумина (рис. 1в), тогда как в системе белок–полиамин изменения спектров были более выражены (рис. 1г).

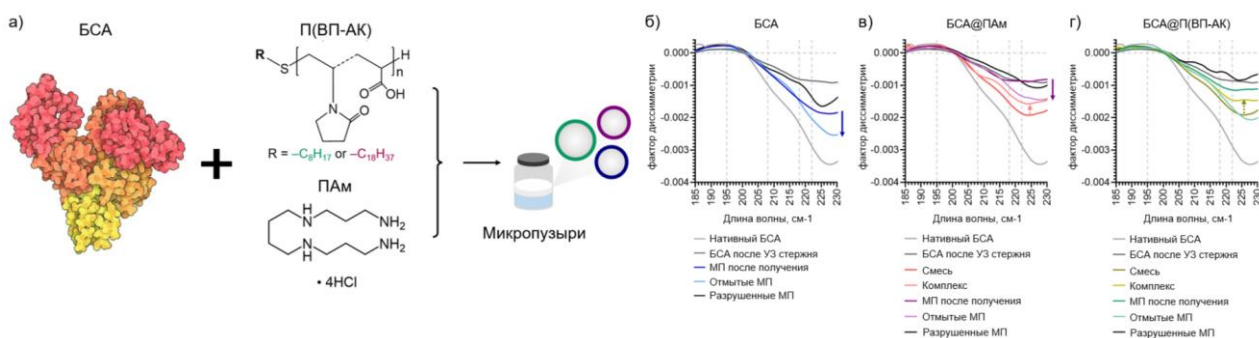


Рисунок 1. а) Схема получения и состав белково-композитных микропузырьков; б) КД-спектры исходного белка и различных стадий микропузырьков на основе белка; в) КД-спектры смесей и комплексов белок–сополимер и различных стадий микропузырьков на основе белка; г) КД-спектры смесей и комплексов белок–полиамин и различных стадий микропузырьков на основе белка.

Полученные результаты свидетельствуют, что природа стабилизирующей добавки определяет формирование белково-композитных микропузырьков и сохранность белковой оболочки. Наиболее выраженный эффект обеспечивал сополимер П(ВП-АК), способствующий сохранению нативной структуры альбумина и функциональных свойств микропузырьков.

Литература

1. Barmin R.A., Moosavifar M., Herrmann A., Kiessling F., Lammers T., Pallares R.M. *Chem. Rev.*, 2026, **126**, 1949–2005.
2. Dhara P., Shah N., Sundaram V., Srivastava A., Solovev A. A., Mei Y., Gorin D. A., Dey K. K., *iScience*, 2024, **27**, 109286.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 24-73-10191.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ МАЛЫХ МОЛЕКУЛ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА МЕМБРАНЫ: ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРЫ И АКТИВНОСТИ

Ефимова С.С.,^a Остроумова О.С.^a

*^aИнститут цитологии Российской Академии Наук, 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий
проспект 4,
e-mail: efimova@incras.ru*

Фитохимические вещества, такие как флавоноиды, стильбеноиды, алкалоиды, терпеноиды и их синтетические аналоги, обладают разнообразными фармакологическими свойствами. Эти эффекты обусловлены не только взаимодействием с конкретными белковыми мишенями, но и способностью этих соединений изменять физико-химические характеристики биологических мембран. Одной из ключевых характеристик мембраны, на которую влияют такие вещества, является изменение электрического потенциала на границе раздела между мембраной и водой — параметра, играющего важную роль в регуляции клеточных процессов. Колебания мембранного потенциала воздействуют на работу встроенных ионных каналов, регулируя клеточную сигнализацию, транспорт и фармакологические реакции.

В представленном исследовании анализируется влияние различных растительных и синтетических малых молекул на физические свойства мембран, в частности на дипольную составляющую граничного потенциала. Выявлено, что малые молекулы способны изменять дипольный потенциал мембраны двумя различными способами: изменением гидратации мембраны (сапонины) и погружением в мембрану при наличии собственного дипольного момента (халконы/дигидрохалконы, флавоны, пиперин и бензиламины). Основное внимание уделяется липидным бислоям, сформированным преимущественно фосфатидилхолином — основным компонентом мембраны у млекопитающих и грибов. Проведен детальный обзор взаимосвязи между структурой этих соединений и их активностью, позволяющий выявить влияние различных структурных изменений на способность модифицировать мембранный потенциал. Халконы, флавоны, флаваноны, бензиламины, 6-галоген- или нитрозамещённые хромонилаллилморфолины характеризуются способностью значительно снижать дипольную компоненту граничного потенциала мембраны. Структурные модификации, влияющие на липофильность или полярность соединений (гликозилирование, гидроксилирование, гидрирование и галогенирование), определяют диполь-модифицирующую способность халконов, флавонолов и хромонилаллилморфолинов. В случае флаванонов и флавонов также необходимо учитывать влияние гидроксильных заместителей на ориентацию молекул в бислое. Глубокое понимание указанных механизмов позволяет идентифицировать ключевые молекулярные свойства, которые определяют взаимодействие веществ с мембранами. Сведения обладают высоким прогностическим потенциалом, позволяя предсказать диполь-модифицирующую способность структурных аналогов и увеличить эффективность поиска новых модифицирующих мембраны агентов. Это открывает перспективы для разработки новых диполь-модифицирующих агентов с высоким терапевтическим потенциалом.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 25-14-00162.

ПОИСК НОВЫХ АНТИГЛИКИРУЮЩИХ АГЕНТОВ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА

**Жукова К.И.,^a Валуйский Н.В.,^a Сорокина С.А.,^a Райберг В.Р.,^a Дерягин Д.К.,^a
Пронина А.А.,^b Санчес-Пиментель А.П.,^b Никитина Е.В.,^b Литвинов Р.А.,^{a,b}
Зубков Ф.И.^b**

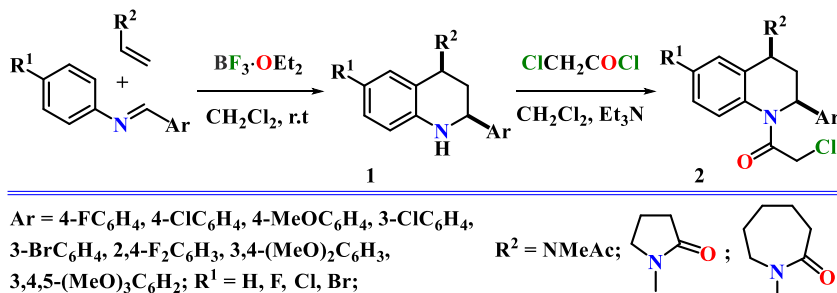
^aНЦИЛС, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 400131, Волгоград, площадь Павших
Борцов, 1

^bРоссийский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, 117198, г. Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 6

^cОбщество с ограниченной ответственностью «ИННОВИТА», 400066, г. Волгоград, ул.
Комсомольская, дом 6, офис 401, ком.2, e-mail: zhukovaksenia11@gmail.com

Хинолины и их гидрированные производные представляют собой класс соединений, обладающих высокой и разнообразной биологической активностью [1, 2].

Предварительные эксперименты *in vitro* показывают, что 2,4-дизамещенные тетрагидрохинолины (ТГХ) типа **1** обладают слабым цитостатическим действием в отношении ряда опухолей, при этом не подавляют деление здоровых клеток. Их хлорацетилпроизводные **2** проявляют выраженную противовирусную активность.



В настоящем исследовании осуществлен синтез и скрининг соединений рядов **1** и **2** на способность ингибировать реакцию гликирования альбумина глюкозой *in vitro*. Реакция гликирования, протекая в организме по мере естественного старения и ускоряясь при определенных заболеваниях, служит источником накопления токсичных конечных продуктов (КПП), и приводит к нарушению функционирования клеток, тканей и органов [3]. В результате развиваются воспалительные и фиброзирующие заболевания.

Литература

1. Oduselu G.O., Olatuyi R.O., Fatoki O.O., Bodun D.S., Sunday P.E., Oyibo W., Ajani O.O. *Front. Chem.*, 2026, **14**, 1769586.
2. Ghashghaei O., Masdeu C., Alonso C., Palacios F., Lavilla R. *Drug Discov. Today Technol.*, 2018, **29**, 71–79.
3. Twarda-Clapa A., Olczak A., Białkowska A.M., Koziółkiewicz M. *Cells*, 2022, **11**, 1312.

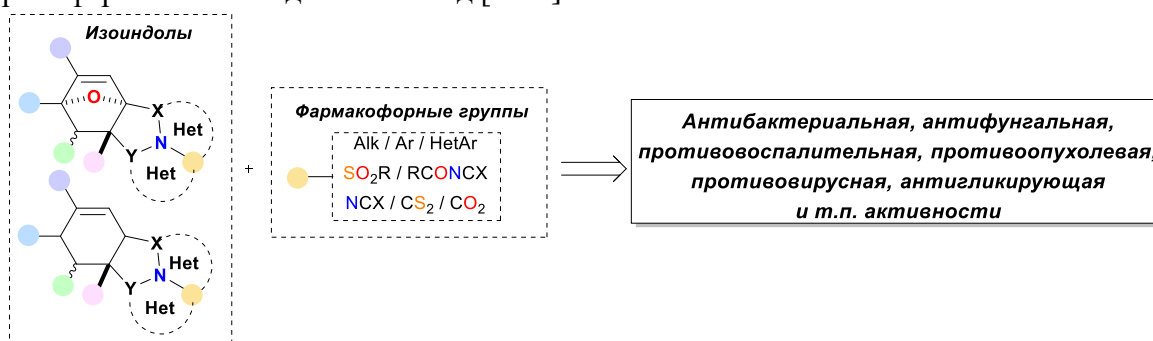
Работа проведена в соответствии с государственным заданием 124021500037-3 Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ИЗОИНДОЛЬНЫЙ КАРКАС И ФАРМАКОФОРНЫЕ ГРУППЫ – СИНЕРГИЯ БИОАКТИВНОСТИ?

Зайцев В.П., Яковлева Е.Д., Шелуха Е.Р., Шевников Д.М., Зубков Ф.И.

*Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, 117198, Москва, ул.
Миклухо-Маклая, 6, e-mail: zaytsev-vp@rudn.ru*

Как показали работы на базе РУДН совместно с организациями-партнерами комбинация изоиндолов и различных фармакофорных групп может создавать синергию биоактивности целевых молекул. Слагаемые синергического эффекта: фармакофорные группы (алкильные, арильные, гетарильные заместители; (тио,селено)мочевины; дитиокарбаматы; ксантогенаты; сульфамиды, карбаматы и т.д.) присоединенные к изоиндольному ядру способны задавать молекуле специфический «ключ» для взаимодействия с рецепторами; изоиндольный же каркас способен к фиксации конформации молекулы, что снижает энтропийные потери при связывании с активным центром фермента или белка, усиливая аффинность. Структуры на основе изоиндола и его производных демонстрируют высокую эффективность в качестве противовирусных агентов, противовоспалительных средств, антимикробных и антипролиферативных соединений и т.д.[1-11]



В число организаций-партнеров входят: Институт физиологии НАН Беларуси, Белорусский центр мозга, Центр медицинской химии Тольяттинского государственного университета, Новосибирский институт органической химии СО РАН совместно с Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор» (ГНЦ ВБ «Вектор»), Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе и Волгоградский государственный медицинский университет и ООО «ИННОВИТА»

Литература

1. *Med. Chem. Commun.*, 2018, **9**, 2072.
2. *Tetrahedron Lett.*, 2018, **59**, 1108.
3. *Tetrahedron Lett.*, 2019, **60**, 151204.
4. *Synlett*, 2020, **31**, 1067.
5. *Tetrahedron*, 2021, **85**, 132032.
6. *Tetrahedron*, 2023, **131**, 133205.
7. *Org. Biomol. Chem.*, 2024, **22**, 2643.
8. *New J. Chem.*, 2024, **48**, 12947.
9. Патент РФ RU2733472C1.
10. *Org. Biomol. Chem.*, 2025, **23**, 3925.
11. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2025, **13**, 500.

Работа выполнена в рамках Проекта 021422-2-000 Системы грантовой поддержки научных Проектов РУДН".

БОЛЬШИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МАЛЫХ ЦИКЛОВ: ОТ ЦИКЛОПРОПАНОВ К БИОАКТИВНЫМ ГЕТЕРОЦИКЛАМ

Иванова О.А.,¹ Бойченко М.А.,¹ Гаязов Э.Р.,¹ Тихонов Т.П.,¹ Лебедев Д.С.,¹
Жохов С.С.,¹ Ратманова Н.К.,¹ Трушков И.В.,² Андреев И.А.,¹ Гудимчук Н.Б.³

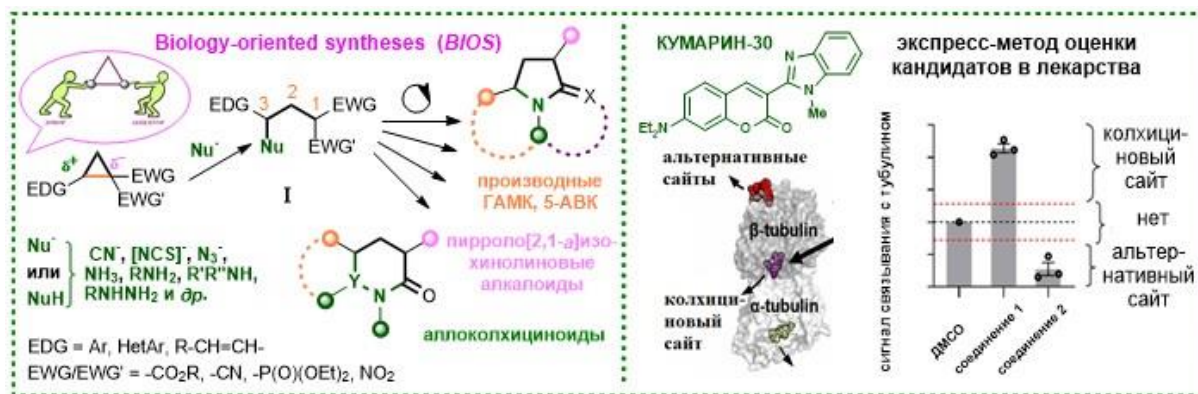
¹МГУ имени М.В. Ломоносова, Химический факультет; эл. почта: iv@kinet.chem.msu.ru

²Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Физический факультет

Одна из стремительно развивающихся синтетических стратегий, ориентированных на получение биоактивных соединений («*biology-oriented syntheses*, BIOS»), – раскрытие донорно-акцепторных циклопропанов (ДАЦ) *аза*-нуклеофилами [1, 2]. Эти реакции приводят к получению полифункциональных соединений **I**, содержащих труднодостижимое другими способами 1,3-взаимное расположение функциональных групп. Соединения **I** могут быть интермедиатами в домино-процессах или полупродуктами в синтезе (поли)циклических соединений за счёт вторичных взаимодействий функциональностей, присутствующих в их структурах. Раскрытие ДАЦ *аза*-нуклеофилами открывает простой путь к производным γ -аминомасляной (ГАМК), ω -аминовалериановой (5-ABK) кислот и их циклическим производным, пирроло[2,1-*a*]изохинолиновым алкалоидам и другим *аза*-гетероциклам, занимающим привилегированное положение в медицинской органической химии.

Митостатические свойства библиотек полученных соединений, способность подавлять рост микротрубочек и пролиферацию раковых клеток были исследованы в рамках разработки нового экспресс-метода определения лигандов тубулина [1].



1. Anisimov M.N., Boichenko M.A., Sivachev A.A., Romanov A.N., Lifshits I.A., Borzunova J.N., Janibekova M., Mustyatsa V.V., Tikhonov T.P., Plodukhin A.Yu., Shorokhov V.V., Tafenko V.A., Ratmanova N.K., Zhokhov S.S., Novikov R.A., Kechko O.I., Makarov A.A., Mitkevich V.A., Andreev I.A., Vorobjev I.A., Trushkov I.V., Ivanova O.A., Gudimchuk N.B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2026, **65**, e17086.
2. Anisimov M.N., Boichenko M.A., Shorokhov V.V., Borzunova J.N., Janibekova M., Mustyatsa V.V., Lifshits I.A., Plodukhin A.Yu., Andreev I.A., Ratmanova N.K., Zhokhov S.S., Tarasenko E.A., Ipatova D.A., Pisarev A.R., Vorobjev I.A., Trushkov I.V., Ivanova O.A., Gudimchuk N.B. *RSC Med. Chem.* 2025, **16**, 274–285.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 25-73-20019).

МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ ДЛЯ АКСИАЛЬНОЙ ТОМОГРАФИИ

Иванов Е.М.,^а Чертков О.В.,^а Ерёмин А.В.^{а,б}

^аФГБОУ ВО СПбГПМУ, Российская Федерация, 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2, egor.plusiv@yandex.ru

^бФГБУ Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук 199004, г. Санкт-Петербург, В. О. Большой пр. 31

В современной медицине компьютерная аксиальная томография (КТ) практически перешла в раздел рутинных методов, однако, резкий скачок в техническом развитии томографических комплексов (модификация источников излучения, детекторных блоков, программного обеспечения и внедрение ИИ) привел к значительному расширению области получаемых с ее помощью данных. Как пример, можно привести двухэнергетическую томографию (ДЭКТ), позволяющую оценивать химический состав биологической ткани. Однако, существующие стандартные (зачастую - проприетарные) образцы (СО, фантомы), используемые для калибровки комплексов КТ и ДЭКТ не позволяют создавать методики анализа, дающие реалистичное представление о химическом составе исследуемого образца или ткани, например, о содержании жировой составляющей в тканях печени [1] (что может быть использовано для диагностирования гепатозов на ранних стадиях).

В настоящей работе разработан метод получения морфологически устойчивых СО практически идентичных по химико-минеральному составу к исследуемой ткани (печени) для калибровки комплексов ДЭКТ, позволяющих получить функциональные зависимости аналитического сигнала комплекса (рентгеновской плотности, HU) от содержания липидной компоненты в СО. Метод может быть использован и для других типов биологической ткани, - например мышечной.

С использованием предложенного метода из ткани печени свиньи (*Herar suilla*) была получена серия СО, с содержанием липидной фракции от 0 до 250% относительно ее содержания в нормальной ткани (% жира, принято за 100%). Для полученных СО на комплексе ДЭКТ Philips IQon Spectral CT была определена зависимость $HU = f(E_{hv})$, и полученные табличные данные аппроксимированы математической функцией. Получена корреляционная зависимость между параметрами аппроксимированной функции и содержанием липидной фракции в СО с коэффициентом корреляции $R^2 > 0.885$.

На основании разработанного метода с использованием данных ДЭКТ можно проводить анализ компонентного состава биологической ткани, что позволяет проводить диагностику некоторых заболеваний непосредственно при томографическом исследовании (например - диагностику гепатозов на более ранних стадиях).

Литература

1. Christie L.B., Zheng W., Johnson W., Marecki E.K., Heidrich J., Xia J. *J. Biomed. Opt.*, 2023, **28**, 080903.

Работа проведена при поддержке студенческого научного общества СПбГПМУ.

АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ «СТРУКТУРА - АКТИВНОСТЬ» N⁶- ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АДЕНОЗИНА В ОТНОШЕНИИ ОРТОФЛАВИВИРУСОВ

**Каледа М.К.^a, Уварова В.И.^a, Хватов Е.В.^a, Зенченко А.А.^b, Ословский В.Е.^b,
Осолодкин Д.И.^a**

*^aФедеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов
им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), 108819, Москва, пос. Института
полиомиелита, домовл. 8, стр. 1, e-mail: kaleda_mk@chumakovs.ru*

*^bИнститут молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской Академии Наук,
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32.*

Аналоги нуклеозидов проявляют активность в отношении различных вирусов, в том числе в отношении ортофлавириусов, таких как вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), желтой лихорадки (ВЖЛ) и лихорадки Западного Нила (ВЗН), вызывающих заболевания, для которых на данный момент нет специфического лечения. Ранее нами были предложены ингибиторы ортофлавириусов на базе N⁶-замещенных производных аденозина. Было показано, что объемные липофильные биоразлагаемые заместители в рибофуранозном фрагменте снижают цитотоксичность и повышают противовирусную активность. Отдельно было проведено изучение влияния заместителей в положении N⁶ аденозина, которое показало, что увеличение размера заместителя приводит к повышению противовирусной активности [1,2]. Наилучшую активность проявил N⁶-бензил-5'-О-трииладенозин, однако соединение имело выраженную цитотоксичность.

Настоящая работа является продолжением ранее проводимых нами исследований N⁶-замещенных производных аденозина. Мы оценили противовирусную активность в отношении ВКЭ, ВЖЛ и ВЗН новой серии пролекарств - N⁶-замещенных производных аденозина, содержащих различные защитные группы в рибофуранозном фрагменте и различные заместители в положении N⁶ аденозина.

С помощью анализа зависимости «структура-активность» было выявлено, что введение дополнительных защитных групп в рибофуранозный фрагмент N⁶-бензил-5'-О-трииладенозина приводит к отсутствию детектируемой цитотоксичности. Три из исследованных заместителей в положении N⁶ аденозина приводили к достижению активности в микромолярных концентрациях и отсутствию цитотоксичности. Наименьшие значения ЕС₅₀ составили менее 5 мкМ в отношении ВКЭ и менее 2 мкМ в отношении ВЗН. Таким образом, рациональная оптимизация N⁶-замещенных производных аденозина привела к повышению противовирусной активности против ВКЭ, ВЖЛ и ВЗН по сравнению с ранее описанными соединениями.

Литература

1. Orlov A. A., Drenichev M. S., Oslovsky V. E., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2017, **27**, 1267-1273.
2. Zenchenko A. A., Oslovsky V. E., Varizhuk I. V., et al. *Toxicology in Vitro*, 2022, **82**, 105355.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), темы № FNZG-2024-0005 и FNZG-2024-0004.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА РАСТИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ: ВЫЗОВЫ И РЕШЕНИЯ

Калюта Т.Ю., Федонников А.С.

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов; E-mail:
tatianakaluta@yandex.ru

В отличие от индивидуальных химических соединений, растительные экстракты - многокомпонентные фитохимические системы, фармакологический эффект которых определяется синергическим взаимодействием различных веществ. Практический опыт разработки противоопухолевого препарата из экстракта *Gratiola officinalis* L. (AV-22) демонстрирует необходимость объединения аналитической, производственной, доклинической и клинической компетенций в единый континуум фармацевтической разработки для преодоления барьеров и вызовов. Первый вызов - многокомпонентность растительного экстракта. В AV-22 выявлено 109 идентифицируемых соединений, 7 из них – с взаимодополняющими противоопухолевыми эффектами, что позволяет рассмотреть AV-22 как единую фитокомпозицию, а не механическую сумму индивидуальных действующих веществ. Второй вызов - выбор показателей стандартизации. Для AV-22 реализован принцип сквозной стандартизации от сырья до готовой лекарственной формы. Маркеры выбраны с учетом мажорных групп соединений, технической реализуемости анализа, валидированных методик и традиционно применяемых фармакопейных подходов. Третий вызов - доказательство фармакологической активности комплексного экстракта, а не индивидуальных соединений: для AV-22 такие данные получены на модели ксенографтов рака простаты. Механизм его действия – мультитаргетный: образование проапоптотической формы Mcl-1S, вовлечение SQSTM1/p62-ассоциированной аутофагии и влияние на PI3K/AKT-, STAT3-, EGFR/HER2/FAK- и Wnt/ β -catenin-зависимые сигнальные пути онкогенеза. Четвертый вызов — обоснование клинической дозы при низкой измеряемой системной экспозиции компонентов, что потребовало использования совокупности данных о межвидовом переносе доз, результатов *in vitro/in vivo* тестов, сведений о тканевом распределении компонентов. Пятый вызов - оценка профиля безопасности. Анализ количественного состава и доклинических данных были трансформированы в клинические меры управления рисками: ограничение доз, контроль лабораторных параметров, последовательное включение когорт через решение об эскалации доз независимым комитетом по мониторингу данных. Таким образом, ключевыми решениями, которые позволили стартовать II фазу клинического исследования, являются признание растительного экстракта целостным фармакологическим объектом, разграничение аналитических маркеров и носителей терапевтического эффекта, согласование фармацевтических, доклинических и клинических данных. Кейс AV-22 показывает возможность реализации полного цикла разработки инновационного фитопрепарата в рамках отечественной научно-производственной кооперации академических и промышленных партнерств, и значимости государственной поддержки вузов-разработчиков в национальном проекте «Медицинская наука для человека» и федеральном проекте «Новые технологии сбережения здоровья».

ORAC: КОНТРОЛЬ ЛОЖНЫХ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ И ЛОЖНЫХ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Климова А.Е., Триандафилова Г.А., Ботева А.А., Малышева К.О., Красных О.П.

*Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
614990, Россия, г. Пермь, Комсомольский проспект, д. 29
aeklimova04@mail.ru*

Моделирование биологических процессов *in vitro* с целью создания тестовых систем для ускоренного скрининга веществ на биологическую активность является упрощением и часто сопряжено с получением необоснованно плохих результатов (ложных отрицательных) и необоснованно хороших (ложных положительных). Важно выявлять такие случаи на ранних этапах исследований во избежание неправильного трактования результатов тестирования.

Метод ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) является одним из наиболее распространённых *in vitro* тестов для оценки радикалсвязывающей / антиоксидантной активности. Тест основан на иницировании образования пероксильных радикалов в растворе флуоресцеина с последующим измерением уровня флуоресценции в присутствии исследуемых веществ и в их отсутствие. Способность защищать флуоресцеин от воздействия образующихся радикалов, т.е. поддерживать флуоресценцию на максимальном уровне, отражает радикалсвязывающие свойства исследуемых соединений [1].

Скрининг широкого спектра потенциальных антиоксидантов - органических соединений, содержащих аминovinилкетонный и кетенольный фрагменты – позволил выявить важные факторы, влияющие на достоверность получаемых в тесте ORAC результатов для данных типов соединений [2,3]. К ним относятся плохая растворимость в воде и в фосфатно-солевом буфере, собственная флуоресценция соединений в области эмиссии флуоресцеина, а также специфическая химическая трансформация в матрице тестовой системы.

Установлено, что для минимизации негативного влияния плохой растворимости на достоверность результата эксперимента следует проводить скрининг в диапазоне достаточно низких концентраций: от 2.5 мкМ или менее до 50 мкМ, а также проводить расчеты, нормализуя полученные значения через отнесение к показателю в нулевой точке. Некоторые перспективы имеет использование добавок для повышения растворимости веществ в водной среде.

Для нивелирования ложноположительных результатов следует оценивать собственную флуоресценцию наиболее активных соединений в условиях эксперимента: возбуждение при 485 нм и эмиссия при 520 нм.

Литература

1. Ou B., Hampsch-Woodill M., Prior R. *J. Agric. Food Chem.* 2001, **49**, 4619-4626.
2. Triandafilova G., Smirnova G., Krasnykh O., Boteva A., Oktyabrsky O. *Indian J. Microbiol.*, 2024, **64**, 482-491.
3. Ботева А.А., Триандафилова Г.А., Малышева К.О., Красных О.П. *Патент 2800386 РФ*, 2022.

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ РЕКОМБИНАНТНЫХ БИСПЕЦИФИЧЕСКИХ VHH ФРАГМЕНТОВ АНТИТЕЛ К РЕЦЕПТОРАМ CTLA-4 И GITR

Клиновская М.Д., Казакова А.В., Ищук С.А.

*R&D центр ООО ГЕРОФАРМ, 198515, г. Санкт-Петербург, Петродворцовый район, пос.
Стрельна, ул. Связи д.34, лит. А., Mariya.Klinovaya@geropharm.com*

Таргетная радиоиммунотерапия является перспективным подходом для лечения диссеминированных форм рака внутренних органов. Препараты на основе биспецифических VHH фрагментов антител к рецепторам CTLA-4 и GITR представляют собой эффективный способ борьбы с системными онкологическими заболеваниями, поскольку обеспечивают доставку радиоизотопа непосредственно в опухоль и её микроокружение, минимально затрагивая здоровые ткани. Для проведения клинических исследований и последующего внедрения препарата в производство необходима масштабируемая и воспроизводимая технология получения рекомбинантного белка-предшественника с высоким выходом и чистотой, соответствующей требованиям к инъекционным лекарственным средствам. Однако, разработка технологии получения биспецифических антител сопряжена с трудностями, вызванными конформационной лабильностью VHH-доменов в ответ на изменение условий выделения и очистки. Таким образом, целью работы является разработка масштабируемой технологии выделения и очистки биспецифических VHH фрагментов антител к рецепторам CTLA-4 и GITR.

Биспецифическое VHH-наноантитело с C-концевым полигистидиновым тагом (His-tag) и сайтом для конъюгации с функциональным низкомолекулярным хелатором экспрессировали с использованием штамма-продуцента *E. coli*. Далее осуществляли дезинтеграцию клеток на гомогенизаторе высокого давления и проводили хроматографическую очистку лизата, полученного после центрифугирования. Схема очистки включала три стадии: металл-аффинную хроматографию (IMAC), катионообменную хроматографию (CEX), эксклюзионную хроматографию (SEC). Контроль чистоты и идентификацию проводили с помощью электрофореза в полиакриламидном геле (SDS-PAGE). Количественное содержание белка определяли методом капиллярного электрофореза.

Двухстадийная схема очистки, включающая металл-аффинную (IMAC) и катионообменную (CEX) хроматографию, позволила эффективно выделить целевой белок из лизата *E. coli* и одновременно удалить белки клетки-хозяина и эндотоксины. Выбор CEX в связывающем режиме обеспечил отделение родственных примесей. В качестве финального этапа использовали эксклюзионную хроматографию (SEC) для перевода препарата в целевой буфер.

В ходе экспериментальной отработки технологии очистки с использованием CEX выявилась критическая зависимость состояния целевого белка от pH подвижной фазы. Вариации pH буфера приводили к потере стабильности и снижению эффективности сорбции. Для преодоления данного эффекта был подобран оптимальный диапазон pH, в состав буфера введена мочевины, что позволило стабилизировать конформацию белка. Дополнительной проблемой оказалась фрагментация антитела в процессе очистки. В связи с этим финальная стадия SEC стала обязательным элементом технологической схемы, обеспечивающим удаление продуктов фрагментации и достижение чистоты целевого продукта на уровне 95%. Выход очищенного белка после трехстадийного цикла очистки составил 3.2%.

СИСТЕМЫ ФЕНОТИПИЧЕСКОГО СКРИНИНГА НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ДЛЯ ПОИСКА ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ РЕПОЗИЦИОНИРОВАНИЯ НАРЛАПРЕВИРА

**Козловская Л.И.^{а,б}, Уварова В.И.^а, Горященко А.С.^а, Додина М.С.^а, Шустова Е.Ю.^а,
Сиразова Д.И.^а, Каледа М.К.^а, Хватов Е.В.^а, Ганчарова О.С.^а, Соцкова С.Е.^а,
Осолодкин Д.И.^{а,б}**

^а *Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов
им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Россия,
108819, Россия, г. Москва, пос. Института Полиомиелита, д. 8, к. 1,
kozlovskaya_li@chumakovs.su*

^б *ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2*

Современная классификация вирусов содержит более 120 групп вирусных патогенов человека. Изменение климата и расширения среды обитания человека приводят увеличению контактов с дикими животными и передаче зоонозных патогенов новому хозяину, что приводит к появлению новых эмерджентных вирусов, возникновению вспышек и пандемий новых инфекций. Несмотря на успехи медицинской химии, ввиду различных причин всего лишь для пары десятков вирусных инфекций применяется специфическая терапия с использованием низкомолекулярных соединений. Современный поиск противовирусных препаратов требует расширения знаний о спектрах активности известных соединений против различных вирусов, дизайна новых классов химических соединений и определения их противовирусной активности, а также целенаправленного поиска противовирусных препаратов широкого спектра действия, которые могли бы быть использованы для противостояния новым вирусным угрозам, в том числе и новым пандемиям.

Фенотипический поиск кандидатов в лекарства подразумевает систематическое тестирование соединений с использованием независимого от конкретной молекулярной мишени метода анализа, который отслеживает изменения в клеточной модели патогенеза под действием соединения. Такой подход обладает высоким потенциалом для трансляции экспериментальных результатов в модели *in vivo* и в клиническую практику. В рамках фенотипического скрининга могут быть исследованы как известные соединения с противовирусной активностью, так и новые, не охарактеризованные *in vitro* малые молекулы.

Нами разработаны, валидированы и апробированы системы фенотипической оценки активности химических соединений и антител против патогенных для человека вирусов различных классов по Балтимору. С помощью разработанных тест-систем в культурах клеток был проведен скрининг серий соединений различных химических классов с выявлением новых ингибиторов репродукции вирусов, в том числе «первых в своём классе». Набор фенотипических методик был также использован для оценки возможности репозиционирования нарлапревира, ингибитора протеазы вируса гепатита С, как ингибитора главной протеазы Mpro бетакоронавирусов в рамках подготовки к возможным пандемиям. На модели SARS-CoV-2 нарлапревир эффективно ингибировал Mpro как в клеточных системах, так и на модели нелетальной пневмонии у сирийских хомяков.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках тем Государственного задания ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) № FNZG-2024-0002, FNZG-2024-0004 и FNZG-2024-0005.

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

**НОВАЯ СТРУКТУРА СТАТЕЙ ПО ХИМИИ
И УСЛОВИЯ БЫСТРОЙ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ
«ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК. СЕРИЯ ХИМИЧЕСКАЯ»
(RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN)**

Коннова Г.Н.

*Институт органической химии имени Н. Д. Зелинского Российской академии наук,
19991 Москва, Ленинский просп., 47
izvan@ioc.ac.ru*

Журнал издается на русском и английском языках. Издателем английской версии остается издательство Springer and Business Media LLC. Журнал выходит в электронном и печатном виде. Электронная русскоязычная версия доступна на сайте e-library (www.elibrary.ru) и ООО «АРИС» (<https://eivis.ru>), англоязычная – на сайте Springer (<http://link.springer.com/journal/11172>). Ежегодно публикуется не менее 350 статей из 130 российских и зарубежных научных центров. Журнал включен в список ВАК, индексируется и реферируется ведущими реферативными журналами, в том числе Science Citation Index, SCOPUS, ChemWeb и др. Импакт-фактор составляет 1.7. Величина импакт-фактора зависит от количества ссылок на журнал в других международных журналах и их правильного оформления (например, *Russ.Chem. Bull.*, 2025, **74**, 3763). Высокое качество статей достигается в результате тщательного отбора материала путем двойного рецензирования и научного редактирования. Хорошо подготовленные статьи публикуются за 2—4 месяца.

В журнале публикуются аналитические обзоры и оригинальные статьи в виде полных статей, кратких сообщений и писем редактору. Тематика журнала охватывает все направления химической науки, в том числе медицинскую химию, и смежные области (см. например, 2025 г.: № 12, стр. 3763, 3810, 3847; 2026 г.: № 1, стр. 51, 348, 367; № 2, стр. 661; № 3, стр. 908, 945; № 4, стр. 1209, 1240, 1267, 1295; а также информационные материалы, подготовленные редакцией). Журнал не публикует работы по частным и сугубо прикладным вопросам.

В публикациях перед списком литературы приводятся разделы «Дополнительные материалы», «Благодарности» (если есть), «Финансирование», «Соблюдение этических норм», «Конфликт интересов». Для более полного описания исследования к статье прилагаются дополнительные материалы (дополнительные таблицы, рисунки, высокоразрешающие изображения всех спектров и пр.). Материалы, критически важные для понимания статьи, не допускается размещать как дополнительные. Дополнительные материалы предоставляются на английском языке, не правятся и не обрабатываются редакцией, а публикуются в авторском варианте. Дополнительные материалы принятых статей размещаются в открытом доступе на сайтах журнала <https://www.springer.com>, <https://russchembull.colab.ws>. Правила и примеры оформления новых разделов размещены на сайте журнала: <http://www.russchembull.ru>.

ДИЗАЙН ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ АГЕНТОВ – НИТРОЗИЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЖЕЛЕЗА С 5,5'-АЛКАН-1,4-ДИИЛ-ДИ(1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОЛАМИ)

Конюхова А.С.,^{a,b} Гадомский С.В.,^a Акимов А.В.,^a Шмаков А.С.,^a Благов М.А.,^a Матвеева Л.М.,^a Покидова О.В.,^a Ступина Т.С.,^a Санина Н.А.^a

^aФИЦ проблем химической физики и медицинской химии Российской Академии Наук, 142432, Черноголовка, пр. академика Н.Н. Семенова, 1, e-mail: koniukhova.as@phystech.edu

^bМосковский физико-технический институт (НИУ), 141701, Долгопрудный, Институтский пер., 9.

Нитрозильные комплексы тетраэдрического железа (НКЖ) представляют интерес в качестве перспективных мультитаргетных соединений благодаря сочетанию в структуре двух фармакофоров – NO-групп и функциональных тиолигандов. Особое внимание привлекают НКЖ с меркапто-1,3,4-оксадiazольными фрагментами, способные одновременно выступать донорами NO и ингибиторами фосфодиэстераз (ФДЭ), регулируя уровень циклических нуклеотидов¹.

В настоящей работе впервые получены нейтральные НКЖ нового структурного типа общего состава $[\text{Fe}_2\text{L}(\text{NO})_4]$ с выходами ~ 75% на основе специально синтезированных нетоксичных дитиолов: $(\text{C}_2\text{N}_2\text{OSH})_2(\text{CH}_2)_4$ (**L1**) и $(\text{C}_2\text{N}_2\text{OSH})_2(\text{CH}_2)_6$ (**L2**).

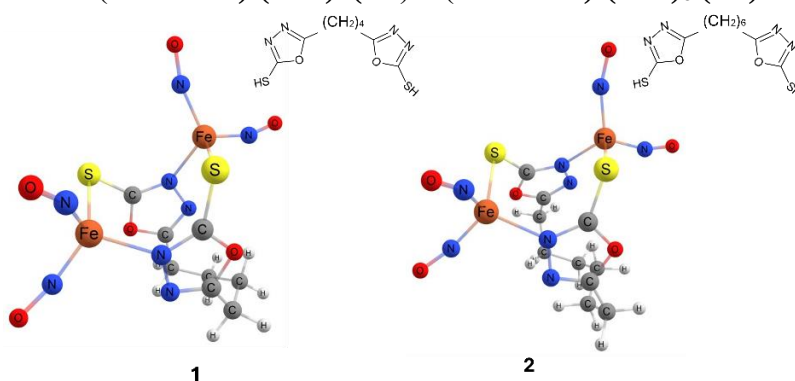


Рисунок 1. Оптимизированные структуры комплексов **1**, **2** и исходных тиолов.

Изучены строение и свойства НКЖ **1** и **2** в твердой фазе (методами элементного анализа, ЭПР-, ИК-, ЯГР- спектроскопии и квантово-химических расчетов) и в растворах (методом Грисса). Установлено, что уровень циклического гуанозинмонофосфата увеличивается при инкубации с 1 мкМ комплексов в 1.4 раза по сравнению с контролем. В концентрации 0,1мМ функции фермента ФДЭ лучше ингибирует комплекс **2** (на $89.6 \pm 3.1\%$), чем комплекс **1** (на $57.6 \pm 1.7\%$) и лекарственный препарат сравнения теофиллин ($63.0 \pm 8.8\%$).

По данным МТТ теста оба НКЖ не являются цитотоксичными в отношении нормальных клеток ($\text{IC}_{50} > 500$ мкМ на клеточной линии Vero), что открывает перспективы для дальнейшего исследования их противовоспалительной активности *in vivo*.

Литература

1. Н. А. Санина, С. Я. Гадомский, Е. А. Сырейщикова и др., *Известия, Сер.хим.* 2025. **11**. 3611-3614.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (государственное задание № 124020500019-2).

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ РЕЖИМОМ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

**Корочкина М.Д., Кривокубова Е.В., Свотин А.А., Терехов Р.П.,
Садковский И.А., Анурова М.Н.**

*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), 19991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
e-mail: korochkina_m_d@student.sechenov.ru*

Природный флавоноид диgidрокверцетин (ДКВ) характеризуется широким спектром биологических эффектов, включая противовоспалительные, ранозаживляющие и антибактериальные. Ранее предложен способ повышения биодоступности этого флавоноида путём изготовления композиций с основной протеиногенной аминокислотой L-лизинот (ДКВ-Lys), описанный в патенте РФ [1]. В данной работе на основе флавоноида и его композиции разработаны составы таблеток для рассасывания и трансдермальных пластырей.

Профиль высвобождения ДКВ из таблеток определяли по фармакопейной методике на приборе «Вращающаяся корзинка» в среде с pH 6.8 при 37.0 ± 0.5 °C, из пластырей – методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану в фосфатный буфер с pH 5.5 при 32 ± 0.5 °C. В обоих случаях количественный анализ флаванолола осуществляли по валидированной методике на базе обращённо-фазовой ВЭЖХ в изократическом режиме элюирования с УФ-детектированием [2].

Обе лекарственные формы демонстрируют кинетику первого порядка. Начальная скорость высвобождения флавоноида из таблеток составила 88.50 мг/ч для состава с ДКВ и 85.98 мг/ч с композицией. Из пластырей в первые 8 ч высвобождение практически линейно, скорость процесса – 0.61 мг/ч и 0.52 мг/ч для составов с ДКВ и ДКВ-Lys, соответственно (Рис. 1).

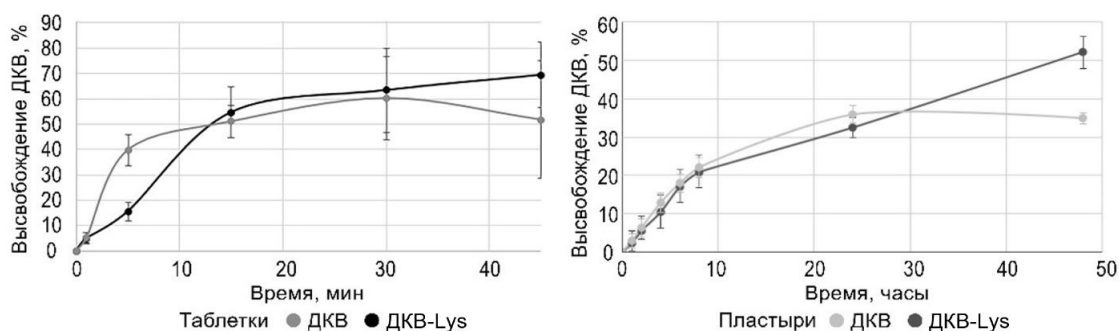


Рисунок 1. Графики высвобождения ДКВ из таблеток и трансдермальных пластырей.

При этом, в конечной точке из составов, содержащих композицию с лизином, высвободилось больше флавоноида (69.38% для таблеток и 52.20% для пластырей), чем из составов с ДКВ (51.78% и 35.00% для таблеток и пластырей, соответственно).

Благодаря интенсивному высвобождению флавоноида таблетки для рассасывания подходят для достижения быстрого эффекта, а трансдермальные пластыри могут найти применение, когда требуется пролонгированный режим высвобождения и избежание эффекта первого прохождения через печень.

Литература

1. Свотин А.А., Терехов Р.П., Жевлакова А.К., Селиванова И.А. Патент 2841264 РФ, 2025.
2. Свотин А. А., Ходячих А.А., Корочкина М.Д. и др. *Фармация*, 2025, **74**, 5.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 25-75-00071.

ДИЗАЙН КАРБОКСИЛАТНЫХ ГЕТЕРОМЕТАЛЛИЧЕСКИХ {Cu^{II}/Co^{II}-Li} КОМПЛЕКСОВ – ОДИН ИЗ СПОСОБОВ ПОВЫШЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ

Кошенкова К.А., Луценко И.А., Еременко И.Л.

*Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова Российской Академии Наук,
119071, Москва, Ленинский проспект, 31, e-mail: ksenia-18.11.99@mail.ru*

Смертность от раковых заболеваний входит в десятку ведущих причин во всем мире, а при прогнозируемом росте новых случаев до 35 млн к 2050 году возникает острая необходимость в разработке новых эффективных соединений. Успех цисплатина и выход на фармацевтический рынок его аналогов, а также одобренный в 2021 году препарат рутения BOLD-100 подтверждают перспективность металлсодержащих молекул, однако использование в качестве комплексообразователей биогенных металлов, таких как Cu(II) и Co(II), может позволить снизить токсическую нагрузку на организм по сравнению с абиогенными комплексами на основе платины, палладия или рутения, при этом комбинация двух металлов (например, введение терапевтически значимого лития в гетерометаллические комплексы) способна дополнительно усилить цитотоксический эффект, а модификация лигандного окружения и введение фармакофорных гетероциклических фрагментов повысить активность и улучшить фармакологические свойства. Таким образом, **целью данного исследования** является разработка способов получения гетерометаллических координационных соединений Cu(II) и Co(II) с Li и олигопиридинами, а также карбоновыми кислотами на основе пятичленных гетероциклов, определение их структуры, физико-химических свойств и оценка антипролиферативной активности.

В реакциях между пивалатами меди(II) и лития с 1,10-phen могут формироваться восьми- [Cu₆Li₂(OAc)₄(piv)₁₀(1,10-phen)₂]_n·4nMeCN (**1**), шести- [Cu₄Li₂(piv)₁₀(1,10-phen)₂] (**2**) и четырехъядерные [Cu₂Li₂(An)₆(1,10-phen)₂]·MeCN (An = piv (**3**, рис. 1а), 3-fur (**4**)) координационные соединения, определяемые исходными компонентами и методиками синтеза. В случае проведения аналогичной реакции с пивалатом кобальта(II) как «one pot», так и методом медленной диффузии формируются только четырехъядерные комплексы [Co₂Li₂(piv)₆(L)₂]·MeCN (L = 1,10-phen (**5**), neos (**6**, рис. 1б)).

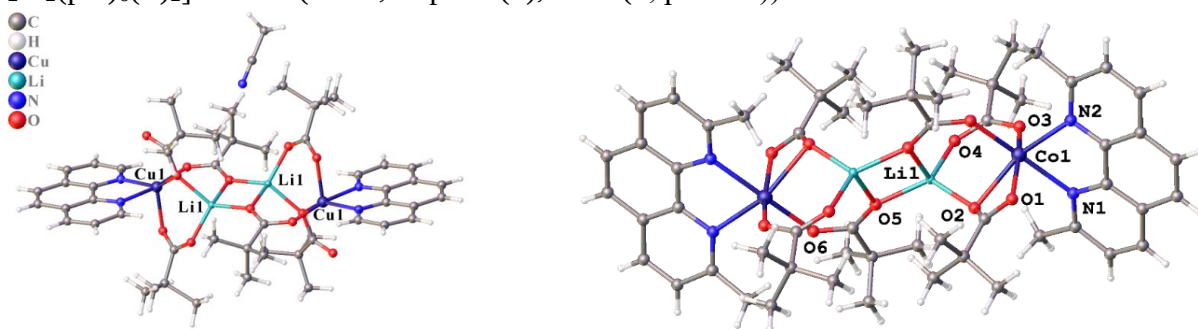


Рисунок 1. Молекулярные структуры комплексов **3** (слева) и **6** (справа).

Исследования *in vitro* соединений **1–6** в отношении линии НСТ116 (рак толстого кишечника) показали, что гетерометаллические {Cu-Li} комплексы не дают заметного усиления активности по сравнению с гомометаллическим аналогом (IC₅₀ = 2.4–5.07 μM), тогда как замена меди(II) на кобальт(II) повышает цитотоксичность в 12.5 раз (IC₅₀ = 0.25 μM), а введение неокупроина приводит к значительному повышению активности – IC₅₀ комплекса **6** = 0.031 nM, что открывает перспективы для дальнейших испытаний как *in vitro*, так и *in vivo*.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 22-13-00175-П.

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ МЕМБРАНОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ СКАФФОЛДОВ ПЕРИЛЕНА И BODIPY

**Красильников М.С.,^a Денисов В.С.,^{a,б} Берсенов Е.А.,^a Голубов Н.А.,^{a,б} Коршун В.А.,^a
Алфёрова В.А.,^a Устинов А.В.^a**

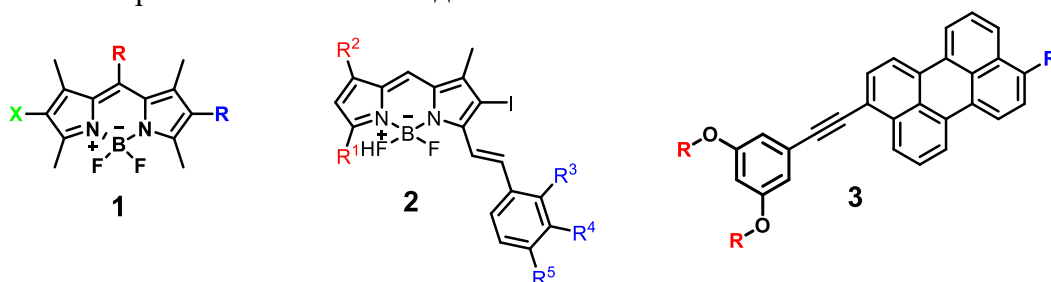
^aИнститут биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997, Москва, Миклухо-Маклая 16/10, e-mail: ma-kr@list.ru

^бХимический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119991, Москва, Ленинские горы 1-3

Амфипатические фотосенсибилизаторы представляют значительный интерес для фотодинамической терапии различных патогенов благодаря способности генерировать синглетный кислород ($^1\text{O}_2$) и другие активные формы кислорода. При этом, в отличие от антибактериальных и противоопухолевых агентов, противовирусные фотосенсибилизаторы остаются сравнительно малоизученным, но не менее перспективными для фотодинамической терапии.

Мы одними из первых продемонстрировали выраженную противовирусную активность производных BODIPY. С использованием расчетов молекулярной динамики была исследована локализация этих соединений в мембране, а полученные данные были дополнены экспериментами по анизотропии флуоресценции синтезированных красителей.

Несмотря на это, основной проблемой фотосенсибилизаторов остаётся необходимость наличия света для их активации. В данной работе мы демонстрируем несколько подходов к решению этого вопроса. Нами были разработаны BODIPY-красители, поглощающие в ближней инфракрасной области спектра, демонстрирующие как высокий квантовый выход генерации синглетного кислорода, так и высокую противовирусную активность. Помимо этого, была получена молекула двойного действия на основе перилена, обладающая сразу двумя противовирусными механизмами – фотосенсибилизационным на свету и расклинивающим в темноте. Такой подход позволяет использовать синергию двух механизмов и получить противовирусный агент, обладающий всеми преимуществами фотосенсибилизатора и лишённый его недостатков.



Литература

1. Krasilnikov et al., *ChemistrySelect*, 2026, **11**, e06509.
2. Panina et al., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2026, **28**, 8039–8046.
3. Maryewski et al., *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, 2025, **17**, 4502–4528.
4. Krasilnikov et al., *Int. J. Mol. Sci.*, 2025, **26**, 7276.
5. Krasilnikov et al., *ChemBioChem*, 2025, **26**, e202401019.

ДИЗАЙН НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ CDK8/СУСС С ПОМОЩЬЮ ГЕНЕРАТИВНЫХ АЛГОРИТМОВ НА ОСНОВЕ ММР- ТРАНСФОРМАЦИЙ

Кудинов А.Ю., Григорьева О.Б., Мясков Е.О., Бунев А.С.

ФГБОУ ВО «Тольяттинский государственный университет», 445020, Самарская обл.,
г. Тольятти, ул. Белорусская 14, e-mail: kudinov99a@gmail.com

CDK8/СусС представляет собой привлекательную онкологическую мишень. Кроме того, данный белок обладает полифармакологическим потенциалом, а его роли в организме человека продолжают изучаться [1].

Соединение **1** [2] выступило в качестве прототипа для дизайна. Использование генеративного алгоритма CoreDesign (Schrodinger) позволило получить структуры **2-4**. Включение пиразола в роли альтернативного шарнир-связывающего фрагмента привело к соединению **5**. Способы связывания всех молекул были получены методом индуцированного докинга с молекулярной динамикой, а значения аффинности предсказаны АВ-FEP+. Показано, что предложенный CoreDesign [1,2,4]-триазоло[4,3-*b*]пиридазиновый каркас эффективно воспроизводит ключевые контакты прототипа. На основе полученных данных (K_d (АВ-FEP+) 0.017-38 нМ) все структуры были признаны перспективными и рекомендованы к синтезу.

Активность синтезированных соединений против CDK8/СусС была определена *in vitro* (ADP Glo, Promega). Значения IC_{50} варьировались в диапазоне 14-300 нМ. Соединение **2** оказалось лидером, продемонстрировав $IC_{50} = 14$ нМ. Дополнительно нами были также определены липофильность, кинетическая растворимость и кишечная проницаемость (CaCo-2) для исследуемых молекул. К сожалению, несмотря на умеренную прямую проницаемость (P_{app} (А-В) $9.5 \cdot 10^{-6}$ - $12.0 \cdot 10^{-6}$ см/с), все соединения показали довольно высокий коэффициент оттока. Взаимодействие с транспортерами оттока станет одним из направлений для дальнейшей разработки. В остальном, наиболее оптимальный профиль наблюдался для соединения **2** (LogP = 1.90, S = 88.36 μ М). Таким образом, ингибитор **2** показал себя как перспективный кандидат для дальнейшей hit-to-lead оптимизации (Рисунок 1).

