

**IV междисциплинарный
симпозиум
по медицинской,
органической, биологической
химии и фармацевтике**



**Новый Свет, Крым
23-26 сентября 2018 года**

**СБОРНИК
ТЕЗИСОВ
ДОКЛАДОВ**

УДК 547; 577; 615
ББК 35.66я43
С 23

Сборник тезисов докладов Четвёртого Междисциплинарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Паниной. – М. : «Перо», 2018. – 205 с.

ISBN 978-5-00122-561-4

Медицинская химия представляет собой интенсивно развивающуюся химическую дисциплину, достижения которой используются всеми ведущими мировыми фармацевтическими компаниями в создании современных лекарств. Одной из основных концепций медицинской химии является ориентированность на биологическую мишень (фермент, рецептор, ионный канал, ДНК, РНК) и исследование тех молекулярных механизмов, которые запускает через эту мишень биологически активное вещество или лекарство, и которые в конечном итоге через сложную цепь биохимических процессов и сигнальных путей приводят к физиологическому отклику организма. В 2011 г. специальность «02.00.16 – медицинская химия» внесена в реестр Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Минобрнауки РФ в качестве специальности для защиты диссертаций на соискание учёных степеней кандидата и доктора наук. До 2017 г. при МГУ имени М.В.Ломоносова под руководством академика Н.С. Зефирова функционировал Диссертационный совет Д 501.001.69, который провёл присуждение первых учёных степеней по специальности 02.00.16. В настоящее время диссертации на соискание учёных степеней по специальности 02.00.16 принимает Диссертационный совет Д 002.102.02 при ИФАВ РАН. Медицинская химия интегрирована с целым рядом областей знаний, включающих прежде всего синтетическую органическую химию, фармакологию, ряд биологических дисциплин. С целью обсуждения междисциплинарных аспектов взаимодействия и сотрудничества с 2014 г. проводятся Междисциплинарные Симпозиумы по Медицинской, Органической и Биологической Химии (МОБИ-Хим), в программу которых в 2017 г. была добавлена фармацевтическая тематика (МОБИ-ХимФарма).

В настоящем Сборнике представлены результаты, полученные научными коллективами РФ и других стран в последние годы и относящиеся к тематике МОБИ-ХимФарма2018.

Для преподавателей, научных работников, аспирантов и студентов химических, биологических и медицинских специальностей.

АКТОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА КСИМЕДОН

Н.Г. Назаров^{1,2}, В.В. Зобов^{1,2}, А.Б. Выштакалюк¹, И.В. Галяметдинова¹, В.Э. Семенов¹

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – Обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

²Казанский (Приволжский) федеральный университет

Одними из основных задач экологии человека являются познание механизмов адаптации организма к экстремальным для него условиям среды обитания и разработка мероприятий по безопасной фармакологической поддержке функций здорового организма, облегчающих его приспособление к окружающим условиям и позволяющих сохранять при этом высокую работоспособность. Особенностью современного подхода к решению данной задачи является целенаправленная разработка недопинговых средств повышения работоспособности после истощающих физических нагрузок через стабильно нарастающее во времени первичное улучшение клеточного метаболизма, продукцию энергии, межорганный обмен метаболитами, адаптивные биосинтезы.

Целью данной работы является изучение эффективности влияния новых аналогов лекарственного средства «Ксимедон» на функциональные и биохимические показатели крыс в условиях физических нагрузок смешанного характера (границы анаэробной и аэробной мощности).

Эксперименты проводились по методике «принудительного плавания до полного отказа» (Dawson С.А., Horvath S.А.) в условиях многократного (11 суток; внутривентриально) введения соединений белым лабораторным крысам. Оценка влияния соединений на физическую работоспособность осуществлялась по изменению времени плавания животных при температуре воды 29-30 °С с грузом 7% от массы тела. Количество животных в каждой группе составило 10 особей. Статистическую обработку данных проводили по общепринятым непараметрическим тестам Манна-Уитни и Вилкоксона.

Для исследования влияния соединений на основные гематологические и биохимические показатели крови крыс осуществляли заборы крови за неделю до начала принудительного плавания для определения фоновых значений и сразу после окончания теста на 14-е сутки эксперимента.

Среди изученных 34 производных пиримидина наилучшие результаты по стимулирующей работоспособности активности и безопасности получены для соединения 39-Е, представляющий собой аналог отечественного лекарственного средства «Ксимедон». Соединение 39-Е оказывало статистически значимый ($p < 0,05$) стимулирующий эффект на физическую работоспособность на 440% по сравнению с контролем. При этом у крыс, которым вводили соединение 39-Е, наблюдался стимулирующий эффект на эритропоз и содержание гемоглобина, увеличивался уровень глюкозы и снижалась концентрация лактата фтор-оксидатной плазмы крови, концентрации мочевины в крови по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$); уровни аланин- и аспартат-аминотрансфераз не изменялись.