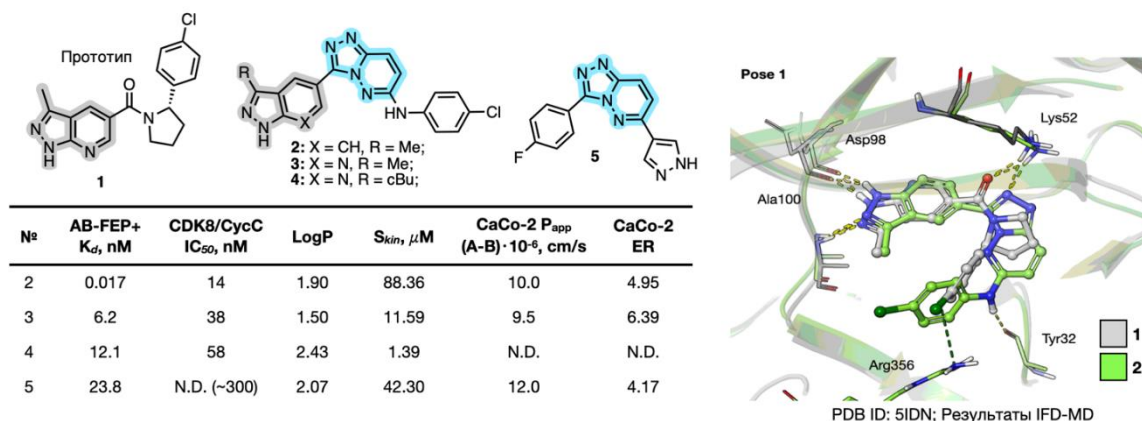


Рисунок 1. Структуры прототипа **1**, синтезированных соединений **2-5**, результаты докинга, данные активности и физ.-хим. свойств

Литература

1. D. Wu, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, **213**, 113043.
2. P. Czodrowski, et al. *J. Med. Chem.*, 2016, **59**, 9337–9349.

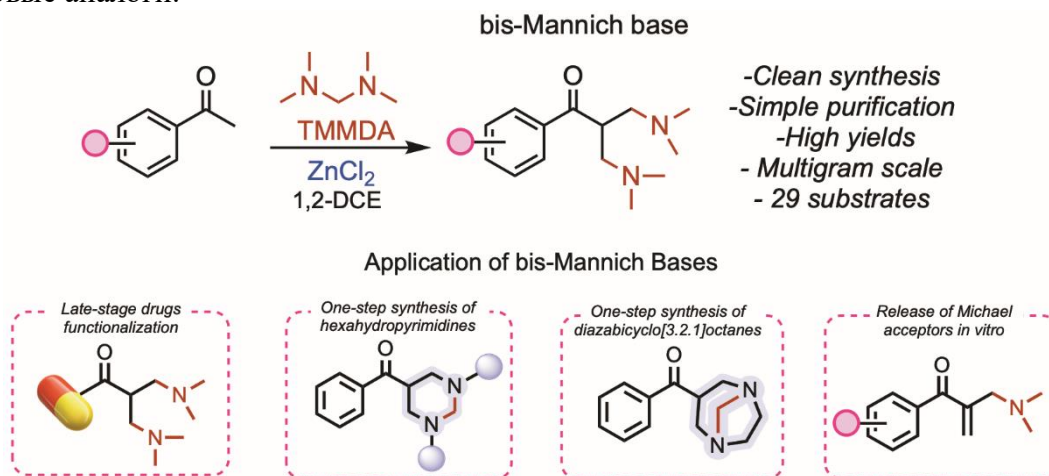
СОЗДАНИЕ ЭФФЕКТИВНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА ФАРМАКОФОРНЫХ ГРУПП НА ОСНОВЕ ДОСТУПНЫХ ИМИНИЕВЫХ ЭЛЕКТРОФИЛОВ

Кудряшова Е.С.^a, Михеенко М.Н.^a, Отвагин В.Ф.^a, Федоров А.Ю.^a

^aНижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
603022, Нижний Новгород, проспект Гагарина 23,
e-mail: ESKudriashova@yandex.ru

Была разработана ранее неизвестная реакция двойного аминотилирования ацетофенонов в присутствии реагента ТМДА и кислот Льюиса, в частности ZnCl_2 . Установлено, что данная реакция протекает с количественными выходами, не требует использования колоночной хроматографии, характеризуется высокой воспроизводимостью и применима к широкому кругу субстратов, включая соединения, содержащие различные функциональные и защитные группы. Показано, что разработанный подход успешно масштабируется до мультigramмовых количеств без потери эффективности, что свидетельствует о его высокой технологической устойчивости и практической значимости.

Продемонстрирована применимость разработанной реакции двойного аминотилирования для функционализации сложных молекул на поздних стадиях синтеза на примере противоопухолевого препарата эрлотиниб. Получены новые аминотилированные производные, включая бис-основания Манниха, а также их акролеиновые аналоги.



В ходе проекта впервые выявлена ранее не описанная реакционная способность бис-оснований Манниха на основе ацетофенонов в водной среде. Показано, что данные соединения способны вступать в реакции с *N*-нуклеофилами с образованием новых азотсодержащих гетероциклов, включая гексагидропиримидины и диазабисцикло[3.2.1]октаны. Установлено, что данные превращения протекают в мягких условиях без использования катализаторов и могут быть использованы для синтеза труднодоступных производных. Кроме того, продемонстрирована возможность ковалентной модификации пептидов с использованием бис-оснований Манниха, что открывает перспективы применения разработанных подходов для бифункционализации сложных биологически активных молекул.

Литература

1. Kudriashova E. S., Yarushina M. A., Vorobyov I. I., Fedotova E. A., Pnachina E. M., Skornyakov Y. V., Mitin A. V., Kuzmichev V. V., Grishin I. D., Fedyanin I. V., Fedorov A. Yu., Otvaгин V. F. *Org. Chem. Front.*, 2026, **13**, 973-980.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ОЛИГОСАХАРИДЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ: ПРИМЕР β -(1 $\rightarrow$ 2)-ГЛЮКАНА

Кузнецов А.Н., Юдин В.И., Крылов В.Б., Нифантьев Н.Э.

^aИнститут органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук, 119991, Москва, Ленинский проспект 47, e-mail: antonqzn@gmail.com

Бруцеллез — опасная инфекция животных и человека, вызванная бактериями рода *Brucella*. Для борьбы с бруцеллёзом в животноводстве требуется уничтожение всего поголовья скота, что наносит большой экономический ущерб хозяйствам. Диагностических тестов для надежного выявления бруцеллеза, а также вакцин, эффективно предотвращающих заболевание, в настоящее время не существует. Основой для их разработки могут служить углеводные молекулы, играющие важнейшую роль в иммунном ответе. Новым и малоизученным антигеном *Brucella* выступает циклический β -(1 $\rightarrow$ 2)-глюкан (С β G). Наша группа впервые синтезировала линейные фрагменты С β G и их конъюгаты как удобную модель для иммунологических исследований.

Для подтверждения биоэквивалентности синтетических линейных фрагментов и нативного С β G первоначально были получены кроличьи анти- β -(1 $\rightarrow$ 2)-глюкановые поликлональные антитела (пАт), которые распознают как линейные синтетические олигоглюкозиды, так и природный С β G. Полученные антитела были использованы в конкурентном ИФА для обнаружения растворенного С β G в концентрациях менее 160 нг·мл⁻¹, что превышает уровни естественного высвобождения С β G [1]. На следующем этапе с использованием конъюгата синтетического β -(1 $\rightarrow$ 2)-пентаглюкозида с БСА были получены мышинные моноклональные антитела (мАт) [2]. Эти мАт также распознают и сами бактерии *Brucella*, что позволило нам разработать экспериментальный ИФА-тест для обнаружения бактерий в жидкостях как в конкурентном, так и в сэндвич-вариантах.

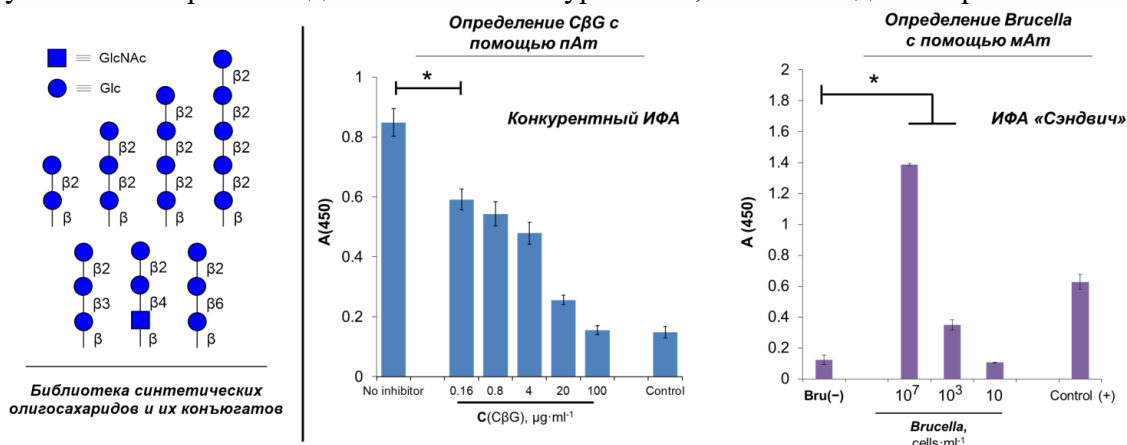


Рисунок 1. Библиотека синтетических β -(1 $\rightarrow$ 2)-олигоглюкозидов и определение *Brucella* с помощью ИФА с использованием полученных антител.

Литература

1. Kuznetsov A.N., Gerbst A.G., Tsvetkov Y.E., Khodzhibekov R.R., Dalgatova A.A., Burgasova O.A., Kulakov Y.K., Krylov V.B., Nifantiev N.E. *Commun. Chem.*, 2025, **8**, 1.
2. Kuznetsov A.N., Gerbst A.G., Yashunsky D.V., Yudin V.I., Polyanskaya A.V., Mukhametova L.I., Eremin S.A., Tsarapaev P.V., Kushlinskii N.E., Krylov V.B., Nifantiev N.E. *ACS Chem. Biol.*, 2026, **21**, 1595–1606.

Работа выполнена при финансовой поддержке МОН (тема FFZZ-2025-0016).

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИОФЕНА, ПОДАВЛЯЮЩИЕ ВИРУЛЕНТНОСТЬ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА *IN VIVO*

Лобанов В.В.,^{a,б} Макаров В.А.^a

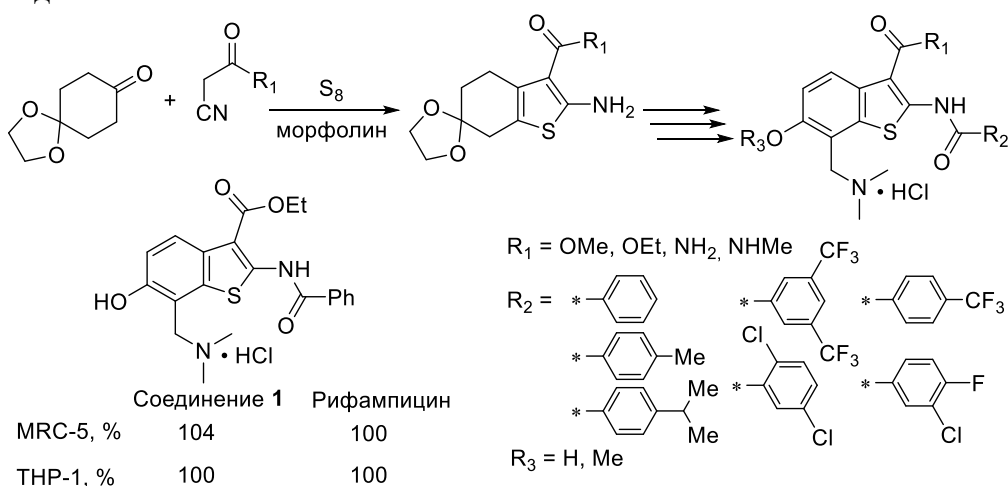
^aФедеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН,
119071, Москва, Ленинский проспект 33,

^бРоссийский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, 125047, Москва,
Миусская площадь 9.

e-mail: vladislav.lobanow2015@ya.ru

Легочный туберкулез, вызываемый *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), является одним из древнейших инфекционных заболеваний человека и остается серьезной глобальной угрозой для здоровья [1]. Блокирование механизмов инфицирования микобактерий, то есть их вирулентности, представляет собой привлекательный вариант в разработке лекарств от туберкулеза, который приобрёл популярность в последние годы.

Путём фенотипического скрининга был обнаружен класс бензотиофенов, ингибирующий киназу MprB, один из факторов вирулентности. Было получено и протестировано более 40 соединений данного типа:



Наиболее перспективное вещество **1** проявило непрямую антитуберкулёзную активность в фибробластах MRC-5 и моноцитах THP-1 сравнимую с рифампицитом. Механизм действия соединения-лидера был доказан в тесте ингибирования с использованием антител N3-фосфогистидина и подтверждён молекулярным моделированием связывания с киназой.

В дозе 250 мг/кг вещества **1** не наблюдается смертности или какой-либо токсичности у мышей; C_{max} в плазме составляет 5252 нг/мл и достигается через 30 минут после перорального приема, а период полувыведения T_{1/2} составляет около 5 часов.

Десятидневное лечение соединением **1** в мышинной модели острой туберкулезной инфекции предотвращает распространение *Mtb* из легких в селезенку, тем самым подтверждая его антивирулентные свойства *in vivo*.

Литература

1. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization, ссылка: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240116924>, 2025.

КОМПЛЕКСЫ (А)БИОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ: УСПЕХИ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Луценко И.А.,^{a,b} Кошенкова К.А.,^a Уварова М.А.,^a Калюта Т.Ю.,^b Еременко И.Л.^a

^aИнститут общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН,
119071, Москва, Ленинский пр-т, 31

^bФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России,
410012, Саратов, Большая Казачья, 112
e-mail: irinlu05@rambler.ru

Создание препаратов для химиотерапии рака, туберкулеза, противомикробной направленности является одной из фундаментальных задач медицины. Современные вызовы в терапии социально-значимых заболеваний направлены на поиск лекарственных препаратов с новыми мишенями и механизмами действия. Координационные соединения абиогенных (Pt, Pd, Au, Ag, Ru, Ir) и эндогенных (Cu, Fe, Co, Zn, Mn) металлов представляют значительный интерес для исследователей благодаря функциональным возможностям, которые нередко недостижимы для органических молекул¹⁻³.

Ключевым условием приобретения координационным соединением биологической активности является правильный подбор сочетания металла(ов) и лигандов {M–L}, которые наделят «нужными» физико-химическими, биологическими свойствами будущую фармкомпозицию и, в последствии, лекарственный препарат. При создании библиотеки биологически активных комплексов использовались следующие синтетические подходы: оптимизация уже известной молекулы (таким способом разрабатываются линейки противоопухолевых препаратов на основе платины, рутения); координация биоактивной органической молекулы к металлу; комбинация несколько биоактивных фрагментов в одной молекуле. Наиболее перспективную противоопухолевую активность показали комплексы железа(III) и кобальта(II) с показателями IC₅₀ достигающие 3.21 μM; 0.12 μM и индексом селективности 125, 1473, соответственно.

Литература

1. Lutsenko I.A., Baravikov D.E., Koshenskova K.A. et. al. *RSC Adv.*, 2022, **12**, 5173.
2. Koshenskova K.A., Bardina E.E., Makotchenko E.V. et. al. *New J. Chem.*, 2025, **49**, 14037.
3. Koshenskova K.A., Razvorotneva L.S., Dolgushin F.M. et. al. *Inorg. Chem. Comm.*, 2026, **191**, 116989.

Работа проводится в рамках тематики государственного задания Минздрава России "Разработка нового цитостатика «SGMU-ONCO-MET-MCS-2025» для лечения онкологических заболеваний" (Соглашение № 056-03-2026-127 от 26.01.2026).

5-МОДИФИЦИРОВАННЫЕ N⁴-АЛКИЛЦИТИДИНЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРОТОТИПЫ БИОЦИДОВ С ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ

**Макаров Д.А.,^a Ясько М.В.,^a Карпенко И.Л.,^a Урбина Э.В.,^a Ефременкова О.В.,^b Жгун
А.А.,^b Кочетков С.Н.,^a Александрова Л.А.^a**

^aИнститут молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской Академии
Наук, 119991, Москва, ул. Вавилова 32, e-mail: dmitmakarov_97@mail.ru

^bНаучно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
имени Г.Ф. Гаузе, 119021, Москва, ул. Большая Пироговская 11

^cФИЦ Биотехнологии Российской Академии Наук, 19071, Москва,
Ленинский проспект 33

Производные нуклеозидов являются перспективными соединениями для разработки на их основе лекарственных препаратов. Ранее была обнаружена противобактериальная и антифунгальная активности ряда модифицированных пиримидиновых N⁴-алкил-2'-дезоксинуклеозидов, содержащих протяжённые алкильные заместители по С4-положению азотистого основания [1]. Для дальнейшего изучения влияния природы заместителя на биологическую активность, была синтезирована репрезентативная библиотека соединений – производных N⁴-додецилцитидина, модифицированных по С5-положению пиримидинового основания (Рисунок 1).

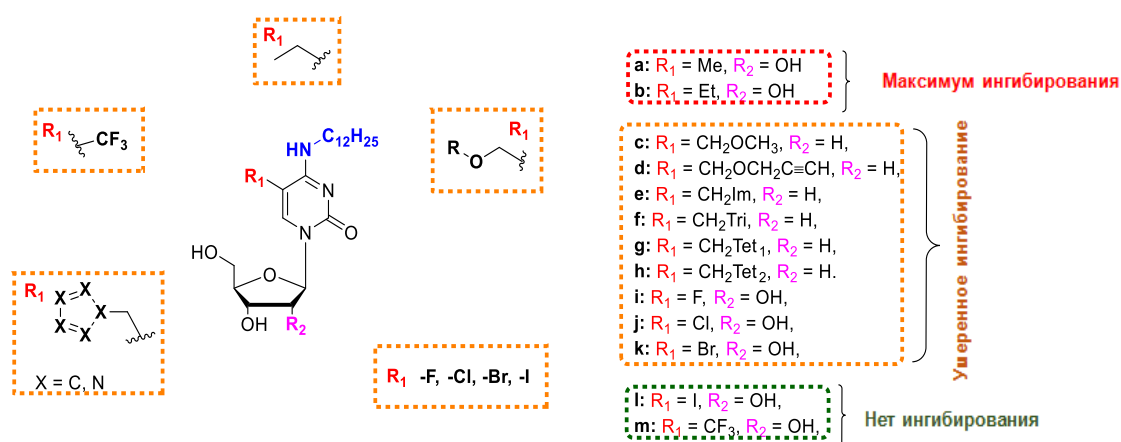


Рисунок 1. Производные N⁴-додецил-2'-дезоксцитидина и -цитидина с различными модификациями по С5-положению пиримидинового основания

Ряд полученных соединений показал значительную антибактериальную и антифунгальную активности, при этом в обоих случаях наилучшее ингибирование продемонстрировали соединения с донорными алкильными заместителями (метил, этил), сравнимое с действием применяемых в настоящее время антибактериальных препаратов и антисептиков. Таким образом, отобранные соединения-лидеры являются перспективными прототипами для создания на их основе новых биоцидов с широким спектром действия.

Литература

1. Alexandrova L.A. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, **215**, 113212.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 23-14-00106.

СОЗДАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ КАРДИОТРОПНЫХ СРЕДСТВ В РЯДУ БИАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

**Максименко А.С., Мокров Г.В., Цорин И.Б., Пантिलеев А.С., Воробьева Т.Ю.,
Крыжановский С.А., Дорофеев В.Л.**

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», 125315, Москва, Балтийская ул., 8,
e-mail: maksimenko_as@academpharm.ru

Одна из современных концепций разработки эффективных и безопасных кардиотропных средств заключается в том, что такие препараты должны иметь мультитаргетный механизм действия¹. У целого ряда известных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний имеется большое количество экспериментально подтвержденных биомишеней, для многих из которых доказана их вовлеченность в механизмы кардиопротекции². Анализ молекулярных баз данных соединений с кардиотропной активностью и различными механизмами действия (прежде всего, блокаторы Cav1.2-, Nav1.5-, hERG-, Kv1.5-, HCN-каналов, ингибиторы β 1-, RyR2-, σ 1-рецепторов) позволил нам выделить обширную группу соединений, соответствующих обобщенной фармакофорной модели, которая включает два ароматических фармакофора, связанных линейным линкером. Эти данные позволили нам выдвинуть рабочую гипотезу о возможности создания новых кардиотропных препаратов с мультитаргетным механизмом действия на базе выявленной модели.

На основании библиотек лигандов вышеуказанного набора биомишеней с использованием программы Phase Schrödinger были определены наиболее вероятные фармакофорные гипотезы их строения, каждая из которых содержала по два ароматических фармакофора (рис. 1). На их основе была сконструирована группа бис-алкокси-фенилазаалканов с общей формулой А. Для синтеза отбирались соединения, которые по программе Phase Screen имели соответствие со всеми расчетными фармакофорными моделям не менее 50%. Синтезированные вещества анализировались с использованием широкого набора *in vivo* моделей аритмии и ишемии. Выявлен большой ряд веществ, сочетающих кардиотропную активность в нескольких моделях³. Отобрано соединение-лидер АЛМ-802, для которого в экспериментах *in vitro* и *ex vivo* подтвержден мультитаргетный механизм действия^{3,4}. В настоящее время завершается цикл доклинических исследований АЛМ-802 в качестве перспективного антиаритмика и антиишемического средства.

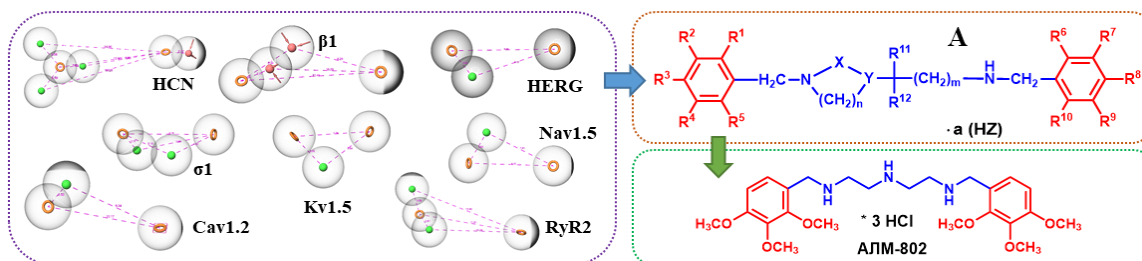


Рисунок 1. Дизайн биароматических соединений, соединение-лидер АЛМ-802.

Литература

1. Davidson S.M., et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019, **73**, 89.
 2. Mokrov G.V. *Arch. Pharm.* 2023, **356**, e2300196.
 3. Mokrov G.V. *Arch. Pharm.* 2022, **355**, e2100428.
 4. Мокров Г.В., Пантилеев А.С., Максименко А.С. и др. *Хим.-фарм. журн.* 2025, **59**, 10.
- Работа выполняется при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (гос. задание № FGFG-2025-0011).

IN SILICO СКРИНИНГ СТЕРИНОВОГО КОМПОНЕНТА ДЛЯ РАСШИРЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОКНА ЛИПОСОМАЛЬНОГО АМФОТЕРИЦИНА Б

Малыхина А.И., Ефимова С.С., Остроумова О.С.

*Институт цитологии Российской академии наук,
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр. 4, e-mail: amalykhina@incras.ru*

Полиеновый антибиотик амфотерицин Б (АмБ) — «золотой стандарт» терапии инвазивных микозов. Его применение ограничено высокой системной токсичностью из-за взаимодействия не только с мембранами клеток грибов, но и человека. Существующие липосомальные формы лишь частично решают проблему: им свойственна дозозависимая нефротоксичность, а нестабильность везикул в кровотоке ведет к преждевременному высвобождению препарата. Оптимизация липидного состава позволит управлять селективностью АмБ. Подбор компонентов с промежуточным сродством к АмБ (выше, чем к компонентам человеческих мембран, но ниже, чем к грибковым) обеспечит создание безопасной системы направленного действия. Цель работы — определение сродства АмБ к бислоям разного стеринового состава методом молекулярной динамики (МД).

МД системы липидных бислоев состояли из 1-пальмитил-2-олеил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (ПОФХ) и стерина в соотношении 2:1 (CHARMM36m, время симуляции – 400нс). Исследованы следующие стерин: 7-дегидрохолестерин (7-ДХол), стигмастерин (Ст), десмостерин (Дс), кампестерин (Кп), эргостерин (Эрг) и холестерин (Хол). Одну молекулу АмБ помещали в центр бислоя. Свободную энергию взаимодействия антибиотика с мембраной рассчитывали методом ММ-PBSA.

В таблице 1 представлены свободная энергия связывания и вклады термодинамических компонентов в её изменение при взаимодействии АмБ со стеринами в мембранах различного состава. Установлено, что во всех случаях ключевым стабилизирующим фактором выступает энергия Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий (ΔE_{vdw}). Наиболее прочное связывание АмБ характерно для бислоев с Эрг, тогда как для Хол энергия связи ниже на ~5 ккал/моль. Промежуточное положение между ними занимает Дс. Стерин 7-ДХ демонстрирует сильное взаимодействие ($\Delta G_{\text{газовой фазы}}$), однако высокий штраф за десольватацию молекулы нивелирует это преимущество. Связывание АмБ с мембранами, содержащими растительные стерин (Кп, Ст), термодинамически невыгодно, что отражается в положительной $\Delta G_{\text{связывания}}$ и сравнительно низкой энергией взаимодействия ($\Delta G_{\text{газовой фазы}}$).

Таким образом, по данным МД показано, что Дс является оптимальным компонентом для липосом с АмБ. Благодаря промежуточному сродству достигается баланс между стабильностью везикул в кровотоке и их противогрибковой активностью. Обнаруженная селективность Дс подтверждает результаты предыдущих биофизических экспериментов [1].

Таблица 1. Энергетические параметры взаимодействия АмБ с модельными мембранами ПОФХ:стерин (2:1) по данным расчета методом ММ-PBSA (ккал/моль, SEM < 0.2).

	Эрг	Хол	Дс	7-ДХол	Кп	Ст
$\Delta G_{\text{связывания}}$	-11.81	-6.55	-8.42	0.45	3.88	4.00
$\Delta G_{\text{газовой фазы}}$	-110.42	-109.88	-112.13	-110.79	-105.69	-93.33
ΔE_{vdw}	-89.74	-89.82	-89.77	-90.71	-88.56	-74.49
ΔE_{elec}	-20.68	-20.06	-22.35	-20.08	-17.13	-18.84
$\Delta G_{\text{сольватации}}$	98.61	103.33	103.71	111.23	109.57	97.33

Литература

1. Efimova S.S., Ostroumova O.S., *Pharmaceutics*, 2024, **16**, 665.

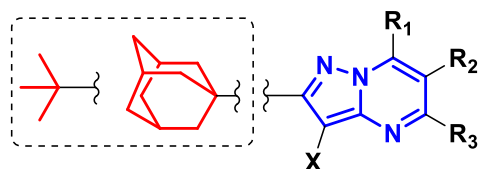
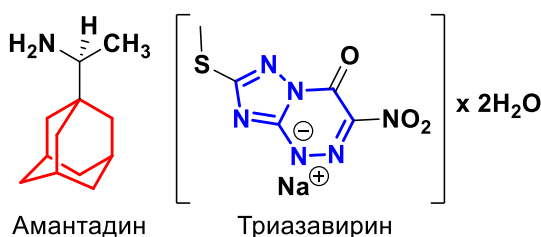
Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 25-14-00162.

ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИН КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ГИБРИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ВЫРАЖЕННЫМ ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Мухин Е.М., Саватеев К.В., Русинов В.Л.

Химико-технологический институт, Уральский Федеральный Университет
им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, 620002, Екатеринбург, Мира, 19,
e-mail: mukhin.evg.m@gmail.com

Ежегодно человечество сталкивается с неконтролируемым распространением опасных инфекционных заболеваний, среди которых особое место занимают вирусные инфекции. В связи с этим, перед медицинской химией стоит важная задача – превентивное создание новых противовирусных агентов, способных к быстрому и эффективному подавлению ранее неизвестных вариантов вирусов. Для решения данной задачи может быть использован подход, заключающийся в объединении двух и более фармакофорных элементов ранее зарекомендовавших себя лекарственных препаратов в одной структуре. Одним из таких



Гибридные структуры на основе
пиразоло[1,5-*a*]пиримидина

Выраженное противовирусное действие
в отношении SARS-CoV-2

- in vitro*
- CC_{50} (Vero E6) = 365,35 мкМ
 - IC_{50} = 41,47 мкМ
- in vivo*
- Снижение вирусной нагрузки в лёгких в 7.9 раз
 - Снижение потери массы инфицированных животных

фрагментов является азолоазиновый, представляющий основу современного противовирусного препарата Риамиловир (Триазавирин). В рамках представленной концепции было проведено объединение пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового остова с адамантильным (а также структурно родственным ему *трет*-бутильным) фрагментом – фармакофорной частью лекарственных препаратов Амантадина и Римантадина, которые ранее успешно использовались для борьбы с вирусами гриппа, однако в настоящее время выведены из лечебной практики.

В результате *in vitro* и *in vivo* исследований биологической активности обширной библиотеки из 60+ азаетероциклов были обнаружены соединения, обладающие не только выраженным противовирусным действием в отношении коронавируса SARS-CoV-2, но и низкой цитотоксичностью. Противовирусная активность соединения-хита была доказана в лабораторных тестах на животных.

Другим применением полученных соединений может стать получение С-нуклеозидов на их основе, являющихся структурными аналогами природных N-нуклеозидов. В результате был разработан метод, основанный на реакции обмена галоген-литий с последующим взаимодействием образующегося *in situ* карбаниона с электрофильным центром модельного соединения. В результате проведенных исследований показана возможность образования псевдогликозидной связи между азолоазиновым остовом и модельным электрофилом, обнаружены ранее неописанные превращения, основанные на СН-кислотности метильных фрагментов модельного азаетероцикла.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и Правительства Свердловской области № 24-13-20011, <https://rscf.ru/project/24-13-20011/>.

БЫСТРОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СПЕКТРОСКОПИИ ГИГАНТСКОГО КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ

Мушенков В.А., Завьялова Е.Г.

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, 119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3.
e-mail: vladimir.mushenkov@mail.ru*

Устойчивые к антибактериальному лечению инфекции признаны ВОЗ как одна из десяти глобальных угроз человечеству. В среднем каждая шестая бактериальная инфекция не поддаётся эффективному лечению; устойчивые инфекции стали причиной смерти 1,3 миллиона человек за 2025 год. Одна из главных причин низкой эффективности терапии устойчивых инфекций – невозможность оперативно определить профиль устойчивости патогена и на его основе подобрать наиболее подходящую схему лечения. В настоящее время для определения устойчивости используются культуральные фенотипические методы, основанные на росте культур бактерий и требующие не менее суток для получения результата. В меньшей степени применяются быстрые генотипические тесты, позволяющие выявить конкретные гены резистентности, но не сам факт устойчивости и поэтому подверженные ошибкам в случае развития альтернативных путей резистентности. Актуальной задачей является разработка быстрых фенотипических тестов, сочетающих в себе быстроту анализа и точность результатов, не зависящую от механизма устойчивости, патогена или антибиотика. В данном исследовании нами был предложен метод определения антибиотикорезистентности, основанный на детекции метаболической активности бактерий при помощи реакции восстановления тетразолиевого красителя МТТ бактериальными ферментами. Активность восстанавливающих МТТ ферментов сильно зависит от метаболической активности клетки, и её подавление антибиотиком приводит к снижению концентрации продукта восстановления МТТ формазана. В сочетании со спектроскопией комбинационного рассеяния (КР) метод позволяет определять антибиотикорезистентность за 2 часа, однако недостатком метода является низкая чувствительность детекции формазана, из-за которой минимальное содержание бактерий в образце, при котором возможно определение, составляет 10^7 КОЕ/мл [1]. Для высокочувствительной детекции формазана в образцах бактерий без необходимости предварительного культивирования был использован метод спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния (ГКР). В качестве субстрата для ГКР были использованы трековые полимерные мембраны, позволяющие выделить бактерии из образца путём фильтрации, и при помощи КР – микроскопа получить спектры гигантского комбинационного рассеяния как с широких областей мембраны, так и от отдельных клеток. Такой подход позволил снизить требуемую концентрацию бактерий до 500 КОЕ/мл, обеспечивая быстрый анализ образцов бактерий в широком диапазоне концентраций.

Литература

1. Mushenkov V. A. et al. *Open biology*, 2025, **15**(2) 240258.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 24-65-00015, <https://rscf.ru/project/24-65-00015/>

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА ДЛЯ ПРОЦЕДУРЫ HIT-TO-LEAD НА ПРИМЕРЕ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОТИОФЕНА, ЭФФЕКТИВНЫХ ПРОТИВ ПЕРВИЧНОЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

Новикова Д.С.^а, Макашов А.А.,^{а,б} Шестаков М.С.,^{а,в} Трибулович В.Г.^а

^а*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, Санкт-Петербург, Московский проспект 24-26/49 лит А,
e-mail: dc.novikova@spbti.ru*

^б*Институт биомедицинских систем и биотехнологий, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 194021, Санкт-Петербург, ул. Хлопина 11*

^в*Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе Российской Академии Наук, 194021, Санкт-Петербург, Политехническая улица 26*

Одной из наиболее сложных процедур при разработке лекарств является hit-to-lead (H2L) оптимизация, когда выявленное на этапе скрининга соединение-хит трансформируется с целью получения лекарственного кандидата [1]. При такой процедуре оптимизация проходит по ряду параметров, среди которых ключевым является целевая активность. Хотя создание новых оригинальных препаратов при использовании исключительно искусственного интеллекта (ИИ) все еще остается сложной задачей, применение ИИ-инструментов может существенно ускорить отдельные этапы разработки, включая H2L [2].

Целью данной работы была H2L-оптимизация 3-(тиофен-2-ил)амино-5-оксопента-1,3-диен-2-олатов, ранее проявивших заметную противораковую активность на моделях солидной и метастатической меланомы [3], с привлечением ИИ-инструментов. Изначально предполагалось, что мишенью этих соединений является белок PARP1, прямое ингибирование которого было подтверждено *in vitro*. Однако полученные данные по ингибированию не соответствовали заметной активности в экспериментах на животных.

Учитывая отсутствие подтвержденной мишени при наблюдаемом целевом эффекте, было предложено реализовать двухэтапный подход, состоящий из приоритизации мишени и оптимизации структуры соединений по целевой активности. На обоих этапах использовались методы машинного обучения. Также была сгенерирована сфокусированная библиотека производных 2-аминотиофена из 254,880 соединений с учетом синтетической доступности для этапа оптимизации. Результаты прогнозирования активности верифицировали классическим методом молекулярного докинга. Показано, что подобный подход может быть полезен для оптимизации потенциально эффективных соединений, выявленных в ходе фенотипического скрининга, когда мишень остается неизвестной, но обнаружен терапевтический эффект.

Литература

1. Quancard J., Bach A., Borsari C. et al. *ChemMedChem*, 2025, **20**, e202400931.
2. Zhang K., Yang X., Wang Y. et al. *Nature Medicine*, 2025, **31**, 45.
3. Rogova A., Tishchenko Y.A., Sergeeva R.R. et al. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2025, **331**, 148372.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 24-73-10221.

НЕОБХОДИМОСТЬ СВОЕВРЕМЕННОГО ПЕРЕСМОТРА МЕТОДОВ АНАЛИЗА РОДСТВЕННЫХ ПРИМЕСЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Образцова Н.А., Самсонов А.А., Бережной В.С., Шмелева В.Н.

*АО «Валента Фарм» Россия, 141108, г. Щелково, Московская обл., ул. Фабричная, д. 2,
e-mail: obrazcova-nadezh@mail.ru*

Одним из ключевых вопросов современного фармацевтического анализа является профилирование примесей. Развитие технологий и методов исследования позволяет обнаруживать и идентифицировать новые примеси в используемых активных фармацевтических субстанциях (АФС). При этом формируются предпосылки к пересмотру утвержденных методов анализа и требований к чистоте АФС. В тоже время для некоторых лекарственных средств (ЛС), уже долгие годы присутствующих на фармацевтическом рынке, по-прежнему применяются методы анализа, которые не обеспечивают необходимую чувствительность и специфичность. Среди таких АФС можно выделить диоксидин, обладающий высокой бактерицидной активностью в отношении широкого спектра микроорганизмов, и итраконазол, проявляющий противогрибковое действие широкого спектра.

Цель данной работы оптимизировать методы анализа родственных примесей АФС, диоксицина и итраконазола, для увеличения их селективности и чувствительности или предложить новые подходы.

В соответствии с требованиями монографии ГФ РФ в АФС диоксицина идентифицируется и оценивается содержание только хиноксидина, который зачастую отсутствует в субстанции. При помощи ВЭЖХ нами были впервые обнаружены три новые родственные примеси диоксицина. Примечательно, что при анализе субстанции по методике, описанной в ГФ РФ, можно оценить только суммарное содержание всех примесей. Даже при оптимизации условий ТСХ получить достоверные данные о содержании родственных примесей не удалось, что связано с ограничениями самого метода. Напротив, анализ субстанций диоксицина методом ВЭЖХ, в подобранных нами условиях, позволяет количественно определять отдельные родственные примеси.

Пересмотр методов анализа не всегда подразумевает смену аналитического метода. В случае итраконазола, для разделения хроматографических пиков его двух родственных примесей мы варьировали состав стационарной и подвижной фазы и другие параметры хроматографического анализа. Было установлено, что определяющим является выбор стационарной фазы. Необходимой разделяющей способностью обладает колонка, наполненная модифицированным пентабромбензильными группами силикагелем. Стоит отметить, что использование данного типа стационарной фазы позволяет отказаться от применения ион-парного реагента, который значительно сокращает срок службы хроматографической колонки.

Определение содержания примесей является важным этапом в оценке качества АФС. Используемые методы анализа должны обеспечивать специфичность, точность и воспроизводимость необходимые для контроля содержания уже известных примесей и обнаружения новых. Важны также своевременный пересмотр методов анализа АФС и внесение соответствующих изменений в регулирующие документы. Для актуализации методов анализа АФС необходимо предоставить исследователям и производителям возможность оптимизировать существующие и предлагать новые подходы в соответствии с развитием технологий и накопленным опытом.

ГИПОТИРЕОЗ ПОД МАСКОЙ: СКРЫТАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПРОБЛЕМЫ ИНФОРМИРОВАННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ

Олейникова В.В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2, vitaliya729@mail.ru

Гипотиреоз – это клинический синдром, обусловленный уменьшением функциональной активности щитовидной железы и сопровождающийся снижением уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Распространённость гипотиреоза в популяции составляет 5-7%, а ежегодная заболеваемость среди взрослого населения достигает 250 случаев на 100 тыс. человек [2]. Повышение осведомлённости граждан способствует более раннему обращению к специалистам, что снижает социально-экономическое бремя заболевания [1]. Цель исследования – изучение уровня информированности населения города Москвы о гипотиреозе и выявление факторов, обуславливающих несвоевременную диагностику гипотиреоза в эндокринологической практике. В рамках исследования использованы методы анкетного опроса (пилотаж, n=150), изучения научных публикаций (n=274), анализ документов и нормативно-правовых актов. Теоретико-методологический анализ, включая анализ федеральных законов в сфере здравоохранения, приказов Минздрава РФ, клинических рекомендаций, показал недостаточную распространенность целевых программ просвещения населения по вопросам заболевания щитовидной железы, недостаточное внимание к профилактике и раннему выявлению гипотиреоза.

Эмпирическая часть исследования реализована посредством анкетного опроса (в два этапа – пилотаж и полевой сбор). Критериями включения в выборку являются совершеннолетний возраст, факт постоянного проживания в городе Москве, наличие установленного диагноза «гипотиреоз». Результаты пилотажного опроса (n=150) показали, что основным каналом направления пациентов к врачу-эндокринологу является направление терапевта по результатам анализов (30.9%). Равные доли респондентов (23.1%) указали на роль наследственного фактора заболевания и рекомендациями родственников и друзей. Личный опыт каждого пятого из опрошенных (20.2%) был связан с нарушением здоровья, выступил основанием обращения за помощью эндокринолога. А наименее значимым фактором стало прохождение диспансеризации (3.8%), что подтверждает нехватку профилактических кампаний по заболеваниям щитовидной железы.

При этом 45.2% опрошенных придерживаются схемы лечения, но периодически пропускают прием препаратов, еще четверть (25.4%) строго следуют рекомендациям – и такая же доля респондентов (25.6%) считает, что «всё пройдет само», а 3.8% не согласны с назначенным лечением. Такое распределение показателей отражает распространенность практик самодиагностики и самолечения, а также указывает на наличие барьеров во взаимодействии с системой здравоохранения, включая низкую настороженность к симптомам либо слабое понимание необходимости терапии.

Литература

1. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Петунина Н.А., Трошина Е.А., Моргунова Т.Б., Мазурина Н.В., Рюткина Л.А., Карева Е.Н. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*, 2025, **21**, 14-17 (DOI: 10.14341/ket12834).
2. Бирюкова Е.В., Платонова Н.М., Шинкин М.В. *FOCUS Эндокринология*, 2025, **6**, 59-66 (DOI: 10.62751/2713-0177-2025-6-3-08).

РЕГЕНЕРАЦИЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА ГЛУТАТИОНОМ

Оlicheva В.В.^а, Браун А.В.^б, Ильясов И.Р.^а

^а*Кафедра химии ИФ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет),
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, olicheva_v_v@student.sechenov.ru*

^б*Химический факультет, МГУ им. И.М. Ломоносова, 119991, Москва, Ломоносовский
проспект 27к1*

Дигидрокверцетин (DHQ) — природный полифенол, характеризующийся выраженной антирадикальной активностью, широким профилем безопасности и доступностью промышленного природного источника получения. Глутатион (GSH), в свою очередь, является одним из ключевых эндогенных антиоксидантов. Известно, что в определённых комбинациях и соотношениях антиоксиданты способны взаимно влиять на антирадикальную активность друг друга [1]. Ранее нами был обнаружен выраженный антирадикальный синергизм в композиции DHQ–GSH методом ABTS/PP в lag-time подходе [2].

Мы предполагаем, что источником данного синергизма является образование в ходе окисления исходных компонентов активных интермедиатов, способных поддерживать дальнейшую нейтрализацию радикал-катионов ABTS^{•+}. Экспериментальный дизайн включал последовательную регистрацию хроматограмм с масс-спектрометрическим детектированием на системе LC-TQ (Agilent, США). Данный подход позволил проследить динамику расходования исходных реагентов, образования и последующего превращения интермедиатов, а также накопления продуктов окисления в условиях постепенного генерирования радикал-катионов ABTS^{•+} в растворе композиции природных антиоксидантов.

После обработки серий масс-спектрометрических данных, помимо пиков исходных реагентов DHQ и GSH, были обнаружены ионные пики интермедиата с m/z 609 и продукта с m/z 611. Для получения точных значений m/z интересующих ионных пиков и последующей структурной интерпретации эксперимент был повторён на системе LC-HRMS (Thermo Fisher Scientific, США).

По результатам исследования продукт был идентифицирован как окисленная форма глутатиона — глутатион дисульфид. Интермедиат, в свою очередь, был интерпретирован как аддукт DHQ и GSH, формирующийся в процессе восстановления окисленной формы дигидрокверцетина глутатионом. Таким образом, GSH может способствовать многократной регенерации антиоксидантной активности DHQ, что, вероятно, лежит в основе наблюдаемого антирадикального синергизма композиции DHQ–GSH.

Литература

1. Olszowy-Tomczyk, M. *Phytochem Rev.* 2020, **19**, 63–103.
2. Ilyasov, I. et al. *Antioxidants*, 2020, **9**, 695.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 25-25-00537.

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ КАМФОРЫ С 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-5-ОНОВЫМ И 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-5-ТИОНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ В КАЧЕСТВЕ АНТИОРТОПОКСВИРУСНЫХ АГЕНТОВ

**Орешко В.В.,^а Ковалёва К.С.,^а Яровая О.И.,^а Салахутдинов Н.Ф.,^а
Бормотов Н.И.,^б Шишкина Л.Н.,^б Никитина Е.В.^в**

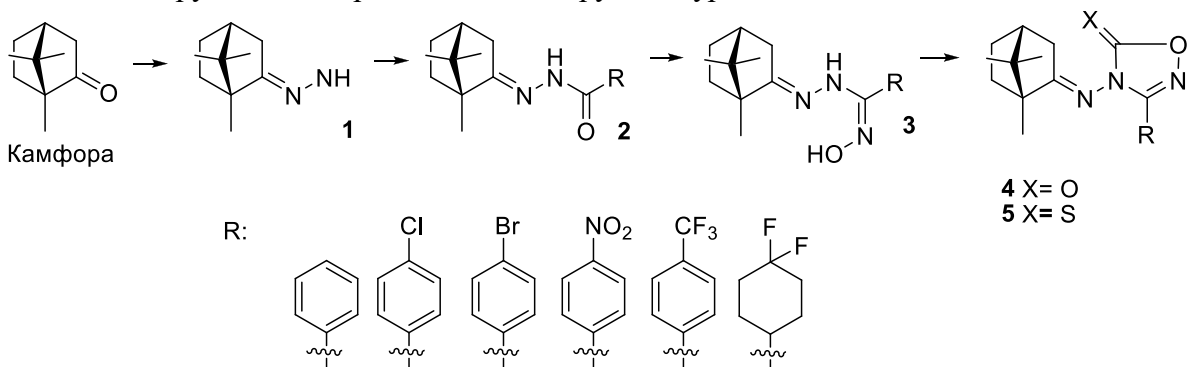
^аНовосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090, Российская Федерация, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9.

^бФБУН ГНЦ ВБ "Вектор" Роспотребнадзора, 630559, Россия, г. Кольцово.

^вРоссийский университет дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
E-mail: vladoreshko@nioch.nsc.ru

Природные соединения вообще и монотерпеноиды в частности являются эффективной платформой для разработки новых потенциальных противовирусных агентов [1]. Производные 1,2,4-оксадиазол-5-она активны в отношении различных биологических мишеней, в том числе проявляют высокую активность в качестве ингибиторов ортопоксвирусов [2]. В данной работе мы объединили монотерпеновый и 1,2,4-оксадиазол-5-оновый фрагмент в одной молекуле. Нами был разработан метод синтеза оксадиазол-5-онов и 1,2,4-оксадиазол-5-тионов (**4**, **5**) включающий несколько этапов: синтез гидразона камфоры (**1**), его ацилирование с образованием ацилгидразонов (**2**), двустадийный синтез оксимов (**3**) и их циклизация.

Для полученных веществ была изучена активность в отношении вируса осповакцины. Было показано, что практически все соединения активны в субмикромольной концентрации. Для 1,2,4-оксадиазол-5-онов была изучена активность в отношении расширенного набора ортопоксвирусов и показано, что они обладают заметной активностью в отношении вируса оспы коров, мышей и вируса натуральной оспы.



Литература

1. Yarovaya O. I., Salakhutdinov N. F. *Russ. Chem. Rev.*, 2021, **90**, 488.
2. Semenov A. V. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2025, **300**, 118124.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 26-13-00092.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ НОВЫХ 4-АЛКИЛМОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N⁴- ГИДРОКСИЦИТИДИНА, ТИМИДИНА И 4-ТИОТИМИДИНА

Оскольский И.А.,^а Суржиков С.А.,^а Ясько М.В.,^а Карпенко И.Л.,^а Урбина Э.В.,^а
Земенков Д.В.,^а Уштанит А.И.,^а Жгун А.А.,^б Авданина Д.А.,^б Ермолюк А.А.,^б
Ефременкова О.В.,^в Александрова Л.А.,^а Кочетков С.Н.^а

^аИнститут молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук,
Москва, Россия, e-mail: oskosky@yandex.ru

^бФедеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН,
Москва, Россия

^вНаучно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе,
Москва, Россия

Устойчивость к противомикробным препаратам представляет собой одну из самых серьезных проблем общественного здравоохранения и препятствие для устойчивого глобального развития, напрямую влияя на рост смертности и нагрузку на системы здравоохранения [1]. В связи с этим поиск новых антимикробных агентов является важным направлением медицинской химии. В предыдущих наших работах мы выявили, что N⁴-алкилпроизводные нуклеозидов ингибируют рост грамположительных бактерий и плесневых грибов [2-4]. В настоящей работе нами были синтезированы двенадцать новых C4-модифицированных производных тимидина и 5-метилуридина (Рисунок 1). Все полученные соединения исследованы на противобактериальные и противогрибковые свойства.

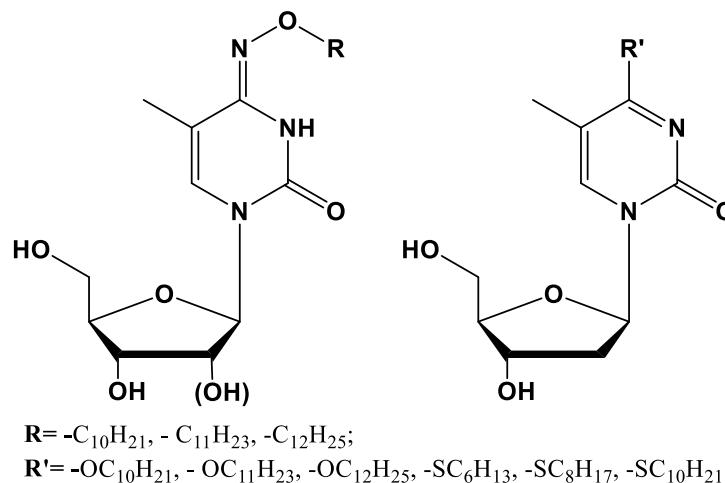


Рисунок 1. Новые алкилпроизводные тимидина и 5-метилуридина

Литература

1. *Lancet*, 2024, **403**, 2349.
2. L.A. Alexandrova, et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, **215**, 113212
3. L.A. Alexandrova, et al. *New J. Chem.*, 2022, **46**, 5614–5626.
4. L.A. Alexandrova, et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, **25**, 3053.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 23-14-00106.

ЛИХОРАДКА ЗАПАДНОГО НИЛА — АКТУАЛЬНЫЙ ОБЪЕКТ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Осолодкин Д.И.,^а Хватов Е.В.,^а Уварова В.И.,^а Каледа М.К.,^а Чигвинцева А.А.,^а
Горященко А.С.,^а Немашкалова Е.Л.,^а Фомина А.Д.,^а Козловская Л.И.,^а
Ишмухаметов А.А.^а**

^а*Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов
им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), 108819, Москва, пос. Института
полиомиелита, домовл. 8, корп. 1,
e-mail: osolodkin_di@chumakovs.su*

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) — переносимое комарами вирусное заболевание, сопряжённое с риском нейроинвазивной инфекции. В XXI веке в РФ наблюдается устойчивая тенденция к распространению ЛЗН: автохтонные случаи заражения регистрируются почти во всех регионах Центральной и Южной России, а также в южных регионах Урала, Сибири и Дальнего Востока [1]. Средства специфической профилактики ЛЗН, а также противовирусные препараты прямого действия в настоящее время отсутствуют.

Возбудитель ЛЗН — вирус Западного Нила (*Orthoflavivirus nilense*, семейство *Flaviviridae*), характеризующийся значительным сходством с другими ортофлавивирусами — вирусами клещевого энцефалита, жёлтой лихорадки, Зика и другими. Таким образом, для разработки препаратов прямого противовирусного действия можно использовать существующие наработки как в форме репозиционирования соединений, проявляющих активность в отношении других ортофлавивирусов, так и в форме применения аналогичных методов фенотипического скрининга. Применение методов мишень-ориентированного скрининга требует получения рекомбинантных вирусных белков.

В настоящее время нами ведётся разработка научно-технологической платформы, интегрирующей методы виртуального, фенотипического и мишень-ориентированного скрининга для выявления потенциальных препаратов, действующих на вирус Западного Нила, и исследования их механизма действия. В докладе рассматриваются методы получения рекомбинантных белков вируса Западного Нила, процедуры фенотипического скрининга, а также демонстрируются примеры соединений, проявляющих противовирусную активность [2-5].

Литература

1. Удовиченко С.К. и др. *Проблемы особо опасных инфекций*, 2026, **1**, 53.
2. Sedenkova K.N. et al. *Archiv der Pharmazie*, 2023, **356**, e2300027.
3. Zenchenko A.A. et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2024, **98**, 117552.
4. Зефилов Н.А. и др. *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2024, **73**, 1801.
5. Kositov S.V. et al. *Medicinal Chemistry Research*, 2026, **35**, 919.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственного задания ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), темы № FNZG-2024-0005 и FNZG-2024-0004.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ PROTAC ДЕГРЕЙДЕРА С БЕЛКОМ ГРУППЫ ГИСТОНОВЫХ ЛИЗИНДЕМЕТИЛАЗ

Ошеров П.М.,^а Борисевич С.С.^б

^аИнститут интеллектуальных кибернетических систем НИЯУ МИФИ, 115409, Москва,
Каширское шоссе, 31,
e-mail: peter.osherov@list.ru

^бУфимский институт химии УФИЦ РАН, 450054, Уфа, проспект Октября, 71

Ферменты, модифицирующие гистоны, осуществляют эпигенетическую регуляцию экспрессии генов за счет влияния на структуру хроматина [1]. Лизиндеметилазы (KDM) демонстрируют деметилирующую функцию, удаляя метильные группы из специфических гистоновых остатков лизина. Поскольку KDM также обладают неферментативными функциями, то для их изучения в качестве мишеней противоопухолевой терапии классического ингибирования деметилазной активности недостаточно и требуются подходы, позволяющие элиминировать определенную деметилазу из клетки. Создание химерных молекул для мишень-направленного протеолиза белков (PROTAC) представляется перспективным подходом по элиминации KDM [2].

Основываясь на литературных данных [2], мы предлагаем соединение **1**, показанное на рисунке 1, и его аналоги в качестве селективных PROTAC дегрейдеров KDM2. С помощью программного обеспечения Schrödinger Release 2024-4 мы провели докинг ряда соединений в модель KDM2A и оценили ключевые взаимодействия лигандов с белком, а также провели ряд молекулярно-динамических (МД) симуляций лиганд-белковых комплексов для оценки их стабильности. Наши первичные результаты показывают достаточно стабильное удерживание лигандов в полости KDM2A. Поэтому мы планируем провести дополнительные МД симуляции, чтобы подтвердить результаты.

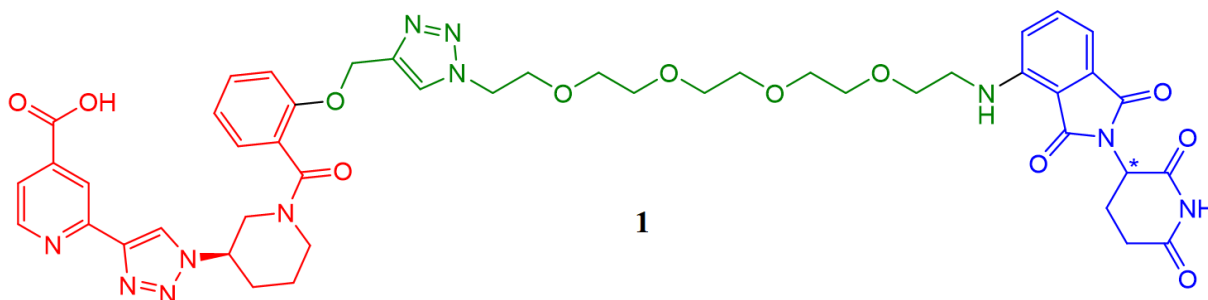


Рисунок 1. Вариант химической структуры PROTAC дегрейдера белка KDM2A.

Литература

1. Tao L. et al. Epigenetic regulation in cancer therapy: From mechanisms to clinical advances // MedComm – Oncol. 2024. Vol. 3, № 1. P. e59. DOI: 10.1002/mog2.59
2. Oshero P. M. et al. KDM2 lysine demethylases: structure, functions, and anticancer targets // Russ. Chem. Rev. 2026. Vol. 95, № 2. P. RCR5212. DOI: 10.59761/RCR5212

Работа выполнена при финансовой поддержке НИЯУ МИФИ (программа «Приоритет-2030»).

σ-ДИАСТЕРЕОМЕРЫ ФЛАВАНОНОЛОВ В ПРОМЫШЛЕННЫХ ОБРАЗЦАХ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА

Панков Д.И.,^а Селиванова И.А.^а

^а Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Институт фармации им. А.П. Нелюбина, кафедра химии
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
e-mail: pankov_d_i@student.sechenov.ru

Низкая биодоступность флавоноидов может быть повышена за счет применения их в составе парентеральных лекарственных средств. Фармацевтическая субстанция дигидрокверцетин (ДКВ, таксифолин) мало растворима в воде при комнатной температуре, что создает технологические ограничения при разработке лекарственных форм в виде растворов для внутривенного введения. В водной среде природный *транс*-ДКВ, находящийся в 2*R*,3*R*-конфигурации, претерпевает самопроизвольную необратимую σ-диастереомеризацию до достижения доли *цис*-изомера 8,36±0.72%. Сопутствующей примесью ДКВ является флаванол дигидрокемпферол (аромадендрин), который, как и ДКВ, имеет два центра хиральности в положениях С-2 и С-3, поэтому способен существовать в виде 4-ых стереоизомеров.

В образце ДКВ методом ВЭЖХ-СФМ-МС в ахиральных условиях помимо основного *транс*-ДКВ (t_R 18.2 мин) и его *цис*-изомера (t_R 19.3 мин) были обнаружены 2 пика с t_R 26.5 мин и 27.9 мин (Рисунок 1), которые имеют одинаковые спектры поглощения в ультрафиолетовой области (λ_{max} 290 нм) и масс-спектры с одинаковой массой квазимолекулярного иона ($[M-H]^-$ m/z 287.1).

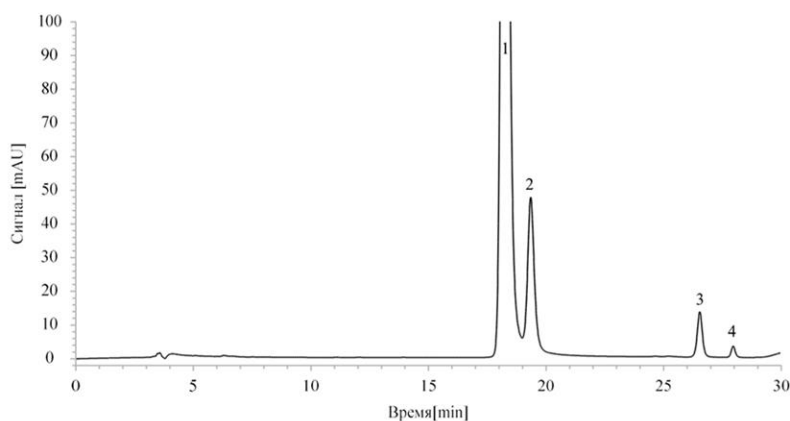


Рисунок 1. Типичная хроматограмма образца субстанции ДКВ: 1 – *транс*-ДКВ, 2 – *цис*-ДКВ, 3 и 4 – σ-диастереомеры дигидрокемпферола. Колонка: Zorbax® 3.5 мкм SB-Phenyl 150 × 4.6 мм; подвижная фаза: раствор муравьиной кислоты в воде (pH 2,7), метанол; 29% → 42.3% метанола за 25 мин; 0.5 мл/мин; 30 °С; 0.05 мг/мл; 20 мкл; 288 нм.

В условиях обращенно-фазной ВЭЖХ впервые удалось разделить и идентифицировать σ-диастереомеры дигидрокемпферола.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 23-75-01130.

СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ НОВЫХ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ, ГЕКСАГИДРО-1,3-БЕНЗОДИОКСИНОВ, НА ОСНОВЕ МОНОТЕРПЕНОВЫХ СПИРТОВ

**Патрушева О.С.,^a Ильина И.В.,^a Курганский В.И.,^b Филиппова А.Ю.,^a
Павлова А.В.,^a Толстикова Т.Г.,^a Брыляков К.П.,^b Волчо К.П.,^a Салахутдинов Н.Ф.^a**

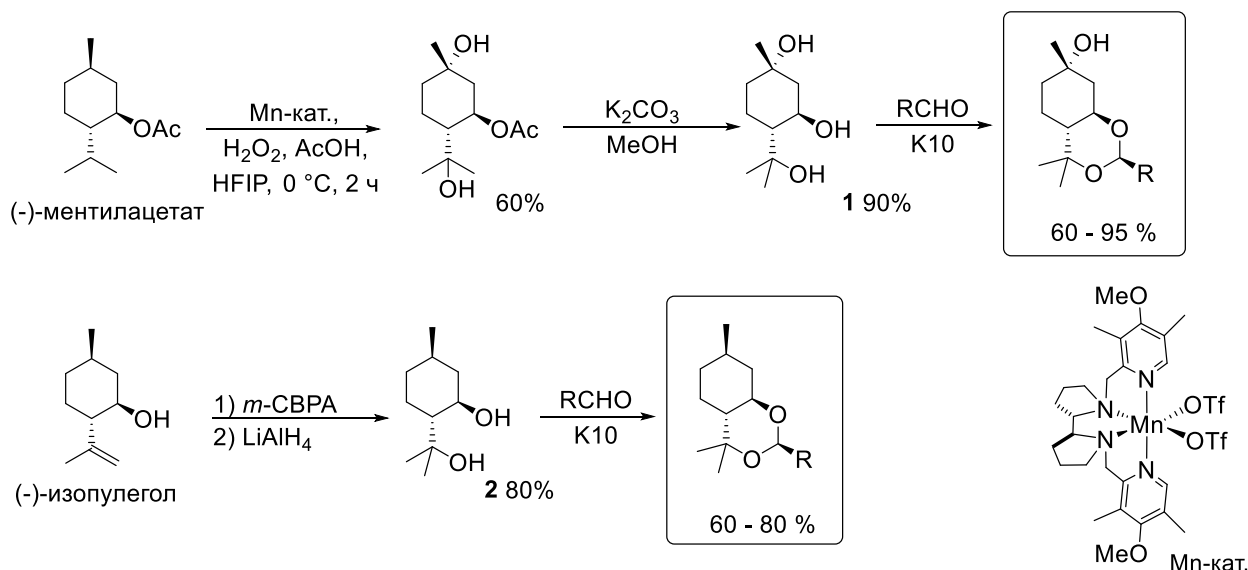
^aНовосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Россия, г.Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9.

e-mail: bawos@nioch.nsc.ru

^bИнститут органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН,
119991, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47.

Моноотерпены представляют собой перспективную платформу для создания новых биологически активных соединений благодаря своей доступности, а также возможности получения в виде обоих энантиомеров.

В настоящей работе на основе *n*-мента-1,3,8-триола **1** и *n*-мента-3,8-диола **2**, синтезированных исходя из доступных моноотерпеноидов (-)-ментилацетата и (-)-изопулегола с использованием асимметрического металлокомплексного катализа и региоселективного гидроксирования, соответственно, нами получен широкий ряд новых соединений с гексагидро-1,3-бензодиоксиновым остовом с помощью реакций с ароматическими, гетероцическими и алифатическими альдегидами. Среди полученных гексагидро-1,3-бензодиоксинов обнаружен целый ряд соединений, проявивших существенную анальгетическую активность в моделях *in vivo*. Таким образом, комплексное применение современных синтетических подходов к доступным моноотерпеноидам позволяет создавать новые типы биологически активных соединений.



Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 25-23-01147.

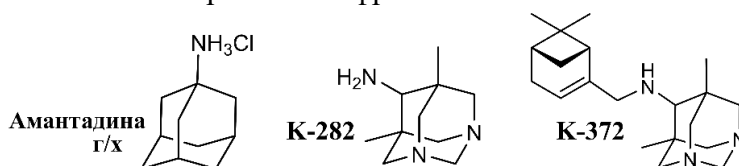
ВЛИЯНИЕ МОНОТЕРПЕНОВОГО ФРАГМЕНТА НА НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ АЗААДАМАНТАНОВ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ IN VIVO

**Питухин М.П., Сорокина И.В., Айдагулова С.В., Борисова М.С., Пономарев К.Ю.,
Толстикова Т.Г., Суслов Е.В., Волчо К.П.**

*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090,
проспект Академика Лаврентьева, д. 9,
e-mail: pituhin@nioch.nsc.ru*

Производные азаадамантанов рассматриваются как перспективные соединения для коррекции нейродегенеративных процессов, включая симптомы паркинсонизма, за счет их дофамин-стимулирующей, холинолитической и противовоспалительной активности (рис.) [1]. В качестве структурно близкого фармакологического ориентира и референтного препарата использовали 1-аминоадамантан (амантадин). Учитывая ранее описанную противопаркинсоническую активность производных пинена [2], присоединение пиненового фрагмента рассматривалось как подход к расширению фармакологического профиля азаадамантанов.

Цель работы – сравнить дофаминергическую, холинергическую и противовоспалительную активность, а также острую токсичность диазаадамантана К-282 и его структурного аналога с монотерпеновым фрагментом К-372.



Дофаминергическую активность определяли в моделях МФТП-паркинсонизма (связанной с дисфункцией дофаминергических нейронов) и галоперидоловой катаlepsии (лекарственного паркинсонизма). Также использовали модели ареколинового тремора и Т-клеточного овалбуминового воспаления.

Установлено, что оба агента усиливают дофаминергическую передачу, но в разных моделях: К-282 эффективен в модели лекарственного паркинсонизма, К-372 – в модели МФТП-паркинсонизма, что подчеркивает изменение дофамин-стимулирующего профиля соединения. В модели ареколинового тремора К-282 и К-372 проявляют схожую противотреморную активность, превосходящую амантадин. В модели иммунного воспаления К-372 эффективно уменьшает отек, при этом К-282 и амантадин не обладают подобным действием. Оба азаадамантана обладают более благоприятным профилем безопасности чем амантадин при остром пероральном введении.

Таким образом, пиненовая модификация К-282 изменяет фармакологический профиль соединения: К-372 проявляет активность в модели МФТП-индуцированного повреждения дофаминергической системы, сохраняет холинолитическое и приобретает противовоспалительное действие при благоприятном профиле острой токсичности.

Литература

1. Питухин М.П., Сорокина И.В., Айдагулова С.В. и др. *Сибирский научный медицинский журнал*, 2026, **46**, 119–127.
2. Ardashov O.V., Pavlova A.V., Il'ina I.V. et al. *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 3866–3874.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 075-00365-25-00.

ПОТЕНЦИАЛ ПРИМЕНЕНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА КЛЕТОК С АТЕРОСКЛЕРОЗ-АССОЦИИРОВАННЫМИ МУТАЦИЯМИ мтДНК

Погонялова М.Ю.^а, Чумаков А.А.^а, Попов Д.Ю.^а, Безсонов Е.Е.^{а,б}, Винокуров А.Ю.^а

^а*Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, 302026, г. Орел,
ул. Комсомольская, д. 95, trogonalova@gmail.com*

^б*ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2*

Атеросклероз – это ассоциированный с возрастом патологический процесс, который играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний – основной причиной смертности населения [1]. Показана существенная связь между атеросклерозом и мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК), которые под влиянием продуцируемых в митохондриях активных форм кислорода (АФК), а также ввиду несовершенства системы репарации повреждений генома накапливаются до достижения уровня гетероплазмы, при котором оказывают эффект на прогрессирование патологии во многом за счет нарушения редокс-баланса [2]. Сочетание мутаций может снижать критический порог гетероплазмы, но не приводит к нарушениям, достаточным для элиминирования дефектных митохондрий. В связи с этим поиск специфических для набора мутаций веществ для коррекции митохондриальной дисфункции в целях снижения прогрессирования атеросклероза является актуальной задачей в рамках персонализированного подхода к терапии.

В качестве объектов исследования выступали цитоплазматические гибриды, полученные на базе выделенных из крови пациентов с диагностированным атеросклерозом тромбоцитов, а также моноцитарной линии ТНР-1 и содержащие различные комбинации мутаций мтДНК (локализованы в генах, кодирующих субъединицы комплексов I и III дыхательной цепи митохондрий, 12S рРНК, тРНК лейцина) [3]. В целях поиска подходящих для коррекции митохондриального метаболизма соединений (субстраты (пируват, дихолинсукцинат), антиоксиданты (витамин Е, коэнзим Q10), активатор Nrf2 RTA-408) в исходных, а также подверженных обработке клетках были выполнены исследования скорости образования АФК в цитозоле (цтАФК) и матриксе митохондрий (мтАФК), а также уровень восстановленного глутатиона (GSH), которые характеризуют состояние внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса.

Совместный анализ полученных данных выявил различную эффективность соединений. В клетках с преобладанием т.н. «антиатерогенных» мутаций рРНК и тРНК добавление коэнзима Q10 увеличивало скорость образования цтАФК, что, вероятно, связано с увеличением объемов, переносимых на комплекс III дыхательной цепи электронов, и их утечки в межмембранное пространство. В клетках с высоким уровнем «атерогенных» мутаций различной локализации показано незначительный рост цтАФК с одновременным снижением мтАФК и GSH при инкубировании с витамином Е и RTA-408, что говорит об их положительном влиянии на окислительно-восстановительный баланс. В клетках с мутациями в генах комплекса I при воздействии всех соединений происходит снижение мтАФК, но значимое увеличение цтАФК, что не позволяет сделать вывод об эффективности выбранных веществ для клеток с такими мутациями.

Литература

1. Barquera S. et al. *Arch. Med. Res.*, 2015, **46**, 328.
2. Sobenin I.A. et al. *Curr. Pharm. Des.*, 2015, **21**, 1158.
3. Sazonova M.A. et al. *Vessel Plus*, 2017, **1**, 182.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-15-00317-П.

(СО)ПОЛИМЕРЫ 1-ВИНИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛА КАК УНИВЕРСАЛЬНАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ СОЗДАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Емельянов А.И., Прозорова Г.Ф., Поздняков А.С.

*Федеральный исследовательский центр Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН,
664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1.
e-mail: pozdnyakov@iriioch.irk.ru*

Разработка новых биосовместимых материалов для медицины является одним из приоритетных направлений современной химии полимеров. Ключевая задача – создание платформенных полимерных систем, сочетающих нетоксичность, гидрофильность, химическую стабильность и широкие возможности для функционализации. В этом аспекте особый интерес представляют (со)полимеры 1-винил-1,2,4-триазола (ВТ), которые благодаря наличию реакционноспособных триазольных циклов и высокой комплексообразующей способности могут служить основой для конструирования материалов с заданными биологическими свойствами.

Вариативность химической структуры через сополимеризацию (с N-винилпирролидоном, солями акриловой и метакриловой кислот, винилсульфонатами) позволяет регулировать гидрофильно-гидрофобный баланс, вводить координационные центры для связывания ионов металлов и управлять биологической активностью. Медицинский потенциал реализуется в нанокompозитах с наночастицами металлов и их оксидов (Ag, Au, Cu, Se, Fe₃O₄ и др.). Полимерная матрица обеспечивает стабилизацию неорганической фазы, предотвращая агрегацию. Нанокompозиты активны против грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая резистентные штаммы (*МИК* 0,5–8 мкг/мл, *МБК* 0,5–16 мкг/мл), и подавляют биопленки. Магнитоуправляемые системы на основе Fe₃O₄ перспективны для адресной доставки, гипертермии и МРТ-диагностики. Нанокompозиты характеризуются низкой токсичностью ($LD_{50} > 5000$ мг/кг).

Не менее значимым инструментом является варьирование архитектуры макромолекулярной системы. Сшивка полимерных цепей или формирование взаимопроникающих полимерных сетей с бактериальной целлюлозой позволяет создавать прочные и эластичные гидрогели для тканевой инженерии. Наполнение таких систем ионами или наночастицами металлов открывает путь к разработке материалов с пролонгированным антимикробным действием.

Таким образом, (со)полимеры 1-винил-1,2,4-триазола представляют собой универсальную платформу, позволяющую получать материалы с широким спектром медицинских применений путем целенаправленного изменения химического состава (сополимеризация), надмолекулярной архитектуры (сшивка, наполнение) и типа неорганической фазы (благородные металлы, оксиды переходных металлов, селен). Комбинация высокой биосовместимости, доказанной нетоксичности, технологичности синтеза и вариативности свойств делает (со)полимеры ВТ перспективной основой для нового поколения медицинских материалов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 25-73-10274.

КОМПЛЕКС ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ПОДХОДОВ К НОВЫМ СЕМЕЙСТВАМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ХАЛЬКОГЕНОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И GRx-ПОДОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**Потапов В.А.,^а Ишигеев Р.С.,^а Мусалов М.В.,^а Беловежец Л.А.,^а Хабибулина А.Г.,^а
Андреев М.В.,^а Иванова Л.А.,^б Живетьева С.А.,^а Филиппов А.С.,^а Махаева Н.А.,^а
Новокшонова И.А.,^а Мусалова М.В.,^а Пакеева А.А.,^б Шкурченко И.В.,^б Корякина Е.Г.^а**

^аФИЦ «Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН»,

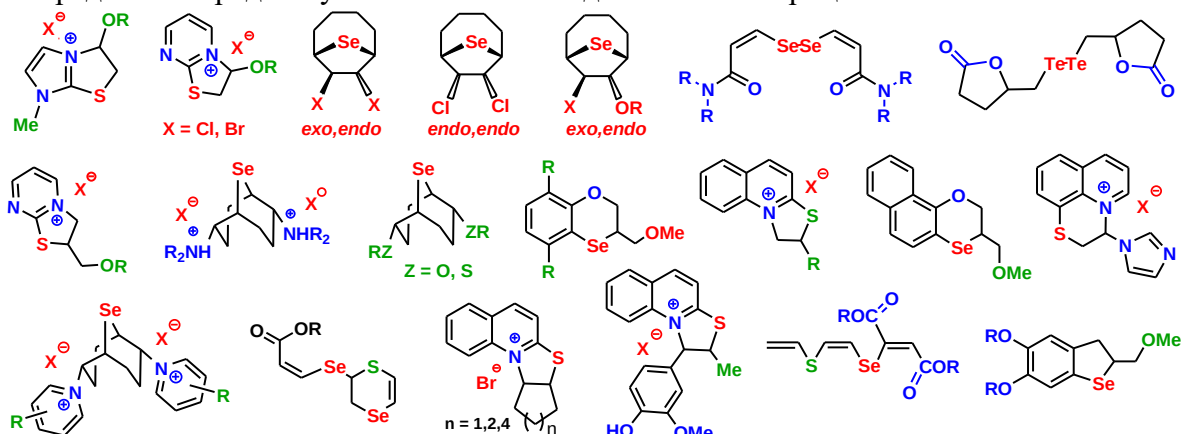
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, e-mail: v.a.potapov@mail.ru

^бПедагогический институт Иркутского государственного университета,

664003, Иркутск, ул. Нижняя Набережная, 6

Разработаны фундаментальные синтетические подходы к новым семействам функциональных, гетероциклических и конденсированных соединений на основе реакций аннелирования гетаренхалькогенилгалогенидов (2-пиримидин-, 2-пиридин-, 2-имидазол-, 2- и 8-хиолинхалькогенилгалогенидов) с функциональными алкенами и природными соединениями, содержащими двойную связь. Реакции приводят к новым водорастворимым продуктам с пиримидиновым, пиридиновым, имидазольным или хиолиновым циклом, конденсированным с тиазольным, тиазиновым или селеназольным кольцом. Получен ряд новых гетероциклических скаффолдов. Впервые введены в органический синтез и реакции аннелирования пиримидин-2-сульфенилбромид, 1-метилимидазол-2- и хиолин-2-сульфенилгалогениды. Найдены соединения с высокой антибактериальной активностью.

Разработан синтез новых семейств халькогеноорганических гетероциклических соединений с высокой глутатионпероксидаза-подобной (GRx) активностью на основе халькогенов и их галогенидов. Установлено, что активность ряда производных 9-селенабицикло[3.3.1]нонана и селенидов и диселенидов с амидными группами превышает активность известного препарата эбселен. Одно из таких соединений является эффективным корректором вакцинации (патент RU2815337). Дальнейшие исследования могут привести к созданию эффективных препаратов с высокой GRx-подобной активностью для лечения и профилактики инсульта, сердечно-сосудистых и других распространенных заболеваний. На схеме представлен ряд полученных новых соединений и гетероциклических систем.



На основе реакций циклофункционализации и аннелирования дигалогенидами селена, тетрагалогенидами теллура и дихлоридом серы разнообразных ненасыщенных и ароматических субстратов, включая природные соединения, разработаны эффективные фундаментальные подходы к новым семействам функциональных гетероциклических соединений, перспективных с точки зрения биологической активности.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ADMET-ХАРАКТЕРИСТИК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ НА ОСНОВЕ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

**Радченко Е.В., Ромашин И.А., Шикина Е.В.,
Рунин Д.И., Демчук А.Д., Палюлин В.А.**

*Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, 1/3, e-mail: genie@qsar.chem.msu.ru*

Неудовлетворительные характеристики ADMET (всасывание, распределение, метаболизм, выведение, токсичность) представляют собой одну из ключевых причин неудач в ходе разработки лекарств, причем нередко они выявляются уже на поздних этапах этого процесса, когда на соединение затрачено много времени и ресурсов. В то же время многие простые правила отбора допустимых структур и даже удобные экспериментальные модели не отражают всей сложности фармакокинетических процессов и токсического действия веществ, что может приводить как к прохождению неудачных кандидатов на следующие этапы разработки, так и к необоснованному отбрасыванию перспективных хемотипов. Таким образом, для успешных исследований в медицинской химии необходимы методы прогнозирования и оптимизации таких параметров для новых соединений *in silico*, обладающие высокой точностью и широкой областью применимости.

Один из наиболее плодотворных подходов к решению этой задачи опирается на сочетание методов машинного обучения и различных молекулярных дескрипторов, прежде всего физико-химических и подструктурных. В докладе обсуждаются некоторые примеры применения методов классического машинного обучения, искусственных нейронных сетей различной архитектуры и глубокого обучения для прогнозирования таких свойств, как проникновение веществ через гематоэнцефалический барьер, всасывание веществ в желудочно-кишечном тракте, преодоление оболочки микобактерий, метаболические изменения, кардиотоксичность и ряда других. В последние годы также активно развиваются новые подходы к построению предсказательных моделей связи структуры и ADMET-характеристик, которые опираются на различные варианты графовых нейронных сетей или учет взаимосвязей между фрагментными дескрипторами.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 25-23-01377).

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ КОМПЛЕКСОВ БИОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ С НАЛИДИКСОВОЙ КИСЛОТОЙ: КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ, УСТОЙЧИВОСТЬ В РАСТВОРЕ, АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

Разворотнева Л.С., Кошенкова К.А., Долгушин Ф.М., Луценко И.А.

*Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН, 119071, Москва,
Ленинский проспект 31, e-mail: lsrazvorotneva@edu.hse.ru*

Одним из значимых направлений исследований современной медицины является создание новых классов антибиотиков для борьбы с резистентными штаммами микроорганизмов. Перспективными в данной области соединениями считаются комплексы биогенных металлов, чье действие направлено на несколько клеточных мишеней сразу, что позволяет «обходить» механизмы устойчивости бактерий и повысить эффективность препарата.

Цель работы заключалась в разработке синтетических подходов к получению комплексов Zn^{II} , Cu^{II} и Co^{II} с налидиксовой кислотой (Hnal) и олигопиридинами (1,10-фенантролином (phen), 2,2'-бипиридином (bpy)), изучение их кристаллической структуры, поведения в растворе и проявление антибактериальной активности.

В результате ионообменной реакции между солями металлов с налидиксовой кислотой образуются соединения состава $[Zn(nal)_2NH_3]$ (**1**) и $[Cu(nal)_2]$ (**2**). Введение в реакционную смесь олигопиридинов приводит к формированию октаэдрических $[M(nal)_2L] \cdot solv$ (при $M = Zn(II)$ и $Co(II)$, $L = phen, bpy$) (**3-6**) и квадратно-пирамидальных $[Cu(nal)Cl(L)] \cdot solv$ ($L = phen$ (**7**), bpy (**8**)) комплексов. Для повышения водорастворимости фенантролиновых соединений была введена янтарная кислота, что привело к образованию биядерных комплексов состава $[M_2(nal)_2(succin)(phen)_2] \cdot solv$ ($M = Zn^{II}$ (**9**) и Cu^{II} (**10**)), в которых сукцинат-анион выступает в качестве мостикового лиганда (рис. 1).

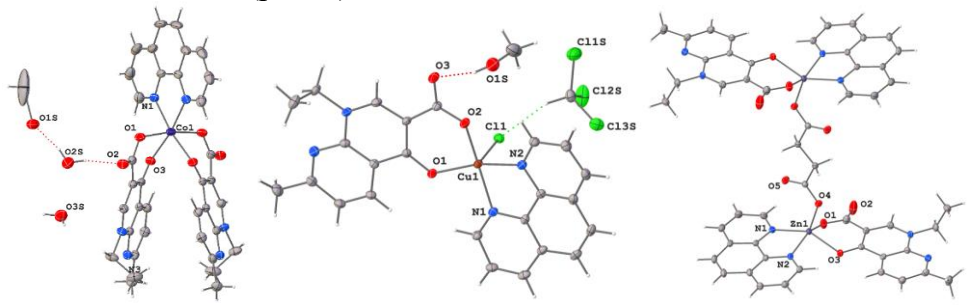


Рисунок 1. Структуры новых комплексов Co (слева), Cu (в центре) и модифицированный янтарной кислотой Zn (справа).

Изучение поведения комплекса **4** в растворе 1% ДМСО методом УФ-видимой спектроскопии показало, что характеристические полосы на спектре поглощения комплекса не совпадают с полосами поглощения свободных кислоты и bpy, что может свидетельствовать о сохранении координации лигандов к металлу. Исследование во времени (в течение 24 часов) также показало стабильность соединения.

Изучение биологической активности **1-10** на грамотрицательных бактериях выявило, что соединения активны по отношению к *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumonia*. При этом соединение-лидер $[Zn(nal)_2(bpy)] \cdot H_2O$ (**4**) проявило наибольшую активность с минимальной подавляющей концентрацией 4 мкг/мл, что меньше, чем у свободного антибиотика налидиксовой кислоты (8 мкг/мл).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (проект № 25-23-00469).

ХЕМОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВТОРИЧНЫХ МЕТАБОЛИТОВ РАСТЕНИЙ НА ПРИМЕРЕ БОРЩЕВИКА СОСНОВСКОГО

Рассабина А.Е., Сафронов В.С., Федоров М.В.

*Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича Российской академии наук,
127051, Москва, Большой Каретный переулок, 19, стр. 1, e-mail: rassabina.ae@iitp.ru*

Борщевик Сосновского (*Heracleum sosnowskyi* Manden., сем. *Apiaceae*) — инвазивный вид, широко распространившийся на территории России и стран Восточной и Северной Европы и представляющий значительную угрозу для местных экосистем и здоровья человека [1]. Вместе с тем данное растение является ценным источником биологически активных вторичных метаболитов, перспективных для фармацевтической промышленности [2]. Данные о токсичности его соединений в литературе разрознены и неполны, что затрудняет комплексную оценку рисков и перспектив их практического использования.

Целью работы стало обобщение имеющихся данных о метаболитах *H. sosnowskyi*, кластеризация их химических структур и предсказание параметров токсичности методами машинного обучения (ML) для восполнения пробелов в данных о его метаболитах.

Был сформирован набор данных из 225 метаболитов *H. sosnowskyi*, идентифицированных по литературным источникам (PubMed, PubChem, SciFinder) за 2003–2025 гг. Кластерный анализ химических структур, выполненный с помощью российской ИИ-платформы Syntelly, позволил выделить пять основных кластеров: терпеноиды, полифенольные гликозиды и флавоноиды, жирные кислоты, ароматические соединения, кумарины и фуранокумарины. Для каждого соединения с помощью моделей ML предсказана медианная летальная доза LD_{50} (мыши) для шести путей введения. Достоверность прогнозов оценена через область применимости моделей (AD). Дополнительно для кластера фуранокумаринов рассчитаны гепатотоксичность, лекарственно-индуцированное поражение печени (DILI), кардиотоксичность и канцерогенность, а также стоимость химического синтеза трёх репрезентативных соединений.

Показано, что наибольшей токсичностью среди пяти кластеров обладают фуранокумарины: LD_{50} при пероральном введении составляет 423–8100 мг/кг, при внутривенном — 62–450 мг/кг. Для большинства фуранокумаринов предсказан риск лекарственно-индуцированного поражения печени при низком риске кардиотоксичности. Стоимость синтеза исследованных соединений варьировала от 0,19 до 311 долл. США за 1 г вещества, при этом умбеллиферон определён как наиболее экономически доступный объект для химического синтеза с перспективой получения на его основе более сложных производных, включая фуранокумарины.

Использование ML-моделей позволило восполнить до 90% недостающих экспериментальных значений LD_{50} (мыши) для исследованных метаболитов. Полученные результаты частично закрывают дефицит данных о токсичности метаболитов *H. sosnowskyi* и могут быть использованы для оценки рисков применения данного растительного сырья как источника фармацевтических субстанций, а также для планирования дальнейших исследований *in vitro* и *in vivo*.

Литература

1. Paramonova K., Chaloupkova V., Ivanova T.A. *Ind. Crops Prod.*, 2024, **216**, 118754.
2. Hosseinzadeh Z., Ramazani A., Razzaghi-Asl N. *Chem. Rev.*, 2019, **1**, 78–98.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства экономического развития Российской Федерации (ИГК 000000IC313925P4C0002), соглашение №139-15-2025-010.

СИНТЕЗ И ИММУНОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ОЛИГО- β -(1 $\rightarrow$ 6)-ГАЛАКТОФУРАНОЗИДОВ – ПЕРСПЕКТИВНОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАРКЕРА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГРИБА *MALASSEZIA FURFUR*

**Растрепяева Д.А., Аргунов Д.А., Кузнецов А.Н., Юдин В.И., Крылов В.Б.,
Нифантьев Н.Э.**

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук, 119991,
Москва, Ленинский проспект 47, e-mail: d.rastrepayeva@alumni.nsu.ru*

Malassezia furfur – оппортунистический патоген, способный вызывать как дерматозы, так и тяжелые инвазивные инфекции у пациентов с иммунодефицитом. Его поверхностные полисахариды характеризуются наличием β -(1 $\rightarrow$ 6)-связанных галактофуранозидных цепей, которые могут быть использованы в качестве специфического маркера [1].

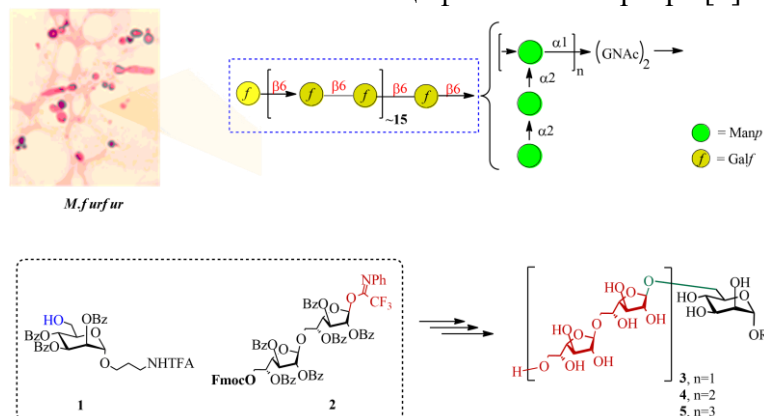


Рисунок 1. Целевые структуры 3–5 и ключевые блоки для их синтеза 1, 2.

В данном сообщении мы описываем получение олигосахаридов 3–5, моделирующих фрагмент полисахарида клеточной стенки *M. furfur*. Иммунизация лабораторных животных полученным BSA-конъюгатом гептасахарида 5 позволило выделить моноклональные (mAbs) и поликлональные антитела (pAbs), специфично распознающие β -(1 $\rightarrow$ 6)-Galf-цепи. С использованием методов ИФА и флуоресцентной микроскопии нами показано эффективное связывание полученных антител с грибной биомассой *M. furfur*, что позволяет рассматривать данные олигосахаридные структуры в качестве потенциальных диагностических маркеров для выявления патогена *Malassezia furfur*.



Рисунок 2. Связывание полученных антител (pAbs и mAbs) с клетками *M. furfur*.

Литература

1. Shibata N., Saitoh T., Tadokoro Y., Okawa Y. *Microbiology*, 2009, **155**, 3420.

Работа выполнена при финансовой поддержке МОН (тема FFZZ-2025-0016).

РАЗРАБОТКА КОНТРАСТНЫХ АГЕНТОВ ДЛЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ НА ОСНОВЕ БИОПОЛИМЕРОВ И СТАБИЛИЗАТОРОВ И ТЕРАНОСТИКОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Рудаковская Ц.Г.,^a Естифеева Т.М.,^a Орлова А.О.,^{a,б}

^aСколковский институт науки и технологий, 121205, г. Москва, территория Инновационного Центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1, e-mail: polinaru@list.ru

^бНациональный исследовательский университет ИТМО, 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49, лит. А

Ультразвуковая диагностика является одним из наиболее распространённых и безопасных методов визуализации в клинической практике. Однако её диагностические возможности существенно ограничены при визуализации микроциркуляторного русла и перфузии тканей. В настоящей работе предложен новый КА: микропузырьки (МП) на основе бычьего сывороточного альбумина (БСА), модифицированного стабилизаторами — сополимером поли(N-винилпирролидон-ко-акриловой кислоты) [P(VP-AA)] и спермином, — в качестве перспективных КА для ультразвуковой визуализации *in vivo*.

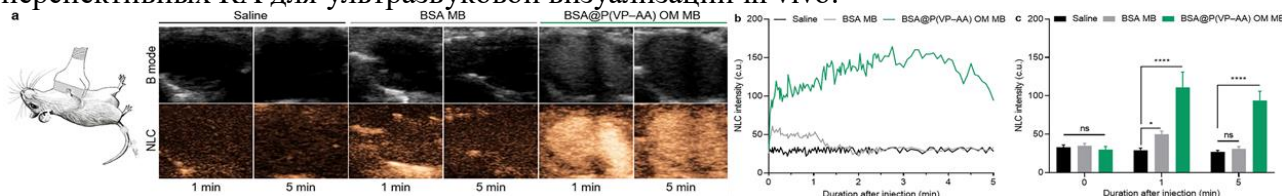


Рисунок 1. Контрастная эффективность микропузырьков *in vivo*.

Эффективность КА (рис.1) оценивали *in vivo* на модели мышей путём внутривенного введения препаратов с последующей регистрацией ультразвуковых изображений в режимах B-mode и нелинейного контраста (NLC). Введение МП, стабилизированных сополимером P(VP-AA), привело к значительному и устойчивому усилению NLC-сигнала и сохранялась на высоком уровне в течение всего периода наблюдения (5 мин).

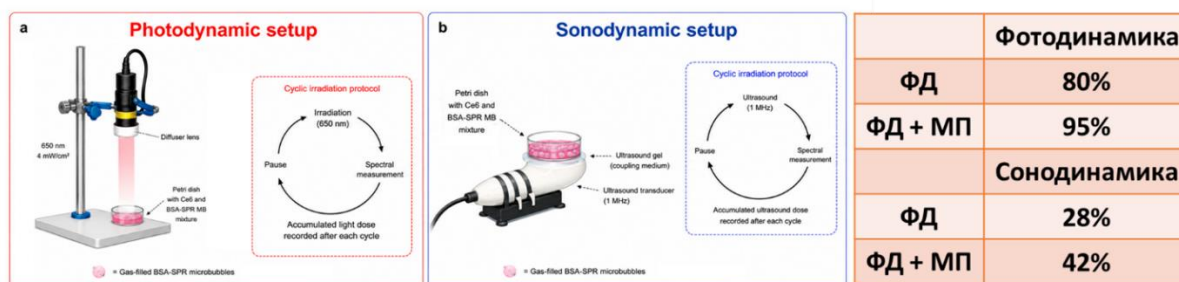


Рисунок 2. Сравнение эффективности фотодинамической и сонодинамической терапии с микропузырьками.

Помимо диагностических функций, МП способны выступать в качестве терапевтических агентов, усиливая как фотодинамическую (ФД), так и сонодинамическую (СД) терапию. Сонодинамика — это метод, при котором УЗ (1 МГц) активирует фотосенсибилизатор (Ссб), приводя к генерации реактивных форм кислорода и разрушению целевых клеток; присутствие МП значительно усиливает этот эффект за счёт кавитации и локального повышения концентрации сенсибилизатора. В проведённых экспериментах было показано, что добавление МП увеличивает эффективность ФД с 80% до 95%, а СД — с 28% до 42%, что подтверждает универсальную роль микропузырьков как усилителей обоих терапевтических подходов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 24-73-10191.

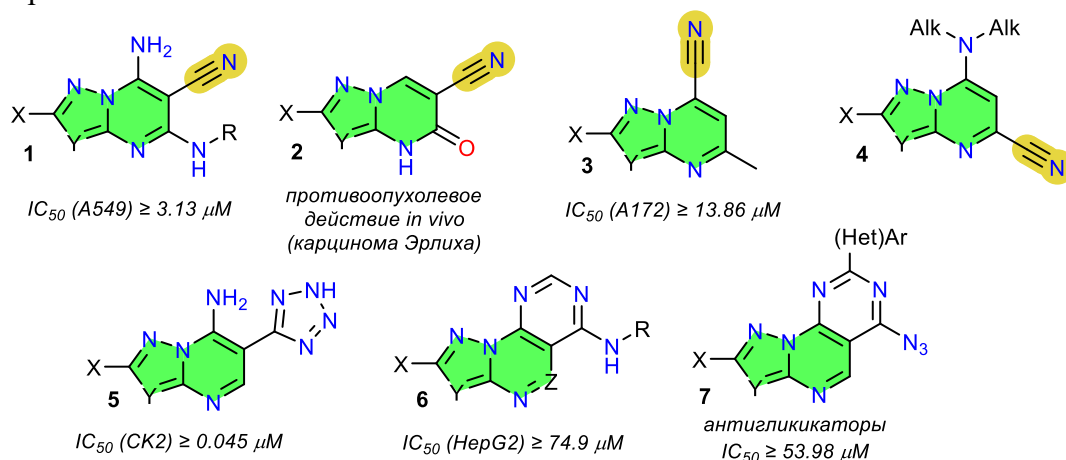
АЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНКАРБОНИТРИЛЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АГЕНТЫ

**Саватеев К.В., Ураков Г.В., Берснева Е.В., Андров С.В., Мелехин В.В., Тохтуева М.Д.,
Котовская С.К., Русинов В.Л.**

Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, e-mail: i-krafttt@yandex.ru

Злокачественные опухоли являются второй из лидирующих причин смертности в мире после сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы FDA одобряет порядка 10 новых малых молекул ежегодно для таргетной химиотерапии, среди них нередко встречаются производные пиразоло[*a*]пири(ми)динов, например, занубрутиниб, ларотректиниб, репотребктиниб, селперкатиниб. На основании этих данных представляется актуальным поиск новых гетероциклов азолоазинового ряда с противоопухолевым действием.

Нами было предложено рассмотреть семейство карбонитрильных производных азолопириимидинов и для этого разработаны оригинальные синтетические подходы к получению разнообразных соединений этого ряда **1-4**, содержащих нитрильную функцию в различных положениях пириимидинового цикла. В дополнение к этому были разработаны методы структурной модификации полученных гетероциклов **1-4**, включающие образование тетразольных производных **5** и *one-pot* методы, позволяющие получать трициклические конденсированные системы **6** и **7**.



Обнаружено, что некоторые полученные производные **1-3**, **6** обладают селективным цитотоксическим действием в отношении различных линий опухолевых клеток (в низком и среднем микромолярном диапазоне). Кроме того, направленный дизайн 6-(тетразол-5-ил)азолопириимидинов **5** позволил получить соединения с ингибирующей активностью в отношении киназы 2 (белок, участвующий в онкогенезе некоторых типов злокачественных опухолей и помогающий опухолевым клеткам избегать апоптоза) в субмикромолярном диапазоне. С другой стороны, для соединений **7** было продемонстрировано антигликирующее действие (накопление конечных продуктов гликирования связывают с развитием некоторых типов злокачественных новообразований). Наконец, одна из структур семейства **2** продемонстрировала противоопухолевый эффект в отношении карциномы Эрлиха в экспериментах на лабораторных животных.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда и Правительства Свердловской области № 24-13-20011, <https://rscf.ru/project/24-13-20011/>.

ЭКСТРАКЦИЯ ХЕЛАТИРОВАННЫХ ФОРМ МЕТАЛЛОВ ИЗ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ МЕТАЛЛ-СОДЕРЖАЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Савельева Е.И., Копейкин В.А., Кессених Е.Д.

НИИ Гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России
188663, Ленинградская область, Всеволожский м.р-н., г. п. Кузьмолловский, ул. Заводская, зд.
6/2, корп. 93, saveleva@rihophe.site

При исследовании фармакокинетики металл-содержащих лекарственных средств методом выбора считается масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой. В то же время, использование этого метода в потоковом режиме чрезвычайно удорожает исследование, а в отсутствие отечественного оборудования метод недоступен для большинства лабораторий. Для моноэлементного анализа бюджетной альтернативой является атомно-абсорбционная спектроскопия с использованием отечественных приборов. Ограничивающим фактором является недостаточная чувствительность метода. Для достижения необходимого предела определения может быть применено концентрирование путем извлечения хелатированной формы металла в органический растворитель. Такой подход был использован при исследовании биоэквивалентности препаратов висмута в форме трикалия дицитрата, применяющихся в качестве гастропротекторных средств при лечении язв и гастритов. Сам висмут токсичен, но ввиду того, что он в крайне низких концентрациях способен всасываться через стенки желудка и кишечника в кровь, пероральный прием препаратов висмута считается безопасным. Этим же обстоятельством обусловлены низкие концентрации висмута в плазме крови и соответственно значительные трудности при исследовании биоэквивалентности препаратов на основе висмута. Путем извлечения комплекса висмута с диэтилдитиокарбаминовой кислотой $[(C_2H_5)_2NCSS]_3Bi$ из плазмы крови в органический растворитель удалось достигнуть коэффициента концентрирования равного 1000. Для фармакокинетических исследований препаратов на основе висмута была разработана методика определения содержания висмута в плазме крови, стабилизированной ЭДТА, в линейном диапазоне от 2 нг/мл до 20 нг/мл методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией. Время полного цикла анализа одной пробы, включая пробоподготовку, составляет 30 минут. Валидационные параметры разработанной методики оценивали путем анализа контрольных образцов, которые готовили внесением в образцы «бланк матрицы» (плазма крови) висмута в виде раствора стандартного образца состава субцитрата висмута. Определение массовой концентрации висмута в плазме проводится по методу абсолютной градуировки с использованием атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией после предварительного извлечения висмута из плазмы крови в органический растворитель (гексанон-2) в присутствии диэтилдитиокарбаминовой кислоты, выполняющей роль хелатирующего агента, повышающего растворимость висмута в органическом растворителе. Верхний слой отделяют центрифугированием, после чего совместно с матричным модификатором его вводят в графитовую кювету атомно-абсорбционного спектрометра. В качестве модификатора используют 15 мкл раствора, содержащего 0,2 мг платины и 4 мг щавелевой кислоты на 1 мл деионизированной воды. При атомизации пробы в графитовой кювете регистрируют величину атомного поглощения висмута на резонансной длине волны 223,1 нм. В качестве аналитического сигнала используют площадь абсорбционного пика.

ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ НАФТАЛЕНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО CNEURO-201 В ОТНОШЕНИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МИШЕНЕЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА *IN SILICO, IN VITRO, IN VIVO*

**Сединова В.Н.,^a Небогатиков В.О.,^a Чапров К.Д.,^a Малеев Г.В.,^a Махаева Г.Ф.,^a
Миткевич В.А.,^b Родригез-Танти К.,^b Менендес Р.,^b Вальдес-Соса М.,^b Бачурин С.О.,^a
Устюгов А.А.^a**

*^aИнститут физиологически активных веществ Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем
химической физики и медицинской химии Российской академии наук, 142432, МО,
Черноголовка, Северный проезд, e-mail: neboatikov@ipac.ac.ru*

*^bОтделение нейрoхимии, Кубинский центр нейронаук, CP 11600, Куба, Кубанакан, Плайя,
Гавана,*

*^cИнститут молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта Российской академии наук,
119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 32, стр. 1.*

Синтезированное новое производное нафталенового ряда CNEURO-201 демонстрирует спектр активностей в отношении различных мишеней болезни Альцгеймера. Производные нафталенового ряда были получены в Кубинском центре нейронаук. В ранних работах была показана способность CNEURO-201 снижать амилоидную нагрузку в мышинной модели 3xTg посредством взаимодействия с сигма-1 рецептором [1].

Целью данной работы является характеристика CNEURO-201 как мультитаргетного агента, проявляющего активность в отношении различных молекулярных мишеней характерных для болезни Альцгеймера.

Нами было исследовано несколько соединений из ряда нафталеновых производных. Соединение CNEURO-201 (Амиловис 1) продемонстрировало самую низкую цитотоксичность (IC₅₀ = 9.1 мМ) по сравнению с Амиловисом 2 (3.1 мМ) и Амиловисом 3 (1.4 мМ). В клеточной модели тау-протеинопатии CNEURO-201 (Амиловис 1) проявило наибольшую активность в подавлении агрегации белков. Результаты молекулярного моделирования и изотермической титрационной калориметрии показали, что CNEURO-201 (Амиловис 1) стабильно связывается с пептидом Aβ1-42 (K_d = 0.68 мкМ). Ключевые участки взаимодействия расположены в областях 17-22 и 35-40 амилоидного пептида и включают остатки Phe19 и Phe20. Соединение CNEURO-201 (Амиловис 1) и входящие в класс производные нафталена проявляли незначительное ингибирование активности ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы (≤ 4,5 % при 20 мкМ) и проявляли низкую антирадикальную активность в тесте с ABTS. Многократное введение CNEURO-201 мышам линии 5xFAD не улучшало фенотипические изменения в поведении, однако значительно снизило содержание амилоида в лобной коре и гиппокампе. Всесторонний анализ подтверждает, что CNEURO-201 (Амиловис 1) является перспективным нейропротекторным средством с мультитаргетным механизмом действия, направленным на подавление агрегации Aβ. Благоприятный профиль цитотоксичности и способность модулировать агрегацию белков в клеточных моделях подтверждают целесообразность дальнейшей разработки соединения в качестве потенциального терапевтического средства для лечения болезни Альцгеймера и связанных с ней протеинопатий.

Литература

1. García-Pupo L., Crouzier, L., Bencomo-Martínez, A. et al. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2024, **10**, 4345-4359.

Исследование проводится при поддержке грантового соглашения № 075-15-2025-289.

КАТАЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ПРОТТРЕМИНА В ПРИСУТСТВИИ СИНТЕТИЧЕСКОГО СЛОИСТОГО СИЛИКАТА МАГНИЯ

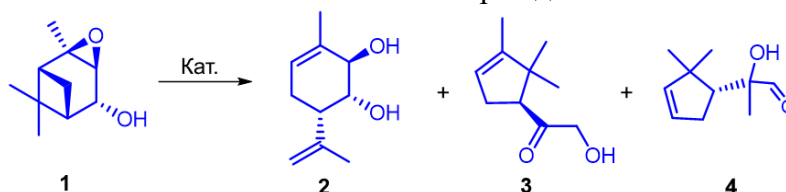
**Сидоренко А.Ю.,^а Юхимук А.М.,^а Голубева О.Ю.,^б Ильина И.В.,^в Ардашов О.В.,^в
Подтуркина А.В.,^в Волчо К.П.,^в Салахутдинов Н.Ф.,^в Агабеков В.Е.^а**

^аИнститут химии новых материалов НАН Беларуси, 220084, Минск, ул. Скорины, 36,
e-mail: sidorenko@ichnm.by

^бФилиал НИЦ «Курчатовский институт»-ПИЯФ-ИХС, 199034, Санкт-Петербург, наб.
Макарова, 2

^вНовосибирский институт органической химии СО РАН, 630090, пр. Лаврентьева, 9

Проттремин (п-мента-1,8-диен-5,6-диол **2**), обладающий высокой активностью против симптомов болезни Паркинсона, к настоящему времени успешно прошел первую фазу клинических испытаний [1]. Его синтезируют с выходом до 44,0% путем каталитической изомеризации эпоксида вербенола **1** в присутствии монтмориллонитового катализатора К-10 (Германия) [2]. Изомеризация эпоксида **1** сопровождается образованием сложной смеси продуктов. Высокий терапевтический потенциал Проттремина обуславливает необходимость создания новых активных и селективных катализаторов для его синтеза.



Альтернативой коммерческому монтмориллониту К-10 могут быть синтетические аналоги этого глинистого минерала. Так, осуществлен гидротермальный синтез глиноподобных слоистых силикатов с заданным химическим составом и контролируемой кислотностью, которые исследованы в реакции изомеризации эпоксида вербенола в п-мента-1,8-диен-5,6-диол **2** при 25°C.

В присутствии диоктаэдрического монтмориллонита с наибольшим содержанием Al (Al-1.8) и преобладанием сильных кислотных центров (к.ц.) Бренстеда (В) и Льюиса (L) селективность по продукту **2** составляет лишь 28,0%. В случае содержащих Mg и Al образцов со структурой сапонита и преобладанием слабых к.ц. конверсия терпеноида **1** не превышает 40%, а селективность по Проттремину увеличивается до ~45, будучи сопоставимой с таковой на К-10. При использовании триоктаэдрического слоистого силиката магния без алюминия (Al-0) реакция изомеризации эпоксида вербенола завершается за 30 мин, а селективность по продукту **2** составляет 57,0%. Необходимо отметить, что Al-0 представляет собой практически твердую кислоту Льюиса (L/V ~71) с преобладанием сильных кислотных центров. Необходимо отметить, что на льюисовских к.ц. эпоксиды терпенов изомеризуются с образованием альдегидов [1]. Таким образом, установлена возможность получения Проттремина в присутствии твердой льюисовской кислоты с селективностью выше, чем на коммерческом катализаторе К-10.

Литература

1. Belyakova Y.Y., Yaremenko I.A., Terent'ev A.O., et al. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2026, **96**, 1.
2. Ardashov O.V., Pavlova A.V., Il'ina I.V., et al. *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 3866–3874.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ (X26РНФ-047) и РНФ (25-43-10014).

ОТ ЦИТОТОКСИЧНОЙ МОЛЕКУЛЫ К АНТИТУБУЛИНОВОМУ МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ЭФФЕКТАМ *IN VIVO*: БЕНЗОИЛ-ПИРРОЛО[1,2- α]ХИНОКСАЛИНЫ

**Скворцов Д.А., Ипатов Д.А., Каретников Г.Л., Дагаев Н.Д., Бабаева Г.А.,
Покровский В.С., Донцова О.А.**

*Химический факультет и НИИ ФХБ, МГУ им. Ломоносова;
Ленинские Горы 1-40, Москва, Россия, 119991; skvorratd@mail.ru*

Ряд производных хинолона и хиноксалина, прототипом которых было соединение «8с» из [1] - избирательно цитотоксичны при сокультивировании [2] [3] опухолевых и неопухолевых клеточных линий. Были идентифицированы три различных селективно цитотоксичных структуры: индено[2,3- α]изохинолин-11-оны, 4-анилин-1-бензоил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины и бензоил-пирроло[1,2- α]хиноксалины. Для оптимизации была выбрана структура пирроло-хиноксалина из-за ее цитотоксического действия в наномолярном диапазоне концентраций. Была разработана масштабируемая схема синтеза для получения бензоил-пирроло[1,2- α]хиноксалинов.

Ядро пирроло[1,2- α]хиноксалина и пара-метоксибензоильная группа необходимы для активности в наномолярных концентрациях. Анализ профилей цитотоксичности позволяет обоснованно предполагать некоторые механизмы действия уже на небольших наборах клеточных линий [4]; и сходство с ранее найденными комбретастатинами [5] говорило о механизме действия как анти tubулиновых соединений. Это было поддержано прогнозированием мишеней *in silico* и молекулярным докингом, который был использован для оптимизации их свойств. Соединение **45** (3-амино-4-метоксибензоилпирроло[1,2- α]хиноксалин) имеет IC₅₀(A549) ~4 нМ и демонстрирует селективную цитотоксичность по отношению к клеткам A549 по сравнению с клетками VA13. Оно ингибирует полимеризацию тубулина и вызывает остановку клеточного цикла в фазе G2/M. Внутривенное введение соединения **45** в дозе 10 мг/кг в мышинных моделях лейкемии продемонстрировало увеличение продолжительности жизни до трех раз, а в ксенотрансплантатах НСТ116 у мышей наблюдалось значительное ингибирование роста опухоли, превосходящее эффективность контрольного анти tubулинового препарат комбретастатина A4-фосфата.

Литература

1. Zelina, E.Y. et al., *Tetrahedron Lett.*, 2020, **61**, 151532.
2. Skvortsov, D.A. et al., *Front. Pharmacol.*, 2021, **12**, 713103.
3. Skvortsov, D.A. et al., *ChemMedChem*, 2025, e2500052.
4. Kolchanova, A.Y. et al., *Arch. Pharm.*, 2026, **359**, e70199.
5. Karetnikov, G.L. et al., *ACS Pharmacol. Transl. Sci.*, 2024, **7**, 384-394.

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант №26-14-00135).

МЕЖМОЛЕКУЛЯРНЫЙ КУЛОНОВСКИЙ РАСПАД КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ОЖЕ-ТЕРАПИИ

Скитневская А.Д.

ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН», 664033, Иркутск, Фаворского, 1,
e-mail: skitnevskaya@irioch.irk.ru

Радиофармацевтическая оже-электронная терапия (ОЭТ) может иметь такую же терапевтическую эффективность, как и терапия α -частицами при лечении небольших онкологических опухолей [1]. Процесс образования Ожэ электронов для ОЭТ можно описать как: (1) захват электрона атомным ядром радионуклида с образованием электронной вакансии, чаще всего на К-оболочке; (2) заполнение вакансии электронами внешних уровней с высвобождением избытка энергии, инициирующего (3) каскад вторичных автоионизационных процессов с испусканием нескольких низкоэнергетических электронов (НЭЭ) [2]. Известно, что НЭЭ способны вызывать необратимые изменения окружающих молекул, являясь одной из причин разрушительного действия радиации на живые системы. Радиус действия НЭЭ намного меньше, чем α и β -частиц и меньше диаметра отдельной клетки, что делает возможным локализовать очаг поражения и добиться избирательного повреждения целевых тканей. Тем не менее, перспективы ОЭТ на сегодняшний день еще не реализованы; в клинических испытаниях было оценено лишь несколько препаратов, и ни один из них пока не стал частью рутинного лечения [2]. Развитие подобных высокоспецифичных терапевтических подходов требует детального понимания механизмов запускаемых на молекулярном уровне процессов. В ряде недавних исследований продемонстрировано, что процессы вторичной автоионизации, происходящие на третьем этапе Оже распада, могут происходить не только с участием того же атома или молекулы, как считалось ранее, но и с вовлечением ближайшего окружения [3]. Энергия, высвобождающаяся при заполнении валентными электронами глуболежащей вакансии, может передаваться соседней молекуле, вызывая ее ионизацию, что приводит к образованию двух катион-радикальных фрагментов. Такой сценарий называется межмолекулярным кулоновским распадом (Intermolecular Coulombic Decay, ICD). В процессе ICD, как и Ожэ, образуются НЭЭ, однако их энергия и состав радикальных продуктов распада, существенно отличаются. В отличие от Оже-распада, известного более 100 лет, – ICD был предсказан лишь 30 лет назад [3], а его реализуемость в гидратированных биомолекулах впервые была экспериментально показана в нашей работе 2018 года [3]. Доклад будет представлять собой обзор результатов наших недавних исследований ICD в биологически значимых системах [3-7], а также обсуждение роли ICD в возможных механизмах действия ОЭТ.

Литература

1. Zhang S., Wang X., Gao X. et al. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2025, **10**, 1.
2. Bolcaen J., Gizawy M.A., Terry S.Y.A. et al. *J. Nucl. Med.*, 2023, **64**, 1344.
3. Cederbaum, L. S.; Zobeley, J.; Tarantelli, F. *Phys. Rev. Lett.*, 1997, **79**, 4778.
4. Ren X., Wang E., Skitnevskaya A.D. et al. *Nat. Phys.*, 2018, **14**, 1062.
5. Gao Y., Skitnevskaya A.D., Wang E. et al. *Phys. Rev. X*, 2025, **15**, 011053.
6. Zhou J., Jia S., Xue X. et al. *J. Phys. Chem. Lett.*, 2024, **15**, 1529.
7. Skitnevskaya A.D., Gokhberg K., Trofimov A.B. et al. *J. Phys. Chem. Lett.*, 2023, **14**, 1418.
8. Zhou J., Jia S., Skitnevskaya A.D. et al. *J. Phys. Chem. Lett.*, 2022, **13**, 4272.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №25-43-02210.

МОНОТЕРПЕНСОДЕРЖАЩИЕ ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ АЗОЛЫ И АЛЛИЛАМИНЫ: СИНТЕЗ И ФУНГИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ

**Судариков Д.В.,^а Грибков П.В.,^а Чашина Е.В.,^а Лисовская С.А.,^б Никитина Л.Е.,^б
Рубцова С.А.,^а Кучин А.В.^а**

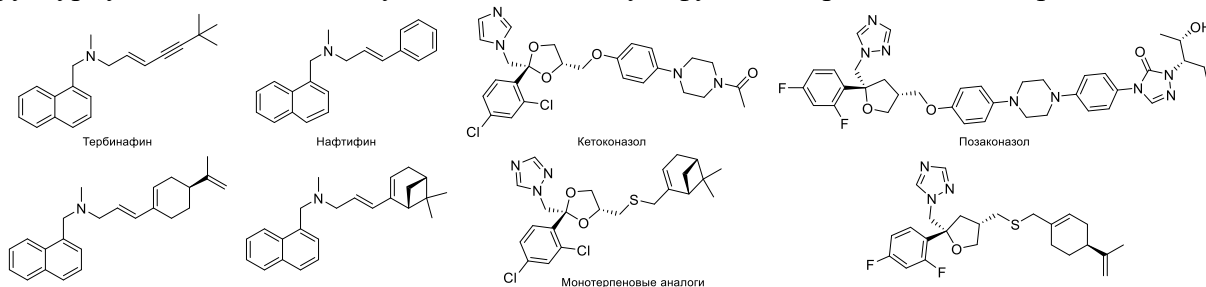
^аИнститут химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН
167000, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 48
E-mail: [судариков-dv@chemi.komisc.ru](mailto:sудариков-dv@chemi.komisc.ru)

^бФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Министерства здравоохранения РФ, 420012, Россия,
Республика Татарстан, ул. Бутлерова, 49

Грибковые инфекции, особенно опасные для иммунокомпрометированных пациентов (ВИЧ-инфекция, химиотерапия, трансплантация органов, длительная антибиотикотерапия), охватывают широкий диапазон проявлений — от поверхностных дерматофитий и онихомикозов до жизнеугрожающего инвазивного аспергиллёза, криптококкового менингита и кандидоза [1].

Известно, что аллиламины и противогрибковые азолы являются ингибиторами грибковых ферментов — скваленэпоксидазы и ланостерол-14 α -деметилазы, участвующих в биосинтезе стерина — жизненно важных веществ и компонентов клеточных мембран [2]. Следует отметить, что введение гидрофобных фрагментов монотерпеноидов в структуру лигандов повышает сродство к данным ферментам, так как в активных сайтах этих ферментов происходит эпоксилирование сквалена и деметилирование ланостерола — липофильных тритерпеноидов.

В данной работе синтезирована серия монотерпеноидсодержащих противогрибковых аллиламинов и азолов. По эффективности *in vitro* новые вещества сопоставимы с препаратами первой линии и существенно превосходят флуконазол. Изучена аффинность синтезированных соединений к скваленэпоксидазе и ланостерол-14 α -деметилазе (CYP51) — ферментам, участвующим в биосинтезе эргостерола — тритерпеноида, обеспечивающего структурную целостность, текучесть и сигнальную функцию грибковых мембран.



Литература

1. Denning, D.W. *Lancet Infect. Dis.*, 2024, **24**, e428–e438.
2. Joffrion, T.M., Cushion, M.T. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2010, **311**, 1–9.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 25-23-00199).

БИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ХОЛИНЭСТЕРАЗ НА ОСНОВЕ АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА: СИНТЕЗ, АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ

**Сулейманов Э.Г.,^{а,б} Шулаева М.М.,^а Губайдуллина Л.М.,^а Зуева И.В.,^а
Петров К.А.,^а Семёнов В.Э.^{а,б}**

^аИнститут органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН,
420088, Республика Татарстан, Казань, ул. академика Арбузова, 8

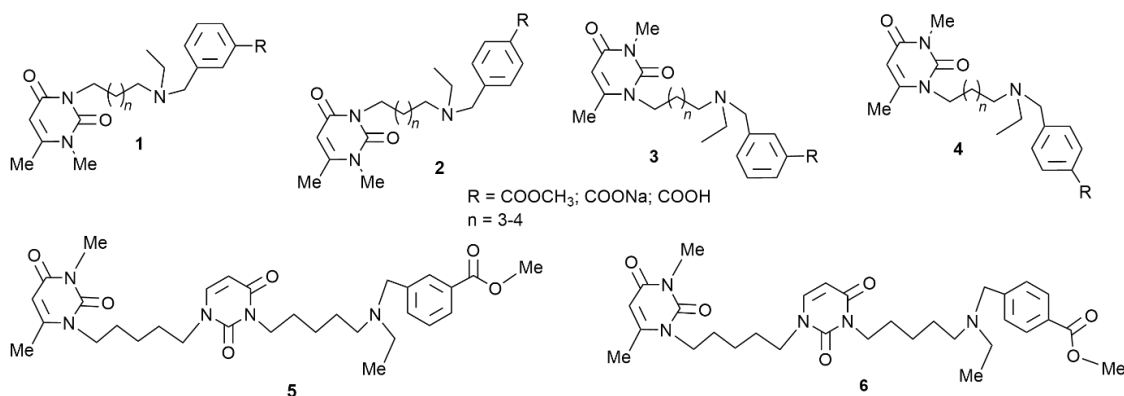
^бКазанский национальный исследовательский технологический университет, 420015,
Республика Татарстан, Казань, ул. К. Маркса, 68
e-mail: eduard20001101929@gmail.com

Болезнь Альцгеймера занимает ведущее место среди первичных нейродегенеративных заболеваний, являясь главной причиной старческого слабоумия. В развитии болезни критическую роль играют два процесса: дефицит ацетилхолина из-за гиперактивности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и накопление токсичных β -амилоидных бляшек. Однако большинство известных ингибиторов действуют лишь на одну мишень. Для воздействия сразу на два звена патогенеза необходимы бифункциональные лиганды [1, 2].

В данной работе в качестве таких бифункциональных соединений были синтезированы производные региоизомерных 1,6- и 3,6-диметилурацила (соединения **1-4**), а также 6-метилурацила, содержащие два урациловых фрагмента (соединения **5,6**). Обсуждаются стадии синтеза соединений **1-6**. Структура соединений подтверждена методами ЯМР (^1H , ^{13}C) и масс-спектрометрии.

Соединения **1-6** в экспериментах *in vitro* проявили высокую ингибирующую активность (величины IC_{50} (АХЭ) достигают 10^{-7} М) и селективность к АХЭ (индекс селективности IC_{50} (АХЭ)/ IC_{50} (БуХЭ) достигает 4 порядков).

По данным молекулярного докинга урациловые фрагменты соединений **1-6** оккупируют периферический сайт АХЭ, не позволяя ферменту связываться с β -амилоидом, и тем самым тормозя образование бляшек. Аминобензильный фрагмент, связывается с активным центром АХЭ и блокирует расщепление ацетилхолина.



Литература

1. Semenov V.E., Zueva I.V., Suleimanov E.G., etc. *Molecules*. 2022. Vol. 27. 7855
2. Zueva I.V., Saifina L.F., Gubaidullina L.M., etc. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26. 3759.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 24-75-10086.

РЕНТГЕНОВСКАЯ ПОРОШКОВАЯ ДИФРАКЦИЯ ЛИОФИЛИЗАТОВ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА С ОСНОВНЫМИ АМИНОКИСЛОТАМИ

**Терехов Р.П.,^а Кривошеева Е.А.,^а Свотин А.А.,^а Утенышев А.Н.,^б Шилов Г.В.,^б
Селиванова И.А.^а**

^а*Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова
Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
119991, Москва, Трубецкая улица 8-2,
e-mail: terekhov_r_p@staff.sechenov.ru*

^б*Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии
Российской Академии Наук, 142432, Черноголовка, проспект академика Н.Н. Семенова 1*

Природный флаванол дигидрокверцетин (ДКВ) – 3,5,7-тригидрокси-2-(3,4-дигидроксифенил)-2,3-дигидро-4H-1-бензопиран-4-он – является перспективным объектом для создания лекарственных средств ввиду широкого спектра биологических эффектов и высокого профиля безопасности.

Низкая растворимость в воде при комнатной температуре ограничивает возможность для разработки инъекционных лекарственных форм на базе данного флавоноида. Одним из рассматриваемых подходов к преодолению описанного ограничения является фазовая модификация, которую, помимо прочего, можно осуществить путем лиофилизации, используя в качестве коформеров основные аминокислоты – лизин, гистидин или аргинин.

Для идентификации фазового строения полученных модификаций выполнена рентгеновская порошковая дифракция, рекомендованная Фармакопеей ЕАЭС. Все объекты характеризовались аморфной природой с максимумами гало, наблюдаемыми при 2θ 22,3°, 22,0° и 23,7° для лиофилизатов с лизином, гистидином и аргинином, соответственно (Рис. 1).

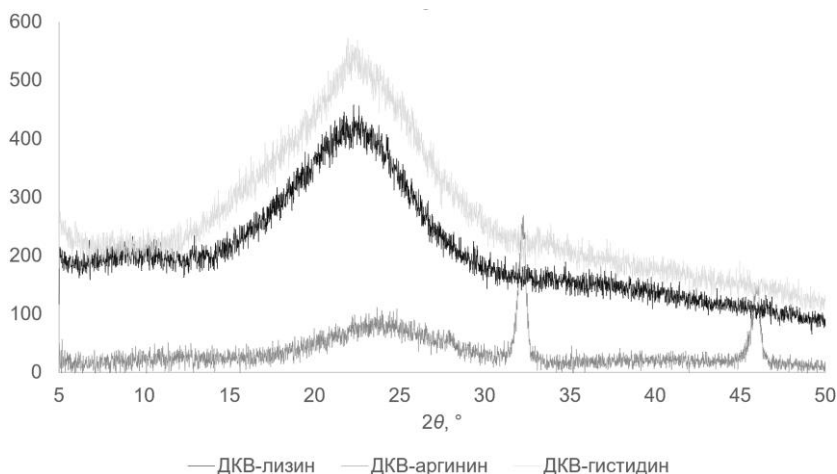


Рисунок 1. Дифрактограммы лиофилизатов ДКВ с основными аминокислотами

Интенсивные пики на дифрактограмме лиофилизата ДКВ с аргинином отсутствовали на спектрах РПД исходных объектов. Их наличие можно объяснить морфологией твердой фазы образца.

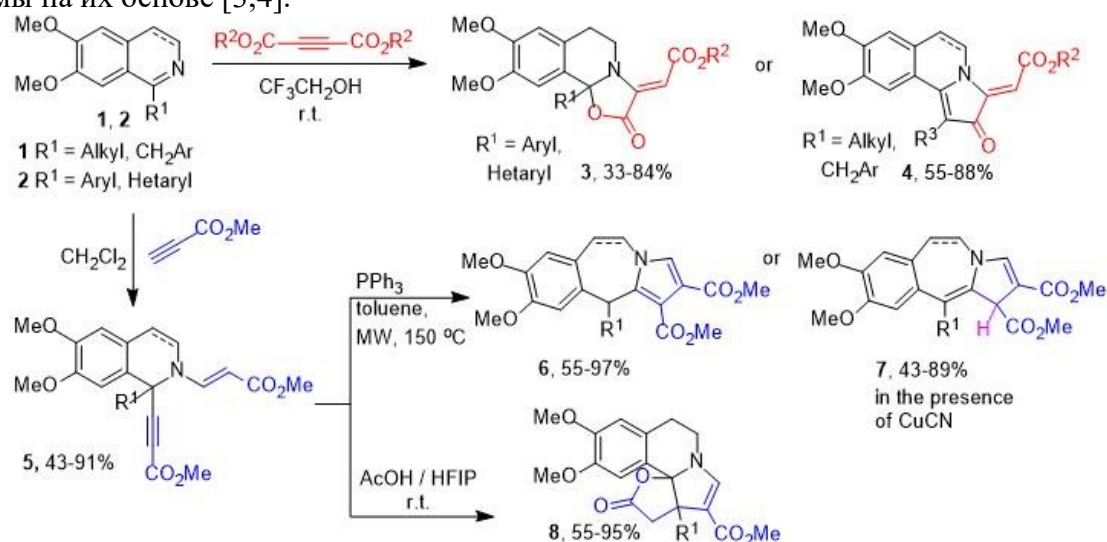
Лиофилизаты получены при финансовой поддержке РНФ, проект 25-75-00071. Рентгеноструктурные исследования проводились в соответствии с государственным заданием Федерального научно-исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии РАН № 124013100858-3.

ЭЛЕКТРОНОДЕФИЦИТНЫЕ АЛКИНЫ В СИНТЕЗЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ОКСАЗОЛО- И ПИРРОЛОКОНДЕНСИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Титов А.А., Варламов А.В., Воскресенский Л.Г.

*Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы,
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, e-mail: titov-aa@rudn.ru*

В литературе можно встретить большое количество примеров синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, многие из которых встречаются в природе, а также образуют библиотеки лекарственных препаратов [1,2]. Самыми ценными из них являются реакции, позволяющие функционализировать молекулы в мягких условиях с использованием принципа домино-, либо многокомпонентности процесса. В таких реакциях наиболее эффективными синтонами могут выступать электронодефицитные алкины, позволяющие усложнять легкодоступные соединения в 1-2 стадии и получать сложные трициклические системы на их основе [3,4].



Недавно нами был разработан метод построения конденсированных полициклических систем из легкодоступных 3,4-дигидроизохинолинов **1**, **2** и электронодефицитных алкинов, и показано влияние растворителей, а также режима проведения реакций на направление трансформаций и образование того или иного целевого продукта. В рамках сотрудничества с вьетнамской научной группой под руководством проф. Туэт Ань Данг Тхи были изучены цитотоксические свойства синтезированных оксазоло[2,3-*a*]изохинолинов **3** в отношении четырех линий клеток рака человека (KB, HepG2, A549, MCF7), которые проявили умеренную активность.

Литература

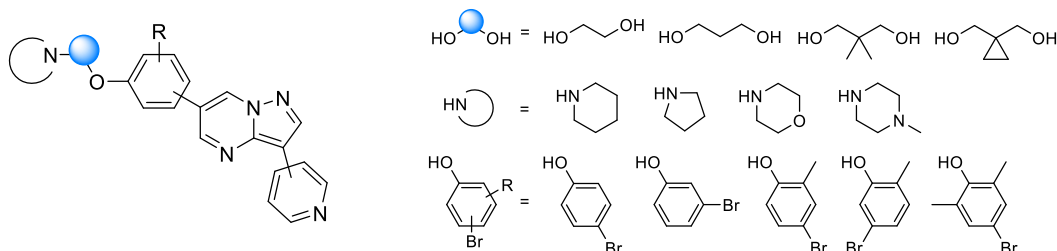
1. Khan I., Zaib S., Ibrar A. *Org. Chem. Front.*, 2020, **7**, 3734.
2. Khan I., Ibrar A., Zaib S. *Top. Curr. Chem.*, 2021, **379**, 3.
3. Obydennik A.Y., Titov A.A., Borisova T.N., Voskressensky L.G., Varlamov A.V. *J. Org. Chem.*, 2025, **90**, 12490.
4. Listratova A.V., Titov A.A., Obydennik A.Y., Varlamov A.V. *Tetrahedron*, 2022, **121**, 132914.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОМУ ДИЗАЙНУ ИНГИБИТОРОВ АМФ-АКТИВИРУЕМОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

Трибулович В.Г.,^а Новикова Д.С.^а

^аСанкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, Санкт-Петербург, Московский проспект 24-26/49 лит А,
e-mail: tribulovich@spbti.ru

АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК) является центральным элементом энергетического метаболизма, регулирующим баланс между анаболическими и катаболическими процессами в ответ на изменение соотношения АМФ/АТФ [1]. Несмотря на глубокую проработку различных подходов к активации АМФК и наличие большого количества валидированных активаторов, разработка её ингибиторов остается сложной актуальной задачей. Проблема связана с использованием классического подхода к дизайну ингибиторов киназ, который заключается в создании миметиков АТФ. Известные ингибиторы АМФК малочисленны и обладают низкой селективностью, что требует их структурной коррекции. В данном направлении мы исследовали возможность управления селективностью производных дорсоморфина за счет варьирования латеральных заместителей при минимальных изменениях скаффолда [2]. Создание серии аналогов потребовало разработки оптимальной синтетической стратегии. Наиболее эффективной оказалась комбинация реакции Мицунобу и Сузуки–Мияуры для образования С–О, С–N и С–С связей при использовании каталитического борилирования. Данная стратегия позволяет синтезировать аналоги, способные учитывать незначительные различия в строении АТФ связывающего сайта различных киназ, и реализовать управляемое изменение селективности ингибирования.



Так как АМФК представляет собой гетеротримерный комплекс, состоящий из трех субъединиц различного изоформного состава, наиболее интересным и практически значимым является разработка изоформ-селективных ингибиторов. Для этого необходимы новые подходы к ингибированию, отличные от классического. В представленном докладе обсуждается перспективность стратегии инверсии функции A_{DaM}-сайта, а также возможность таргетирования нуклеотид-связывающих C_{BS}-сайтов γ-субъединицы с помощью АТФ-миметиков. Кроме того, на основе структурных аналогов дорсоморфина очевидной возможностью является конструирование направленных на деградацию АМФК PROTAC-молекул. Также рассматриваются структурные особенности соединений для альтернативных ингибиторных подходов, способных заменить классические неселективные ингибиторы для успешного внедрения в терапевтическую практику.

Литература

- Новикова Д.С., Гарабаджиу А.В., Мелино Дж., Барлев Н.А., Трибулович В.Г. *Изв. АН Сер. Хим.*, 2015, **64**, 1497.
- Novikova D., Vorona S., Zenina A., Grigoreva T., Tribulovich V. *Molecules*, 2025, **30**, 2258.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 24-73-10221.

ДВОЙСТВЕННАЯ ПРИРОДА НАНОЧАСТИЦ ТЕЛЛУРА — ЭФФЕКТ ДЖЕКИЛА И ХАЙДА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Туровский Е.А.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки
Российской академии наук (ИБК РАН), 1422906 г. Пущино Московская область, ул.
Институтская, 3, turovsky.84@mail.ru*

Наночастицы теллура (TeNPs) демонстрируют ярко выраженный антагонистический характер биологического действия, который зависит от размера частиц, дозы, продолжительности экспозиции и клеточного контекста. Этот феномен, подобный превращению Джекила в Хайда, проявляется как на организменном, так и на клеточном уровнях, где один и тот же материал может выступать либо нейроактивным агентом, нарушающим поведение, либо высокоселективным противоопухолевым средством, либо, напротив, токсикантом для нормальных клеток.

In vivo 100-нм TeNPs вызывают стойкую гиперлокомоцию, нарушение циркадных ритмов и потерю массы тела мышей, тогда как 10-нм частицы в тех же дозах дают лишь кратковременные или отсутствующие поведенческие эффекты. При этом гистологически значимого повреждения печени, почек и сердца не обнаруживается, однако молекулярно выявляется тканеспецифическая активация провоспалительных и редокс-генов (Nox1, Nox2, IL-6, Tnf α , ATF-6) с подавлением IL-10 и Bcl-xL, особенно в почках и печени.

В онкологических моделях TeNPs проявляют противоположное действие: 10-нм частицы наиболее эффективно индуцируют апоптоз в клетках глиобластомы A-172 и гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 через ROS-зависимую активацию проапоптотических генов, оставаясь нетоксичными для нормальных фибробластов L-929, тогда как 100-нм TeNPs, напротив, вызывают окислительный стресс и гибель здоровых клеток. Миграционный ответ и кальциевая сигнализация также варьируют в зависимости от типа клеток и размера частиц, подчёркивая гетерогенность и сложность регуляции. Гибридные Se-Te наностержни наиболее ярко демонстрируют двойственность: при 5 мкг/мл они вызывают гибель 99% клеток F-9, минимально воздействуя на L-929, за счёт селективной индукции апоптоза, контролируемого окислительного стресса и стимуляции антиоксидантной защиты в норме, что вдвое превосходит эффективность индивидуальных TeNPs при сниженной токсичности для здоровых тканей.

Таким образом, TeNPs являют собой классический пример бинарной биологической активности, где терапевтический потенциал (селективный антиканцерогенный эффект) неразрывно связан с потенциальными рисками (нейромоторные нарушения и скрытый тканевой стресс). Ключевым детерминантом, определяющим, какое «лицо» покажут наночастицы, служит размер — 10-нм частицы более предпочтительны для терапии, тогда как 100-нм вызывают системные эффекты.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 26-15-00054, <https://rscf.ru/project/26-15-00054/>.

МИКРОЧАСТИЦЫ БИОПОЛИМЕРНЫХ АЭРОГЕЛЕЙ КАК СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Уварова А.А., Меньшутина Н.В.

*Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, 125480, Россия,
Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20, корпус 1, стр. 2
e-mail: anastasia.uvarova2@yandex.ru*

Аэрогели – это наноструктурированные материалы, получаемые на основе разных биополимеров (хитозан, целлюлоза, альгинат, пектин, крахмал и другие), которые обладают высокими значениями удельной площадью поверхности (до 500 м²/г), объема пор (до 9 м³/г), пористости (до 99%), биосовместимостью, биodeградируемостью и мукоадгезивными свойствами. Одним из главных преимуществ аэрогелей является возможность контролировать размер частиц во время получения. Таким образом, можно получать системы доставки для различного применения – пероральные, назальные, ингаляционные, что обеспечивает локальное воздействие на организм.

Подробная методика получения микрочастиц методом распыления через форсунку приведена в [1]. В качестве сшивающего агента выступал раствор гидроксида натрия (для хитозановых аэрогелей) и раствор этанола и 2 масс.% раствор хлорида кальция (для целлюлозных аэрогелей). При получении микрочастиц биополимерных аэрогелей варьировалась концентрация раствора полимера (в случае хитозановых – 1, 1.5 и 2 масс%; в случае целлюлозных – 0.5, 1 и 1.5 масс%) и избыточное давление воздуха, подаваемого на форсунку, которое составило 0.1; 0.5 и 0.9 бар.

Для образцов биополимерных аэрогелей были определены значения среднечисленного диаметра (d_{cp}), квартили D10, D50 и D90 по результатам обработки снимков с микроскопа Micros MC 300 (TP). Для высокопористых материалов, к которым относятся аэрогели, важным показателем является аэродинамический диаметр, который характеризует поведение частицы в потоке воздуха [1]. По результатам аналитических исследований показано, что аэродинамический диаметр частиц биополимерных аэрогелей лежит в пределах от 8 до 28 мкм для целлюлозных образцов и от 15 до 64 мкм для хитозановых образцов. Практически все образцы соответствуют значениям аэродинамического диаметра, предъявляемого к назальным системам доставки (от 10 до 50 мкм) [2]. По результатам азотной порометрии продемонстрировано, что образцы обладают высокой удельной площадью поверхности от 220 до 340 м²/г для хитозановых аэрогелей и от 149 до 200 м²/г для целлюлозных аэрогелей, значения диаметра пор – от 12 до 20 нм. В работе показано успешное внедрение малорастворимых в воде субстанций в полученные аэрогели, при этом увеличивается их кинетика растворимости.

Таким образом, полученные материалы могут выступать в качестве эффективных назальных систем доставки лекарственных средств, обладающих повышенной биодоступностью, для лечения различного рода заболеваний.

Литература

1. Menshutina N. V., Uvarova A. A., Mochalova M. S., et. al. *Russ. J. Phys. Chem. B*, 2023, **17**, 1507–1518.
2. Rygg A., Hindle M., Longest P. W. *Pharm Res*, 2016, **33**, 909-921.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственного задания (проект FSSM-2025-0003).

НОВЫЙ КЛАСС ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ СК2 НА ОСНОВЕ 7-R-АМИНО-6-(ТЕТРАЗОЛ-5-)АЗОЛО[1,5-А]ПИРИМИДИНОВ: СИНТЕЗ, ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

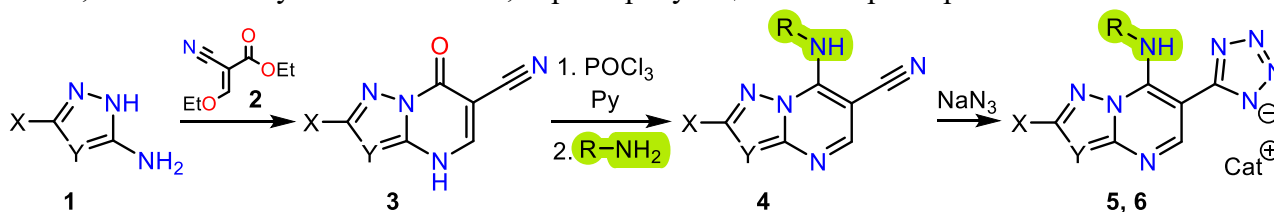
**Ураков Г.В., Саватеев К.В., Тохтуева М.Д., Мелехин В.В., Русинов В.Л.,
Парамонова А.В.**

Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19,
e-mail: urakov01@bk.ru

Казеинкиназа 2 (СК2) представляет собой полифункциональную серин/треониновую протеинкиназу, которая играет важную роль в регуляции многих внутриклеточных процессов, являясь регулятором онкогенных путей и выступает как супрессор клеточного апоптоза. Таким образом, актуальной задачей является разработка новых ингибиторов СК2 в качестве химиотерапевтических средств против опухолевых заболеваний.

Ранее нашей научной группой было показано, что синтезированные нами 7-амино-6-(тетразол-5-ил)азоло[1,5-а]пиримидины являются мощными ингибиторами СК2 в субмикромольном диапазоне [1]. Следующим этапом работы стала оптимизация структуры посредством введения в С7-положение вторичной аминогруппы, поскольку по литературным данным наличие данной группы увеличивает аффинность молекул к сайту связывания СК2.

Поскольку прямое алкилирование С7-аминогруппы в 7-амино-6-(тетразол-5-ил)азолопиримидинах не представляется возможным, то была разработана отдельная синтетическая схема для получения целевых тетразолов (5,6). Первоначальный этап включал построение конденсированной системы (3), хлордезоксигенирование и последующее нуклеофильное замещение атома галогена с получением гетероциклов (4), в которых выполнена конверсия нитрильной группы в тетразольный цикл. Кроме того, была оценена цитотоксичность полученных натриевых солей тетразолильных производных (6), в том числе, на линиях опухолевых клеток, характеризующихся гиперэкспрессией СК2.



Для исследования цитотоксичности полученных гетероциклов (6) была выбрана линия клеток карциномы легкого А-549, поскольку показано, что ингибирование СК2 в данных клетках увеличивает скорость апоптоза при действии УФ-излучения. Подобная ситуация наблюдалась и для клеток гепатоцеллюлярной карциномы Нер-G2, поскольку ингибирование СК2 приводило к увеличенной скорости гибели опухолевых клеток в присутствии естественных киллеров. Кроме того, была добавлена линия клеток глиобластомы А-172, а также почки эмбриона человека НЕК-293 для установления селективности цитотоксичности полученных соединений (6).

Литература

1. Urakov G.V., Savateev K.V., Kotovskaya S.K., Rusinov V.L., Melekhin V.V. *Molecules*, 2022, 27, 8697.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ РАЗРАБОТКИ ПАТОСПЕЦИФИЧЕСКИХ КОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ - ПАРАМАГНЕТИКОВ ДЛЯ МРТ, ОФЭКТ/МРТ И НЕЙТРОН- ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ

**Усов В.Ю.,^а Белянин М.Л.,^б Бородин О.Ю.,^в Безлепкин А.И.,^г Краснокутская Е.А.,^б
Шимановский Н.Л.^д**

^а ФГБУ НМИЦ имени акад. Е.Н.Мешалкина, Новосибирск, 630090, Речкуновская 15
ussov1962@yandex.ru, usov_v@meshalkin.ru

^б Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

^в ОГАУЗ Томский областной онкологический диспансер, Томск

^г ООО Ветеринарная клиника «Алдан — Вет», Томск

^д Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова, Москва

Важнейшим направлением развития МРТ является создание новых парамагнитных контрастных препаратов на основе Gd(III). Mn(II) близок как парамагнетик к Gd, при этом является микроэлементом, и также сходен по свойствам с ^{99m}Tc, применяемым в ОФЭКТ/КТ в комплексах с патоспецифичными соединениями. В настоящей работе изучена возможность получения и применения у животных патоспецифичных контрастов для МРТ на основе органических комплексов с Mn(II).

Были разработаны методики синтеза, и осуществлены доклинические визуализирующие исследования *in vivo* специфичной для поражения сосудистой стенки воспалительного и атеросклеротического генеза – Mn-диаминоциклогексантауксусной кислоты (Mn-ДЦТА, Цикломанг); препаратов с повышенной тропностью к злокачественным новообразованиям — Mn-димеркаптоянтарной кислоты (Mn-ДМСА₂ Сукциманг), Mn-глюкоаровой кислоты. В таблице 1 представлены основные свойства контрастов на основе комплексов Mn(II) с хелаторами элементов VII группы менделеевской таблицы.

Таблица 1. Свойства контрастов-парамагнетиков на основе комплексов Mn.

	<i>lgK_{Mn-Хелатор}</i> , термодинам. стабильность, при pH=7.4	LD ₅₀ (мл/кг веса) и группа опасности по ГОСТ 12.1.007-76	Релаксив- ность R1, 1/(с *мМ)	Вязкость, мПа*с, при 37 °С	Осмоляль- ность, мОсмоль/ (кг H ₂ O), 37 °С
Mn-ДМСА, Сукциманг)	17.1	16.2, четвертая – малоопасные в-ва	3.79 ± 0.07	2.35± 0.07	1850 ± 35
Mn-ДЦТА, Цикломанг	19.6	17.5 четвертая	3.68 ± 0.08	2.97 ± 0.07	1754 ± 21
Mn-глюкарат	17.6	15.1, четвертая	4.1 ± 0.05	2.85±0.15	1550±39

Кроме того, комплекс Gd-ДТПА идентичен по кинетике накопления в опухолях с ^{99m}Tc-ДТПА и Mn-ДТПА, поэтому по результатам МРТ с Mn-ДТПА или ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-ДТПА может быть рассчитан режим насыщения опухоли Gd-157 для достижения летальной дозы облучения опухоли пучком эпитепловых нейтронов.

Mn(II) следует использовать для получения новых парамагнитных контрастных препаратов для МРТ с патоспецифичной аккумуляцией в опухолях, как дополнение к неспецифическим высокорелаксивным комплексам Gd(III). Результаты кинетики опухолевого накопления комплексов Mn и ^{99m}Tc могут быть использованы для планирования нейтрон-захватной терапии с комплексами Gd.

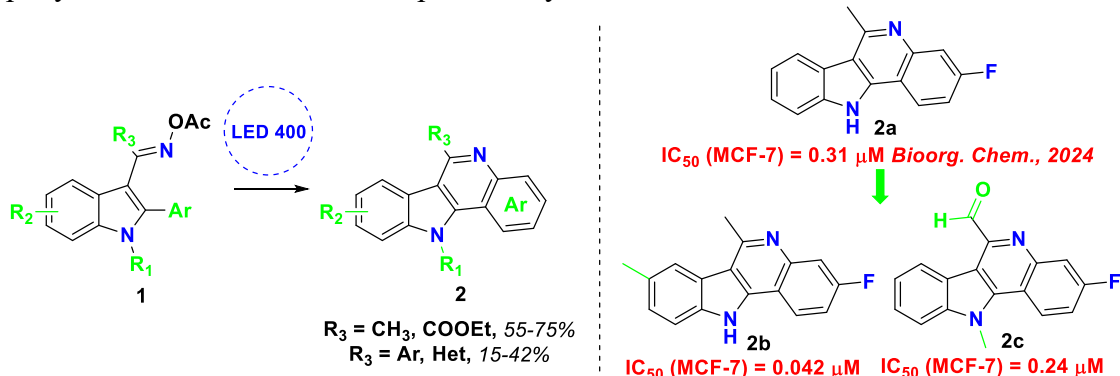
ФОТОХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ, ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ И АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ИНДОЛОХИНОЛИНОВ

Федоренко Н.О., Рахимов Р.Р., Богданов Ф.Б., Щербаков А.М., Ширинян В.З.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, 119991, Москва, Ленинский просп.
47. E-mail: n1ckolayfedorenk@yandex.ru

Индолохинолиновые алкалоиды, содержащиеся в используемом в народной медицине растении *Cryptolepis sanguinolenta*, а также их синтетические аналоги обладают широким спектром биологической активности [1]. Однако, для большинства описанных в литературе методов их получения характерна многостадийность, жёсткие условия и использование катализаторов на основе солей переходных металлов [2].

На сегодняшний день использование фотохимических подходов в синтезе природных соединений является одним из наиболее перспективных направлений в синтетической и медицинской химии. Недавно нашей научной группой был предложен фотохимический *one-pot* метод синтеза индоло[3,2-с]хинолинов (аналогов алкалоида изокриптолепина) под действием УФ света (365 нм), но несмотря на явную перспективность полученных соединений (селективная антипролиферативная активность по отношению к гормонозависимым клеткам РМЖ - МСF-7), данный метод также имел и ряд недостатков: умеренные выходы целевых продуктов и длительные времена реакции [3]. Таким образом, целью данной работы явилась разработка удобного фотохимического метода синтеза аналогов изокриптолепина под действием видимого света, дериватизация полученных фотопродуктов, а также оценка их противоопухолевой активности.



В данном проекте изучено влияние природы растворителей, добавок и заместителей на процесс фотоциклизации ацилоксимов 2-арилиндольного ряда **1**. С помощью ^1H ЯМР мониторингов установлено, что с наибольшими выходами и наименьшим временем реакция протекала в хлороформе при использовании в качестве добавок DABCO и тиоксантона. Полученные соединения были тестированы на клеточных линиях РМЖ. Наибольший интерес представили индолохинолин **2b** с селективной наномолярной ингибирующей активностью по отношению к гормонозависимым клеткам МСF-7 и альдегид **2c** с субмикромольной активностью, но при этом с нулевой селективностью.

Литература

1. Lavrado J., Moreira R., Paulo A. *Curr. Med. Chem.*, 2010, **17**, 2348.
2. Håheim K.S., Sydnæs M.O. *Chem. Rec.*, 2024, **24**, 3.
3. Bogdanov F.B. et al. *Bioorg. Chem.*, 2024, **153**, 107942.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 25-73-20098.

QSAR-МОДЕЛЬ ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ АКТИВНОСТИ МАЛЫХ МОЛЕКУЛ В ОТНОШЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА

Фесенко Е.А.,^а Буторин И.И.,^а Саватеев К.В.,^а Ураков Г.В.,^а Котовская С.К.,^а Лебедев П.Р.,^б Кочкаров А.А.,^б Корокин М.В.,^б Русинов В.Л.^а

^аУральский федеральный университет им. Б. Н. Ельцина, 620062, Екатеринбург, ул. Мира, 19, e-mail: elfes0902@gmail.com

^бБелгородский государственный национальный исследовательский университет, 308015, Белгород, ул. Победы, 85.

Остеопороз – хроническое заболевание, сопровождающееся снижением плотности костной ткани и повышенным риском низкотравматических переломов. В развитых странах им страдает до трети людей старше 50 лет, особенно женщины в постменопаузе. 11 β -Гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (11 β -HSD1) – фермент, регулирующий локальную активность глюкокортикоидов и участвующий в костном метаболизме. Показано, что нокаут гена 11 β -HSD1 у мышей предотвращает потерю костной массы после овариэктомии. Поэтому ингибирование данного фермента рассматривается как перспективное направление разработки негормональных остеопротекторов¹.

Нами разработана модель машинного обучения для прогнозирования способности соединений ингибировать 11 β -HSD1, что важно для рационального поиска лекарственных кандидатов для терапии остеопороза. Модель обучена на выборке из 900 известных малых молекул – ингибиторов данного фермента из базы ChEMBL. Для оценки значимости признаков используется алгоритм градиентного бустинга на решающих деревьях LightGBM. Значение $R^2 = 0,56$ указывает, что модель объясняет более половины дисперсии pIC_{50} и может применяться для предварительной оценки активности новых молекул. Зависимость между предсказанными и экспериментальными значениями представлена на рис. 1.

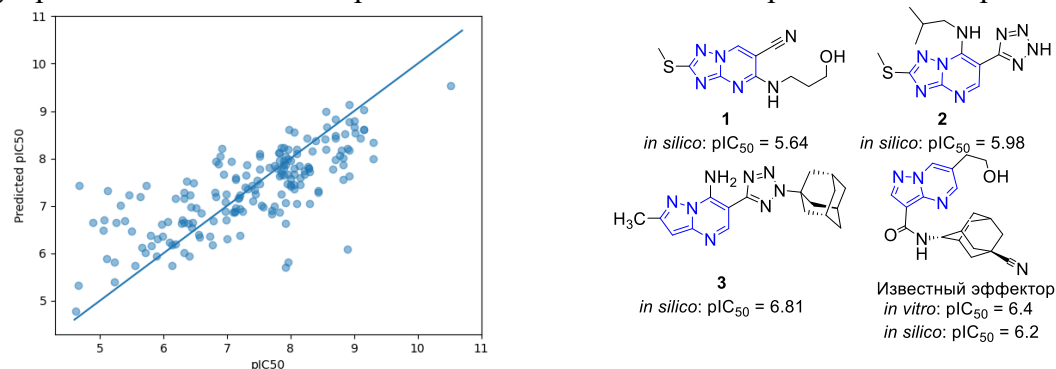


Рисунок 1. Зависимость между предсказанными значениями pIC_{50} и измеренными *in vitro* (слева). Результаты прогноза активности ряда разрабатываемых азоло[1,5-*a*]пиримидинов (1-3) в сравнении с известным эффектором (справа).

На основе полученной модели выполнен прогноз активности соединений азоло[1,5-*a*]пиримидинового ряда, среди которых несколько объектов имеют потенциальную активность в низком микромолярном и субмикромолярном диапазонах.

Литература

1. Li H., Hu S., Wu R., Zhou H., *Int. J. Biol. Sci.*, 2023, **19**, 3628.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, грант No. 25-14-00244, <https://rscf.ru/project/25-14-00244/>.

РЕПОЗИЦИОНИРОВАНИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН КАК ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ ПРИ РАЗРАБОТКЕ МОДЕЛЕЙ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА

Фомина А.Д.^а Осолодкин Д.И.^{а,б}

^аФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), 108819, посёлок
Института Полиомиелита, дом 8, корпус 1, город Москва, Россия, fomina_ad@chumakovs.ru

^бФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2

Качество системы виртуального скрининга, основанной на данных, определяется не только выбором алгоритма машинного обучения или типом дескрипторов, но и происхождением молекул, их химическим разнообразием и степенью соответствия целевой биологической задаче. Пандемия COVID-19 стимулировала активное применение как стратегий репозиционирования лекарственных средств, так и направленного молекулярного дизайна ингибиторов главной протеазы (Mpro) SARS-CoV-2. Оба подхода формируют принципиально различные массивы данных, которые можно использовать при разработке моделей машинного обучения для виртуального скрининга.

Нами были исследованы три библиотеки ингибиторов Mpro, различавшиеся происхождением и химическим составом: библиотека соединений, полученных в рамках репозиционирования известных лекарств [1], библиотека соединений, собранных нами по литературным данным, содержащая в основном серии органических соединений [2], и библиотека [3], состоящая в основном из ингибиторов, созданных методами молекулярного дизайна специально для Mpro SARS-CoV-2. Соединения каждой библиотеки докировали, на основании результатов формировали фингерпринты взаимодействия, которые использовали для обучения моделей случайного леса для классификации активных и неактивных соединений. Уменьшение размерности химического пространства для визуализации проводили при помощи метода tSNE.

Результаты репозиционирования характеризовались высокой структурной неоднородностью и дисбалансом классов. Также для них наблюдался значительный эффект “амплификации шума” от использования докинга для определения конформации связывания. Это снижало качество моделей, построенных на этих данных. С другой стороны, специализированные библиотеки ингибиторов обеспечивали более устойчивые модели, однако с ограниченной областью применимости. Только объединение обоих типов данных позволило обеспечить достаточную точность и полноту классификации и повысить устойчивость моделей к химическому разнообразию соединений, что подчеркивает важность сбалансированного формирования обучающих выборок для виртуального скрининга и риски, сопряженные с использованием результатов репозиционирования при построении прогностических моделей.

1. Martin, H.-J. et al. *Antiviral Res.*, 2023, **217**, 105620.
2. Fomina, A. D. et al. *Mol. Inform.*, 2024, **43**, e202300279.
3. Macip, G. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **23**, 259.

Работа выполнена при поддержке государственного задания ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), тема № FNZG-2024-0005.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ СПЕКТРА ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВИРУСНЫХ ПРОТЕАЗ

**Хватов Е.В.^а, Фомина А.Д.^а, Уварова В.И.^а, Шустова Е.Ю.^а, Козловская Л.И.^{а,б},
Осолодкин Д.И.^{а,б}**

^а *Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), 108819, Российская Федерация, город Москва, посёлок Института полиомиелита, д. 8, корп. 1,*

e-mail: khvatov_ev@chumakovs.ru

^б *ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2*

Появление новых вирусных угроз, таких как пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, диктует необходимость поиска новых противовирусных препаратов. Эта задача не теряет актуальности, поскольку для большинства известных вирусных заболеваний отсутствуют препараты прямого противовирусного действия. Перспективным классом противовирусных лекарственных средств являются ингибиторы вирусных протеаз; к этому классу соединений относятся известные препараты против гепатита С (боцепревир, глекапревир) и ВИЧ-инфекции (дарунавир, атазанавир).

В рамках поиска ингибиторов главной протеазы (M_{pro}) вируса SARS-CoV-2 мы осуществили виртуальный скрининг коммерчески доступной библиотеки потенциальных ингибиторов протеаз. Для этого мы использовали разработанный нами ранее метод ансамблевого докинга лигандов в активный центр главной протеазы (M_{pro}) SARS-CoV-2 [1]. Из 30 000 соединений мы отобрали 90, получивших наилучшую оценку, и изучили их ингибиторную активность в отношении M_{pro} вируса SARS-CoV-2 в условиях *in vitro*. Ни одно соединение не продемонстрировало ожидаемого снижения ферментативной активности, однако мы провели дополнительные исследования методом фенотипического скрининга на широкой панели вирусов. Было обнаружено, что все соединения являются неактивными по отношению к большинству тестовых вирусов; несколько соединений ингибировали вирус SARS-CoV-2, но оказались токсичными для клеток млекопитающих. Несколько соединений сочетали выраженную активность в отношении вируса клещевого энцефалита и отсутствие детектируемой токсичности.

Мы провели сравнение химических пространств соединений из исходной библиотеки и библиотек лабораторно подтвержденных активных ингибиторов M_{pro} SARS-CoV-2 и обнаружили их значительное несовпадение, указывающее на возможные причины расхождения результатов виртуального скрининга и скрининга *in vitro*.

Литература

1. Fomina A.D., Uvarova V.I. et al. *Molecular Informatics*, 2024, **43**, e202300279.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), темы №№ FNZG-2024-0005 и FNZG-2024-0004.

ПОДХОДЫ К ТРАНСФЕРУ ТЕХНОЛОГИЙ ПОЛУПРОМЫШЛЕННОГО ВЫПУСКА СЕЛЕКСИПАГА

Челуснова Ю.В., Криворотов Д.В., Абзианидзе В.В.

*ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства
188663, Ленинградская область, Всеволожский м.р-н, г.п. Кузьмолковский, Кузьмолковское г.п.,
ул. Заводская, зд. 6/2, корп. 93
e-mail: ChelusnovaYulia@mail.ru*

Селексипаг – селективный агонист простаглицлиновых (IP) рецепторов для лечения лёгочной артериальной гипертензии (ЛАГ) – редкого (орфанного) заболевания. Разработка и внедрение орфанных субстанций имеют особую значимость: они закрывают потребности уязвимой группы пациентов с редкими заболеваниями, для которых существует ограниченный выбор средств терапии.

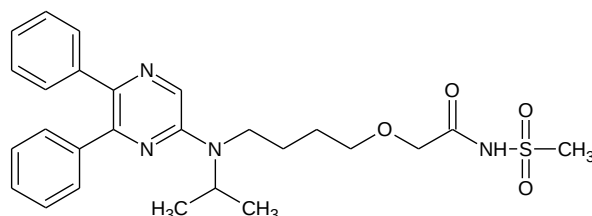


Рисунок 1. Селексипаг

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России разработана природосберегающая "зеленая" технология химического синтеза селексипага [1]. Внедрение технологий синтеза в производство активных фармацевтических субстанций (АФС) – ключевой этап создания отечественных лекарств. Трансфер лабораторной разработки к промышленному производству обеспечивался проработкой и унификацией разрабатываемых решений на всех этапах создания полупромышленной технологии:

- Этап 1. Разработки лабораторной методики химического синтеза.
- Этап 2. Разработки лабораторной методики очистки субстанции.
- Этап 3. Валидации и масштабирования способов синтеза и очистки.
- Этап 4. Разработка и валидация аналитических методик.
- Этап 5. Разработка нормативной документации.
- Этап 6. Трансфера технологий для промышленного производства.

Важным элементом работы - определение критически важных параметров исходного сырья и полупродуктов, влияющих на качество продукции. Масштабирование лабораторной технологии синтеза с получением опытных партий субстанции селексипага фармакопейного качества позволило в кратчайшие сроки разработать технологию производства АФС и определить технические требования к реконструкции производственного участка её синтеза с учетом стандартов надлежащей практики (GMP).

Литература

1. Патент №RU2023120540A1234. Приоритет 2023-08-04. Двухстадийный синтез селексипага с применением природосберегающих "зеленых" технологий.

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АЗИРИДИН- И МОРФОЛИНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,5- ТРИАЗИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ

Чернов И.С., Попова Е.А., Протас А.В., Шемчук О.С.

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,
e-mail: chernowvana@gmail.com*

1,3,5-Триазиновый скелет является перспективной платформой для дизайна противоопухолевых соединений благодаря высокой реакционной способности и возможности разнообразной функционализации, при этом азиридиновые циклы как алкилирующие фрагменты и морфолиновые заместители как модуляторы растворимости представляют особый интерес для создания гибридных молекул с мультимодальным механизмом действия.

Методом молекулярного докинга на мишени PARP1, PARP2 и PI3Kα были отобраны структуры-лидеры, строение которых подтверждено данными ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии и элементного анализа. Биологическая активность оценена с помощью МТТ-теста на панели опухолевых клеточных линий, УФ-спектрофотометрии для определения ДНК-тропности, а также *in vivo* на модели подкожных ксенографтов A549. В результате синтезирована серия соединений, включающая бис-азиридиновое производное с бензимидазольным фармафором, проявившее в эксперименте *in vivo* эффективность, сопоставимую с цисплатином; бис-морфолиновый лидер, показавший высокую селективную цитотоксичность в отношении клеточных линий U251MG ($IC_{50} = 3,16$ мкМ), SKOV3 ($IC_{50} = 5,26$ мкМ) и HT1080 ($IC_{50} = 5,74$ мкМ) при значительно более низкой токсичности в отношении нормальных клеток HEK-293 ($IC_{50} = 28,15$ мкМ); и моно-азиридиновое производное с азидным полиэтоксилинкером, предназначенное в качестве платформы для клик-конъюгации с векторами адресной доставки, которое ожидаемо проявило слабую цитотоксичность (IC_{50} для HeLa = 128 мкМ) и умеренную ДНК-тропность ($K_b = 1,13 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$).

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ГЛУБОКОГО ОКИСЛЕНИЯ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Чертков О.В.,^а Иванов Е.М.,^а Ерёмин А.В.^{а,б}

^аФГБОУ ВО СПбГПМУ, Российская Федерация, 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2, o.teufel@mail.ru

^бФГБУ Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук 199004, г. Санкт-Петербург, В. О. Большой пр. 31

Высокоокисленные формы целлюлозы (оксицеллюлозы), и как индивидуальные соединения, и как основа медицинских материалов широко используются в современной хирургии, комбустиологии как гемостатические препараты и изделия для остановки капиллярных, венозных и небольших артериальных кровотечений. Оксицеллюлозы являются основой для биodeградируемых барьерных материалов. Наибольшую известность получили медицинские материалы и изделия семейства Surgecel[®]/Interceed[®] на основе высокоокисленной регенерированной целлюлозы, содержащие 10-21% (масс.) карбоксилатных групп, полностью абсорбируемые в тканях организма [1].

Цель настоящей работы - разработка нового и относительно простого метода получения оксицеллюлоз для медико-биологического применения, обладающих хорошей биоабсорбцией в живых тканях, из нативной целлюлозы высших растений.

Результаты. Основным методом получения оксицеллюлоз является окисление первичных спиртовых групп у C₍₆₎-атома углерода глюкопиранозного кольца газообразным NO₂ или его растворами в неполярных растворителях. Возможен вариант получения через перйодатное окисление, приводящее к диальдегидцеллюлозе с ее последующим доокислением с помощью NO₂ [2].

В настоящей работе было исследовано окисление гидролизованной формы высокомолекулярной целлюлозы высших растений в *one-pot* процессе с предварительной мерсеризацией субстрата. Исследовано влияние параметров процесса на степень окисления целлюлозы, количество образующихся карбокси- и альдегидных групп.

Выводы. Предложен метод получения оксицеллюлозы, содержащей до ~25% (моль.) окисленных звеньев. Дальнейшие исследования посвящены получению композитов и материалов медико-биологического назначения на основе оксицеллюлозы и на проведение доклинических исследований *in vitro et in vivo*.

Литература

1. Zhang S., Li J., Chen S., Zhang X., Ma J., He J. *Carbohydr. Polym.*, 2020, **230**, 115585.
2. Wu Y. D., He J. M., Huang Y. D. et al. *Fibers Polym.*, 2012, **13**, 576-581.

Работа проведена при поддержке студенческого научного общества СПбГПМУ.

НЕОРГАНИЧЕСКИЙ ПОЛИФОСФАТ КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ЭНЕРГИИ В КЛЕТКАХ НЕРВНОЙ ТКАНИ ПРИ ГИПОКСИИ

Ягель Т.В.,^a Есипова Е.А.,^a Винокуров А.Ю.,^a Абрамов А.Ю.^{a,b}

^a*Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, 302026, Орёл, ул.
Комсомольская, 95,
e-mail: Ageltatana36@gmail.ru*

^b*UCL Queen Square Institute of Neurology, Лондон, Великобритания, London WC1N 3BG*

Неорганический полифосфат (ПолиФ) – полимер, содержащий макроэргические фосфоангидридные связи, благодаря чему он может рассматриваться как потенциальный резерв энергии, например, в условиях гипоксии. Это особенно важно для клеток нервной ткани, характеризующихся высокой зависимостью от окислительного метаболизма. В связи с этим целью работы являлась оценка роли эндогенного ПолиФ в поддержании энергетического баланса клеток нервной ткани при гипоксии.

В работе использовали первичную нейрон-глиальную культуру, полученную из головного мозга крысят линии Wistar. Уровень ПолиФ оценивали по сигналу связанного с полимером DAPI методом широкопольной флуоресцентной микроскопии. Для мониторинга митохондриального АТФ клетки трансфицировали FRET-зондом m.AT1.03 и анализировали на конфокальном микроскопе ZEISS LSM 900.

Экспериментально показано, что на фоне ингибирования F1-F0-АТФ-синтазы олигомицином после добавления дитионита наблюдалось кратковременное повышение уровня АТФ с последующим медленным снижением. Дополнительная обработка клеток йодуксусной кислотой не изменила наблюдаемого эффекта гипоксии, что свидетельствует о существовании альтернативного гликолизу внутриклеточного механизма, обеспечивающего кратковременное поддержание уровня АТФ в условиях нехватки кислорода.

Для выяснения возможной природы этого механизма оценивали изменение содержания ПолиФ. Показано, что в условиях вызванной дитионитом натрия острой гипоксии в астроцитах и нейронах происходит снижение сигнала DAPI, что указывает на уменьшение уровня эндогенного ПолиФ. На фоне олигомицина это снижение было менее выраженным, но не полностью исключённым, что указывает на наличие дополнительных ПолиФ-зависимых механизмов. В частности, уменьшение вызванного дитионитом падения уровня ПолиФ наблюдалось в присутствии ингибитора Ар5А, что позволяет связывать метаболизм ПолиФ также с процессами взаимопревращения адениновых нуклеотидов.

Связь между изменением уровня ПолиФ и функциональным состоянием клеток была дополнительно проанализирована при ингибировании гликолиза и окислительного фосфорилирования: применение Ар5А сопровождалось снижением способности клеток поддерживать трансмембранный градиент Ca^{2+} , что подчеркивает участие ПолиФ-зависимых процессов в сохранении жизнеспособности клетки при депривации энергии.

Таким образом, эндогенный ПолиФ представляет интерес как потенциальный участник механизмов поддержания энергетического баланса клеток нервной ткани при гипоксии.

Результаты получены при финансовой поддержке гранта, реализуемого в рамках Соглашения №075-15-2025-011 от 27 февраля 2025 г.

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

ТЕЗИСЫ ЗАОЧНЫХ ДОКЛАДОВ

ПРЕПАРАТ МЕТИЛИН: ПОЛУЧЕНИЕ ГОТОВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ, ИЗУЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ НА КРОЛИКАХ

**Авдеев Д.В.^а, Куликов А.Л.^б, Сидорова М.В.^а, Палькеева М.Е.^а, Молокеедов А.С.^а,
Студнева И.М.^а, Веселова О.М.^а, Серебрякова Л.И.^а, Писаренко О.И.^а**

^а «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова»
Минздрава России, 121552, Москва, ул. Академика Чазова 15А,
e-mail: mityaavdeev93@mail.ru

^б НИИ Фармакологии живых систем, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»,
308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Препарат метилин $\text{H-(NaMe)Arg-Pro-Arg-Leu-Ser-His-Lys-Gly-Pro-Nle-Pro-Phe-OH}$, разработанный в «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова», является структурным аналогом природного апелина-12 и фармакологическим лигандом трансмембранного рецептора APJ. Метилин предназначен для использования при хронической сердечной недостаточности. Целью настоящей работы было изучение фармакологических свойств готовой лекарственной формы (ГЛФ) метилина и ее стабильности в условиях планируемого метода лечения – длительной внутривенной инфузии. Метилин был получен путем автоматического твердофазного синтеза с использованием Fmoc-методологии. Очистка препарата проведена методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), химическая структура охарактеризована с помощью ^1H -ЯМР-спектроскопии и MALDI-TOF масс-спектрометрии. ГЛФ метилина была получена на Экспериментальном предприятии биомедицинских препаратов «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова». Концентрацию метилина в плазме кроликов определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-селективным детектированием (ВЭЖХ MS/MS). Стабильность метилина в физиологическом растворе оценивали через 3, 6 и 24 час его инкубации при температуре 25°C методом ВЭЖХ. Фармакокинетика ГЛФ метилина изучена при 6-часовой внутривенной инфузии в двух суммарных дозах 1.55 мг/кг и 15.5 мг/кг. Установлено, что препарат характеризуется дозозависимым увеличением AUC(0-360) и C_{ss}, низкой флуктуацией концентраций при инфузионном введении. Проведен сравнительный анализ фармакокинетики при инфузионном введении с данными болюсного введения. Показано, что инфузионное введение обеспечивает стабильную концентрацию метилина в плазме, что предпочтительно для поддержания терапевтического эффекта при коротком T_{1/2}. Оценка стабильности препарата выполнена в условиях, моделирующих клиническое применение. В стерильном физиологическом растворе заметной деструкции ГЛФ метилина не происходило в течение 24 час. На хроматограммах отсутствовали посторонние пики, которые могли быть отнесены к фрагментам молекулы пептида, образующимся в результате его гидролиза/деструкции. Полученные результаты позволяют рекомендовать метилин для длительных инфузий и будут использованы при проведении 1 фазы клинического исследования этого препарата на добровольцах.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты 18-015-00008 и 18-015-00009) и Минздрава России (Госзадание № 125022803024-3).

ПОИСК АНТИДОТОВ К ИНСЕКТИЦИДАМ СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ *DROSOPHILA* *MELANOGASTER* В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛИ

Адоньева Н.В.,^а Яровая О.И.,^{а,б} Лузина О.А.,^б Карпова Е.К.,^а Бурдина Е.В.,^а
Шишкина О.Д.,^а Дерюженко М.А.,^а Груntenко Н.Е.^а

^аИнститут цитологии и генетики Сибирского Отделения Российской Академии Наук,
630090, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 10,
e-mail: nadon@bionet.nsc.ru

^бНовосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090,
Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9.

Массовая гибель медоносных пчёл *Apis mellifera* в результате отравления инсектицидами, используемыми для обработки сельскохозяйственных угодий, является серьезной общероссийской проблемой. Нами предпринята попытка решения этой проблемы посредством поиска химических соединений - производных природного ряда, способных снизить токсический эффект одного из основных инсектицидов, вызывающих отравление пчёл – неоникотиноида имидаклоприда.

В качестве модельного насекомого для тестирования различных соединений – потенциальных антидотов мы использовали имаго плодовой мушки *Drosophila melanogaster*, использование которой позволяет быстро оценить эффективность этих соединений в лабораторных условиях, прежде чем переходить к тестированию непосредственно на пчёлах.

В качестве объектов исследования были выбраны более 20 соединений – производных терпеноидов и лишайниковых кислот. В настоящий момент для четырех из которых выявили защитное действие: достоверное повышение выживаемости имаго на питательной среде, содержащей имидаклоприд, при одновременном добавлении в нее этих соединений. Также была показана зависимость антидот-эффекта от дозы соединения и отсутствие у них токсического действия против *D. melanogaster*. Проводится изучение связи антидот-активности со строением изученных веществ.

Таким образом, нам удалось выявить новые биологически активные химические соединения производных природного ряда, способные повысить сопротивляемость полезных насекомых к инсектицидам.

Исследование поддержано совместным грантом Российского научного фонда (№ 26-24-20014) и Правительства Новосибирской области (соглашение № 30-2026-001279).

ВОДЯНИСТАЯ ВЛАГА КАК ИСТОЧНИК МЕТАБОЛОМНЫХ БИОМАРКЕРОВ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ И ПИГМЕНТНЫХ НЕВУСОВ

**Алексеева И.В.¹, Атаманов В.В.^{1,2}, Станишевская О.М.^{1,2},
Черных Д.В.^{1,2}, Чернонос А.А.¹**

¹*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090,
Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 8*

²*ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. ак. С.Н. Федорова» Минздрава России,
630096, Новосибирск, ул. Колхидская, 10
E-mail: aleirina@1bio.ru*

Дифференциальная диагностика увеальной меланомы (УМ) и пигментных (увеальных) невусов (УН) — одна из ключевых проблем современной офтальмоонкологии. Сложность заключается в том, что на ранних этапах оба типа новообразования демонстрируют сходные клинические признаки, что нередко ведет к диагностическим ошибкам. УМ занимает первое место среди первичных злокачественных новообразований глаза у взрослого населения, тогда как УН являются доброкачественными меланоцитарными новообразованиями. Водянистая влага (ВВ) представляет собой удобный объект для метаболомного анализа, поскольку ее состав отражает происходящие в новообразовании биохимические перестройки. Использование высокоразрешающей ВЭЖХ-МС в сочетании с современными биоинформатическими подходами позволяет выявлять в ВВ метаболитические маркеры, потенциально пригодные для неинвазивной диагностики.

В настоящей работе мы сопоставили метаболомные профили водянистой влаги, полученные от пациентов трех групп: с подтвержденной УМ, с УН и без новообразований (контроль). Оценка метаболомных данных методом главных компонент показала, что метаболомные кластеры для каждой из групп хорошо разделяются, при этом наиболее удаленными друг от друга оказались профили УМ и контроля. У пациентов с УМ зафиксировано преобладание метаболитов, характерных для усиления катаболических процессов и активации окислительно-восстановительных реакций, что согласуется с представлениями о высоких энергетических потребностях злокачественных клеток. У лиц с УН набор метаболитов соответствует промежуточному типу между нормой и опухолью, но по совокупности признаков не достигает уровня изменений, свойственных УМ. В то же время в обеих группах с меланоцитарными поражениями — и при УМ, и при УН — прослеживается усиление метаболизма аминокислот по катаболическим путям, что, вероятно, отражает наличие воспалительного компонента, общего для обоих типов образований.

Полученный набор метаболитов, позволяющий достаточно уверенно различать пациентов с УМ и УН дает возможность рассматривать данный подход как перспективное направление для дальнейшей разработки диагностических тест-систем, однако требуют подтверждения на расширенных выборках.

Работа выполнена при поддержке совместного гранта РНФ № 25-14-20051 и Правительства Новосибирской области (соглашение № 30-2025-000938).

СИНТЕЗ ГИБРИДНЫХ S-АЛКИЛИРОВАННЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОЛОВ С ТЕТРАЗОЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ И ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПОТЕНЦИАЛ В ОТНОШЕНИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

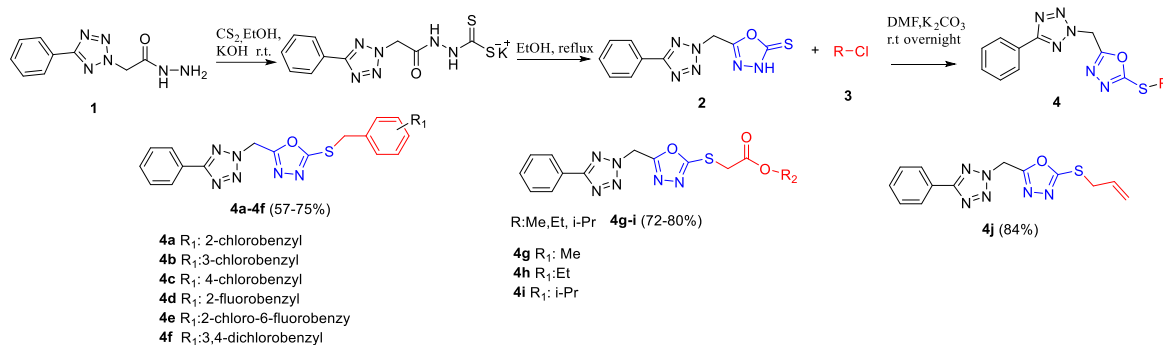
**Антоненко Д.В.¹, Скрыльникова М.А.¹, Балабанов А.С.¹, Ершов И.С.¹,
Миколайчук О.В.², Островский В.А.¹**

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт, 190013, Россия,
Санкт-Петербург, Московский пр-т., 24-26/49, литера А
e-mail: dima.antonenko.97@mai.ru

²РНЦ радиологии и хирургических технологий им. А.М. Гранова,
197758, Россия, г. Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Рак поджелудочной железы остаётся одним из самых летальных заболеваний из-за стремительного метастазирования и быстрого развития резистентности к химиотерапии. Поиск новых субстратов для преодоления этой устойчивости остаётся приоритетной задачей [1]. Перспективным подходом к созданию новых противоопухолевых агентов является модификация структуры тетразола, в частности, синтез гибридных молекул, объединяющих тетразольный цикл с другими известными фармакофорами. В качестве ключевых строительных блоков выбраны производные тетразолилуксусной кислоты и 1,3,4-оксадiazола, хорошо зарекомендовавшие себя в медицинской химии [2,3].

В рамках представленной работы были получены новые S-алкилированные производные 5-(5-фенил-2H-тетразол-2-ил)метил)-1,3,4-оксадiazол-2-тиолов с варьируемым набором алкильных заместителей.



Строение, состав и индивидуальность полученных соединений подтверждали данными спектроскопии ¹H, ¹³C ЯМР, ИК-спектроскопии, и масс-спектрометрии высокого разрешения. Данные производные продемонстрировали высокое фармакофорное сходство с известными лигандами опухолевых мишеней, а для ряда полученных соединений была выявлена противоопухолевая активность.

Литература

1. Tang, Z., et al. *J. Med. Chem.*, 2024, **67**, 1872–1887.
2. Ostrovskii, V.A.; Popova, E.A.; Trifonov, R.E. *Tetrazoles*. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*; Elsevier, 2022; pp. 182–232.
2. De Oliveira C.S., Lira B.F., Barbosa-Filho J.M., Lorenzo J.G., De Athayde-Filho P.F., *Molecules*, 2012, **17**, 10192-10231.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (№ 25-43-02073).

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К МОДИФИКАЦИИ ПОЛИМЕТИЛМЕТАКРИЛАТА ДЛЯ ВРЕМЕННОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Багиров И.Х., Бакибаев А.А.

*Томский государственный университет, Кафедра природных соединений,
фармацевтической и медицинской химии,
634050, Томск, пр. Ленина, 36, e-mail: iskander12387@gmail.com*

Актуальность. ПММА – основной материал для временных коронок и базисов съёмных протезов благодаря эстетике, биосовместимости и технологичности. Ограничения: низкая прочность на изгиб (45–50 МПа), недостаточная ударная вязкость, гидролитическая деградация и высокая адгезия *C. albicans* / *S. mutans* (риск стоматита и поломок).

Методы модификации. Наиболее эффективный армирующий наполнитель – нано-YSZ (диоксид циркония). При 7% прочность на изгиб возрастает на 315%. Критично: свыше 5–7% требуется ультразвуковое диспергирование против агломерации. Для повышения вязкости разрушения оптимально 2% силан-обработанного стекловолокна – рост на 19%, снижение водопоглощения на 14%.

Сравнение технологий. CAD/CAM-фрезерование превосходит 3D-печать по гладкости поверхности и гидролитической стабильности. 3D-печать обеспечивает высокую точность сложных форм и после старения показывает лучшую устойчивость к переломам, что перспективно для долгосрочной реабилитации.

Вывод. Гибридное армирование (комбинация YSZ + стекловолокно) с контролем диспергирования и выбором технологии под клиническую задачу позволяет создавать материалы с заданными свойствами – акцент на прочность для жевательной группы или на вязкость/эстетику для фронтальной.

Литература

1. Duran Y., Korkmaz F.M. Improving PMMA in prosthodontics: a literature review. *J. Exp. Clin. Med.*, 2025, **42**, 1.
2. Zhang Y., Li H. Comparative evaluation of YSZ nanoparticles and porcelain particles on PMMA denture composites. *J. Biomim. Biomater. Biomed. Eng.*, 2026, **70**, 21–41.
3. Suliman M.A., Al-Malki A. Glass fiber reinforcement in PMMA dentures: industrial vs. commercial fibers. *Saudi Dent. J.*, 2026 (in press).
4. Wang L. et al. Biosynthesized selenium nanoparticles enhance antibiofilm properties of PMMA resin. *Microb. Pathog.*, 2026, **210**, 108157.
5. Singh N., Ahmed S. Mechanical performance of 3D-printed resins versus CAD/CAM PMMA for provisional crowns. *J. Clin. Exp. Dent.*, 2026, **17**, e1235.

АНИЗОТРОПНЫЕ ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЕ СВОЙСТВА БИОСОВМЕСТИМЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ЭФИРОВ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ И УГЛЕРОДНЫХ НАНОТОЧЕК В МИКРОФЛЮИДНЫХ УСТРОЙСТВАХ

Безруков А.Н., Галеева А.И., Галяметдинов Ю.Г.

*«Казанский национальный исследовательский технологический университет, 420015,
Казань, ул. К. Маркса 68, e-mail: a.bezrukov.knrtu@yandex.ru*

Микрофлюидные устройства с шириной каналов от нескольких десятков до сотен микрон открывают новые возможности для получения, модификации и применения функциональных материалов в молекулярной диагностике и биомедицине [1,2]. Биосовместимые надмолекулярно-организованные среды с анизотропными и люминесцентными свойствами особенно актуальны для биомедицинского применения, благодаря их селективной чувствительности к комплексу факторов, таких как температура, электромагнитное поле и присутствие различных химических и биологических агентов.

В данной работе изучены анизотропные люминесцентные свойства микрофлюидных биосовместимых надмолекулярно-организованных сред, представленных композитами на основе лиотропных жидких кристаллов (ЛЖК) – монододециловых эфиров тетраэтиленгликоля и декаэтиленгликоля – и углеродных наноточек [3,4] (Рис. 1).



Рисунок 1. Компоненты анизотропных люминесцентных сред на основе лиотропных жидких кристаллов и углеродных наноточек и микрофлюидные устройства.

Показано, что при введении композитов в микрофлюидные каналы сохраняется характерная структура ламеллярной и гексагональной мезофаз в ЛЖК на основе эфиров тетраэтиленгликоля и декаэтиленгликоля, соответственно. Выявлены ориентирующие эффекты стенок микроканала и динамики среды, ответственные за формирование дополнительного уровня надмолекулярной организации с преимущественной гомеотропной (перпендикулярно стенкам канала) и планарной (осевой) ориентацией ЛЖК.

Установлена корреляция между ориентационным упорядочением ЛЖК в микроканале и люминесцентными свойствами композитов. Для композитов в «макроскопических» условиях анизотропия люминесценции близка к нулю, при инжектировании в микроканал выявлен рост значения данного параметра от 0.1-0.15 для статичных композитов до 0,25-0,3 для динамических композитов, характеризующихся наибольшим упорядочением мезофазы вдоль оси микроканалов. Установленные эффекты могут быть полезны для создания микрофлюидных устройств типа «лаборатория-на-чипе» с анизотропными люминесцентными средами для задач молекулярной диагностики и биомедицины.

Литература

1. Shi H., Nie K., Dong B., Long M., Xu H., Liu Z. *Chem. Eng. J.*, 2019, **361**, 635-650.
2. Lashkaripour A., McIntyre D. P., Calhoun S. G. et al., *Nat. Commun.*, 2024 **15**, 1.
3. Bezrukov A. N., Galeeva A. I., Galyametdinov Y. G. *Liq. Cryst. Appl.* 2025, **25** (4), 25-34.
4. Bezrukov A., Galeeva A.; Krupin A., Galyametdinov Y., *Nanomaterials*, 2025, **15**, 21.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 25-23-00354.

ОЦЕНКА ФАРМАКОКИНЕТИКИ АЭРОЗОЛЬНОГО СПОСОБА ДОСТАВКИ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА *IN VIVO*

Богатищева К.С.,¹ Аньков С.В.¹, Валиулин С.В.², Алексеев А.А.², Толстикова Т.Г.¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 630090,
Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9

²Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН, 630090,
Новосибирск, улица Институтская, 3
E-mail: redrosy@rambler.ru

Аэрозольное введение лекарственных средств является перспективным методом доставки лекарственных средств. При инфекционных заболеваниях дыхательных путей ингаляционная терапия обеспечивает высокую концентрацию препарата непосредственно в легких.

В настоящей работе было проведено сравнение фармакокинетики левофлоксацина при парентеральном (внутрибрюшинном и внутривенном), пероральном и ингаляционном способах введения мышам. Аэрозоль генерировали методом ультразвукового распыления раствора¹, ингаляцию осуществляли с использованием камер типа «nose-only». Продолжительность ингаляции – 20 минут, расчётная доза аэрозольной формы левофлоксацина – 5 мг/кг, размер частиц аэрозоля – около 1,5 мкм.

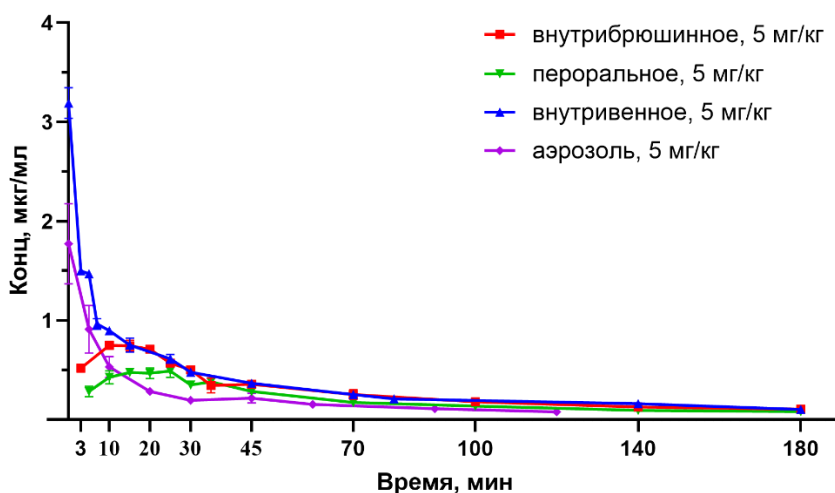


Рисунок 2. Показатели концентрации левофлоксацина в легочной ткани при различных путях введения.

Установлено, что при аэрозольном введении левофлоксацина концентрация в легких, более чем в два раза превосходит показатели энтерального и парентерального введений.

Литература

1. Valiulin S. V., Onischuk A.A. et al. An integrated aerosol setup for therapeutics and toxicological testing: Generation techniques and measurement instrumentation. *Measurement*, 2021, **181**, 109659.

Исследование проведено в рамках выполнения Государственного задания № 075-00365-25-00.

1,5-ДИЗАМЕЩЁННЫЕ 1,2,3-ТРИАЗОЛИЛГЕРМАНЫ: СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

**Бузлаков А.С., Новоселов А.С., Куприкова Е.М., Трубачев А.Д., Милаева Е.Р., Грачева
Ю.А., Зайцев К.В.**

*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, 119991, Москва,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3
buzlakovas@gmail.com*

Триазолильный фрагмент является биоизостером *цис*-амидной связи, что обуславливает биологическую активность замещённых триазолов [1]. Германийорганические соединения проявляют цитотоксичность, иммуномодулирующую и антирезорбтивную активность [2]. Ранее были исследованы физико-химические свойства германий-замещённых триазолов, интерес представляет изучение их биологической активности.

С помощью азид-алкинового циклоприсоединения (RuAAC) была получена серия 1,5-замещённых 1,2,3-триазолов (Рисунок 1).

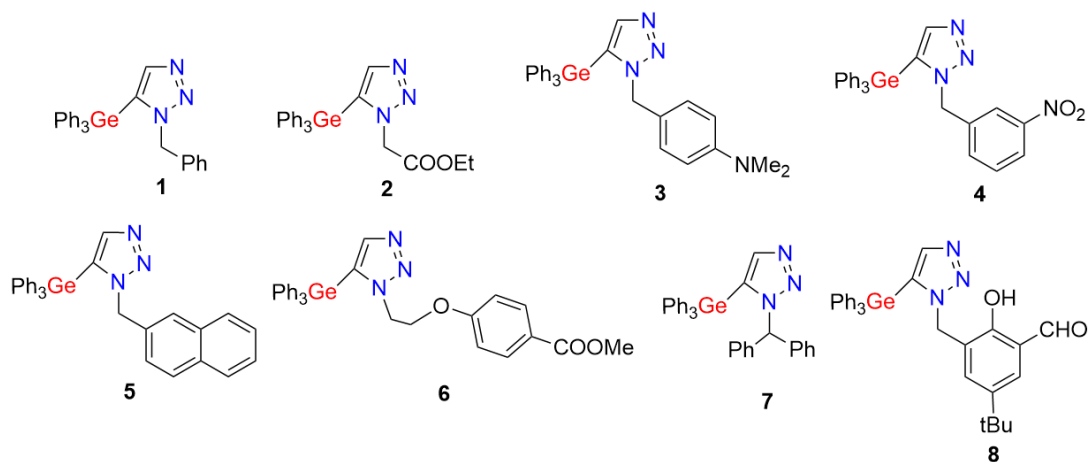


Рисунок 1. Структурные формулы исследованных соединений.

Соединение **7** проявляет высокую токсичность в отношении клеточной линии A2780 (рак яичников), $IC_{50} = 2.9 \pm 0.3$ мкМ, при этом являясь безопасным для человека, для линии HEK293 (клетки почек эмбриона человека) $IC_{50} > 200$ мкМ. Полученные соединения также обладают антимикробной активностью; так, радиус зоны ингибирования *Bacillus subtilis* соединением **1** в концентрации 100 мкМ составляет 23 ± 3 мм, значение для тетрациклина в аналогичных условиях — 18 ± 1 мм. Радиус зоны ингибирования *Candida albicans* соединением **6** в концентрации 100 мкМ составляет 16 ± 2 мм, значение для метронидазола в аналогичных условиях — 24 ± 2 мм.

Литература

1. Mishra K. B., *Eur. J. Med. Chem.*, 2025, **291**, 117614.
2. Menchikov L. G., Ignatenko M. A., *Pharm. Chem. J.*, 2013, **46**, 635-638.

ОДНОСТАДИЙНЫЙ СИНТЕЗ S-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)ДИТИОКАРБАМАТОВ

Бутов Г.М.,^{а,б} Мохов В.М.,^б Чериков А.В.,^б Дьяченко В.С.,^{а,б} Новаков И.А.^б

^а ФГБОУ ВО Волжский политехнический институт (филиал ВолгГТУ),
Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42а, e-mail: butov@post.volpi.ru

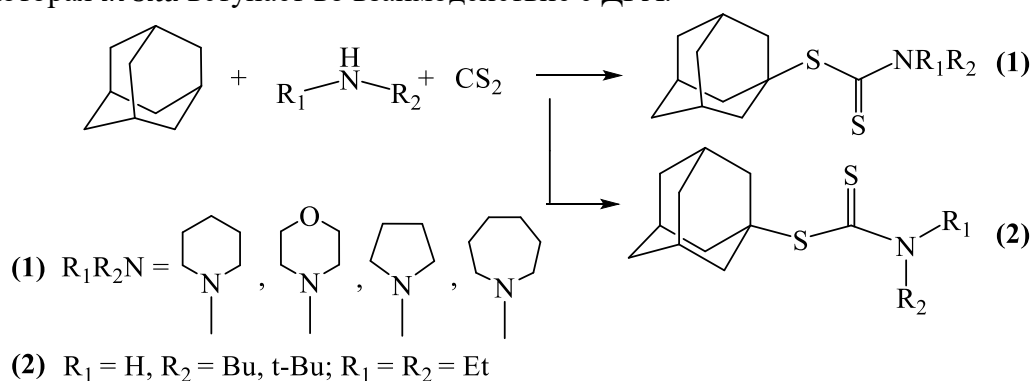
^б ФГБОУ ВО Волгоградский государственный технический университет,
Россия, 400005, Волгоград, просп. Ленина, 28

Дитиокарбаматы находят широкое применение в медицинской химии, материаловедении и органическом синтезе, в качестве лигандов в координационной химии, флотореагентов, ускорителей вулканизации каучуков, а также как антиоксиданты и ингибиторы коррозии.

Особый интерес представляют производные каркасных структур (адамантан, протоадамантан, гомоадамантан), которые придают молекулам уникальные физико-химические и биологические свойства: повышенную липофильность и способность проникать через биологические мембраны, что делает их перспективными кандидатами для создания противовирусных, антибактериальных и противогрибковых препаратов.

Ранее адамантилсодержащие дитиокарбаматы получали по реакциям нитратов адамантанолов с солями дитиокарбаминовых кислот, при использовании больших количеств концентрированной серной кислоты. Реакции протекали с образованием ряда побочных продуктов.

Нами впервые проведены трехкомпонентные реакции 1,3-дегидроадамантана (ДГА) с первичными и вторичными аминами и CS₂ при 0°C или комнатной температуре в инертном растворителе. Реакцию проводили путём добавления раствора ДГА и амина в CH₂Cl₂ к раствору CS₂ в CH₂Cl₂, и мольном соотношении реагентов 1:1:1, при интенсивном перемешивании. Реакция протекает через быструю стадию образования дитиокарбаминовой кислоты, которая *in situ* вступает во взаимодействие с ДГА.



Реакция сопровождалась экзотермическим эффектом с образованием адамантилдитиокарбаматов с выходами после выделения - 70-87%. Состав и строение реакционной массы анализировалось хроматомасс-спектрометрией. Состав и строение продуктов реакции подтверждены методами ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопиями и ГХ-МС. Метод позволяет получать широкий ряд дитиокарбаматов, перспективных пестицидов для агрохимии, а также потенциальных биологически активных соединений. Осуществлено компьютерное прогнозирование спектров биологической активности химических соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 26-13-00507.

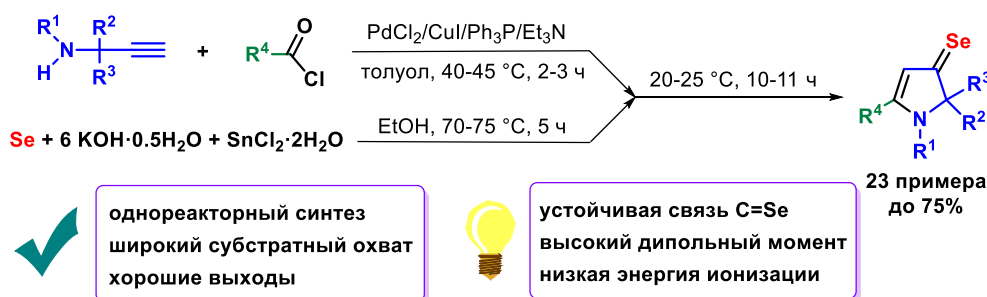
ЭЛЕМЕНТНЫЙ СЕЛЕН КАК УДОБНЫЙ СТРОИТЕЛЬНЫЙ БЛОК В ФАРМАКООРИЕНТИРОВАННОМ СИНТЕЗЕ СТАБИЛЬНЫХ 1,2- ДИГИДРО-3H-ПИРРОЛ-3-СЕЛОНОВ

Волков П.А., Храпова К.О., Тележкин А.А.

Федеральный исследовательский центр "Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук",
Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1, e-mail: volkov_p_a@irioch.irk.ru

Селен относится к одному из важных биологически активных элементов.¹ Он играет существенную роль в функционировании человеческого организма. В частности, он входит в состав селенопротеинов, обладающих ярковыраженной антиоксидантной активностью. С другой стороны, пирролы широко применяются в синтезе аналогов природных соединений, а также фармакофоров и строительных блоков в синтезе лекарственных препаратов.² Поэтому комбинация в одной молекуле двух таких важных структурных единиц как пиррол и селен может привести к появлению значительного синергетического эффекта биологической активности этих гетероциклических систем.

Нами был успешно реализован эффективный удобный подход к 1,2-дигидро-3H-пиррол-3-селонам – новому классу гетероциклических соединений с устойчивой связью C=Se – на основе аминокетеновых кетонов и элементарного селена. Синтез включает предварительное Pd/Cu-катализируемое окислительное кросс-сочетание пропаргиламинов с ацилхлоридами с образованием промежуточных аминокетеновых кетонов и последующее введение в полученную реакционную смесь системы Se/KOH(SnCl₂). Реакция протекает в мягких условиях (EtOH, 20–25 °C) и обеспечивает получение селенов с выходами до 75%. Реакция толерантна к заместителям различной природы как в стартовых пропаргиламинах, так и в используемых коммерчески доступных ацилгалогенидах.



Получены предварительные результаты биологической активности синтезированных 1,2-дигидро-3H-пиррол-3-селенов.

Разработанная реакция, помимо ее синтетического значения, открывает простой однореакторный подход к новому классу органических соединений с устойчивой связью C=Se, которые являются объектами многоплановых теоретических и экспериментальных исследований, относящихся к фундаментальным аспектам теории валентности и строения органических соединений.

Литература

1. Genchi G., Lauria G., Catalano A., Sinicropi M. S., Carocci A. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, **24**, 2633.
2. Bhardwaj V., Gumber D., Abbot V., Dhimana S., Sharma P. *RSC Adv.* 2015, **5**, 15233.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 25-23-00146.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТВЕРДЫХ ФОРМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ МЕТОДОМ ПОРОШКОВОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ ДИФРАКЦИИ

Вологжанина А.В.,^а Корлюков А.А.,^а Головешкин А.С.,^а Куликова Е.С.,^б Буйкин П.А.^а

^аИнститут элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской Академии
Наук, 119334, Москва, улица Вавилова 28, e-mail: vologzhanina@mail.ru

^бНациональный исследовательский центр «Курчатовский институт», 123182, Москва,
площадь Курчатова, 1

Разработка и производство лекарственных препаратов включают в себя определение возможных твердых форм (полиморфов, сольватов, солей и сокристаллов) активных фармацевтических субстанций (АФС). Международный совет по гармонизации рекомендует применение метода рентгеновской дифракции для качественного и количественного анализа твердых форм АФС и степени их кристалличности. Поскольку многие из твердых форм плохо кристаллизуются, данные порошковой дифракции также дают возможность решения и уточнения состава и строения кристаллических структур методом Ритвельда.

С помощью ритвельдовского уточнения данных порошковой дифракции, полученных на лабораторном дифрактометре и источнике синхротронного излучения НИЦ «Курчатовский институт», нами были успешно определены структуры ряда коммерческих АФС, используемых при терапии социально-значимых заболеваний, а также впервые полученных твердых форм (полиморфы, соли, сокристаллы). Сравнительный анализ результатов уточнения, полученных при разных условиях, позволил предложить параметры эксперимента, оптимального для решения и уточнения кристаллических структур АФС по данным порошковой дифракции. Полученные данные о кристаллическом строении соединений, дифрактограммы, данные о стабильности и растворимости, условиях твердофазных переходов, твердотельные ИК- и ЯМР спектры могут быть использованы в дальнейшем в фармацевтической промышленности.

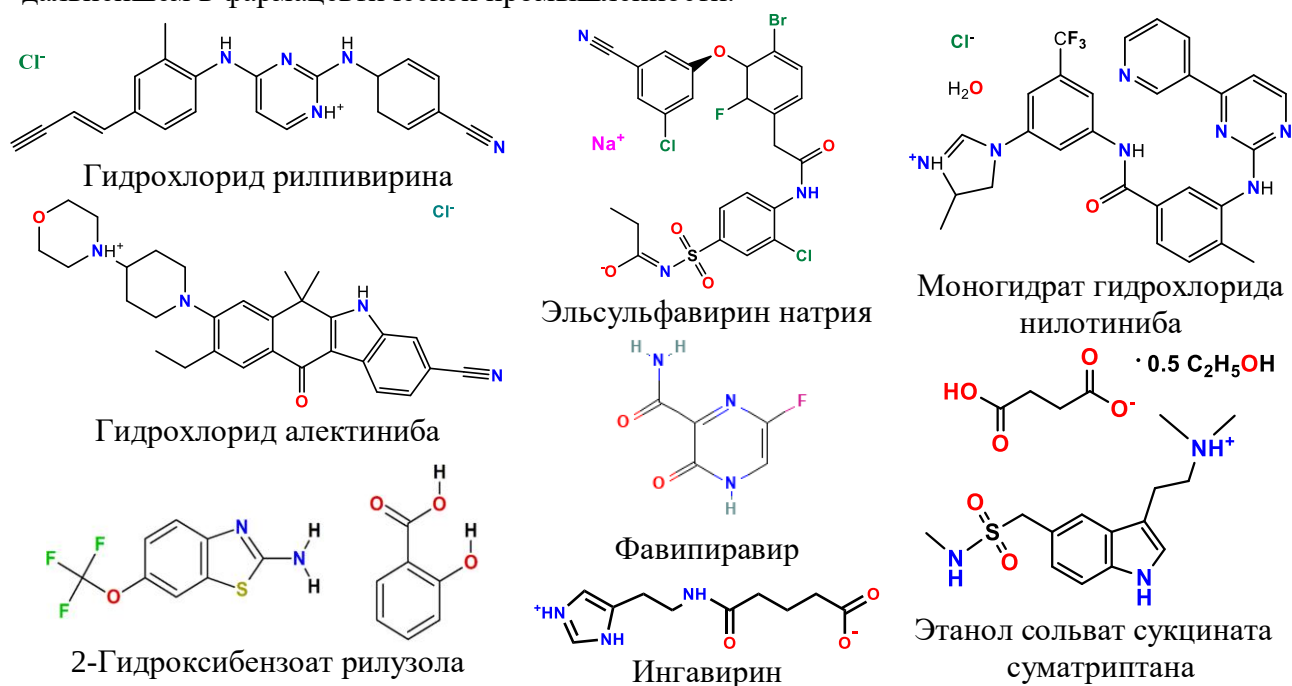


Рисунок 1. АФС, строение которых было установлено по данным порошковой дифракции.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 23-73-00027.

ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КЛЕТОК ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОИДНОГО ЛЕЙКОЗА К ИНГИБИТОРАМ BCR-ABL ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ТРАНСКРИПЦИИ

Володина Ю.Л., Иванова Е.С., Штиль А.А.

*ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115522, г. Москва,
Каширское шоссе 24,
e-mail: uvo2003@mail.ru*

Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) со специфичностью к Bcr-Abl преобразовали терапию хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) и других новообразований системы крови. Применение ИТК позволило добиться продолжительных ремиссий, существенно улучшить качество жизни больных. Однако становление устойчивости клеток лейкозов к ИТК снижает эффективность длительной терапии. Недавно показано, что фармакологическое подавление перепрограммирования транскрипции – ингибирование циклинзависимых протеинкиназ 8 и 19 (CDK8/19) – позволяет усилить цитотоксичность ИТК для клеток ХМЛ, ранее не подвергавшихся воздействию ИТК [1]. В настоящей работе исследована возможность повышения чувствительности клеток ХМЛ, прошедших длительную селекцию на выживаемость в присутствии высоких концентраций ИТК, при комбинировании с ингибиторами CDK8/19. В качестве ИТК исследованы блокатор Bcr-Abl III поколения вомитиниб (мишень – АТФ-связывающий сайт) и асциминиб (мишень – аллостерический сайт). Из родительской линии Bcr-Abl-позитивных клеток K562 методом ступенчатой селекции получены по две сублинии, постоянно пролиферирующих в присутствии 100 нМ вомитиниба или 100 нМ асциминиба, что соответствует $\sim 20 \times IC_{50}$ для исходных клеток. Дублирование сублиний при селекции позволило получить воспроизводимые ответы, что важно для выявления принципиальных механизмов становления резистентности к ИТК, а не только сопутствующих феноменов. Устойчивость к асциминibu формировалась существенно быстрее, чем устойчивость к вомитинibu. Наблюдается кросс-резистентность селектированных сублиний к вомитинibu и асциминibu при сохранении чувствительности к другим ИТК (иматинibu, дазатинibu, понатинibu и олверембатинibu). Комбинации вомитиниба или асциминиба с сенексином В или SNX631 – селективными ингибиторами CDK8/19, различающимися по химической структуре – статистически достоверно увеличивали гибель как родительских клеток, так и селектантов с ~ 30 -40% до ~ 70 -90% (доля гиподиплоидных ядер – субG1 область гистограмм проточной цитофлуориметрии после 72-96-часовых воздействий). В экспериментах использованы эквитоксические концентрации, т.е. вызывавшие одинаковый цитотоксический эффект в родительских клетках и сублиниях-селектантах. Сами по себе ни сенексин В, ни SNX631 не вызывали гибели клеток. Таким образом, расширяются возможности повышения эффективности терапии ХМЛ благодаря комбинированию мишень-направленных ИТК с нетоксичными блокаторами перепрограммирования транскрипции, в особенности благодаря переносимости ингибиторов CDK8/19.

Литература

1. Khamidullina, A.I. et al. *Cell Death Discovery*, 2025, **11**, 62.

РОЛЬ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ АНТИОКСИДАНТОВ В ВОСПАЛЕНИИ

Воробьева Н.В.

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119234, г. Москва,
Ленинские горы, д. 1, стр. 12, e-mail: nvvorobjeva@mail.ru*

Нейтрофилы представляют собой наиболее многочисленную популяцию миелоидных лейкоцитов крови, которые при инфицировании организма хозяина немедленно мигрируют из кровотока в очаг воспаления, где обеспечивают первую линию защиты от патогенов. В местах инфекции нейтрофилы активируют защитные механизмы, такие как фагоцитоз, окислительный взрыв, экзоцитоз различных гранул (дегрануляция) и высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) в процессе НЕТоза [1]. НВЛ состоят из деконденсированного хроматина и многочисленных белков гранул, ядра и цитоплазмы. Ранее на различных моделях было показано, что митохондриально-направленные антиоксиданты семейства SkQ, созданные В.П.Скулачевым и коллегами около двух десятилетий назад, обладают противовоспалительными свойствами [2-3].

В нашей работе с использованием SkQ1 было показано, что митохондриальные активные формы кислорода (мТАФК) участвуют в окислительном взрыве, индуцированном активацией НАДФН-оксидазы (Nox2), а также в экзоцитозе первичных и вторичных гранул нейтрофилов. SkQ1 также значительно ускорял апоптоз активированных нейтрофилов [4]. Образование НВЛ является важной эффекторной функцией нейтрофилов, направленной на борьбу с патогенами, но также играет важную роль в патогенезе многих воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

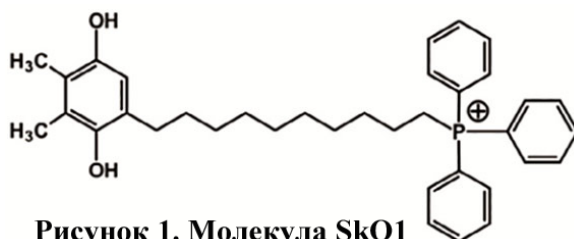


Рисунок 1. Молекула SkQ1

Используя SkQ1 и специфические ингибиторы Nox2, мы показали, что оба источника АФК (Nox2 и митохондрии) играют решающее значение для НЕТоза, индуцированного кальциевым ионофором A23187 в нейтрофилах человека [5]. Интересно, что в нейтрофилах пациентов с хронической гранулематозной болезнью (ХГБ), у которых отсутствует Nox2, НЕТоз, индуцированный A23187, оказался чувствительным к SkQ1. Мы пришли к заключению, что образование мТАФК, индуцированное Ca^{2+} , способствует НЕТозу напрямую (нейтрофилы ХГБ), либо путем стимуляции Nox2. Наши данные указывают на то, что мТАФК играют важную роль в передаче сигналов, опосредующих основные воспалительные реакции в клетках врожденного иммунитета, а противовоспалительный эффект SkQ1 вероятно лежит в основе его терапевтического действия при различных патологиях.

Литература

1. Vorobjeva N.V. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.*, 2020, **75**, 173-188.
2. Plotnikov E.Y., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2013, **110**, E3100-108.
2. Zinovkin R.A., et al. *Aging*, 2014, **6**, 661-674.
3. Vorobjeva N.V., et al. *Eur J Cell Biol.*, 2017, **96**, 254-265.
4. Vorobjeva N.V., et al. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.*, 2020, **866**, 165664.

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОВОГО ТЕТРАПЕПТИДА НА ДЕПРЕССИВНО-ПОДОБНОЕ ПОВЕДЕНИЕ, И ТРЕВОЖНОСТЬ У КРЫС В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ХНЛС

Гончар Д.И.,^a Киселева Н.М.,^a Негребецкий В.В.,^a Соловьёва А.Е.,^a Шмиголь Т.А.^a

*^aИнститут фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет),
117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6
e-mail: gonchar_di@rsmu.ru*

Хронический непредсказуемый легкий стресс (ХНЛС) – одна из наиболее валидных моделей для изучения депрессивноподобного поведения и оценки антидепрессивного потенциала новых соединений [1, 2]. В настоящей работе мы исследовали влияние нового пептидного соединения на поведенческие параметры у самцов крыс Wistar с депрессией, индуцированной ХНЛС. Эксперимент включал 40 животных, разделенных на четыре группы (по 10 особей): пептид (1 мг/кг, внутривенно, каждые 48 ч, 3 недели), флуоксетин (15 мг/кг, перорально, ежедневно), отрицательный контроль (вода для инъекций) и интактные животные. Стрессовое воздействие продолжалось 5 недель, в ходе которого животные ежедневно подвергались двум различным стрессорам. В процессе терапии регистрировали массу тела и потребление сахарозы, а после завершения лечения оценивали поведение в тестах открытого поля (ОП), приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ), вынужденного плавания по Порсолту (ТВП) и условного рефлекса пассивного избегания с платформой (УРПИ). Статистический анализ выполняли с помощью однофакторного ANOVA с post-hoc тестом Данкана.

У животных группы ХНЛС отмечались снижение массы тела, ангедония, гипокинезия и повышенная тревожность. Введение пептида достоверно ($p < 0,05$) нормализовало массу тела и увеличивало потребление сахарозы, причем этот эффект сохранялся до конца наблюдения. В тесте ОП пептид повышал локомоторную и ориентировочно-исследовательскую активность: увеличивались количество пересеченных секторов, стоек и заглядываний в норки, а также сокращалось время замираний. В ПКЛ животные, получавшие пептид, проводили больше времени в открытых рукавах, реже замирали и быстрее начинали исследовать рукава по сравнению с контролем ХНЛС ($p < 0,05$), что указывает на анксиолитический эффект. В ТВП пептид значительно уменьшал время иммобилизации и увеличивал число подныриваний и выпрыгиваний, подтверждая антидепрессивную активность. Мнемотропного действия (УРПИ) не обнаружено. Таким образом, исследуемый пептид сочетает выраженные антидепрессивные и анксиолитические свойства, не влияя на память, и может рассматриваться как перспективная основа для дальнейшей разработки психотропных средств.

Литература

1. Willner P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation // Psychopharmacology. – 1997. – Vol. 134, No. 4. – P. 319–329.
2. Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage // Neurobiology of Stress. – 2017. – Vol. 6. – P. 78–93.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания 2 00 106 056

НОВЫЕ ЛИПОФИЛЬНЫЕ АНТИМИКРОБНЫЕ АГЕНТЫ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ И ЧАСТИЦЫ НА ИХ ОСНОВЕ

Гончарова Е.Г.,^а Яркова Т.А.,^а Гроза Н.В.^а

*^аРТУ МИРЭА Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова,
119454, ЦФО, Москва, Проспект Вернадского, д. 86
e-mail: enina.alexandra2017@yandex.ru*

Синтезированы конъюгаты салициловой кислоты с бутиловыми эфирами аминокислот сочетающие антимикробный потенциал салициламидного ядра с улучшенными фармакокинетическими характеристиками. Модификация ароматического фрагмента введением нитрогруппы повышает активность против анаэробов и микобактерий и дополнительно усиливается благодаря способности нитрогруппы выступать в роли акцептора электронов и предшественника оксида азота после метаболической активации. Конъюгация салициловой (или 5-нитросалициловой) кислоты с бутиловыми эфирами аминокислот придаёт молекулам гибридные свойства: аминокислотный фрагмент повышает водорастворимость и обеспечивает возможность «векторизации» с использованием транспортных систем клетки, а бутильный фрагмент модулирует липофильность, облегчая проникновение через бактериальные клеточные стенки и повышая метаболическую стабильность [1].

С использованием цифровых сервисов PASS Online, ADMETlab 3.0 и GUSAR рассчитана антимикробная активность. Наилучшее соотношение «активность - безопасность» показал амид салициловой кислоты с бутиловым эфиром аланина ($Pa = 0,629$; низкая мутагенность, $LD_{50} = 1637$ мг/кг, класс 4).

Методом ультразвуковой обработки и получены пустые и нагруженные синтезированными (БАВ) липосомальные системы на основе соевого лецитина [2]. Методом абсорбционной спектроскопии в УФ области определена нагрузка липосомальных систем производными салициловой кислоты.

Размер, дисперсность и дзета-потенциал полученных частиц определяли методом динамического рассеяния на приборе ZetasizerNano (Malvern, UK). Синтезированные липосомальные частицы монодисперсны, размер частиц зависит от процента включения БАВ и варьируется в пределах от 74 нм в пустых липосомах до 167 нм в нагруженных. Устойчивость дисперсий оценивали по значению дзета(ζ)-потенциала частиц, значения которого отрицательны $|\zeta| \geq 30$ мВ. Согласно полученным значениям физико-химических параметров, синтезированные липосомы соответствуют требуемым критериям качества.

Литература

1. Wang K., Jiang S., Yang Y., et al., *Nat. Prod. Res.*, 2019, **13**, 1924-1930.
2. Shubenkova E. G, Yarkova T. A., Lipanova S. A., Sokhraneva V. A., Kirdina K. A., Rozumiy A. V., Gessler N. N., Tikhomirov I. D., Groza N. V. *Russ. Chem. Bull.*, 2026, **75**, 367-376.

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № FSFZ-2026-0007).

ВЛИЯНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ЛПС-ВЫЗВАННУЮ АКТИВАЦИЮ ПЕРВИЧНЫХ АСТРОЦИТОВ МЫШЕЙ ЛИНИЙ C57BL/6J И TAUP301S *IN VITRO*

Дубровская Е.С., Лапшина М.А., Устюгов А.А.

*Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра
проблем химической физики и медицинской химии Российской Академии Наук, 142432,
Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд 1,
e-mail: dubrovskaya1250@mail.ru*

Астроциты выполняют ключевые функции в защите клеток мозга от нейровоспаления в процессе астроглиоза¹. Модельным соединением, вызывающим нейровоспаление в экспериментах, является липополисахарид (ЛПС)².

Мы провели оценку защитного потенциала двух соединений на основе пиразолона и аминокетанов при воспалении, вызванном ЛПС, в первичных культурах астроцитов мышей линий C57BL/6J и TauP301S. На астроцитах C57BL/6J показано, что действие ЛПС (1 мкг/мл и 0.1 мкг/мл) приводило к снижению выживаемости астроцитов до 31%±2.9 и 30%±2, соответственно. Инкубация с веществом **2** (10 мкМ) с последующим добавлением ЛПС повысила выживаемость астроцитов до 50% ± 4.1 и 45% ± 2, соответственно. Мы показали, что обработка астроцитов только веществом **2** повышала пролиферацию астроцитов на 20-30%. При этом не происходило повышенного накопления белка GFAP.

В экспериментах с астроцитами линии TauP301S показано, что выживаемость астроцитов при действии ЛПС в дозах 1 мкг/мл и 0.1 мкг/мл понижалась до 46%±1 и 50%±2.3, соответственно. Предварительная инкубация этих клеток с веществом **2** (10 мкМ) с последующим добавлением ЛПС (0.1 мкг/мл) повысила выживаемость астроцитов на 19%.

Изучено влияние активированной ЛПС среды астроцитов C57BL/6J на выживаемость клеток HT-22 (линия клеток нейронов гиппокампа мыши). Выживаемость клеток HT-22 снижалась до 80%±4.5 по сравнению с контролем, обработанным средой астроцитов без ЛПС. Среда культивирования астроцитов C57BL/6J от совместного действия соединения **2** (10 мкМ) и ЛПС (1 мкг/мл), стимулировала пролиферацию клеток HT-22 до 124%±5.5. Среда, собранная от инкубации астроцитов C57BL/6J при воздействии только веществами **1** и **2**, без активации ЛПС, приводила к повышению пролиферации клеток HT-22 154%±6 и 142%±5.5, соответственно. Напротив, нативный ЛПС (1 мкг/мл) в стандартной среде культивирования не снизил выживаемость клеток HT-22 (100%±2).

Таким образом, полученные данные, демонстрирующие как повышенную пролиферацию астроцитов, так и отсутствие увеличения экспрессии GFAP (маркера активации астроцитов) в ответ на ЛПС, в сочетании с улучшенной выживаемостью этих клеток, указывают на нейропротекторный потенциал этих соединений.

Литература

1. Barbosa-Azevedo M., Dias-Carvalho A., Carvalho F. Costa V.M. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2024, **492**, 117085.
2. Byung-Kwon J., Kwon-Yul R., Yujin P. *Autophagy*, 2023, **19**, 2296–2317.

Работа выполнена в рамках государственного задания (тема № FFSG-2024-0020).

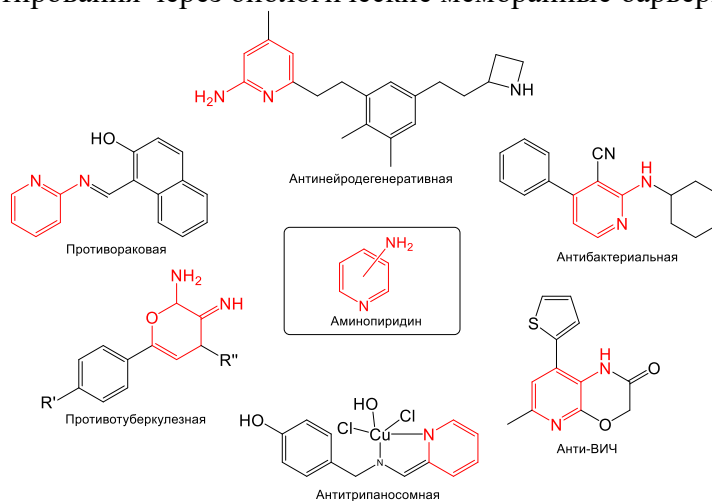
ПОЛУЧЕНИЕ N-(АДАМАНТАН-1-ИЛ)ПИРИДИН-(2,3,4)-АМИНОВ

Дьяченко В.С.^{а,б} Бутов Г.М.,^{а,б}

^а ФГБОУ ВО Волжский политехнический институт (филиал ВолгГТУ),
Россия, 404121 Волжский, ул. Энгельса, 42а, e-mail: butov@post.volpi.ru

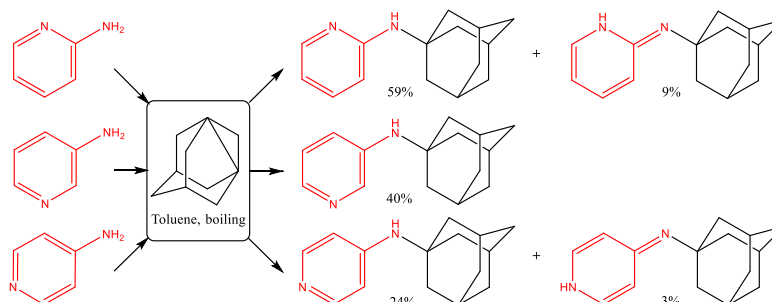
^б ФГБОУ ВО Волгоградский государственный технический университет,
Россия, 400005, Волгоград, просп. Ленина, 28

Работа направлена на введение 1-адамантильной группы в структуры аминопиридинов с использованием напряженных мостиковых пропелланов (1,3-дегидроадамантаны). Введение адамантильного заместителя в структуры соединений, содержащих популярные фармакофоры, способствует улучшению ряда важных свойств потенциальных лекарственных препаратов. Большой объем и липофильная природа адамантильной группы обычно сильно изменяет их фармакокинетические характеристики, создает оптимальные условия для транспортирования через биологические мембранные барьеры.



Напряженный [3.3.1]пропеллан из ряда: 1,3-дегидроадамантан (1,3-ДГА) легкополучаемые из соответствующих 1,3-дигалогеноадамантанов по реакции Вюрца.

Полученный 1,3-ДГА вовлекался в реакции с 2-аминопиридином, 3-аминопиридином и 4-аминопиридином, реакцию вели в атмосфере аргона в толуоле при кипячении в течение 6 часов.



Состав и строение продуктов реакции подтверждены методами ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 26-13-00507.

ВОДОРАСТВОРИМЫЕ НЕТОКСИЧНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ НАНОКОМПОЗИТЫ С НАНОЧАСТИЦАМИ МЕДИ, ОБЛАДАЮЩИЕ ВЫСОКОЙ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

**Емельянов А.И.,^а Прозорова Г.Ф.,^а Коржова С.А.,^а Семенова Т.А.,^а Фадеева Т.В.,^б
Невежина А.В.,^б Дремина Н.Н.,^б Трухан И.С.,^б Шурыгина И.А.,^б Поздняков А.С.^а**

^а*Федеральный исследовательский центр Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН,
664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1.
e-mail: emelyanov@iriokh.irk.ru*

^б*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Иркутский научный центр
хирургии и травматологии"
664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1*

Наноконпозиты с наночастицами меди и оксидов меди обладают химической стойкостью, механической прочностью, каталитической и биологической активностью, антикоррозионными свойствами и широко применяются в химической, электротехнической и фармацевтической промышленности. Наночастицы меди проявляют высокую антибактериальную активность в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также эффективны против антибиотикорезистентных штаммов. Наноконпозиты с медными наночастицами характеризуются низкой токсичностью, биосовместимостью и являются перспективными для разработки антимикробных, противовоспалительных и противогрибковых препаратов, а также средств для заживления ран.

В настоящей работе представлены результаты синтеза и исследования физико-химических свойств, токсичности и биологической активности новых водорастворимых полимерных наноконпозитов с наночастицами меди. В качестве металлического прекурсора использовали моногидрат ацетата меди, в качестве восстановителя – гидразин гидрат, в качестве стабилизирующего агента – поли-1-винил-1,2,4-триазол. Синтезированы новые водорастворимые наноконпозиты с ультрамалыми наночастицами меди (2–9 нм), равномерно распределенными в полимерной матрице.

Установлено, что синтезированные наноконпозиты обладают хорошей растворимостью в воде, являются нетоксичными и обладают высокой антимикробной активностью в отношении грамположительных (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923) и грамотрицательных (*Escherichia coli* ATCC 25922) штаммов: минимальные ингибирующие концентрации составляют 10 и 100 мкг/мл соответственно. Полученные полимерные наноконпозиты с наночастицами меди перспективны для разработки новых эффективных медико-биологических материалов.

АНАЛИЗ ПРОДУКТОВ РЕАКЦИИ ДЕРИВАТИЗАЦИИ АМИНОКИСЛОТ С ДАБСИЛХЛОРИДОМ ПРИ РАЗРАБОТКЕ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В БИОПРЕПАРАТАХ

Калмыкова А.А.^{а,б}, Кустова Т.П.^а, Калмыков П.А.^б

^а*ФГБОУ ВО Ивановский государственный университет
153025 Иваново, ул. Ермака 39,
e-mail: a.kalmykova@generium.ru*

^б*АО «Генериум», 601125, пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 263*

Одним из направлений аналитической фармацевтической химии является разработка аналитических методик количественного определения свободных аминокислот. Особенно остро такая проблема существует для биопрепаратов, поскольку сам по себе целевой белок состоит из аминокислотных последовательностей, зашитых в третичную структуру белковой молекулы. В таких биопрепаратах в качестве стабилизаторов зачастую используют смеси свободных аминокислот, которые необходимо точно и быстро измерять в рутинном процессе контроля качества субстанций или препарата.

Ранее нами предложен one-pot подход к определению свободных аминокислот в биопрепаратах с помощью предколоночной дериватизации дабсилхлоридом (ДАБС-Cl) и последующим разделением смеси аналитов методом ВЭЖХ с УФ-ВИД детектированием¹. Разработанная методика показала высокую воспроизводимость и точность, малое время для подготовки образца и его разделения. Однако, на хроматограмме стандартного образца аминокислоты наблюдались дополнительные пики, свидетельствующие о протекании побочных процессов.

В данной работе приводятся результаты исследования продуктов реакции с помощью метода ВЭЖХ спектрометрии с масс-спектрометрическим детектированием в сканирующем режиме.

Были проанализированы продукты реакций отдельных аминокислот (АК) (метионин, глицин, гистидин, аргинин) с ДАБС-Cl. Согласно полученным результатам и анализу ТИС хроматограмм выдвинуто предположение о том, что дополнительные пики (интенсивностью не более 5 %) являются либо продуктами димеризации аддуктов АК+ДАБС (о чем свидетельствуют ионы с масс-зарядовым соотношением 2X), либо продуктами реакции дериватизации по конкурирующему механизму, где электрофильный атом серы в молекуле ДАБС-Cl взаимодействует с карбоксилат-ионом АК (который является слабым или умеренным нуклеофилом из-за делокализации электронной плотности), либо с атомом серы, в структуре аминокислоты (при наличии).

Также на хроматограмме обнаружен пик с малым временем удерживания, который является дабсилсульфоновой кислотой и градиентные пики на стадии «перемывания» хроматографической колонки. Данные пики отделены от основных пиков аналитов и не требуют интегрирования.

Для оценки полной картины взаимодействия ДАБС-Cl и АК планируется дальнейшее исследование продуктов реакции в дейтерированных растворителях.

Литература

1. Калмыкова А.А., Кустова Т.П., Калмыков П.А. *Научные чтения Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова. Выпуск 2. Лунинские чтения, Сборник статей, 2026, Москва, 140, 476.*

АДРЕСНАЯ ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ДЛЯ ТОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРОНАЗОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

Кокоева А.А., Хараева З.Ф.

*Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, 360004, Нальчик,
Чернышевского 173, e-mail: al-aneta@mail.ru*

В соответствии со Стратегией научно-технологического развития РФ приоритетными направлениями являются переход к высокотехнологичной персонализированной медицине и создание новых материалов с заданными свойствами. Заболевания оронозофарингеальной области (стоматиты, фарингиты, пародонтиты) широко распространены. Однако традиционные лекарственные формы обладают низкой биодоступностью из-за короткого времени контакта со слизистой. В условиях необходимости импортозамещения критически важно разрабатывать отечественные полимерные системы доставки, сочетающие мукоадгезию, антимикробную и антиоксидантную активность. Поэтому решается задача создания научно-обоснованных подходов к разработке природных полимерных матриц для топического лечения заболеваний слизистых оболочек.

Проводимый анализ показывает, что определяющим фактором эффективности является мукоадгезия, реализуемая через электростатические взаимодействия (катионный хитозан с анионными остатками муцина); образование ковалентных связей (тиолированные и борированные производные альгината); формирование водородных связей (гидроксильные группы гиалуроновой кислоты и пуллулана). Особый интерес представляют композиции, сочетающие собственную биологическую активность полисахаридов с включением антиоксидантов. Полимерная матрица обеспечивает пролонгированное высвобождение антибиотиков, а антиоксидантный компонент снижает оксидативный стресс в очаге воспаления и уменьшает побочные эффекты системной терапии.

В рамках исследования проводится изучение динамики биodeградации в модельных средах, имитирующих физиологические условия ротовой полости (фосфатный буфер, искусственная слюна, муциновый гель), а также оценка антиоксидантных свойств с помощью DPPH- и FRAP-тестов. Важной частью работы является оценка биосовместимости *in vitro*, включая индукцию провоспалительных цитокинов в мононуклеарных лейкоцитах, адгезию тромбоцитов и нейтрофилов, а также влияние муцина на адгезию микроорганизмов к поверхности полимеров. Создается база данных физико-химических, реологических, антимикробных и антиоксидантных параметров для не менее 10 типов полимерных матриц. Определяется перечень критериев отбора носителей (стабильность в физиологических жидкостях, пролонгирующая способность, минимальная цитотоксичность).

Разрабатываемые системы могут быть использованы для создания пролонгированных лекарственных форм (гелей, плёнок, спреев) при лечении гингивитов, стоматитов, тонзиллитов и других воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и глотки. Разработанный комплексный подход к скринингу мукоадгезивных и биосовместимых свойств природных полисахаридов создает теоретическую основу для конструирования систем доставки с прогнозируемым терапевтическим эффектом. В перспективе это позволит сократить сроки доклинических испытаний и ускорить внедрение отечественных импортозамещающих препаратов в клиническую практику лечения воспалительных заболеваний слизистых оболочек.

Работа выполняется при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание, шифр FZZR-2026-0003).

ЗАМЕЩЕННЫЕ 2,3-ДИАЦИЛ-4-ХИНОЛОНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Фефилова И.В., Ботева А.А., Триандафилова Г.А., Малышева К.О., Красных О.П.

*Пермский национальный исследовательский политехнический университет,
Научно-образовательный центр прикладных химических и биологических исследований,
614990, Россия, г. Пермь, Комсомольский проспект, д. 29
ol.krasnykh@pstu.ru*

4-Хинолоновый фрагмент расценивается в медицинской химии как привилегированный и задействован в проектах не только по «классическому» направлению (фторхинолоновые антибактериальные средства), но и в поиске эффективных антираковых агентов, средств против HIV и HCV. Структурная аналогия замещенных 4-хинолон-2-карбоксилатов с кинуреновой кислотой вдохновила на поиск модуляторов NMDA-рецепторов, которые могут использоваться для устранения воспалительной, хронической боли, в том числе и невропатической. Активно изучаются замещенные 4-хинолон-3-карбоксилаты и соответствующие 3-карбоксамиды. 1-Алкил-производные данного ряда оказались селективными агонистами каннабиноидных рецепторов 2 типа, которые могут проявлять анальгетический эффект при боли, ассоциированной с воспалением, без значительного влияния на функции ЦНС. Ряд замещенных 4-хинолон-3-карбоксамидов проявили себя как лиганды ГАМК-А рецепторов, их обезболивающее действие подтверждено в опытах *in vivo* [1].

Ранее мы установили, что замещенные 2,3-диацил-4-хинолоны и их [b]аннелированные производные обладают выраженным обезболивающим действием в невысоких дозах и при низкой токсичности [2-4]. Удобный метод синтеза таких соединений и выявленное соотношение «структура - активность» показывают, что существует возможность для широкого варьирования заместителей вокруг базового фрагмента с целью достижения оптимальных значений биодоступности и целевого фармакологического действия.

Путем скрининга в тесте «горячая пластина» найден ряд высокоэффективных соединений, анальгетическое действие которых подтверждено в дополнительных тестах, моделирующих разные механизмы обезболивающего действия, а также исследовано влияние веществ на поведенческие паттерны. Отсутствие ярко выраженного ингибирующего действия в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также результаты тестирования *in vivo* позволяют предположить, что соединение-«лидер» является анальгетиком центрального действия. При этом вещество продемонстрировало седативный эффект в опытах на мышах при отсутствии миорелаксантного действия и без снижения исследовательской активности.

Литература

1. Lager, E., Andersson, P., Nilsson, J., Pettersson, I., Nielsen, E.Ø., Nielsen, M., Sterner, O., Liljefors, T. *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 2526–2533.
2. Ботева А.А., Фефилова И.В., Красных О.П., Люшина Г.А., Маслова В.В., Солодников С.Ю. *Патент 2634618 РФ*, 2016.
2. Ботева А.А., Фефилова И.В., Красных О.П., Триандафилова Г.А., Маслова В.В., Солодников С.Ю. *Патент 2711968 РФ*, 2018.
3. Ботева А.А., Фефилова И.В., Триандафилова Г.А., Маслова В.В., Солодников С.Ю., Красных О.П. *Хим. Фарм. Ж.*, 2019, **53**, 30-33.

РЕЦЕПТОРНЫЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЦНС-АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Криворотов Д.В., Курдюков И.Д.

ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Ленинградская область, Всеволожский м.р-н, Кузьмолдовское г.п., г.п. Кузьмолдовский, ул. Заводская, зд. 6/2, корп. 93,
e-mail: denis.krivorotov@bk.ru

Эффективность ЦНС-активных лекарств определяется их влиянием на мишени в головном мозге и переносом в ткани центральной нервной системы. Для оценки способности веществ преодолевать ГЭБ нами были предложены физико-химические критерии [1]. Задача оценки веществ по силе связывания с молекулярными рецепторами оставалась актуальной [2]. Методом молекулярного докинга определяли величины изменения свободной энергии Гиббса для выборки препаратов с эквивалентной обезболивающей активностью, выраженной в морфиновых единицах (МЕ). Анализ распределения полученных величин ΔG позволил предложить соответствующий критерий оценки силы связывания с молекулярными рецепторами, отвечающий классификации лигандов по величинам констант связывания/ингибирования pK_i (рис. 1).

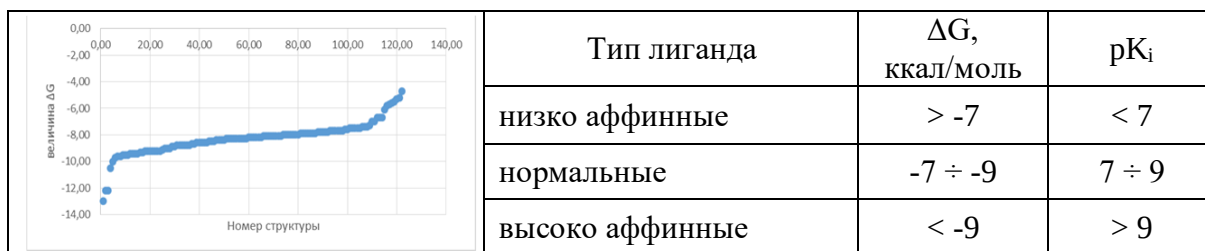


Рисунок 1. Распределение величин ΔG (ккал/моль) в ряду эквианальгетиков

Связь между силой фармакологического действия и рассчитанными величинами ΔG у рассмотренных препаратов отсутствовала. Но, учет вклада рецепторного и физико-химического факторов (в баллах) показал корреляцию с силой анальгетического действия ненаркотических и наркотических анальгетиков (табл. 1).

Таблица 1. Разделение выборки веществ по силе фармакологического действия

Группы анальгетиков	Кол-во	Распределение в-в по баллам, шт.			Верность отнесения
		2 бал.	3-4 бал.	5-6 бал.	
контроль (не опиоидные в-ва)	8	8	-	-	80%
0,005-10 МЕ	47	2	35	10	75%
более 10 МЕ	41	-	12	29	74%

Полученный результат подтверждает гипотезу об определяющем влиянии на свойства анальгетиков их способности преодолевать ГЭБ [3], тогда как профиль связывания с целевыми рецепторами определяет уникальность фармакологического действия. Предложенный подход может быть использован в рациональном дизайне лекарств действующих на различные мишени в головном мозге.

Литература

- Д.В. Криворотов, А.И. Николаев, А.С. Радилов и др. Медицина экстремальных ситуаций, 2025, **27**, 15-25.
- Д.В. Криворотов, Д.А. Белинская, А.С. Смирнов и др. Биологические мембраны, 2025, **42**, 209-225.
- Н.В. Лазарев. Неэлектролиты: Опыт биол.-физ.-хим. их систематики. Ленинград: Мед-сан. упр. ВМФ. Воен.-мор. мед. академия. 1944. 272 с.

АНГИПУР - НОВОЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ СРЕДСТВО

Спасов А.А.¹, Кучерявенко А.Ф.¹, Халиуллин Ф.А.², Самородов А.В.², Глухов Ю.Ф.³,
Когина Т.В.³, Лукьянов С.В.³, Сиротенко В.С.¹, Гайдукова К.А.¹

¹ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших
борцов, 1, aidakucheryavenko@yandex.ru

²ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул.
Ленина, д. 3

³ООО «Компания «ЭЛТА», 124365, Москва, Зеленоград, Георгиевский проспект, корп. 1651

Агрегация тромбоцитов является ключевым фактором образования тромба в коронарной артерии и приводит к острому коронарному синдрому (ОКС), а также является причиной острого тромбоза стента.

В результате мишень-ориентированного поиска ингибиторов гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов тромбоцитов методом проточной цитометрии найдена высокоактивная фармацевтическая субстанция под шифром Ф-168, на основе которой в БГМУ МЗ РФ (г. Уфа, Россия) создан препарат Ангипур. При проведении доклинических исследований изучен механизм антиагрегантного действия Ангипура, связанный с блокированием Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. Ангипур при внутривенном введении по антитромботической активности на моделях артериальных и венозных тромбозов превосходит ингибиторы Пб/Ша гликопротеиновых рецепторов интегрилин и тирофибан. На основании данных о лекарственной безопасности, фармакокинетики, специфических и общепармакологических свойствах и механизмах действия исследуемого вещества разработан оригинальный синтетический отечественный ингибитор гликопротеиновых Пб/Ша рецепторов тромбоцитов препарат Ангипур (0,02 % концентрат для приготовления раствора для инфузий), биоэквивалентный по фармакокинетическому и фармакодинамическому профилю. Результаты изучения острой и хронической токсичности позволили отнести Ангипур к классу малотоксичных веществ.

В клиническом исследовании I фазы была доказана безопасность и хорошая переносимость при внутривенном введении препарата Ангипур в разовых дозах 0,015 мг/кг, 0,05 мг/кг и 0,09 мг/кг, продемонстрировано его антиагрегантное действие и изучены фармакокинетические свойства.

Результаты клинического исследования II фазы препарата Ангипур в суточных дозах 0,40 мг/кг и 0,72 мг/кг в сравнении с препаратом Интегрилин позволили сделать заключение о том, что Ангипур и Интегрилин обладают сходной безопасностью и эффективностью у больных с острым коронарным синдромом с подъёмом сегмента ST ЭКГ при ЧТКАП высокого риска со стентированием. В настоящее время успешно проходит III фаза клинических исследований.

Ангипур показан к применению при ОКС с подъёмом сегмента ST ЭКГ при ЧТКАП (ЧТКАП - чрескожная транслюминальная каротидная ангиопластика) высокого риска: массивный или тотальный тромб коронарной артерии, острый тромбоз стента или дистальная эмболизация коронарного русла фрагментами тромба.

Исследование выполнено в рамках Договора № 43/2015/у от 01.06.2015 г. между ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и ООО «Компания «ЭЛТА».

АНТИКОАГУЛЯНТНЫЕ СВОЙСТВА НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ТРИАЗОЛО-ПИРИМИДИНА

**Кучерявенко А.Ф.¹, Спасов А.А.¹, Чарушин В.Н.², Русинов Г.Л.², Распутин Н.А.²,
Сиротенко В.С.¹, Гайдукова К.А.¹**

¹ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших
борцов, 1, aidakucheryavenko@yandex.ru

²ИОС УрО РАН, 620066, г. Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, д. 22 / 20

Главной стратегией предотвращения тромботических состояний является снижение коагуляционного звена гемостаза, в том числе и в условиях системного воспаления. Системная дисфункция эндотелия и коагулопатия при вирусных и бактериальных инфекциях ассоциированы с повышением риска летального исхода. Поэтому поиск новых соединений, влияющих на процессы иммунокоагуляции, является актуальным.

В результате экспериментального скрининга соединений с антикоагулянтной активностью было выявлено вещество под шифром NAR-0273b (5,7-ди(тиофен-2-ил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин), связывающее Па фактор свертывания крови (тромбин) на хромогенном субстрате S-2238 при однократном внутривенном введении экспериментальным крысам и сравнимое по активности с блокатором данного фактора Дабигатраном. Исследовано влияние данного вещества на различные звенья гемостаза в условиях системной воспалительной реакции. Изучена антитромботическая активность соединения NAR-0273b на модели острой тромбоэмболии легких, вызванной внутривенным введением экзогенного полисахарида (ЛПС), (Sigma, США) в дозе 2 мг/кг в хвостовую вену мыши через два часа после введения тестируемых образцов. Исследуемое соединение и препарат сравнения дабигатран достоверно предотвращали гибель 80 % и 60 % животных соответственно, по сравнению со 100 % гибелью в контрольной группе. Согласно результатам морфологического и гистологического исследований, однократное введение тестируемых образцов при остром ЛПС-индуцированном повреждении легких защищало альвеолы от острого повреждения. По влиянию на параметры коагулограммы в опытах *in vivo* на животных с системной воспалительной реакцией по показателю ED₅₀ антитромбиновая активность соединения NAR-0273b увеличивалась в 2 раза по сравнению с данным показателем интактных животных.

Исследовано влияние данного соединения на воспалительные компоненты крови. Вещество NAR-0273b подавляет образование нейтрофильных ловушек при инкубации нейтрофилов с ЛПС-стимулированными тромбоцитами, снижает уровень экспрессии тканевого фактора на моноцитах, обработанных экзогенным токсином, уменьшает количество Р-селектина – рецептора, связывающего лейкоциты с активированными тромбоцитами.

Таким образом, усиление антикоагулянтного действия соединения NAR-0273b в условиях системной воспалительной реакции, свидетельствует о его влиянии на патогенетические звенья иммунокоагуляции, что может внести значительный вклад в предотвращение тромбозов, ассоциированных с вирусными и бактериальными инфекциями.

Исследование выполнено за счет Гранта (Соглашение о представлении из федерального бюджета грантов в форме субсидий в соответствии с пунктом 4 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации, г. Москва, «1» октября 2020 г. № 075-15-2020-777).

ЛИПОСОМАЛЬНАЯ ФОРМА ТЕНЕКТАПЛАЗЫ ДЛЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ТРОМБОЛИЗИСА

Ливонович К.С.¹, Кукреш Г.В.¹, Жилкевич А.В.², Адзериho И.Э.², Агабеков В.Е.¹

¹ ГНУ «Институт химии новых материалов НАН Беларуси», 220141, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Ф. Скорины 26

² Белорусский государственный медицинский университет, 220083, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, e-mail: kslivonovich@ichnm.by

Тенектеплаза (ТНП) — фибринолитик третьего поколения, обладающий высокой специфичностью к фибрину и эффективностью тромболизиса. Препарат характеризуется небольшим временем полувыведения (около 20 мин), что обуславливает необходимость обеспечения более длительной циркуляции субстанции в крови при артериальном тромбозе [1]. Целью настоящей работы являлась разработка методики получения липосомальной формы тенектаплазы (липТНП).

Синтезирован конъюгат холестерина (Хол, Acros) и полиэтиленгликоля (ПЭГ1,5, M_r 1500 Да, Sigma) путем взаимодействия Хол с янтарным ангидридом с последующим присоединением ПЭГ1,5 и очисткой продукта колоночной хроматографией.

ЛипТНП получали методом гидратации липидной пленки из L- α -лецитина (ФХ, Biomedexpress), Хол и Хол-ПЭГ1,5 в мольном отношении 12,5:7,5:1 раствором ТНП (2 мг/мл) в 0,12 М аргинин-фосфатном буфере (АФБ); инкапсуляцию проводили пятью циклами замораживания-оттаивания (-196 - +40 °C). ЛипТНП трижды центрифугировали (6000 g, 1 ч, +6 °C) заменяя супернатант 0,05 М АФБ и определяли размер липосом и активность ТНП [1].

Размер липосом составляет 506 нм, индекс полидисперсности 0,29. Эффективность инкапсуляции (ЭИ, доля ТНП в липосомах относительно общего количества добавленного фермента) возрастает по мере увеличения концентрации липидов в смеси, достигая $23 \pm 2\%$ при концентрации липидов 125 мг/мл (Рисунок 1). Линейная зависимость величины ЭИ от концентрации липидов указывает на преимущественное взаимодействие ТНП с липидной мембраной в процессе инкапсуляции [2].

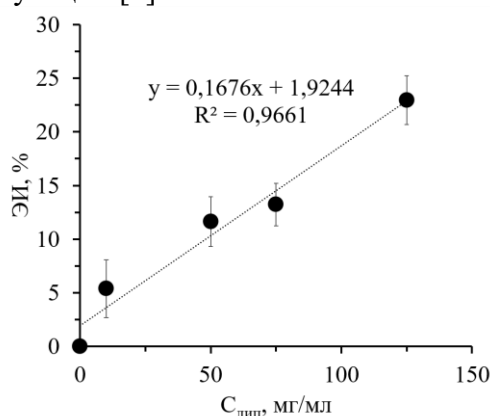


Рисунок 1. Зависимость эффективности инкапсуляции (ЭИ) ТНП от концентрации липидов в смеси ($C_{\text{лип}}$).

Литература

- Адзериho И. Э., Агабеков В. Е., Владимирская Т. Э., Дубатовка Е. И., Жилкевич А. В. *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук*, 2024, **21**, 116.
- Colletier J.-P., Chaize B., Winterhalter M., Fournier D. *BMC Biotechnology*, 2002, **2**, 9.

КАРКАСНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ МОЛЕКУЛЫ: КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ И ВОЗДЕЙСТВИЕ НА МОЗГ

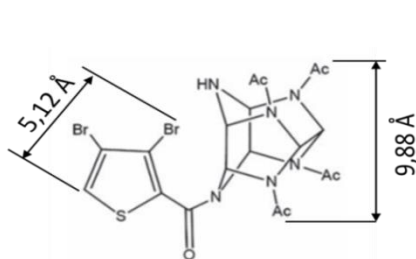
**Лобова Н.А.,^а Александрова А.В.,^а Титов С.В.,^а Авакян В.Г.,^а
Колбаев С.Н.,^б Рогозин П.Д.,^б Кондратенко Р.В.,^в Вацадзе С.З.³**

^а НИЦ Курчатовский институт, 123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д.1
e-mail: lobova_n_a@mail.ru

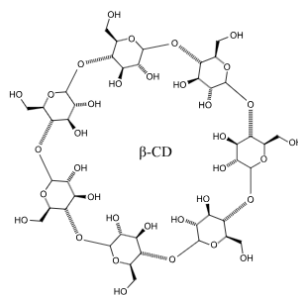
^б Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский центр
неврологии и нейронаук», 125367, Волоколамское шоссе, д.80, Москва

^в Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 119991,
Ленинский проспект, д.47, Москва

Способность к комплексообразованию одного из новых перспективных анальгетиков – тиювюрцина (TW) – с рядом молекул-хозяев семейства циклодекстринов (CD) была изучена методами электронной и ¹H ЯМР спектроскопии в метаноле, воде и ДМСО, а также подтверждена квантово-химическими и молекулярно-динамическими расчётами [1]. Методами спектрофотометрического и флуоресцентного титрования определены константы устойчивости образующихся комплексов (lg K_{1:1} до 3.0). Образующиеся эксклюзионные комплексы TW·CD существенно улучшают растворимость TW в биологически-активных средах и потенциально увеличивают проницаемость через ГЭБ.



(a)



(б)

Рисунок 1. Структура и размеры каркасных молекул: анальгетика TW (a) и молекулы-кавитанда β-CD.

Оба типа молекул воздействуют на организмы млекопитающих. TW является безопасным анальгетиком, прошедшим доклинические испытания [2]. Циклодекстрины способны встраиваться в липидные рафты и способны оказывать влияние на локальный потенциал поля (LFP) [3].

Исследование на клетках Пуркинье мозжечка крысы (whole-cell patch-clamp) показало, что TW не оказывает модулирующего действия на синаптические ГАМК_A (α1β2/3γ2) и «центральные» ASIC (ASIC1a / гетеромерные ASIC1a/2b) рецепторы, что не исключает его прямого действия на экстраинаптические ГАМК_A (α4- α6) и «периферические» ASIC (α3) рецепторы.

Литература

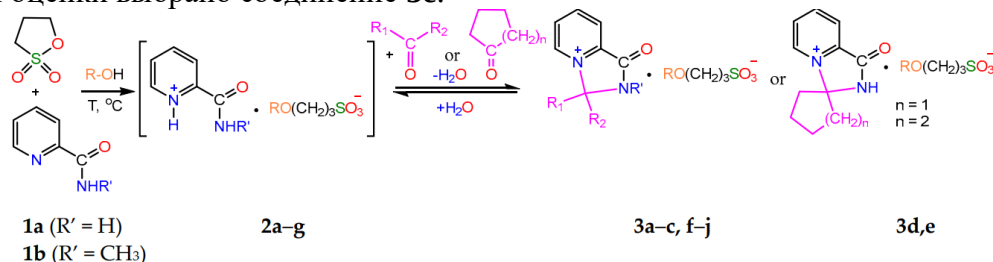
1. Lobova N.A., Aleksandrova A.V., Medyantsev E.S., Alexandrov A.A., Avakyan V.G., Titov S.V., Vatsadze S.Z. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2026, **96**, 76.
2. Agüero S., Megy S., Eremina V.V., Kalashnikov A.I., Krylova S.G., Kulagina D.A., Lopatina K.A., Fournier M., Povetyeva T.N., Vorozhtsov A.B., Sysolyatin S.V., Zhdanov V.V., Terreux R. *ACS Omega*, 2021, **6**, 15400.
2. Frank C., Rufini S., Tancredi V., Forcina R., Grossi D., D'Arcangelo G. *Experimental Neurology*, 2008, **212**, 407.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИКОЛИНАМИДА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

Ляхман Д.Н.^a, Крамарова Е.П.^a, Янковская С.К.^a, Рудакова М.А.^a, Негребецкий В.В.^a

^aИнститут фармации и медицинской химии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
117513, Москва, ул. Островитянова 1сб,
e-mail: lyahmun@mail.ru

В МФХ впервые получены новые производные пиколинамидов. Синтез характеризуется хорошими выходами и предсказуемостью. Общая схема синтеза представлена на рисунке. [1]. Для всех соединений проведён комплекс *in silico* прогнозов (ADME, токсичность, биологическая активность) и молекулярный докинг к дофаминовым рецепторам. Результаты предсказали высокую вероятность противопаркинсонической активности для катионов соединений **3a**, **3c**, **3d**, **3e**. С учётом фармакокинетических свойств и простоты синтеза для дальнейшей оценки выбрано соединение **3e**.



В тесте МТТ на клеточных линиях Raw 264.7, Нер-2 и U251 соединение **3e** продемонстрировано отсутствие токсичности. Исследование фармакокинетики *in vivo* (крысы Wistar, n=26, в/в и в/ж, доза 75 мг/кг) показало: биодоступность F = 0.62; T_{1/2} в/в = 80 мин, в/ж = 304 мин. В экспериментах по острой токсичности (в/в, крысы Wistar, самцы n=30 и самки n=30) определена LD₅₀ = 420 мг/кг. При аутопсии у самцов отмечено расширение пищевода, вероятно, связанное со стимуляцией D₂-рецепторов. У интактных животных (крысы Wistar, n=40, в/ж, 12 дней, дозы 75–225 мг/кг) соединение не изменяло поведение в тестах открытое поле, цилиндр и шагающий тест.

Ранее нами была показана эффективность соединения **3e** на модели болезни Паркинсона (БП), вызванной деструкцией стриатума у крыс 6-гидроксидофамином [2]. Для подтверждения роли катионной части соединения синтезирована хлоридная соль **3e**·Cl (ионный обмен на анионообменной смоле). Соль **3e**·Cl на модели БП (крысы Wistar, n=35, в/ж, 75 мг/кг, 14 дней) также достоверно улучшала состояние животных в апоморфиновом тесте, не уступая препарату сравнения L-DOPA+бенсеразид (в/ж, 20+5 мг/кг).

Таким образом, новое производное пиколинамида **3e** и его хлоридная соль являются перспективными кандидатами для дальнейшего доклинического изучения в терапии болезни Паркинсона.

Литература

1. Kramarova E. P. et al. *Molecules*, 2023, **29**, 206.
2. Ляхман Д. Н. и др. Исследование эффективности нового производного пиколинамида для терапии крыс с нейротоксической моделью болезни паркинсона // Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты. – Сборник тезисов докладов. – 2024 – с. 112.

ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ ЭЛЮАТА ИЗ ГЕНЕРАТОРА $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ НА КАЧЕСТВО РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ОФЭКТ-ДИАГНОСТИКИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Малышева А.О., Лямцева Е.А., Ларенков А.А.

*ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, ул. Живописная, 46, г. Москва, 12309,
Российская Федерация, e-mail: an-malysheva@yandex.ru*

Нейродегенеративные заболевания представляют собой гетерогенную группу хронических фатальных заболеваний нервной системы, которые характеризуются прогрессирующей гибелью нейронов мозга. Десятки миллионов людей в мире и миллионы в России страдают хроническими нейродегенеративными заболеваниями, к которым относятся болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, хорea Гентингтона, гиперпролактинемия и многие другие. Повреждение нигростриатного дофаминергического пути приводит к одному из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний – болезни Паркинсона.

Существующие диагностические критерии болезни Паркинсона часто учитывают симптомы, возникающие на поздних стадиях заболевания. Так, для более точной диагностики на ранних стадиях необходимо подтверждение патологических изменений в мозговой ткани методами молекулярной визуализации, такими как позитронно-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). При этом ОФЭКТ является более доступным методом диагностики из-за возможности получения медицинских радионуклидов с помощью мобильных генераторных систем, в частности генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.

В настоящее время в мире выпускаются лиофилизаты различного состава для синтеза $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1, облегчающие процесс его получения *in situ*, что в сочетании с доступностью генератора технеция-99m в медицинском учреждении и благоприятной фармакокинетикой делает $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 препаратом выбора для рутинного применения в клинической практике. В России в настоящее время такой препарат не производится.

В процессе разработки оптимального состава радиофармацевтического препарата (РФП) на основе комплекса технеция-99m с тропантиолом было установлено, что качество раствора $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$, получаемого при элюировании генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ типа ГТ-5К, влияет на значение радиохимической чистоты (РХЧ) – основного показателя, характеризующего биологическое поведение РФП при его введении пациентам.

Целью работы являлось изучение возможности использования дополнительной очистки и концентрирования элюата при синтезе РФП для увеличения значения РХЧ.

Концентрирование и очистку элюата проводили двумя методами: с использованием экстракции $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ метилэтилкетонem с последующим упариванием полученного раствора досуха и растворением сухого остатка в 0,9 % растворе NaCl (метод 1) и с использованием двух картриджей, заполненных смолой, содержащей Ag (фирмы ABX), и анионообменной смолой (метод 2). Метод 2 более предпочтителен, так как время концентрирования составляет около 45 мин.

В ходе проводимых исследований была доказана возможность использования концентрированного элюата для синтеза РФП с РХЧ более 95 %.

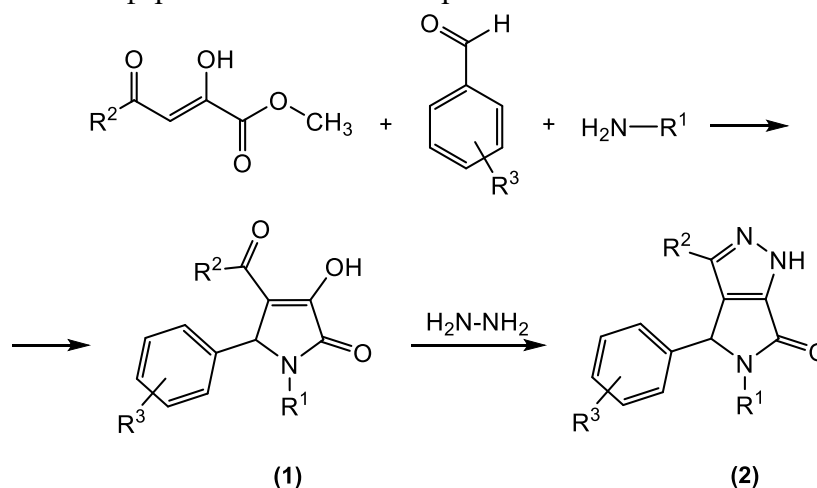
Работа проведена в рамках выполнения государственного задания ФМБА России (номер государственного учета НИР 124032100024-3).

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАГИДРОПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ И ПИРРОЛО[3,4-с]ПИРАЗОЛОВ

Маямсина О.О., Чалков Д.В., Турчин И.В., Бурлуцкая А.А., Соколова Т.П., Тюшин Д.А., Касимова А.В., Касимова Н.Н., Гагарина А.А., Бобровская О.В., Новикова В.В., Чашина С.В., Саттарова О.Е., Гейн В.Л.

ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2.
e-mail: okylas@yandex.ru

Возможность получения конденсированных гетероциклических систем, на основе замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов и широкий спектр активности делает их интересными объектами фармакологического скрининга.



R¹ = AlkCOOH, 4-HOCC₆H₄, 3-HOCC₆H₄, 4-AcC₆H₄, 4-RNHSO₂C₆H₄, (CH₂)_nNAlk, 3-HO-4-HOCC₆H₃;

R² = C₆H₅, 4-CH₃OC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄;

R³ = 4-F, 2-Br, 3-CH₃O, 4-O₂N, 4-Cl, 4-Br, 3-HO, 3-O₂N.

Соединения (1) получены трехкомпонентной реакцией при кратковременном нагревании в среде полярных растворителей. Синтез соединений (2) осуществлен в среде кипящей ледяной уксусной кислоты. При отборе структур, которые подвергались доклиническим испытаниям *in vivo*, в ряде случаев был использован метод интерактивного онлайн-прогнозирования в веб-приложении ALOGPS 2.1. [1], что позволило сократить количество экспериментов на животных в соответствии с принципами биоэтики [2].

Среди продуктов реакции с гидразином (2) имеются активные противогрибковые и антибактериальные агенты. Соединения того и другого ряда обладают выраженным влиянием на систему воспаления и гемостаза. С целью повышения биологической доступности как пирролы (1), так и пирроло[3,4-с]пиразолы (2) были в ряде случаев переведены в водорастворимые соли.

Результаты проведенных исследований указывают на перспективность дальнейших биофармацевтических изысканий в данном направлении.

Литература

1. VCCLAB, Virtual Computational Chemistry Laboratory, <https://vcclab.org>, 2005.
2. Краткий отчет рабочей группы FELASA по этической оценке экспериментов на животных, Rus-LASA, Санкт-Петербург (2012).

АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ КОЛЛАГЕНОВ СЕВЕРНЫХ РЫБ, ДЛЯ ОЦЕНКИ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИХ В КАЧЕСТВЕ СЫРЬЯ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЦЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПЕПТИДОВ

Мещерякова О.В.¹, Богданов М.А.², Лысенко Л.А.¹

¹*Центр медико-биологических исследований КарНЦ РАН; 185910 г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д.11; e-mail: mesch@krc.karelia.ru;*

²*Факультет прикладной информатики Университета ИТМО*

Активное освоение биоресурсного потенциала Арктических и Субарктических территорий открывает новые перспективы в получении высококачественного и ценного сырья для получения БАД. В частности, коллаген морских и пресноводных рыб может служить одним из доступных источников для получения ценных аминокислот и биологически активных пептидов. Для оценки аминокислотного состава коллагенов рыб, обитающих в северных регионах (Арктики, Субарктики), проведено изучение аминокислотного состава последовательностей $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$ субъединиц коллагенов типа I рыб семейств – лососевые (атлантический лосось, кумжа, микижа, кета), сельдевые (атлантическая сельдь), тресковые (атлантическая треска), трехиглая колюшка, нототениевые (антарктический нототен, антарктическая рыба-дракон, котоперка), в т. ч. в сравнительном аспекте с теплокровными организмами – традиционными источниками коллагенового сырья (свинья, бык, курица, утка, тилипия и другие). Последовательности были собраны в базе UniProt.

Результаты исследования показывают, что коллагены северных рыб превосходят коллагены теплокровных организмов, из органов и тканей которых традиционно получают коллагеновые гидролизаты (свинья, бык, курица, утка) по количеству таких аминокислот как - глицин, метионин, серин, аланин, валин, лейцин, изолейцин. Особую перспективу может иметь разработка технологий получения из коллагенсодержащих отходов северных рыб глицина и метионина. На основании анализа научной литературы собрана база данных биологически активных пептидов, выделенных из коллагенов различных видов животных, в т.ч. рыб. Используя сведения об известных пептидах, проведен «скрининг» аминокислотных последовательностей коллагенов северных рыб – радужная форель, кумжа, лосось, кета, треска, сельдь, минтай. В последовательностях коллагенов этих рыб найдены идентичные пептидные участки с потенциальным антиоксидантным, антигипертензивным, противодиабетическим, противовоспалительным, противоатеросклеротическим, антитромбоцитарным, хелатирующим действием. Определено их количество, места расположения, а также ферменты, необходимые для гидролиза соответствующих пептидных связей. Результаты показывают, что наибольшую перспективность для получения биологически активных гидролизатов или пептидов могут иметь коллаген форели, атлантической трески и атлантической сельди. В их последовательностях обнаружено наибольшее количество участков, аналогичных биологически активным пептидам ранее полученным из коллагенсодержащих отходов других видов рыб.

Исследование поддержано государственным заданием КарНЦ РАН FMEN-2022-0017 и выполнено с использованием ЦКП КарНЦ РАН и программного обеспечения Университета ИТМО.

СИНТЕЗ НОВЫХ БИС(ИНДОЛИЛ)МЕТАНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНОВ

Минеева И.В.^{а,б}

^аБелорусский государственный университет, химический факультет, 220030, Республика Беларусь, Минск, пр. Независимости, 4, e-mail: i.mineyeva@yandex.ru

^бНИИ Физико-химических проблем, Белорусский Государственный Университет, 220006, Республика Беларусь, Минск, ул. Ленинградская, 14

Новые бис(индолил)метаны **1-4** (рис. 1), относящиеся к потенциальным биоактивным молекулам в современной медицинской химии, были получены на основе кумаринов, 2-х эквивалентов индола и катализатора в подходящем растворителе.

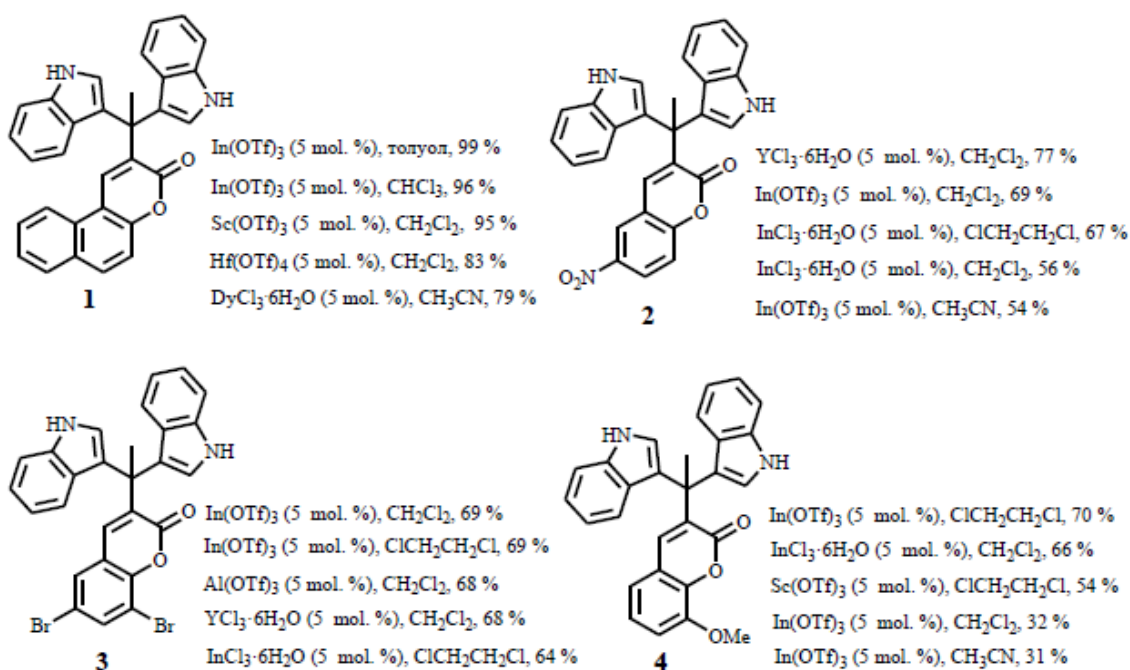


Рисунок 1. Синтез новых бис(индолил)метанов **1-4**.

Научная идея состояла в синтезе новых бис(индолил)метанов с фрагментами кумаринов с применением неисследованных ранее катализаторов на основе хлоридов РЗЭ или их трифлатов для преодоления недостатков известных катализаторов, которые традиционно опосредуют электрофильное замещение индолов карбонильными соединениями, затрудняя последующее замещение, дающее сильно затрудненные тетразамещенные бис(индолил)метаны. Применение неописанных ранее для подобных исследований мягких и щадящих реагентов предполагает решение проблемы региоконтроля 1,2-присоединения по сравнению с 1,4-присоединением и преодоление стерического препятствия при создании перегруженных тетразамещенных бис(индолил)метанов.

Анализ фармакологической активности проводился *in silico* на платформе PassOnline (<http://way2drug.com/passonline/predict.php>). Полученные результаты указывают на возможность создания новых молекулярных инструментов и прототипов лекарственных препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта БРФФИ (№ гос. регистрации 20250778) и проекта ГПНИ (№ гос. регистрации 20261331).

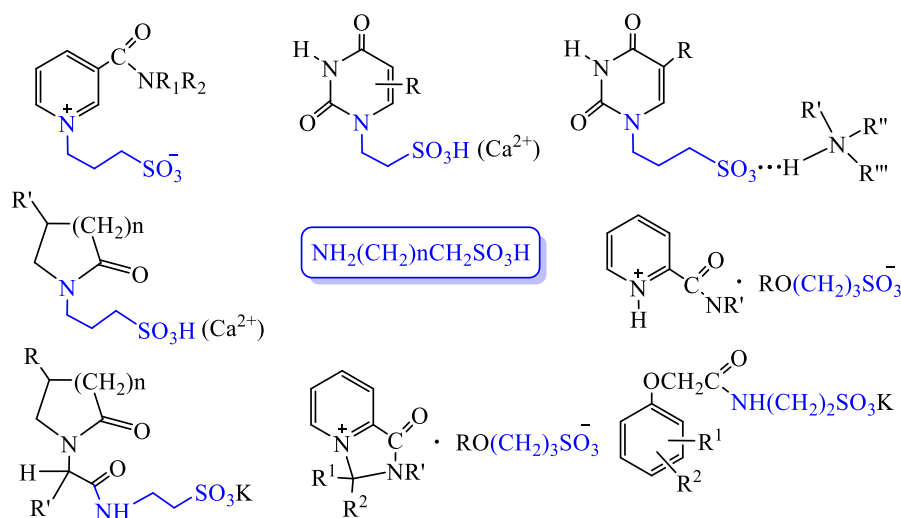
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: КОНСТРУИРОВАНИЕ, СИНТЕЗ, ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ

Негребецкий В.В., Рудакова М.А., Ляхман Д.Н., Гусев Р.А., Крамарова Е.П., Шмиголь Т.А.

*Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Институт фармации и медицинской химии, кафедра химии,
e-mail: negrerbetsky1@rsmu.ru*

Сегодня считается доказанным, что большинство заболеваний, в том числе, в основе патогенеза которых лежит нейродегенеративные нарушения, запускают целый каскад биохимических превращений. В этой связи в основе стратегии разработки лекарственных средств на современном этапе должен лежать поиск лиганда, обладающего *мультитаргетным* действием [1].

В докладе обсуждаются результаты исследований Пироговского университета по конструированию биологически активных соединений на основе пептидов (НАЕЕ) и различных классов гетероциклических соединений с использованием в качестве скаффолдов аминосульфокислот (таурин и гомотаурин). Такой выбор обусловлен их важной физиологической ролью (поддержание КЩР, стабилизация антиоксидантной защиты, нейропротекторное действие). Кроме того, эти эндогенные молекулы играют важную физиологическую роль, а также могут применяться самостоятельно в терапии различных состояний.



На основании проведенных исследований с учетом оценки биологической безопасности определены соединения – лидеры. Выявлена способность некоторых классов соединений модулировать иммунный ответ, что требует дополнительных исследований. Сравнительный анализ экспериментальных результатов и данных *in silico* исследований показал хорошую прогнозирующую способность последних.

Литература

1. Stielow M., Witczyńska A., Kubryń N., Fijałkowski Ł., Nowaczyk J., Nowaczyk A. *Molecules*, 2023, **28**, 8038..
2. Ranjbari S., Behzadi M., Sepehri S., Dadkhah A. M., Jarrahpour A., Mohkam M., Ghasemi Y., Akbarizadeh A. R., Kianpour S., Atioğlu Z., Özdemir N., Akkurt M., Nabavizadeh S. M., Turos E. *Bioorg. Med. Chem.*, 2020, **28**, 115408.

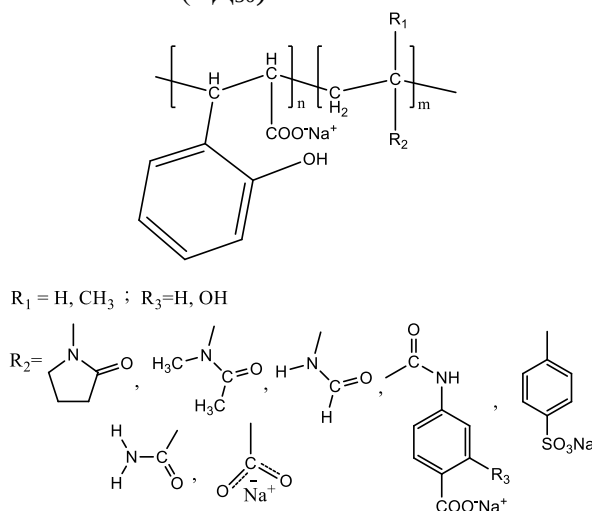
ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ПОЛИАНИОНЫ С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Нестерова Н.А.^а, Зрячева В.В.^б, Панарин Е.Ф.^а

^а Филиал ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова
НИЦ «Курчатовский институт» – Институт высокомолекулярных соединений, 199004,
г. Санкт-Петербург, Большой проспект В.О. 31,
e-mail: lab.2305@mail.ru

^б ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова 15/17

Для расширения спектра полимеров с потенциальной противовирусной активностью в данной работе предпринята поисковая программа по синтезу полианионов различного химического строения. Методами радикальной сополимеризации и реакциями в цепях были синтезированы сополимеры оксикоричной кислоты с N-виниламидами (N-винилпирролидон, N-винилформамид, N-метил-N-винилацетамид), стиролсульфонатом натрия, акриловой и метакриловой, п-метакрилоиламиносалициловой и п-метакрилоилбензойной кислотами, акриламидом оценены их физико-химические свойства, определены цитотоксичность (ЦТД₅₀) и противовирусная активность (ЭД₅₀).



Для оценки цитотоксичности использовали культуры клеток: MDCK (клетки почки собаки), Vero-81 (почечный эпителий зеленой мартышки), HEp-2 (эпидермоидная карцинома гортани человека). Все культуры получены из рабочей коллекции лаборатории химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ Гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России.

Синтезированные сополимеры солей оксикоричной кислоты характеризовались низкой цитотоксичностью (от 300 до 1000 мкг/мл). Они активны в отношении вирусов гриппа (A/Aichi/2/68 (H3N2)), респираторно-синцитиального вируса (РСВ) (HEp2) и герпеса человека 1 типа (герпес-1 штамм ЕС). Выявлена различная чувствительность вирусов и клеток к исследованным сополимерам.

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ «Курчатовский институт» № 1023031700036-2-1.4.4.

КОРРЕКЦИЯ ЦИСПЛАТИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ПОМОЩИ ПОЛИДАТИНА

Нетребенко А.С., Покровский М.В., Гуреев В.В.

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет, 308010,
Россия, г. Белгород, ул. Победы 85,
e-mail: AlexNetrebenko@mail.ru*

Цисплатин — один из наиболее часто используемых химиотерапевтических препаратов [1]. Однако он обладает выраженной нефротоксичностью, что ограничивает его применение. На сегодняшний день не разработан эффективный метод профилактики данного осложнения.

Цель настоящего исследования: - проведение экспериментального обоснования перспективности использования полидатына с целью коррекции цисплатин-индуцированного острого повреждения почек.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 50 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 250-300г. С целью моделирования острого повреждения почек животным внутрибрюшинно вводили цисплатин в дозе 5 мг/кг в 1-й и 8-й день эксперимента. С целью нефропротекции ежедневно внутривентрикулярно через зонд давали полидатын в дозе 4 мг/кг или 12 мг/кг в течение 2 недель. В качестве препарата сравнения использовали α -токоферол, который вводили ежедневно внутривентрикулярно в дозе 75 мг/кг через зонд в течение 14 дней. Спустя 14 суток после первого введения цисплатина оценивали клинико-лабораторные и инструментальные показатели.

Результаты. В группе интактных животных выявлены следующие показатели: креатинин – 44.4 ± 1.8 мкмоль/л, мочевины – 6.1 ± 0.3 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 0.75 ± 0.02 мл/мин. Введение цисплатина приводило к развитию характерных признаков острого почечного повреждения: креатинин возрастал до 124.0 ± 8.6 мкмоль/л, мочевины – до 20.3 ± 1.2 ммоль/л, а СКФ снижалась до 0.08 ± 0.01 мл/мин. Использование α -токоферола несколько снижало деструктивное действие цисплатина: креатинин – 102.7 ± 5.0 мкмоль/л, мочевины – 18.4 ± 1.2 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 0.13 ± 0.02 мл/мин. Ежедневное внутривентрикулярное введение полидатына способствовало значительному улучшению исследуемых показателей: в группе полидатына 4 мг/кг/сутки уровень креатинина составил 101.8 ± 4.5 мкмоль/л, мочевины – 16.3 ± 1.3 ммоль/л, СКФ – 0.19 ± 0.02 мл/мин, а в группе полидатына 12 мг/кг/сутки зафиксирован уровень креатинина 85.7 ± 4.6 мкмоль/л, мочевины – 12.3 ± 1.2 ммоль/л, а СКФ – 0.28 ± 0.02 мл/мин.

Заключение. Полидатын продемонстрировал дозозависимые ренопротективные свойства, подтвержденные достоверным снижением показателей азотистого обмена и нормализацией скорости клубочковой фильтрации, доказав перспективность его использования с целью коррекции цисплатин-индуцированного острого повреждения почек.

Литература

1. Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Мацуга А.А. Поражение почек при противоопухолевой терапии. *Нефрология*, 2018, **22**, 17–24.

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ГИБРИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИРИДИНА В ОТНОШЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

Николаева Н.С., Лапшина М.А., Прошин А.Н., Серков И.В.

*Институт физиологически активных веществ Федерального исследовательского центра
проблем химической физики и медицинской химии Российской Академии Наук, 142432,
Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд 1, e-mail: nikolaevans@bk.ru*

Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее часто встречающимся видом нейродегенеративных заболеваний, характеризующаяся многочисленными патогенетическими факторами¹. В настоящее время для лечения БА используют ингибиторы холинэстераз и NMDA-рецепторов^{2,3}, однако, у них имеются многочисленные побочные эффекты, поэтому развивается направление по созданию гибридных лекарственных препаратов с улучшенным фармакологическим действием.

Нами получены неописанные в литературе гибридные соединения на основе отечественного препарата Амиридин (ипидакрин), содержащие в качестве второго фармакофора нитроксигруппу (рисунок 1). Оценку цитотоксичности полученных соединений проводили с использованием МТТ-теста⁴ на ряде клеточных линий: HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека), SH-SY5Y (нейробластома), Hek-293 (эмбриональная почка человека) и HT22 (нейрональные клетки гиппокампа мыши).

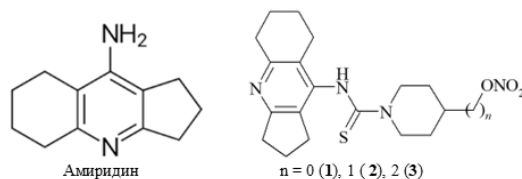


Рисунок 1. Структурные формулы амиридина и исследуемых соединений.

Показано, что удлинение алкильного линкера приводит к увеличению цитотоксичности соединений (таблица 1), так вещество, **3** оказало высокое токсическое действие на все клеточные линии, в то время как соединение **1**, имеющее самую короткую цепь, вызывало незначительную гибель клеток. Таким образом, вещества **1** и **2** можно рассматривать для дальнейшего изучения в качестве соединений с цитопротекторной активностью.

Таблица 1. Значения IC_{50} (мкМ) цитотоксического эффекта исследуемых соединений

Шифр	SH-SY5Y	HepG2	HT22	Hek-293
1	147.92±3.17	127.17±3.88	≥200	121.80±1.88
2	90.58±1.64	90.91±0.90	128.84±0.14	86.35±4.79
3	29.49±0.07	33.45±0.55	6.85±0.07	6.83±0.13
Амиридин	≥200	≥200	≥200	≥200

Литература

1. Wilson D.M., Cookson M.R., Van Den Bosch L., et.al. *Cell*, 2023, **186**, 693–714.
2. Thangwaritorn S., Lee C., Metchikoff E., et.al. *Cureus*, 2024, **16**, e58416.
2. Литвиненко И.В., Живолупов С.А. и др. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020, **120**, 31–38.
3. Prabst K., Engelhardt H., Ringgeler S., Hubner H. *Methods Mol. Biol.*, 2017, **1601**, 1–17.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект 25-73-20130.

СИНТЕЗ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА КОМПЛЕКСОВ ПАЛЛАДИЯ (II) С БИСПИРАЗОЛИЛПРОПАНОНАМИ

Опанасюк С.С.,^{1,2} Гоцко М.Д.,^{1,2} Салий И.В.,² Шурыгина И.А.³

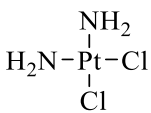
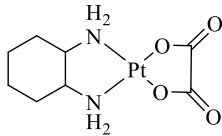
¹ Химический факультет ИГУ, Россия, 664033, Иркутск, Лермонтова, 126

² ФГБУН ФИЦ ИРИХ СО РАН, Россия, 664033, Иркутск, Фаворского, 1

³ Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, 664003, Россия

На сегодняшний день хорошо известно о недостатках лекарств цисплатинового ряда: низкая селективность, высокая резистентность. В связи с этим поиск аналогов цисплатина остаётся актуальной задачей. Перспективным путём для поиска новых препаратов является использование дипиразольных хелатирующих лигандов, благодаря сочетанию биологической активности [1] и снижению резистентности за счёт хелатирования [1] (таблица 1).

Таблица 1. Сравнение резистентности препаратов цисплатинового ряда.

Значение, μM	2.0-2.6	1.6-1.7
Соединение		
	Цис-платин	Оксалиплатин

В настоящей работе мы сообщаем о синтезе новых палладиевых комплексных соединений на основе лигандов – бис(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)пропан-1-онов, синтезированных ранее [3]. Структура полученных комплексных соединений подтверждена методами ЯМР, ИК, элементным анализом, масс-спектрометрией и РСА (рисунок 1).

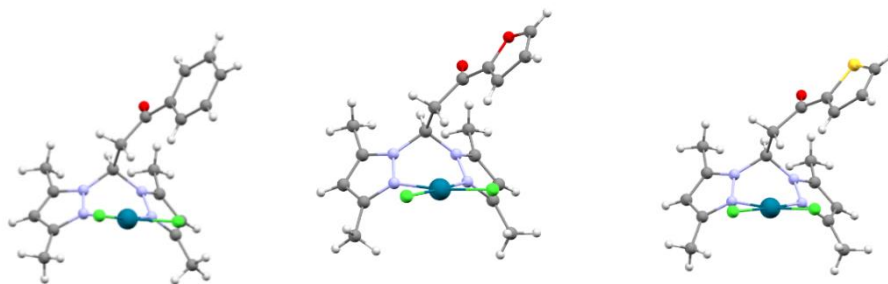


Рисунок 3. Структура комплекса $[\text{PdLCl}_2]$, где L - 3,3-бис(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-1-фенилпропан-1-он (слева), 3,3-бис(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-1-(фуран-2-ил)пропан-1-он (в центре), 3,3-бис(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-1-(тиофен-2-ил)пропан-1-он (справа).

Противоопухолевые свойства были изучены на клеточной линии карциномы Эрлиха. В ходе исследований обнаружена противоопухолевая активность [4].

Литература

1. Kumar V., Kaur K., Gupta G.K., Sharma A.K. *ChemInform*, 2014, **45**, 735.
2. Rennie A., Voigt W., Müller T., Fruehauf A., Schmoll H.-J., Beyer C., Dempke W. *Anticancer research*, 2005, **25**, 1147.
3. Gotsko M.D., Saliy I.V., Vashchenko A.V., Ushakov I.A., Sobenina L.N., Trofimov B.A. *Russian Chemical Bulletin*, 2023, **72**, 681.
4. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Дремина Н.Н., Трухан И.С., Гоцко М.Д., Салий И.В., Оглоблина Ю.А., Опанасюк С.С. *Патент 2858099 РФ*, 2026.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЧИСЛА СКРЫТЫХ СЛОЕВ НА ТОЧНОСТЬ КЛАССИФИКАЦИОННЫХ НЕЙРОСЕТЕВЫХ МОДЕЛЕЙ

Перфильев М.А., Васильев П.М., Кочетков А.Н.

*Волгоградский государственный медицинский университет Министерства
здравоохранения России, 400131 Волгоград, пл. Павших борцов 1,
e-mail: maxim.firu@yandex.com*

Аннотация. Предложена методика сравнительной оценки производительности нейросетевых моделей с различным количеством скрытых слоев на примере прогноза анксиолитической активности химических соединений.

Цель исследования. Определить оптимальное число скрытых слоев в нейронных сетях различной архитектуры для прогноза анксиолитической активности химических соединений.

Методы. В качестве обучающей выборки использовались известные соединения с анксиолитической активностью [1]. Согласно разработанной ранее методологии [2] были обучены три нейросети для прогноза наличия или отсутствия выраженной анксиолитической активности: линейная модель без скрытых слоев; однослойная сеть; двухслойная сеть. Все сети были обучены с использованием обучающей, тестовой и валидационной подвыборок в отношении 70:15:15. Обучение проводилось методом минимизации бинарной кросс-энтропии. Качество моделей оценивалось по метрикам Acc, Sens и Spec в автотестировании.

Результаты. Проведенный анализ выявил существенную зависимость между глубиной сети и точностью в автотесте. Сеть без скрытых слоев продемонстрировала показатели: Acc=66.7%, Sens=60.9% и Spec=72.5%. Однослойная архитектура значительно улучшила результаты: Acc=90.7%, Sens=90.9% и Spec=90.5%. Сеть с двумя скрытыми слоями имеет показатели: Acc=65.4%, Spec=53.6% и Spec=77.5%.

Выводы. Полученные результаты показывают, что оптимальная глубина архитектуры для данной классификационной модели находится на уровне одного скрытого слоя. Линейная модель и глубокая нейронная сеть демонстрируют значительно худшую точность. Падение производительности при добавлении второго скрытого слоя может свидетельствовать о том, что данная задача требует ограниченного уровня сложности, а избыточная глубина приводит к чрезмерной параметризации, потере скрытых образов, присутствующих во входных данных и, как следствие, к снижению точности модели. Требуются дополнительные исследования на независимых внешних тестовых выборках для оценки реальной прогностической способности разработанных моделей.

Литература

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022621744 «Соединения с анксиолитической активностью» / П.М. Васильев, Д.В. Мальцев, М.А. Перфильев, А.А. Спасов, М.О. Скрипка, А.Н. Кочетков. – Дата регистрации 15.07.2022.
2. Васильев П.М., Перфильев М.А., Голубева А.В., Кочетков А.Н. *Волгоградский научно-медицинский журнал*, 2025, **22**, 50-57.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 23022400009-9.

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ МОРФОЛИНСОДЕРЖАЩИХ 1,3,5-ТРИАЗИН-БЕНЗИМИДАЗОЛЬНЫХ ГИБРИДОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ PI3K/mTOR

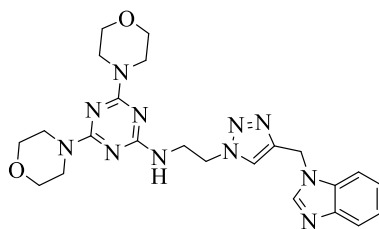
Протас А.В.^{а,б}, Чернов И.С.^б, Петухова Н.В.^{а,б}, Попова Е.А.^{а,б}

^а ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, 197022, Санкт-Петербург, ул.

Академика Павлова, д. 12, e-mail: aleksandra.protas@mail.ru

^б ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва
Толстого, д. 6-8

В последние годы производные 1,3,5-триазина с морфолиновыми заместителями привлекают внимание в качестве потенциальных ингибиторов ферментов сигнального пути PI3K/mTOR [1], однако поиск высокоселективных и биосовместимых соединений остаётся актуальной задачей. В настоящей работе с использованием реакции медь-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) синтезировано соединение – *N*-(2-(4-((1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)этил)-4,6-диморфолино-1,3,5-триазин-2-амин. Структура подтверждена данными ЯМР (¹H и ¹³C) и масс-спектрометрии высокого разрешения.



При оценке гемолитической активности на эритроцитах человека установлено, что в концентрационном интервале 10–100 мкМ, степень гемолиза не превышает 5%, что свидетельствует о высокой гемосовместимости и отсутствии повреждающего действия на мембраны эритроцитов.

Цитотоксичность соединения изучена на панели из девяти PI3K-зависимых опухолевых клеточных линий (A431, HT1080, HL-60, THP-1, SKBR3, SKOV3, PanC1, MCF7, U251MG) и двух контрольных линиях с низкой экспрессией PI3K (HEK-293, T98G). Соединение проявило селективную цитотоксичность в микромолярном диапазоне: наиболее чувствительными оказались клетки глиобластомы U251MG (IC_{50} = 3,16 мкМ), рака яичника SKOV3 (5,26 мкМ) и саркомы HT1080 (5,74 мкМ), в то время как для линий MCF7, SKBR3, A431, PanC1 и HL-60 значения IC_{50} составили от 7,27 до 16,26 мкМ. Напротив, контрольные линии HEK-293 и T98G продемонстрировали значительно более низкую чувствительность (IC_{50} = 28,15 и 25,11 мкМ соответственно), что подтверждает целевой механизм ингибирования PI3K/mTOR [2]. Дополнительно были проведены молекулярный докинг и моделирование молекулярной динамики, показавшие стабильное связывание с активным сайтом PI3K и конформационную устойчивость комплекса. Совокупность полученных данных позволяет рассматривать соединение в качестве кандидата для дальнейших доклинических исследований в качестве селективного ингибитора PI3K/mTOR с хорошей гемосовместимостью и выраженной противоопухолевой активностью [3].

Литература

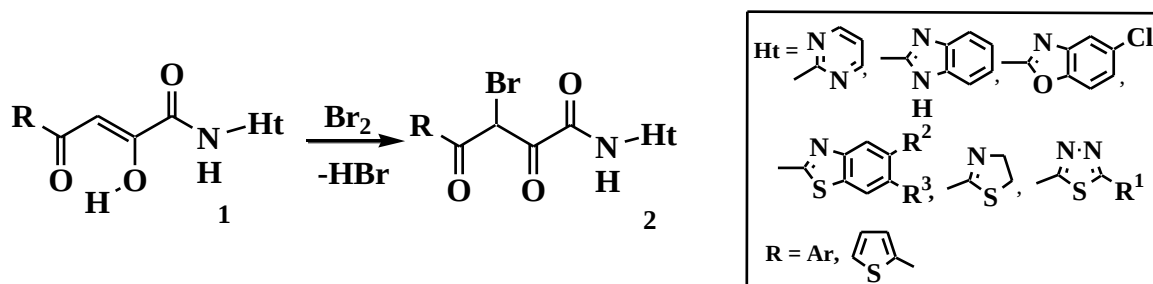
1. Sharma P., Kumar A., Sharma N. *Chemistry Africa*, 2025, **8**, 369.
2. Ni S., Qu H., Liu D. *Eur. J. Med. Chem.*, 2025, **285**, 117311.
3. Sharma N., Singh A., Sharma P.K. *Curr. Drug Discov. Technol.*, 2024, **21**, e170723218813.

СИНТЕЗ И ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ N-(ГЕТАР-2-ИЛ)-3-БРОМО-4-(ГЕТАР)АРИЛ-2,4-ДИОКСОБУТАНАМИДОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Пулина Н.А.,^а Собин Ф.В.,^а Новикова В.В.,^а Краснова А.И.,^а Полежаева В.Д.,^а Березина Е.С.,^а Рудакова И.П.,^а Кузнецов А.С.,^а Лиманский Е.С.^а

^аПермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России,
614990, Пермь, Полевая 2, e-mail: pulina.natalya@pfa.ru

С учетом значительного роста числа грибковых и микробных инфекций среди населения, а также прогрессирующих темпов антибиотикорезистентности лекарственных препаратов, продолжается активный поиск новых фармацевтических субстанций. Также актуальным является изучение нейротропной активности потенциальных лекарственных кандидатов в различных психоневрологических тестах методами *in vivo*. Практический интерес представляют производные 2,4-диоксобутановых кислот, содержащие в структуре различные фармакофорные гетероциклические фрагменты, а также атом галогена^{1,2}. В продолжение работ нами получены N-(гетар-2-ил)-3-бromo-4-(гет)арил-2,4-диоксобутанамиды (2) при взаимодействии N-гетариламидов кислот 1 с бромом при соотношении реагентов 1:1, согласно схеме:



При изучении противогрибковой активности веществ ряда 2 методом двукратных серийных разведений по отношению к тест-культурам *C. albicans* 885-653 ATCC и нескольким клиническим штаммам грибов рода *Candida* выявлено соединение-лидер с фрагментом 1,3,4-тиадиазола, которое активнее эталонного препарата флуконазола в несколько десятков раз и требует дальнейшего углубленного исследования.

В процессе изучения бромсодержащих производных кислот 2 на центральную и периферическую нервную систему животных в тестах «открытое поле», «чёрно-белая камера», «экстраполяционное извлечение» обнаружены высокоактивные соединения с азотсодержащими гетероциклическими фрагментами, которые достоверно оказывали психотропное действие с анксиолитическим профилем, превышающим эффект препарата-сравнения флуоксетина. Определены качественные закономерности связи строения с действием, которые используются в дальнейшем целенаправленном синтезе изучаемых веществ. Обсуждаются возможные механизмы биологической активности соединений-лидеров, изучаются их профили токсичности, разрабатываются и валидируются аналитические методики активных веществ с целью дальнейших технологических исследований по введению их в оптимальные лекарственные формы.

Литература

1. Пулина Н.А., Липатников К.В., Дубровина С.С., Рудакова И.П., Собин Ф.В. Патент 2717243 РФ, 2020.
2. Polezhaeva V.D., Pulina N.A., Krasnova A.I., Dmitriev M.V. Russ. Chem. Bull., 2025, **74**, 1363.

Работа выполнена при финансовой поддержке МЗ РФ, тема № 1025022000015-6-3.1.5;3.2.15.

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ИНЖЕНЕРИЯ ХЛОПЧАТНИКА (*GOSSYPIMUM HIRSUTUM* L.) ДЛЯ ЭКТОПИЧЕСКОГО БИОСИНТЕЗА АРТЕМИЗИНИНА

Рахманов Б.К., Буриев З.Т., Убайдуллаева Х.А., Шерматов Ш.Э., Абдурахмонов И.Ю.

Центр геномики и биоинформатики АН РУз,
Ташкент 111215, Узбекистан, bakhtiyor.rakhmanov@gmail.com

Биологически активный сесквитерпеноидный лактон артемизинин, выделяемый из *Artemisia annua* L., получил мировое признание благодаря открытию его уникальных противомаларийных свойств, удостоенному международной медицинской премии Ласкера и Нобелевской премии по физиологии и медицине 2015 года. Передовые биомедицинские изыскания подтверждают поливалентный потенциал данного соединения, охватывающий противовирусный эффект и онкотерапевтическую перспективу. Однако крайне низкий эндогенный выход артемизинина в нативном продуценте создает существенный сырьевой лимит, стимулируя поиски альтернативных биотехнологических систем.

В рамках данного проекта реализована стратегия метаболического инжиниринга: впервые осуществлена переносно-векторная интеграция гена аморфа-4,11-диен синтазы (*cADS*) из *A. annua* L. в геном хлопчатника (*Gossypium hirsutum* L.) посредством *Agrobacterium tumefaciens* с последующей регенерацией трансгенных линий путем соматического эмбриогенеза.

Комплексный молекулярный анализ (ПЦР и секвенирование методом Сангера) валидировал стабильное встраивание рекомбинантного конструкта *pBINPLUS:Aa-cADS*. Количественная ОТ-ПЦР показала полное отсутствие транскрипта гена *cADS* в контрольных группах (дикий тип и нуль-сегреганты) при его оверэкспрессии в трансформированных образцах: накопление мРНК превысило контроль в 26 раз в линии Gh_ART2 и в 30 раз в линии Gh_ART5. Хромато-масс-спектрометрия (UHPLC-Q-TOF-MS) впервые верифицировала эктопический биосинтез целевых метаболитов в растительных тканях (на 100 мг сырой массы): в линии Gh_ART2 выявлено 0.05 мг артемизинина, а в линии Gh_ART5 – 0.02 мг артемизинина и 0.28 мг его биогенетического предшественника - артеаннуина Б.

Таким образом, впервые в мировой практике продемонстрирована успешная гетерологическая продукция артемизинина и артеаннуина В в геноме *G. hirsutum* L. Полученные результаты обладают безусловной научной новизной и формируют фундамент для высокопроизводительного синтеза других ценных вторичных метаболитов.

Литература

1. Su X. Z., Miller L. H. *Sci. China Life Sci.* 2015, **58**, 1175-1179.
2. Farmanpour-Kalalagh K., Beyraghdar Kashkooli A., Babaei A., Rezaei A., van der Krol A. R. *Front. Plant Sci.* 2022, **13**, 780257.

СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ 2-(АДАМАНТАН-2-ИЛ)-3-(ГЕТЕРОЦИКЛИЛ/АРИЛ)ПРОПАН-1-АМИНОВ И 4-[1-АМИНО-3-(ГЕТЕРОЦИКЛИЛ/АРИЛ)ПРОПАН-2-ИЛ]АДАМАНТАН-1-ОЛОВ

Савельев Е.Н.¹, Алыкова Е.А.¹, Сухарева Е.М.¹, Пичугин А.М.¹, Бутов Г.М.², Новаков И.А.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВПО Волгоградский государственный технический университет, 400005, г. Волгоград, пр. им. В.И. Ленина, 28

² ФГБОУ ВО «Волжский политехнический институт» (филиал) ВолгГТУ, Россия, 404121, Волжский, ул. Энгельса, 42а

Функционализированные производные каркасных углеводов обладают широким спектром биологического действия. На основе адамантана созданы противовирусные препараты (римантадин, адапромин), радиопротекторы (кемантан), актопротекторы (бромантан) и гипогликемические средства (вилдаглиптин). При этом 2-функционализированные производные адамантана активнее 1-замещенных аналогов [1]. Однако традиционные схемы их синтеза многостадийны и трудоемки. Поэтому разработка простых методов получения 2-производных адамантана и изучение их свойств — актуальные задачи медицинской химии.

Нами были изучены закономерности конденсации трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-она и 5-гидрокситрицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-она с нитрилами алифатических карбоновых кислот и их производными, и оценено влияние термического, азеотропного и микроволнового способов активации на направление и регио-/хемоселективность протекания реакций. Были исследованы закономерности хемоселективного восстановления кратных связей углерод-углерод и углерод-азот в 2-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-2-илиден) алкил(гетероарил)нитрилов в оксониевых растворителях и установлено, что целевые амины могут быть получены с выходом 68-91 % в зависимости от строения исходных соединений.

Было проведено молекулярно-динамическое моделирование длительностью 100 нс с использованием программного обеспечения Desmond 8.0 (Maestro Schrodinger) и силового поля OPLS4 для оценки стабильности комплексов вирусных протеаз 3CLpro и PLpro с синтезированными соединениями. В ходе симуляций было установлено, что некоторые молекулы не продемонстрировали устойчивого связывания с мишенью 3CLpro и, по всей видимости, покидают активный карман из-за сильных флуктуаций лиганда и образования внутримолекулярных водородных связей.

Стоит отметить, что наиболее стабильный комплекс с 3CLpro показало соединение, содержащее пиридиновый фрагмент с атомом азота в *пара*-положении, который образует прочное взаимодействие с аминокислотным остатком G192 на протяжении более 70% времени симуляций. При этом протонированная NH₃⁺-группа исследуемых малых молекул оставалась свободной от контактов с белком, что указывает на необходимость ее дальнейшей модификации до более объемной амидной или ковалентно-связывающейся нитрильной группы. Полученные результаты МД-моделирования позволили выявить ограничения исходных скаффолдов и определить перспективные направления химической оптимизации структур для достижения эффективного ингибирования вирусных мишеней.

Литература

1. Stimac A., Sekutor M., Mlinaric-Majerski K. Kolocouris N., Biochemical and Biophysical research Communication. 2020. Vol. 529 №3. P. 544-551. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.06.012

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект РНФ №25-13-00228 на основании соглашения № 25-13-00228 от 28.05.2025).

НИТРОЗИЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЖЕЛЕЗА – ДОНОРЫ NO: ИНГИБИРОВАНИЕ ПИРУВАТКИНАЗЫ И ВЫСОКАЯ РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ ГЛИКОЛИТИЧЕСКИХ МАКРОЭРГОВ

Саратовских Е.А.,^а Психа Б.Л.,^а Санина Н.А.^{а,б,в}

^а*ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии Российской Академии Наук, 142432, Московская область, Черноголовка, пр. ак. Семёнова, 3, e-mail: easar@icp.ac.ru*

^б*Факультет фундаментальной физико-химической инженерии
МГУ им. М.В. Ломоносова, 119992, Москва, Ленинские горы, д. 1.*

^в*НОЦ "Медицинская химия" ФГАОУВО Государственный университет просвещения,
142432, Московская обл., Черноголовка, пр-т ак. Семёнова, 1.*

В клетках всех живых организмов непрерывно продуцируется монооксид азота (NO), выполняя функции одного из универсальных регуляторов метаболических процессов [1]. Для разработки новых молекул (экзогенных доноров NO, ловушек NO или ингибиторов NO-синтаз), предназначенных для NO-терапии социально-значимых заболеваний, принципиально понимание механизмов их молекулярного действия [1].

С этой целью, в течение длительного периода, нами проводились исследования действия доноров NO семейства нитрозильных комплексов железа (НКЖ), с тиосульфатными, пеницилламиновыми и цистеаминовыми лигандами по отношению к макроэргическим соединениям: АТФ, фосфоенолпировиноградной кислоте (ФЕП) и пируваткиназе (ПК). Выбор фермента ПК обусловлен вниманием к процессу гликолиза в целом и поисками его ингибиторов. Повышенное потребление сахара раковыми клетками открыто О. Варбургом [2]. Ответственным за перерождение клетки в раковую является гликолитическая ПК, в частности, ПКМ2 [3]. ПКМ2 располагается в клетках с высоким уровнем синтеза нуклеиновых кислот (лейкоциты, тромбоциты, эмбриональные, взрослые стволовые клетки, раковые клетки). Нами впервые показано, что НКЖ проявляют высокую реакционную способность по отношению к АТФ и ФЕП: установлено строение продуктов реакции [4] и кинетические параметры их образования [5]. При исследовании действия НКЖ на фермент ПК впервые установлено, что НКЖ ингибируют ПК, однако они не входят в активный центр фермента, т.к. не являются структурным аналогом ФЕП. Мы наблюдали смешанный тип ингибирования по отношению к субстрату – ФЕП. Определены константы Михаэлиса и константы ингибирования для каждого НКЖ. Этот эффект указывает на снижение производства гликолитической АТФ в раковой клетке под действием НКЖ. Ингибирование ПК приводит к снижению концентрации лактата и пирувата, ответственных за формирование устойчивости организма к химиотерапевтическому лечению, обуславливая высокий терапевтический потенциал этого семейства доноров NO.

Литература

1. Ignarro L.J. Nitric Oxide Biology and Pathobiology. - Swiss: Academic Press, 2009. - 845p
2. Warburg O.H. The Prime Cause and Prevention of Cancer. Revised lecture at the meeting of the Nobel-Laureates on June 30, 1966. - Publ. K. Triltsch, Würzburg, Germany: 1969.
2. Christofk H.R., et al., *Nature*, 2008, **452**, 230.
3. Саратовских Е.А., и др., *Биофизика*, 2025, **70**, 578.
4. Psikha B.L., et al., *Inorg. Chim. Acta*, 2022, **531**, 120709.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, тема № 124020500019-2.

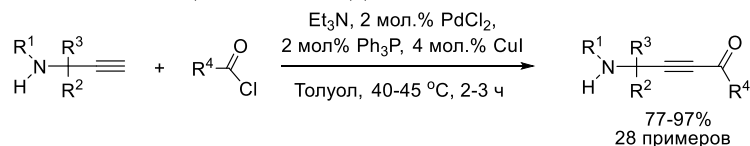
ПОЛУЧЕНИЕ АЦИЛПРОПАРГИЛАМИНОВ, ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ФАРМАКОФОРНЫМИ ПИРИДИНОВЫМИ И ИМИДАЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

Волков П.А.,^а Сат А.О.^а

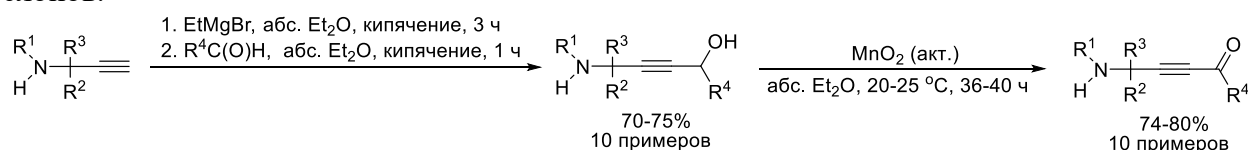
^аФедеральный исследовательский центр "Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук",
Россия, 664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1, e-mail: 4m1ko.ra@gmail.com

Производные пиридина и имидазола относятся к одному из важнейших классов фундаментальных ароматических азотистых гетероциклов и занимают особое место как ключевые структурные элементы многих природных соединений и современных лекарственных препаратов.^{1,2} Поэтому исследования в направлении конструирования новых гетероароматических систем на их основе является приоритетным направлением в настоящее время в области медицинской химии. В качестве удобного способа конструирования гетероциклических производных пиридина и имидазола в настоящее время в тонком органическом синтезе активно используются электронодефицитные ацетилены.

Недавно нами был найден новый тип электроно-дефицитных ацетиленов – ацилпропаргиламины, синтезируемые по реакции окислительного кросс-сочетания пропаргиламинов с различными ацилгалогенидами.³



Однако недостатком данной реакции является невозможность получения ацилпропаргиламинов, содержащих пиридиновые и имидазольные ядра. Эта проблема была успешно решена. Реакция включает предварительное получение магнийорганического производного, синтезированного из пропаргиламина и этилмагнийбромида в среде абсолютного эфира и его взаимодействие с пиридил- или имидазолилкарбальдегидами с образованием вторичного пропаргилового спирта. Окисление последнего активным диоксидом марганца дает соответствующий ацетиленовый кетон. Полученные ацилпропаргиламины будут использованы для конструирования 1,2-дигидро-3H-пиррол-3-селонов.



Таким образом, был получен представительный ряд ранее неизвестных представителей электронодефицитных ацетиленов, содержащих в своей структуре фармакофорные пиридиновые и имидазольные фрагменты. Данный результат вносит фундаментальный вклад в развитие в химии ацетилена, так и в химии гетероциклических соединений.

Литература

1. Shalini K., Sharma P. K., Kumar N. *Der Chemica Sinica*, 2010, **1**, 36.
2. Chaubey A., Pandeya S.N. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 2011, **4**, 5.
3. Volkov P. A., Khrapova K. O., Telezhkin A. A., Bidusenko I. A., Schmidt E. Yu., Albanov A. I., Trofimov B. A. *Adv. Synth. Catal.*, 2023, **365**, 53.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 25-23-00146.

АЗОЛЫ, КАК АКТИВНЫЕ ГЕНЕРАТОРЫ ЭЛЕКТРОФИЛОВ, ДЛЯ ПРОФИЛИРОВАНИЯ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Скрыльникова М.А.,^{а,б} Трифонов Р.Е.,^а Ферштат Л.Л.,^{а,в} Миколайчук О.В.,^б Гуреев
М.А.,^г Молчанов О.Е.,^б Ли Чж.,^д Островский В.А.^а**

^аСанкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), 190013, Санкт-Петербург, Московский пр-т., 24-26/49, литера А
e-mail: skrylnikovamariia@gmail.com

^бРоссийский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

^вИнститут органической химии им. Н.Д. Зелинского, 119991, Москва, Ленинский пр-т., 47

^гНациональный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 101000, Москва, ул. Мясницкая, д. 20

^дЦзинаньский университет, 510632, Китай, Гуанчжоу, Западный пр-т Хуанпу, 601

Рак поджелудочной железы (РПЖ) известен крайне низкой выживаемостью пациентов и занимает одно из лидирующих мест по смертности среди всех онкологических заболеваний [1]. Эффективность клинически одобренных препаратов остается ограниченной, что во многом обусловлено высокой молекулярной и фенотипической гетерогенностью опухолей, способствующей быстрому развитию лекарственной резистентности и снижающей результативность стандартной терапии [2]. В связи с этим существует острая необходимость в разработке оригинальных лекарственных средств и исследовании новых терапевтических мишеней для лечения РПЖ. Особую актуальность в этом направлении приобретает поиск и изучение новых классов малых молекул на основе азолов, способных выступать в качестве активных генераторов электрофилов [3]. Подобные соединения обладают уникальным потенциалом для селективного ковалентного профилирования биологических мишеней и модуляции ключевых сигнальных путей в опухолевых клетках, что открывает принципиально новые перспективы для создания высокоэффективных таргетных противоопухолевых препаратов.

В предыдущих протеомных исследованиях мы идентифицировали цитохром b5B (CYB5B) как новую терапевтическую мишень при РПЖ. На основе этого нами был разработан ряд азолов (1,2,3-триазолы, дизамещённые тетразолы, изоксазолы, оксадиазолы), способных к раскрытию цикла с генерацией активных электрофилов. Синтезированные соединения протестированы на клеточной линии Саран-1, выбранной ввиду эссенциальности (CRISPR-скор -0.56) и высокой экспрессии (7.95) гена CYB5B по данным DerMap. Ряд соединений продемонстрировал микромолярную цитотоксичность (IC_{50}), а их механизм взаимодействия с мишенью дополнительно изучен расчётами молекулярного докинга.

Литература

1. Li J., Li Y., Chen C., Guo J., Qiao M., Lyu J., *Front. Med.*, 2022, **9**, 1049136.
2. Espona-Fiedler M., Patthey C., Lindblad S., Sarró I., Öhlund D., *Biochem. Pharmacol.*, 2024, **229**, 116492.
3. Feng Y., Zeng S., Xu F., Huang W., Li S., Tan Y., Li Z. *J. Am. Chem. Soc.*, 2025, **147**, 46550-46562.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект 25-43-02073.

ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ ГИДРОГЕЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РЕПАРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Смагина В.В., Панов А.В., Фенин А.А., Вандышев П.Е.

*ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»,
Москва, Россия
e-mail: smagina.v.v@muctr.ru*

Сегодняшний день знаменуется обширным применением полимерных матриц на основе гидрогелей в медицинской практике, в качестве наружных препаратов для лечения различных кожных заболеваний, в том числе ран и ожогов различной этиологии. Такие препараты представляют собой трехмерные структуры из поперечно сшитых, чаще всего гидрофильных высокомолекулярных соединений. Подобная организация полимеров позволяет объединить в получаемых композициях такие свойства, как пластичность, текучесть, адгезию и ряд других свойств, влияющих фармакокинетику готового средства. Помимо вышесказанного, дополнительной особенностью гидрогелей является наличие свободных центров в структуре, что позволяет не только включать большое количество растворителя, но и абсорбировать раневой экссудат [1-2].

В работе изучались свойства гидрогелей, полученных по технологии радиационной сшивки при двух дозах облучения 15 кГр и 20 кГр. В качестве полимера, проявляющего тенденцию к подобной сшивке, использовали поливинилпирролидон с различной молекулярной массой (10 000 г/моль (PVP10), 25 000 г/моль (PVP25) и 1 200 000 г/моль (PVP K90)). Также в состав композиций вошли водорастворимые полисахариды: альгинат натрия и гидроксипропилцеллюлоза. После синтеза гидрогелей проводили определение выхода гель-фракции. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты анализа выхода гель-фракции образца PVP K90

Доза облучения, кГр	ω_0 , г	ω_1 , г	W, %
15	0.049	0.026	53.0
20	0.0394	0.0374	95.0

Таким образом, мы можем отметить, что облучение композиций, содержащих PVP K90 при 20 кГр дает высокий выход гель-фракции. Также следует обратить внимание, что с увеличением дозы облучения растет величина коэффициента равновесного набухания, который отвечает за сорбционную способность гидрогелевых препаратов.

Результат свидетельствует о том, что состав с более высокой молекулярной массой полимера потенциально может в дальнейшем использоваться в качестве депо-формы для иммобилизации фармакологически активных компонентов: ферментов или антибактериальных соединений.

Литература

1. Майорова А.В., Сысуев Б.Б., Ханалиева И.А., Вихрова И.В. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран // *Фармация и фармакология*, 2018, **6**, 4-32.
2. El Fawal G. F., Abu-Serie M. M., Hassan M. A., Elnouby M. S. *Int. J. Biolog. Macromol.* 2018, **111**, 649-659.

НОВЫЕ ОБЛАСТИ ХИМИЧЕСКОГО ПРОСТРАНСТВА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ ВИРУСА ГРИППА А H1N1

Сухоруков М.В.^а, Шульга Д.А.^а, Палюлин В.А.^а

^аМосковский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Химический факультет, 119991, г. Москва, Ленинские Горы, д. 1, стр. 3
e-mail: maksim.sukhorukov@qsar.chem.msu.ru

Для нейраминидазы вируса гриппа А (далее – НА ВГА) штамма H1N1 на модели фармакофора Ph4M07Ar, полученного разработанным нами методом с использованием фрагментного базиса [1], проведены виртуальный скрининг базы данных ChEMBL в ПО Pharmit и *de novo* дизайн лигандов в ПО CReM-pharm. Отобранные по результатам молекулярного докинга в ПО GNINA и значениям подобия лекарственным соединениям и синтетической доступности лиганды сопоставлены с химическим пространством молекул с известными значениями IC₅₀ (ранее нами собрана база данных NAI_H1N1_DB из ChEMBL 36 и BindingDB (https://qsar.chem.msu.ru/~shulga/Flu_DB/) по методике [2]). Определены новые области химического пространства ингибиторов НА ВГА H1N1 по картам t-SNE (Рисунок 1, а) и UMAP (Рисунок 1, б). В Таблице 1 приведены соединения, сопоставимые по значениям лигандной эффективности (LE для PDB ID: 3T13) с ланинамивиром (0.37 ккал/моль), занамивиром (0.39) и осельтамивиром (0.42).

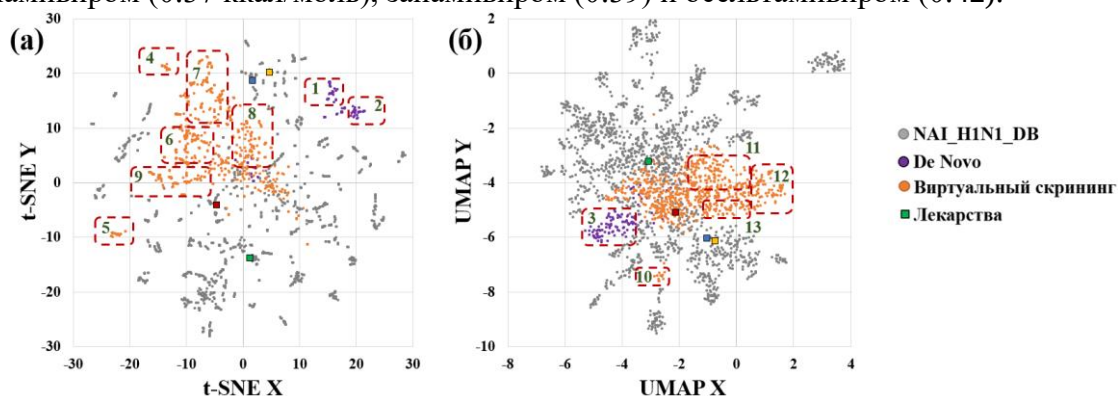
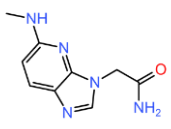
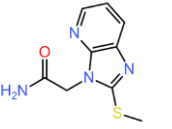
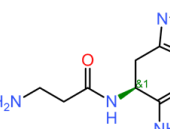
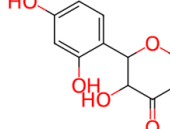


Рисунок 1. Карты химического пространства изученных ингибиторов, результатов виртуального скрининга и *de novo* дизайна, полученные методами t-SNE (а) и UMAP (б).

Таблица 1. Примеры химических структур из наиболее перспективных кластеров.

Структура с max LE, ккал/моль	 De_Novo_0036 LE = 0.38	 De_Novo_0043 LE=0.39	 CHEMBL1650080 LE=0.44	 CHEMBL465073 LE=0.38
Кластер	1_t-SNE	3_UMAP	5_t-SNE	10_UMAP

Литература

- Sukhorukov M. V., Shulga D. A., Morgunov I. A., Ivanov N. N., Palyulin V. A. *Mendeleev Commun.*, 2026, **36**, 400.
- Nikitina A. A., Orlov A. A., Kozlovskaya L. I., Palyulin V. A., Osolodkin D. I. *Database*, 2019, **2019**, bay139.

МЕХАНОХИМИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ

Титова Ю.Ю.

Федеральный исследовательский центр "Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук" (ИрИХ СО РАН), 664033, Иркутск, ул.
Фаворского, 1,
e-mail: ytitova60@gmail.com

Альтернативные методы передачи энергии играют центральную роль в вопросах разработки экологически чистых химических процессов, в том числе и направленных на получение фармацевтически активных молекул. В литературе можно найти многочисленные примеры реакций, индуцированных микроволновым излучением, ультразвуком или измельчением. При этом применение механохимии в реализации химических трансформаций имеет множество преимуществ, заключающихся, в частности, в уменьшении количества летучих и опасных растворителей, улучшении массопереноса и переноса энергии, быстрой кинетике реакций, более низких температурах реакций, а также повышении селективности. Именно поэтому в 2019 году ИЮПАК включил «механохимию» в число «10 химических инноваций, которые изменят мир» [1], определив механохимические реакции, как химические превращения, «вызванные прямым поглощением механической энергии» [2].

Благодаря своей простоте и экономической эффективности механохимические стратегии были применены для реализации таких процессов, как асимметрическое алкилирование [3], асимметрическое гидрирование с переносом водорода [4], метатезис [5], реакции кросс-сочетания [6,7], циклоприсоединения [8], окисления [9] и т.д. [10-12], потенциально пригодных для получения фармацевтических препаратов. В докладе будут представлены данные о возможностях, которые дают исследователям механохимические методики при создании лекарственных веществ.

Литература

1. F. Gomollón-Bel, in *Chemistry International*, 2019, **41**, 12.
2. IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. – Oxford, 1997. – 450 p.
3. Staleva P., Hernández J. Ø. G., Bolm C. *Chem. Eur. J.*, 2019, **25**, 9202.
4. Kolcsar V. J., Szollosi G. *Molecular Catalysis*, 2022, **520**, 112162.
5. Do J.-L., Mottillo C., TanVjekoslav Š.D., Frišćić T. *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 2476.
6. Kubota K., Seo T., Koide K., Hasegawa Y., Ito H.. *Nat. Commun.*, 2019, **10**, 111.
7. Trentin O., Polidoro D., Perosa A., Rodríguez-Castellon E., Rodríguez-Padrón D., Selva M. *Chemistry*, 2023, **5**, 1760.
8. Rinaldi L., Martina K., Baricco F., Rotolo L., Cravotto G. *Molecules*, 2015, **20**, 2837.
9. Porcheddu A., Delogu F., De Luca L., Fattuoni C., Colacino E. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2019, **15**, 1786.
10. Krištofiková D., Mečiarová M., Rakovský E., Šebesta R. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2020, **8**, 14417.
11. Cheng H., Hernández J. G., Bolm C. *Org. Lett.*, 2017, **19**, 6284.
12. Tan Y.-J., Wang F.-J., Asirib A. M., Marwanib H.M., Zhang Z. *J. Chin. Chem. Soc.*, 2018, **65**, 65.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 125020601610-8.

ПРОИЗВОДНЫЕ 1H-БЕНЗИМИДАЗОЛА И 4H-ТРИАЗОЛ-3-ИЛБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ КАК «СЛЕДУЮЩИЕ В КЛАССЕ» АГОНИСТЫ GLP-1 РЕЦЕПТОРА

Толкачева Е.В.,^а Салахов Т.Л.,^а Салиев А.Ю.,^а Краснодубец А.М.,^а Смирнов Е.Ю.,^б
Силонов С.А.,^б Иванов Р.А.,^а Балакин К.В.,^в Чернышов В.В.^{а,в}

^аНаучно-технологический университет «Сириус», федеральная территория Сириус,
Россия, 354340, E-mail: all.tired@yandex.ru

^бИнститут цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

^вИнститут биофизики будущего, Долгопрудный, Россия

Новым многообещающим классом препаратов, увеличивающих секрецию инсулина и снижающих массу тела, являются низкомолекулярные агонисты глюкагоноподобного пептида-1 рецептора (GLP-1RAs), которые способны преодолеть недостатки доступных на фармацевтическом рынке пептидных GLP-1RAs [1].

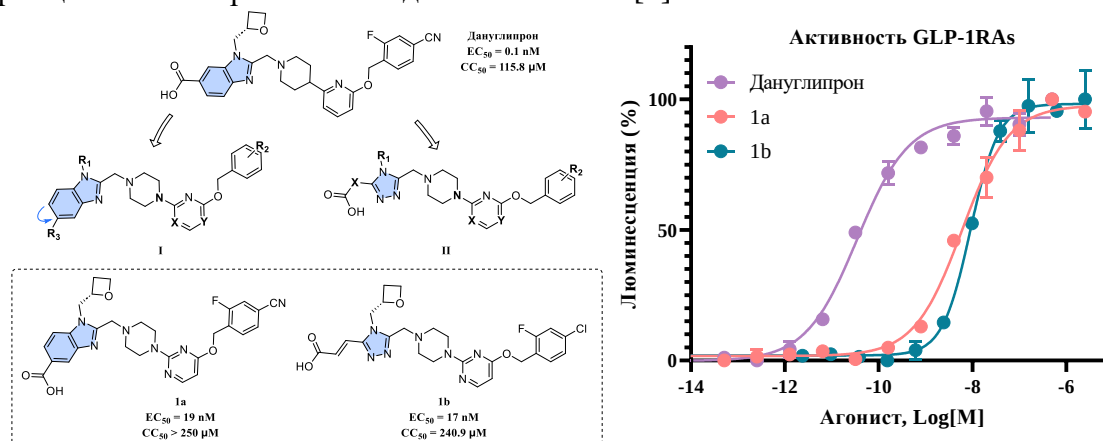


Рисунок 1. Дизайн целевых хемотипов I, II, структуры выявленных соединений-хитов 1a,b и значения их полумаксимальных эффективных (EC₅₀) и цитотоксических концентраций (CC₅₀) [2-4] (слева); Репрезентативные графические кривые активации GLP-1R выявленными хит-соединениями (справа).

В качестве прототипа для разработки новых низкомолекулярных GLP-1RAs в настоящей работе был выбран дануглипрон (Pfizer, рис. 1a). В ходе исследований получено два типа соединений (I, II) GLP-1RAs: на основе 1H-бензимидазола и 4H-1,2,4-триазол-3-илбензойной кислоты (рис. 1a) [2-4], функциональную активность и цитотоксичность которых оценивали в экспериментах *in vitro* (рис 1б), препарат сравнения – дануглипрон. Были обнаружены соединения-хиты 1a,b, сочетающие функциональную активность в наномолярных диапазонах концентрации и низкую цитотоксичность (рис. 1a).

Литература

1. Tolkacheva E.V., et al. *Curr. Med. Chem.* **2025**, DOI: 10.2174/0109298673366258250710101146.
2. Tolkacheva E.V., et al. *Molecules*, **2026**, *31*, 1129.
3. Толкачева Е.В и др., патент RU 2838323 C1, **2025**.
4. Толкачева Е.В и др., патент RU 2844125 C1, **2025**.

КОМПОЗИЦИЯ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКОГО ТЕРПЕНОИДА УРСОВОЙ КИСЛОТЫ И ПОЛИСАХАРИДА АРАБИНОГАЛАКТАНА – КАК ОСНОВА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ СРЕДСТВ КОМПЛЕКСНОЙ РАДИОЗАЩИТЫ

Толстикова Т.Г.^а, Киселёва Д.А.^а, Аньков С.В.^а, Борисова М.С.^а, Богатищева К.С.^а

^а*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук, 630090, Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9; e-
mail: tg_tolstikova@mail.ru*

Лучевая терапия включена в список трех основных методов лечения рака. Однако, помимо разрушения опухолевых клеток, лучевая терапия вызывает повреждение окружающих клеток и токсична для здоровых тканей. В последние годы исследователи радиопротекции сосредоточили своё внимание на изучении новых агентов на основе природных метаболитов. Среди них наиболее изученным вторичным растительным метаболитом является пентациклический тритерпеноид урсоловая кислота, обладающая противоопухолевым, гепатопротекторным, противовоспалительным, антиоксидантным и гипогликемическим действием, что делает её потенциальным профилактическим и терапевтическим средством, удовлетворяющим критериям радиопротекторов [1]. Однако, до настоящего времени за рамками внимания исследователей оставалось изучение радиозащитных свойств урсоловой кислоты. Полисахарид лиственницы сибирской арабиногалактан используется для повышения биодоступности урсоловой кислоты, а также в качестве зарегистрированного в России пребиотика для защиты слизистой желудка [2].

Принимая во внимание все вышеприведённые свойства метаболитов авторами сообщения была разработана композиция, состоящая из пентациклического тритерпеноида урсоловой кислоты и полисахарида арабиногалактана, взятых в эффективных дозах 100/200 мг/кг, соответственно.

Целью исследования являлось изучение радиозащитных свойств новой композиции урсоловой кислоты и арабиногалактана после однократного ионизирующего облучения *in vivo* в сравнении с радиопротекторным препаратом Б-190 (индралином), а также при их комплексном применении.

Было установлено, что совместное пероральное применение препарата Б-190 в дозе 72,2 мг/кг с разработанной композицией урсоловой кислоты и арабиногалактаном является перспективным сочетанием для радиозащиты, которое по сравнению с препаратом Б-190 значительно (на 25%) повышает процент выживаемость, ускоряет восстановление кроветворной системы и процессы репаративной регенерации в печени, почках, тимусе у мышей CD-1 после однократного общего рентгеновского облучения на установке X-RAD 320 в дозе 5 Гр (LD₅₀).

Таким образом, новая композиция на основе вторичных растительных метаболитов урсоловой кислоты и арабиногалактана, способствующая повышению процента выживания и проявляющая гемато- и органопротекторную активность после рентгеновского облучения может быть перспективной, в качестве профилактического средства в составе комплексной терапии токсических воздействий лучевого поражения.

Литература

1. Киселёва Д.А., Аньков С.В., Толстикова Т.Г. *Биоорганическая химия*, 2025, **51**, 207-232.
2. Хвостов М.В., Толстикова Т.Г., Борисов С.А., Душкин А.В. *Биоорганическая химия*, 2019, **45**, 563-575.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 25-25-00119).

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОИЗВОДНЫХ ЦИРЕНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ТУБУЛИНА

Хамидуллина А.И., Халилова Ю.А., Файзуллина Л.Х.

Уфимский институт химии УФИЦ РАН, 450054, Россия, Уфа, пр. Октября, 71
E-mail: fcsmet@anrb.ru

Поиск новых противоопухолевых соединений, нацеленных на микротрубочки и их важнейший функциональный компонент – тубулин, остаётся актуальной задачей онкофармакологии из-за развития резистентности к существующим таксанам и винкаалкалоидам [1]. Производные циренаTM представляют интерес как биоразлагаемая платформа для создания биоактивных молекул. Целью данной работы являлось выявление соединения-лидера из новой библиотеки производных цирена с цитотоксической активностью, направленной на опухолевые клетки, и изучение его механизма действия.

Первоначально был осуществлен синтез 5 новых производных цирена. Препаратом послужил ранее полученное диаллилное производное цирена [2], из которого получены исследованные в данной работе соединения. На основании результатов молекулярного докинга было сделано предположение, что одно из производных (соединение-лидер) потенциально является ингибитором тубулина. Цитотоксичность оценивали методом МТТ на панели клеточных линий: A549 (рак легкого), SW620 (колоректальный рак), MCF7 (рак молочной железы). Для изучения механизма действия использовали методы: проточная цитометрия (анализ клеточного цикла) и вестерн-блот.

В биологических тестах соединение-лидер (1S,4RS,5R)-3,3-диаллил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил 4-метилбензенсульфонат показал субмикромольную активность. Значения IC₅₀ составили: 13,0±5,4 мкМ для A549, 9,3±3,6 мкМ для SW620 и 8,3±4,2 мкМ для MCF7. Анализ клеточного цикла методом проточной флуориметрии на линии SW620 выявил достоверное увеличение доли клеток в фазе G2/M с 20% в контроле до 40% через 48 часов инкубации в присутствии 20 мкМ соединения. Вестерн-блот анализ подтвердил значительное накопление фосфорилированной формы гистона H3 по серину в положении 10 (фосфо-H3 S10) по сравнению с контролем. Известно, что фосфо-H3 S10 является маркером остановки митоза, вызванной нарушением полимеризации микротрубочек.

Таким образом, среди синтезированных производных цирена выявлено соединение-лидер (1S,4RS,5R)-3,3-диаллил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ил 4-метилбензенсульфонат, которое обладает высокой цитотоксичностью в субмикромольном диапазоне. Данные об остановке клеточного цикла в фазе G2/M и увеличении митотического маркера фосфо-H2 S10 свидетельствуют о том, что механизм действия соединения связан с ингибированием тубулина и деполимеризацией микротрубочек, что нарушает корректное образование веретена деления клеток в митозе. Полученные результаты обосновывают дальнейшую оптимизацию структуры и доклинические исследования данного соединения.

Литература

1. Jackson J. R., Patrick D. R., Dar M. M., Huang P. S. *Nat. Rev. Cancer*, 2007, **7**, 107-117.
2. Faizullina L. Kh, Khalilova Yu. A., Karamysheva L. Sh., Salikhov Sh. M., Valeev F. A. *Mendeleev Commun.* 2022, **32**, 546–548.

Работа выполнена по теме государственного задания 125020601627-6.

КОНСТРУИРОВАНИЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АНТРАХИНОНОВЫХ МОЛЕКУЛ НА ОСНОВЕ ЭМОДИНА

Харламова Т.В.,^{1,2} Габдракипов А.В.,² Шаповалов Ю.А.³

АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», 050010, Республика Казахстан, г.
Алматы, ул. Ш. Уалиханова, 106, e-mail: tv_kharlamova@mail.ru
Научный аналитический центр, 050060, Республика Казахстан,
г. Алматы, ул. П. Тажимаевой, 124
Казахский национальный университет им. аль-Фараби,
050040, Республика Казахстан, Алматы, пр. аль-Фараби, 71

Природные соединения антрахинонового ряда широко представлены в высших растениях семейств *Rubiaceae*, *Rhamnaceae*, *Fabaceae*, *Senna*, *Polygonaceae*, *Liliaceae*, *Hypericaceae*, *Verbenaceae*, идентифицированы у грибов рода *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Chaetomium*, *Penicillium* [1]. Среди них известным соединением является эмодин (1,6,8-тригидрокси-3-метил-9,10-антрахинон) (син. франгула-эмодин, реум-эмодин), для которого выявлен широкий спектр фармакологической активности включающей противоопухолевую, противовоспалительную, противодиабетическую, противомикробную и др. [2,3]. Конструирование новых соединений обладающих биоактивностью является актуальной задачей органической и медицинской химии, а антрахиноновая система представляет уникальный каркас для химической модификации и синтеза новых производных. Используя для первичной модификацией реакционную способность β -гидроксильной группы антрахиноновой системы молекулы эмодина было синтезировано его бромфенацильное производное, а вторичная модификация заключалась в получении производных по α -ОН с использованием в качестве реагентов хлорангидридов карбоновых кислот. ИК-спектры синтезированных производных содержат дополнительные характеристичные полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями карбонильных групп в сложноэфирной связи в области 1770-1785 cm^{-1} . В ПМР спектрах вместо сигнала протона α -ОН идентифицируются дополнительные сигналы протонов введенного заместителя, а в спектре ЯМР ^{13}C - слабый сигнал $\text{C}=\text{O}$ сложноэфирной группы в области 164-169 м.д. Проведено предварительное исследование токсичности производных в эксперименте *in vitro* в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach).

Литература

1. Wang P., Wei J., Hua X., Dong G., Dziedzic K., Wahab A.T., Efferth T., Sun W., Ma P. *J. Cell Physiol.*, 2024, **239**, e31063.
2. Semwal R. B., Semwal D. K., Combrinck S., Viljoen A. *Phytochemistry*, 2021, **190**, 112854.
3. Sharifi-Rad J., Herrera-Bravo J., Kamiloglu S., Petroni K., Mishra A. P., Monserrat-Mesquida M., Sureda A., Martorell M., Aidarbekovna D.S., Yessimsiitova Z., Ydyrys A., Hano C., Calina D., Cho W.C. *Biomed. Pharmacother.*, 2022, **154**, 113555.

ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИЧЕСКИЙ СЕНСОР НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА И МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКОГО КАРКАСА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОКАИНА

Шаброва Е.В.,^а Бухаринова М.А.,^а Хамзина Е.И.^а

^аУральский государственный экономический университет,
620144, Екатеринбург, ул.8 Марта/Народной Воли, 62/45, г. Екатеринбург,
e-mail: lena_karasova@mail.ru

Прокаин (2-диэтиламиноэтил *n*-аминобензоат) относится к классу аминоэфиров. Механизм действия прокаина основан на блокировании натриевых каналов и проведении импульсов по нервным волокнам. Проведение инфльтрационной, проводниковой, эпидуральной, спинальной анестезии может вызывать ряд побочных эффектов, среди которых аллергические реакции, головная боль, повышенная возбудимость, проблемы с сердечно-сосудистой системой. Для безопасности пациента и эффективной терапии необходим контроль лекарственных средств, содержащих прокаин. Наиболее перспективными методами анализа таких объектов являются электрохимические методы. Они обеспечивают высокую чувствительность обнаружения, не требуют больших временных и материальных затрат на анализ, могут быть портативными [1].

В качестве подложки предлагаемого электрохимического сенсора для определения прокаина был использован углеволоконный электрод (УВЭ), а в качестве модификатора был использован биметаллический органический каркас (МОК) и наночастицы золота (AuНЧ). Преимущества использования такого модификатора обусловлены пористой структурой МОК, которая способствует концентрированию исследуемого аналита на поверхность сенсора, а также возможностью увеличения электропроводности за счет наночастиц золота [2]. Для предлагаемого сенсора были установлены аналитические характеристики, проведен анализ фармацевтических средств по методу «введено-найденно». Показатели относительного стандартного отклонения (s_r) и показатель правильности (ПП) указывают на хорошую воспроизводимость и отсутствии систематической ошибки.

Таблица 1. Результаты определения прокаина по методу «введено-найденно» в лекарственных средствах с использованием AuНЧ/CuUiO-66/УВЭ ($n = 5$, $P = 0.95$).

Образец	Введено, мкМ	Найдено, мкМ	s_r , %	ПП, %
Раствор для инъекции	6,7	$6,4 \pm 0.3$	2,2	95
Капли ушные	3,33	$3,36 \pm 0.06$	2,7	101

Литература

1. Qadir S. G., Othman S. N., Al-Taei Th. A. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, 2024, **39**, 1-13.
2. Stozhko N. Yu., Bukharinova M. A., Khamzina E. I., Tarasov A. V., *Sensors*, 2022, **22**, 311.

СИНТЕЗ И ПРОТИВОРАКОВАЯ АКТИВНОСТЬ АКРИДОНОВЫХ СКАФФОЛДОВ: МОДИФИКАЦИЯ АКРОНИЦИНА 1,2,4-ТРИАЗИНОМ, РЕАКЦИЯ МАННИХА И МЕХАНОХИМИЧЕСКИЙ КАТАЛИЗ

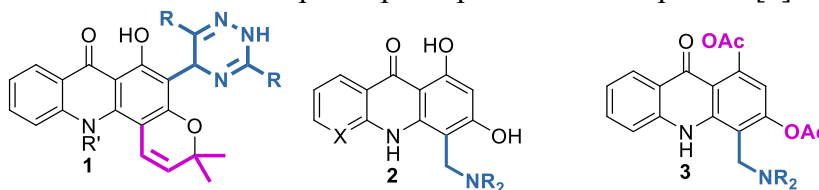
Шарапов А.Д.^{а,б}, Фатыхов Р.Ф.^б, Халымбаджа И.А.^б, Мещанинов В.Н.^а

^аУральский государственный медицинский университет, 620028, Екатеринбург, ул.

Декабристов, 32

^бУральский федеральный университет, 620002, Екатеринбург, ул. Мира 28

Поиск новых цитотоксических агентов на основе природного алкалоида акроницина является актуальной задачей медицинской химии. Целью работы является синтез и оценка *in vitro* противоопухолевой активности трех серий производных акридона[1].



Модификацию норакроницинового ядра осуществляли введением 2,5-дигидро-1,2,4-триазинового цикла в условиях кислотного катализа (гептафтормасляная кислота). Синтезировано восемь новых производных. Наличие пиридинного заместителя в триазиновом ядре резко повышает противоопухолевую селективность. Лидирующее соединение **1** проявляет выраженную цитотоксичность в отношении клеток глиобластомы A172 ($IC_{50} = 3,4$ мкМ) с высоким индексом селективности ($SI = 7,59$) относительно нормальных фибробластов НЕК-293. С помощью флуоресцентного окрашивания JC-1 установлено, что механизм действия **1** связан со снижением митохондриального мембранного потенциала примерно на 50% и подавлением клеточной пролиферации.

Для расширения библиотеки акридонов реализована классическая реакция Манниха между 1,3-дигидроксиакридонами (и их 5-аза-аналогами) и алифатическими или циклическими аминами, позволившая впервые селективно получить серию 4-аминометил-1,3-дигидроксиакридонов **2**. Полученные основания Манниха показали умеренную активность в отношении аденокарциномы HuTu 80 (IC_{50} до 38 мкМ, $SI > 2,7$) и колоректального рака НСТ 116 (IC_{50} до 86 мкМ).

Дальнейшим развитием методологии стала механохимическая стратегия медь-катализируемой реакции Манниха 1,3-диацетоксиакридона с параформальдегидом и вторичными алифатическими аминами. Обычные условия перемешивания в растворе не давали целевых продуктов, тогда как обработка в шаровой мельнице с медными шарами обеспечила получение серии 2-аминометил-1,3-диацетоксиакридонов **3** с выходом до 67%. Полученные соединения проявили наиболее многообещающую антипролиферативную активность против клеточных линий глиобластомы человека A172, карциномы молочной железы Hs578T и аденокарциномы толстой кишки НСТ 116 ($IC_{50} = 13,5-30,3$ мкМ) с индексами селективности 2,3–2,8 относительно нераковых клеток НЕК-293.

Таким образом, комбинация триазинового гетероцикла с акридоновым скаффолдом, а также классическая и механохимическая Манних-модификации позволяют получать соединения с высокой селективной цитотоксичностью в отношении глиобластомы и аденокарцином, воздействующие на митохондриальный мембранный потенциал и перспективные для дальнейшей доклинической разработки.

Литература

1. Sharapov A.D., Khalymbadzha I.A. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2026, 27, 1969.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 25-23-00612.

ФУНГИЦИДНОСТЬ ГИДРОЗОЛЕЙ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА В КАРБОКСИМЕТИЛХИТИНЕ

Широкова Л.Н.,^а Александрова В.А.^а

^аИнститут нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской Академии Наук,
119991, Москва, Ленинский проспект 29, e-mail: shirokova@ips.ac.ru

Известно, что гидрозоли наночастиц серебра в растворе полимера можно синтезировать различными методами, в частности путем химического, радиационно-химического и фотохимического восстановления ионов серебра и др. Наличие карбоксильных групп в боковой цепи полимера, благодаря образованию металл-полимерных комплексов, способствует равномерному распределению ионов металла по макромолекуле и последующей стабилизации образующихся наночастиц серебра.

Цель работы – разработка микроволнового гидротермального синтеза наночастиц серебра в матрице водорастворимого производного хитина 6-О-карбоксиметилхитина (КМХ) в присутствии в качестве восстановителя D-глюкозы, а также изучение фунгицидной активности наночастиц серебра в матрице КМХ, синтезированных с использованием указанного метода. Водорастворимый полимер КМХ получали из хитина по известному методу. В результате получали КМХ со среднемассовой молекулярной массой 70 кДа и степенью карбоксиметилирования 1.0.

В результате предварительных проведенных экспериментов были подобраны условия микроволнового гидротермального синтеза гидрозолей наночастиц серебра в матрице КМХ. К 5 мл 1.0%-ного раствора КМХ в воде добавляли 5 мл 10 мМ водного раствора AgNO_3 и 0.5 мл 10%-ного раствора D-глюкозы. Полученный раствор, содержащий КМХ, AgNO_3 и D-глюкозу подвергали микроволновой обработке с применением микроволновой гидротермальной установки SpeedWave four (“Berhof”, Германия) при температуре 130°C в течение 4 мин, мощность микроволнового излучения 600 Вт. По результатам просвечивающей электронной микроскопии наночастицы серебра имели сферическую форму размером в пределах 3–20 нм (при $\lambda_{\text{макс}}$ 420 нм).

Полученный гидрозоль наночастиц серебра в КМХ обладал фунгицидным действием в отношении условно-патогенного штамма *A. niger* INA 00760, но был неактивен в отношении дрожжевых грибов *Candida albicans* ATCC 2091 в концентрации до 107.4 мкг/мл (табл. 1).

Учитывая, что КМХ относится к числу нетоксичных, биodeградируемых и биосовместимых полимеров, на основе которого могут быть получены пленочные нанокомпозитные материалы, содержащие наночастицы серебра, то такие системы могут найти применение при профилактике грибковых поражений кожи.

Таблица 1. Антифунгальная активность (зона угнетения роста, мм) препаратов КМХ с наночастицами серебра в отношении условно-патогенных грибов.

Тест-организм	Наночастицы серебра–КМХ, мкг/мл		КМХ*	Нистатин, 80 мкг/мл
	53.7	107.4		
<i>Aspergillus fumigatus</i> КБП F24	0	0	–	24
<i>A. niger</i> INA 00760	16	21	–	15
<i>Candida albicans</i> ATCC 2091	0	0	–	20

* Зоны угнетения не было

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИНХС РАН.

1,1'-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИЕ ФЕРРОЦЕНЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ ТЕРАПИИ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ – БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

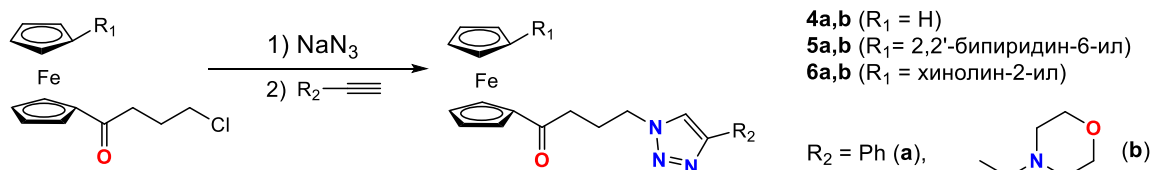
**Штейнберг Т.С.,^а Зырянова Е.Ю.,^б Рудакова Е.В.,^а Ковалёва Н.В.,^а Болтнева Н.П.,^а
Астахова Т.Ю.,^{а,в} Тимохина Е.Н.,^{а,в} Утепова И.А.,^б Махаева Г.Ф.^а**

^аИнститут физиологически активных веществ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, 142432,
Черноголовка, Северный проезд 1,
e-mail: skorniakowat@yandex.ru

^бУральский федеральный университет, 620002, Екатеринбург, ул. Мира, 19

^вИнститут биохимической физики им.Н.М.Эмануэля РАН, 119334, Москва, Косыгина 4

Актуальным направлением медицинской химии является поиск общих средств терапии коморбидных заболеваний, имеющих сходные механизмы патогенеза и усугубляющих течение друг друга, среди которых наиболее распространенными являются болезнь Альцгеймера (БА) и сахарный диабет 2 типа (СД2) [1]. Рациональным подходом является создание мультитаргетных агентов, воздействующих на несколько общих мишеней данных заболеваний. В развитие данного подхода [2], нами получен и исследован ряд 1,1'-дизамещенных ферроценов, содержащих в своей структуре фрагменты 1H-1,2,3-триазола и азина:



Синтезированные соединения показали широкий спектр биологической активности. Прежде всего, для соединений **4-6** характерна мощная антиагрегантная и антиоксидантная активность. Ингибиторная активность в отношении самоагрегации $A\beta_{42}$ возрастает в ряду монозамещенные производные < 2,2'-бипиридиновые < хинолиновые, соединение-лидер – **6a** ($91.9 \pm 6.4\%$ при 100 мкМ). Антиоксидантная активность в тесте АБТС достигает TEAC 5.0 у **4b** и 2.09 TE в тесте FRAP у **6a**. Соединения **4-6** не ингибируют ацетилхолинэстеразу (АХЭ), при этом дизамещенные производные с метилморфолиновым заместителем в триазольном цикле **5b,6b** селективно ингибируют бутирилхолинэстеразу (IC_{50} до 13.9 ± 1.3 мкМ) и эффективно блокируют АХЭ-индуцируемую агрегацию β -амилоида (до $14.2 \pm 0.9\%$) – выше стандартного соединения донепезила. Конъюгаты с фенильным заместителем в триазольном фрагменте **4a-6a** наиболее эффективно ингибируют α -глюкозидазу (до $38.4 \pm 2.6\%$ при 100 мкМ). Показана важная роль карбонилсодержащего спейсера для высокого антиагрегантного и антиоксидантного потенциала данных соединений. Таким образом, результаты исследования показывают перспективность 1,1'-дизамещенных триазолсодержащих ферроценов для разработки мультитаргетных препаратов совместной терапии таких социально значимых заболеваний, как болезнь Альцгеймера и сахарный диабет 2-го типа.

Литература

1. Kato S., et al. *Diabetes Obes. Metab.*, 2026, **28**, 256.
2. Скорнякова Т.С. и др. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2026, **75**, 163.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ № 24-63-00016.

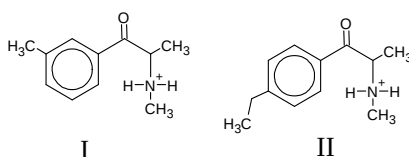
ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ НА СЕЛЕКТИВНОСТЬ К РЕЦЕПТОРУ 5HT

Шульцев А.Л.

НТЦ ИПСЗ, 196643, Санкт-Петербург,
e-mail: shultsev@list.ru

При разработке новых соединений — антидепрессантов необходимо учитывать вид заместителя и его положение в ароматическом кольце, имитирующего гидроксил серотонина. Известно, что соли S,R-1-(3-метилфенил)-1-оксо-2-пропилметиламмония не обладают значительной активностью в отношении α_1 , D и 5HT_{2A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D} рецепторов периферической нервной системы (ПНС), токсичностью, и применяются для лечения последствий приёма нейролептиков: гиперкинезов, tardive dyskinesia [1], лечения менструальных симптомов: депрессии, раздражительности, беспокойства, снижения либидо, социальной отчуждённости [2, 3], лечения психических расстройств посредством психического вмешательства при их воздействии [4]. Предложены фармацевтические композиции для лечения алкогольной зависимости [5]. В литературе не описана биологическая активность солей S,R-1-(4-этилфенил)-1-оксо-2-пропилметиламмония (II) и её исследование на человеке.

Установлено, что соли (II) токсичны (сульфат парентерально 2.7—3.1 мг/кг: шок, серотониновый синдром), стимулируют 5HT рецепторы ПНС, слабо (хлорид 1.3—1.5 мг/кг) — выброс норадреналина в ЦНС и не адьювантны к центральным D₂ и 5HT рецепторам.



Таким образом, метильная группа в *мета*-положении — наиболее подходящий заместитель в ароматическом кольце, наихудшим заместителем является этильная группа в *пара*-положении.

Литература

1. Zuloff-Shani, Golan E. *Patent WO2025/022362 A1 US*, 2025.
2. Janssen M., Edgar J.S., Golan E. *Patent 11559502 B2 US*, 2023.
3. Janssen M., Janssen J., Edgar J.S., Golan E. *Patent WO2021/038460 A1 US*, 2021.
4. Goran Ezekiel. *Patent 7273037 B2 JP*, 2023.
5. Crystal R., Agrawal A., Maggio E. *Patent 2023202420 A1 AU*, 2023.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ:

- Абдурахмонов И.Ю., 182
Абзианидзе В.В., 138
Абрамов А.Ю., 48, 71, 141
Авакян В.Г., 168
Авданина Д.А., 105
Авдеев Д.В., 143
Агабеков В.Е., 7, 122, 167
Адзерихо И.Э., 167
Адоньева Н.В., 144
Азнагулов Р. Ф., 63
Азнагулов Р.Ф., 45
Айдагулова С.В., 110
Акимов А.В., 85
Аксенов А.В., 24
Аксенов Д.А., 24
Аксенов Н.А., 24
Алдошин С.М., 20
Александрова А.В., 168
Александрова В.А., 196
Александрова Л.А., 95, 105
Алексеев А.А., 149
Алексеева И.В., 145
Алферова В.А., 50
Алфёрова В.А., 88
Алыкова Е.А., 183
Андреев И.А., 77
Андреев М.В., 113
Андреев М.Д., 46
Андреева О.В., 45, 63
Андров С.В., 119
Антоненко Д.В., 146
Анурова М.Н., 86
Ануфриева К.С., 42
Аньков С.В., 149, 191
Арапиди Г.П., 42
Аргунов Д.А., 117
Ардашов О.В., 122
Архипов С.Г., 28
Астахова Т.Ю., 197
Атаманов В.В., 145
Афанасьев О.И., 47
Бабаева Г.А., 123
Багиров И.Х., 147
Баженов П.А., 48, 59
Бакибаев А.А., 147
Балабанов А.С., 146
Балакин К.В., 8, 190
Балалаева А.И., 47
Балалаева И.В., 22
Баландина Е.Г., 49
Балова И.А., 25
Батищев О.В., 26
Бачурин С.О., 30, 62, 121
Безлепкин А.И., 133
Безруков А.Н., 148
Безсонов Е.Е., 111
Бекбаева И., 42
Беленок М.Г., 45, 63
Беловежец Л.А., 113
Белоглазкина Е.К., 27
Белянин М.Л., 133
Бережной В.С., 101
Березина Е.С., 181
Бермешев М.В., 92
Берсенев Е.А., 50, 88
Берснева Е.В., 51, 119
Благов М.А., 85
Бобровская О.В., 171
Богатищева К.С., 149, 191
Богданов М.А., 172
Богданов Ф.Б., 134
Бойченко М.А., 77
Болтнева Н.П., 197
Большаков А.С., 52
Борисевич С.С., 28, 43, 107
Борисова М.С., 110, 191
Бормотов Н.И., 104
Бородин О.Ю., 133
Боронин Е.Н., 52
Ботева А.А., 81, 163
Бочарникова Е.Н., 53
Бочаров Э.В., 54
Браун А.В., 103
Брыляков К.П., 109
Бузлаков А.С., 92, 150
Буйкин П.А., 153
Бунев А.С., 8, 89
Бургарт Я.В., 19, 30
Бурдина Е.В., 144
Буриев З.Т., 182
Бурлуцкая А.А., 171
Бутов Г.М., 151, 159, 183
Буторин И.И., 135
Бухаринова М.А., 194
Валиулин С.В., 149
Валуйский Н.В., 75
Вальдес-Соса М., 121
Вандышев П.Е., 187
Варламов А.В., 128
Варламова Е.Г., 57
Васильев П.М., 31, 179
Васильева И.А., 55
Васильева Л.А., 56, 62
Васильчикова Е.А., 42
Вацадзе С.З., 168
Вашура И.В., 21
Веселова О.М., 143
Ветрова А.Н., 58
Ветрова Е.А., 59
Винокуров А.Ю., 48, 59, 71, 111, 141
Вириковская Е.В., 48
Волков П.А., 152, 185
Вологжанина А.В., 153
Володина Ю.Л., 154
Волошина А.Д., 45, 56, 63, 68
Волчо К.П., 32, 109, 110, 122
Воробьев И.И., 22, 52
Воробьева Н.В., 155
Воробьева П.О., 60
Воробьева Т.Ю., 61, 96
Воскресенский Л.Г., 128
Габдракипов А.В., 193
Гагарина А.А., 171
Гадомский С.В., 85
Гайдукова К.А., 165, 166
Гайнанова Г.А., 56, 62
Галеева А.И., 148
Галяметдинов Ю.Г., 148
Ганчарова О.С., 83
Гарифуллин Б.Ф., 45, 63
Гаязов Э.Р., 77
Гвоздев Д.А., 50
Гейн В.Л., 171
Гладких Е.О., 64
Глебов Е.М., 49
Глиняная Н.В., 65
Глухов Ю.Ф., 165
Говорун В.М., 42
Головешкин А.С., 153
Голубева А.В., 31, 179
Голубева О.Ю., 122
Голубов Н.А., 88
Голубцова М.А., 67
Гончар Д.И., 156

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

- Гончарова Е.Г., 157
Горбачук Е.В., 68
Горяченко А.С., 83, 106
Гоцко М.Д., 178
Грачева Ю.А., 150
Грибков П.В., 125
Григоркевич О.С., 66
Григорьева О.Б., 89
Грищенко М.В., 30
Гроза Н.В., 157
Груздев Д.А., 33
Груntenко Н.Е., 144
Грязева У.В., 69
Губайдуллина Л.М., 126
Гудашева Т.А., 9, 34, 66
Гудимчук Н.Б., 77
Гужова И.В., 41
Гуреев В.В., 176
Гуреев М.А., 186
Гусев Р.А., 174
Густылева Л.К., 55
Дагаев Н.Д., 123
Деев Р.В., 42
Деева О.А., 34
Демчук А.Д., 114
Денисов В.С., 88
Дерюженко М.А., 144
Дерягин Д.К., 75
Дзагурова Т.К., 58
Додина М.С., 83
Долгушин Ф.М., 115
Донцова О.А., 123
Дорофеев В.Л., 34, 37, 61, 66, 96
Дорохова В.С., 70
Дремина Н.Н., 160, 178
Дружиловский Д.С., 39
Дубровская Е.С., 158
Дьяченко В.С., 151, 159
Егорова М.С., 58
Ежов Д.М., 53
Елькина Н.А., 19
Емельянов А.И., 112, 160
Еременко И.Л., 87, 94
Ерёмин А.В., 78, 140
Ермолюк А.А., 105
Ершов И.С., 146
Есипов А.М., 71
Есипова Е.А., 48, 71, 141
Естифеева Т.М., 72, 118
Ефимова С.С., 74, 97
Ефременкова О.В., 95, 105
Жгун А.А., 95, 105
Живетьева С.А., 113
Жилкевич А.В., 167
Жохов С.С., 77
Жукова К.И., 75
Журакулов Ш.Н., 17
Завьялова Е.Г., 99
Зайцев В.П., 76
Зайцев К.В., 92, 150
Залевская О.А., 11
Захарова Л.Я., 56, 62
Земенков Д.В., 105
Зенченко А.А., 79
Зрячева В.В., 175
Зубков Ф.И., 75, 76
Зуева И.В., 126
Зырянова Е.Ю., 197
Иванов Е.М., 78, 140
Иванов Р.А., 190
Иванова Е.С., 154
Иванова Л.А., 113
Иванова О.А., 77
Иванова О.М., 42
Ивлева Е.А., 35
Ильина И.В., 109, 122
Ильясов И.Р., 103
Ипатова Д.А., 123
Ишигеев Р.С., 113
Ишмухаметов А.А., 106
Ищук С.А., 82
Казакова А.В., 82
Казакова А.Н., 42
Каледя М.К., 58, 79, 83, 106
Калмыков П.А., 161
Калмыкова А.А., 161
Калюта Т.Ю., 80, 94
Каретников Г.Л., 123
Карпенко И.Л., 95, 105
Карпова Е.К., 144
Касимова А.В., 171
Касимова Н.Н., 171
Катаев В.Е., 45, 63
Кашина А.В., 42
Кессених Е.Д., 120
Киселёва Д.А., 191
Киселева Н.М., 156
Климина К.В., 46
Климина К.С., 42
Климова А.Е., 81
Климочкин Ю.Н., 35
Клиновая М.Д., 82
Клюев Ф.С., 47
Ковалёва К.С., 104
Ковалёва Н.В., 197
Коваленко Л.П., 66
Когина Т.В., 165
Козлова К.С., 46
Козловская Л.И., 83, 106, 137
Кокоева А.А., 162
Колбаев С.Н., 168
Кондратенко Р.В., 168
Коннова Г.Н., 84
Конюхова А.С., 85
Копейкин В.А., 120
Коржова С.А., 160
Корлюков А.А., 153
Корокин М.В., 135
Корочкина М.Д., 86
Коршун В.А., 50, 88
Корякина Е.Г., 113
Котельникова С.О., 34
Котовская С.К., 119, 135
Кочетков А.Н., 31, 179
Кочетков С.Н., 95, 105
Кочкаров А.А., 135
Кошенкова К.А., 87, 94, 115
Крамарова Е.П., 169, 174
Красильников М.С., 50, 88
Краснов В.П., 10, 33
Краснова А.И., 181
Краснодубец А.М., 190
Краснокутская Е.А., 133
Красных О.П., 81, 163
Кривоzubова Е.В., 86
Криворотов Д.В., 138, 164
Кривошеева Е.А., 127
Крыжановский С.А., 61, 96
Крылов В.Б., 36, 70, 91, 117
Крылова Л.В., 22
Кудинов А.Ю., 89
Кудряшова Е.С., 90
Кузнецов А.Н., 91, 117
Кузнецов А.С., 181
Кузнецов Д.М., 56, 62
Кузнецова Ю.В., 64
Кузьмина Н.С., 22
Кукреш Г.В., 167
Кулагина Д.А., 21
Куликов А.Л., 143
Куликова Е.С., 153
Куприкова Е.М., 92, 150
Курашова С.С., 58
Курганский В.И., 109
Курдюков И.Д., 164
Кустова В.Н., 60
Кустова Т.П., 161
Кучерявенко А.Ф., 165, 166
Кучин А.В., 11, 125

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

- Лагарькова М.А., 42
Лазарев В.Л., 41
Лапшина М.А., 158, 177
Ларенков А.А., 170
Лебедев Д.С., 77
Лебедев П.Р., 135
Левит Г.Л., 33
Ле-Дейген И.М., 72
Ленина О.А., 56
Ли Чж., 186
Ливонович К.С., 167
Лиманский Е.С., 181
Лисовская С.А., 125
Литвинов Р.А., 75
Лобанов В.В., 93
Лобова Н.А., 168
Лузина О.А., 144
Лукина М.М., 42
Лукьянов С.В., 165
Луценко И.А., 87, 94, 115
Лысенко Л.А., 172
Любина А.П., 45, 63
Лямцева Е.А., 170
Ляхман Д.Н., 169, 174
Макаров В.А., 93
Макаров Д.А., 95
Макашов А.А., 100
Максименко А.С., 96
Малеев Г.В., 121
Маликин Д.О., 61
Малкова Н.А., 19
Малыхина А.И., 97
Малышева А.О., 170
Малышева К.О., 81, 163
Маргулис Б.А., 41
Матвеева Д.И., 65
Матвеева Л.М., 85
Махаева Г.Ф., 30, 62, 121, 197
Махаева Н.А., 113
Маямсина О.О., 171
Мелехин В.В., 119, 132
Менендес Р., 121
Меньшутинна Н.В., 131
Мещанинов В.Н., 195
Мещерякова О.В., 172
Миколайчук О.В., 146, 186
Милаева Е.Р., 12, 150
Минеева И.В., 173
Миткевич В.А., 121
Михайлов М.А., 68
Михеенко М.Н., 90
Мокров Г.В., 37, 61, 66, 96
Молокоедов А.С., 143
Молчанов О.Е., 186
Мохов В.М., 151
Мусалов М.В., 113
Мусалова М.В., 113
Мустафина А.Р., 68
Муталова Д.К., 17
Мухин Е.М., 98
Мушенков В.А., 99
Мясков Е.О., 89
Небогатиков В.О., 121
Невежина А.В., 160
Негребецкий В.В., 156, 169, 174
Немашкалова Е.Л., 106
Нестерова Н.А., 175
Нетребенко А.С., 176
Никитина Е.В., 75
Никитина Е.В., 104
Никитина Л.Е., 125
Николаев В.А., 49
Николаева Н.С., 177
Нифантьев Н.Э., 13, 70, 91, 117
Новаков И.А., 151, 183
Новикова В.В., 171, 181
Новикова Д.С., 100, 129
Новокшенова И.А., 113
Новоселов А.С., 150
Нючев А.В., 52
Образцова Н.А., 101
Олейникова В.В., 102
Оличева В.В., 103
Опанасюк С.С., 178
Орешко В.В., 104
Орлов М.А., 65
Орлова А.О., 72, 118
Оскольский И.А., 105
Ословский В.Е., 79
Осолодкин Д.И., 58, 79, 83, 106, 136, 137
Островский В.А., 146, 186
Остроумова О.С., 74, 97
Отвагин В.Ф., 22, 90
Ошеров П.М., 107
Павлова А.В., 109
Пакеева А.А., 113
Палькеева М.Е., 143
Палюлин В.А., 38, 114, 188
Панарин Е.Ф., 175
Панков Д.И., 108
Панов А.В., 187
Пантилеев А.С., 96
Парамонова А.В., 132
Патрушева О.С., 109
Пермякова И.А., 64
Перфильев М.А., 31, 179
Петров К.А., 56, 62, 126
Петухова Н.В., 180
Писаренко О.И., 143
Питухин М.П., 110
Пичугин А.М., 183
Погонялова М.Ю., 48, 59, 111
Подтуркина А.В., 122
Поздняков А.С., 112, 160
Покидова О.В., 85
Покровский В.С., 123
Покровский М.В., 176
Полежаева В.Д., 181
Поляков В.С., 27
Пономарев К.Ю., 110
Попов В.Ю., 65
Попов Д.Ю., 111
Попова Е.А., 139, 180
Поройков В.В., 14, 39
Потапов В.А., 113
Прозорова Г.Ф., 112, 160
Пронина А.А., 75
Протас А.В., 139, 180
Прошин А.Н., 177
Психа Б.Л., 184
Пулина Н.А., 181
Радченко Е.В., 38, 114
Разворотнева Л.С., 115
Райберг В.Р., 75
Распутин Н.А., 166
Рассабина А.Е., 116
Растрепяева Д.А., 117
Ратманова Н.К., 77
Рахимов Р.Р., 134
Рахманов Б.К., 182
Резников А.Н., 35
Рогозин П.Д., 168
Родригез-Танти К., 121
Романов К.А., 52
Ромашин И.А., 114
Рубцова С.А., 11, 125
Рудакова Е.В., 197
Рудакова И.П., 181
Рудакова М.А., 169, 174
Рудаковская П.Г., 72, 118
Рудик А.В., 39
Рунин Д.И., 114
Русинов В.Л., 51, 98, 119, 132, 135
Русинов Г.Л., 166
Саватеев К.В., 51, 98, 119, 132, 135

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

- Савватеев А.М., 67
Савельев Е.Н., 183
Савельева Е.И., 55, 120
Сагдуллаев Ш.Ш., 15, 17
Садиков А.З., 17
Садковский И.А., 86
Сайфина Л.Ф., 45, 63
Салахов Т.Л., 190
Салахутдинов Н.Ф., 18, 43, 104, 109, 122
Салиев А.Ю., 190
Салий И.В., 178
Салоутин В.И., 19, 30
Самородов А.В., 165
Самсонов А.А., 101
Санина Н.А., 20, 85, 184
Саноев А.И., 17
Санчес-Пиментель А.П., 75
Сапунова А.С., 68
Саратовских Е.А., 184
Сат А.О., 185
Саттарова О.Е., 171
Сафаргалиева Л.Р., 63
Сафронов В.С., 116
Свирина Е.А., 42
Свотин А.А., 86, 127
Сединова В.Н., 121
Селиванова И.А., 86, 108, 127
Семенов В.Э., 45, 63
Семёнов В.Э., 126
Семенова Т.А., 160
Серебрякова Л.И., 143
Серёгина Е.С., 59
Серков И.В., 177
Сидоренко А.Ю., 7, 122
Сидорова М.В., 143
Силонов С.А., 190
Синчилова И.С., 24
Синяшин О.Г., 56, 62
Сиразова Д.И., 83
Сиротенко В.С., 165, 166
Скворцов Д.А., 123
Скитневская А.Д., 124
Скрыльникова М.А., 146, 186
Смагина В.В., 187
Смирнов Е.Ю., 190
Смирнов И.В., 47
Собин Ф.В., 181
Соколов М.Н., 68
Соколова Т.П., 171
Соловьёва А.Е., 156
Сорокина И.В., 110
Сорокина С.А., 75
Соцкова С.Е., 83
Спасов А.А., 165, 166
Станишевская О.М., 145
Столбов Л.А., 39
Столярук В.Н., 61
Студнева И.М., 143
Ступина Т.С., 85
Судариков Д.В., 125
Сулейманов Э.Г., 126
Суржиков С.А., 105
Суслов Е.В., 110
Сухарева Е.М., 183
Сухоруков М.В., 188
Сысолятин С.В., 21
Таможникова В.С., 49
Тележкин А.А., 152
Терехов Р.П., 67, 86, 127
Тимохина Е.Н., 197
Титов А.А., 128
Титов С.В., 168
Титова Ю.Ю., 189
Тихомиров А.С., 40
Тихонов Т.П., 77
Толкачева Е.В., 190
Толстикова Т.Г., 109, 110, 149, 191
Тохтуева М.Д., 119, 132
Тресцова М.А., 41
Триандафилова Г.А., 81, 163
Трибулович В.Г., 100, 129
Трифонов Р.Е., 186
Трубачев А.Д., 92, 150
Трухан И.С., 160
Трушков И.В., 77
Туrowsкий Е.А., 130
Турчин И.В., 171
Тюшин Д.А., 171
Убайдуллаева Х.А., 182
Уварова А.А., 131
Уварова В.И., 79, 83, 106, 137
Уварова М.А., 94
Удоратина Е.В., 11
Ульданова А.Н., 19
Ураков Г.В., 119, 132, 135
Урбина Э.В., 95, 105
Усов В.Ю., 133
Устинов А.В., 50, 88
Устюгов А.А., 121, 158
Утёнышев А.Н., 127
Утепова И.А., 41, 197
Ушакова А.А., 52
Уштанит А.И., 105
Фадеева Т.В., 160
Файзуллин Б.А., 68
Файзуллина Л.Х., 192
Фатыхов Р.Ф., 195
Федонников А.С., 80
Федоренко Н.О., 134
Федоров А.Ю., 22, 90
Федоров М.В., 116
Федотова Е.А., 22
Фенин А.А., 187
Ферштат Л.Л., 186
Фесенко Е.А., 135
Фефилова И.В., 163
Филимонов Д.А., 39
Филиппов А.С., 113
Филиппова А.Ю., 109
Фомина А.Д., 106, 136, 137
Хабибулина А.Г., 113
Халилова Ю.А., 192
Халиуллин Ф.А., 165
Халымбаджа И.А., 195
Хамзина Е.И., 194
Хамидуллина А.И., 192
Хараева З.Ф., 162
Харламова Т.В., 193
Хватов Е.В., 58, 79, 83, 106, 137
Храпова К.О., 152
Худина О.Г., 19, 30
Центалович Ю.П., 49
Цорин И.Б., 96
Чайковская О.Н., 53
Чалков Д.В., 171
Чапров К.Д., 121
Чарушин В.Н., 30, 41, 166
Чашина Е.В., 125
Чашина С.В., 171
Челуснова Ю.В., 138
Чериков А.В., 151
Чернов И.С., 139, 180
Черноносков А.А., 145
Черных Д.В., 145
Чернышов В.В., 190
Чертков О.В., 78, 140
Чигвинцева А.А., 106
Чукичева И.Ю., 11
Чумаков А.А., 111
Чупахин О.Н., 41
Чусов Д.А., 47
Шаброва Е.В., 194
Шапоровалов Ю.А., 193
Шарапов А.Д., 195
Шарипова Р.Р., 45

7-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием «МедХим – Россия 2026»
24-28 августа 2026, г. Иркутск

Шелухо Е.Р., 76	Шкурченко И.В., 113	Щегольков Е.В., 19
Шемчук О.С., 139	Шмаков А.С., 85	Щербаков А.М., 134
Шендер В.О., 42	Шмелева В.Н., 101	Юдин В.И., 91, 117
Шерматов Ш.Э., 182	Шмиголь Т.А., 156, 174	Юхимук А.М., 122
Шестаков М.С., 100	Шнайдер П.В., 42	Ягель Т.В., 141
Шестопалов М.А., 46	Штейнберг Т.С., 197	Яковлева Е.Д., 76
Шикина Е.В., 114	Штиль А.А., 154	Янкович П.Б., 22
Шилов Г.В., 127	Шулаева М.М., 63, 126	Янковская С.К., 169
Шимановский Н.Л., 133	Шульга Д.А., 188	Яркин Е.Д., 50
Ширинян В.З., 134	Шульцев А.Л., 198	Яркова Т.А., 157
Широкова Л.Н., 196	Шурыгина И.А., 160, 178	Яровая О.И., 43, 104, 144
Шишкина Л.Н., 43, 104	Шустова Е.Ю., 83, 137	Ясько М.В., 95, 105
Шишкина О.Д., 144	Щевников Д.М., 76	Яхваров Д.Г., 68

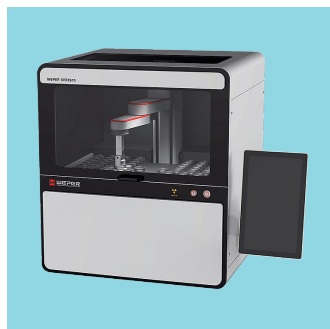
Элементный
и изотопный анализ



Пробоподготовка для
элементного анализа



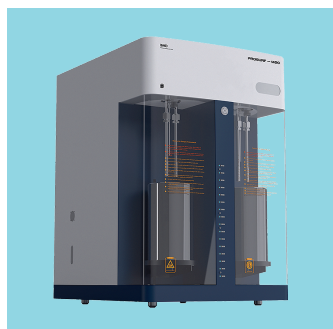
Рентгенофлуорес-
центный анализ



Анализ масел и
технических жидкостей



Анализ физических
свойств материалов



Анализ углерода, серы,
водорода, азота



Анализ твердого
и жидкого топлива



Пробоподготовка для
твердых материалов



Хроматографический
метод анализа



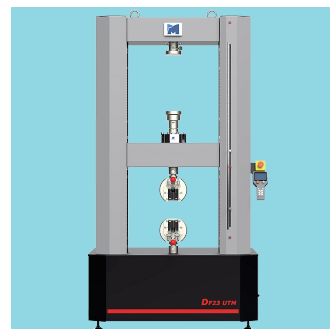
Метод молекулярной
спектрометрии



Электронная
микроскопия



Испытание свойств
материалов



Мониторинг
атмосферного воздуха



Анализ природного
газа



Контроль качества
воды



Контроль промышлен-
ных выбросов



«Группа Ай-Эм-Си»

imc-systems.ru

МОСКВА

ул. Строителей, д. 8,
корпус 1
+7 (495) 374-04-01
sales@imc-systems.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

ул. Ефимова, 4А,
литера А, офис 735А
+7 (812) 200-41-43
sales@imc-systems.ru

ЕКАТЕРИНБУРГ

ул. Толмачева, д. 11
офис 401
+7 (343) 288-07-68
sales@imc-systems.ru

НОВОСИБИРСК

ул. Зеленая горка, д. 1
офис 332
+7 (383) 210-69-99
sales@imc-systems.ru



-  Подбор оборудования под задачи пользователя
-  Прямые поставки оборудования от производителей
-  Запуск оборудования в эксплуатацию, обучение пользователей
-  Гарантийное и постгарантийное обслуживание, ремонт

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Аналитические приборы SHIMADZU: LC/LCMS, GC/GCMS, UV, FTIR, TOC, AA, ICP, испытательные машины и прочее

Флэш-хроматографы SepaBean machine, флэш-колонки и сорбенты SepaFlash, ВЭЖХ-колонки SepaPrep от SANTAI Technologies

Синтезаторы пептидов CSBio

Микроволновые реакторы для синтеза XiangHu

Препаративные хроматографы, SC- и DAC-колонки GELAI



Микроволновые печи и автоматизированные системы подготовки проб от RayKol

Системы очистки воды HyperPureX

Генераторы газов и проточные микрореакторные системы от Ou Shisheng

ЯМР- и ЭПР-спектрометры, магнитометры ZHONGTAI и ЯМР-спектрометры Zhenyi Scientific

Запчасти и расходные материалы: колонки, лампы с полым катодом, лампы дейтериевые, кварцевые кюветы и другое















ООО «ЭЛЕМЕНТ»
ИНН: 6670126899

8 (800) 250-34-64
info@element-msc.ru