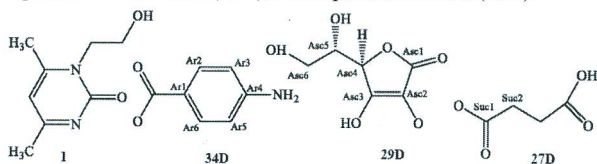
Работа выполнена при финансировании РНФ грант № 14-50-00014.

ОЦЕНКА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА – СОКРИСТАЛЛОВ КСИМЕДОНА С *n*-АМИНОБЕНЗОЙНОЙ, АСКОРБИНОВОЙ И ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ *IN VITRO*

А.А. Парфенов¹, А.Б. Выштакалюк¹, В.В. Зобов^{1,2}, В.Э. Семенов¹, И.В. Галяметдинова¹

¹Институт Органической и Физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, Казань, Россия
²Казанский (Приволжский) Федеральный университет

В настоящее время в ИОФХ им. Арбузова проводятся исследования гепатопротекторной активности различных производных Ксимедона (1,2-дигидро-4,6-диметил-1-(2-оксипропил)-пиримидона-2), который усиливает репаративную активность различных тканей, в том числе и печеночной. Показан гепато-, нефро- и панкреатопротективный эффект некоторых производных Ксимедона при токсическом действии четыреххлористого углерода [1]. Также продемонстрировано нейропротекторное действие производных пиримидина [2]. На основе Ксимедона (1) были получены следующие соединения – сокристаллы с *n*-аминобензойной кислотой (34D), с аскорбиновой кислотой (29D), с янтарной кислотой (27D).



Эксперименты *in vitro* проводили на клеточной линии *Chang Liver*. Для определения цитотоксичности клетки подвергали воздействию исследуемых веществ в течении 24 часов, затем проводили окрашивание клеток йодидом пропидия и hoechst, и подсчитывали количество мертвых и живых клеток на автоматическом клеточном анализаторе Cytell Cell Imaging System. Для исследования протекторного эффекта исследуемых соединений в клеточную культуру дополнительно вносили токсикант D-галактозамин (D-ГЛАЗ) в концентрации 150 мМ.

В результате оценки цитотоксичности было установлено, что концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для соединений 27D, 29D, 34D составляет 19,9 мМ, 23,1 мМ, 20,1 мМ соответственно. IC_{50} Ксимедона при этом более 200 мМ.

Показано, что соединение 29D и Ксимедон обладают протекторной активностью в концентрации 35 мкМ. Выявили концентрации данных веществ, при которых наблюдали максимальную выживаемость клеток на фоне повреждения D-ГЛАЗ – для 29D 125 мкМ, для Ксимедона 250 мкМ. Соединения 27D и 34D проявили протекторную активность в концентрации 25 мкМ.

При изучении клеточного цикла установили, что в большей степени положительный эффект оказывает соединение 29D в концентрации 35 мкМ. Эффект, проявляющийся в увеличении количества клеток в синтетической и митотической стадиях относительно контрольной группы клеток, которым вносили только токсикант, наблюдали через 24 и 72 часа воздействия веществ и D-ГЛАЗ в концентрации 10 мМ.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 14-52-00014.

[1] Vyshtakalyuk A. B. et al. Hepato-, Nephro-and Pancreatoprotective Effect of Derivatives of Drug Ximedon with Biogenic Acids Under Toxic Influence of Carbon Tetrachloride in Rats // *BioNanoScience*. – 2018. – С. 1-14. <https://doi.org/10.1007/s12668-018-0526-3>

[2] Повышева Т. В. и др. Нейропротекторное действие новых производных пиримидина при экспериментальной травме спинного мозга крысы // *Эксп. и клинич. фарм.* – 2016. – Т. 79. – №. 8. – С. 3-9.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНОГО КСИМЕДОНА С L-АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

***В.В. Зобов*^{1,2}, *А.Б. Вышатакалюк*¹, *Р.Ж.К. Диабанкана*², *Н.Г. Назаров*^{1,2}, *А.А. Парфенов*¹,
*Л.Ф. Гумарова*¹, *Т.В. Пovyшьева*¹, *И.В. Галяметдинова*¹, *В.Э. Семенов*¹**

¹Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – Обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

²Казанский (Приволжский) федеральный университет

Воспаление и активация перекисного окисления липидов играют существенную роль в патогенезе заболеваний печени. В наших предыдущих исследованиях было показано, что производное пиримидина, российский препарат ксимедон, обладает гепатопротекторными свойствами. Нами были синтезированы производные ксимедона с биогенными молекулами исходя из предположения, что это приведет к усилению гепатопротекторных свойств. Под действием производного ксимедона с L-аскорбиновой кислотой было выявлено наиболее существенное уменьшение областей поражений печени стеатогепатитом и некрозами. Однако, механизм действия данного соединения не был изучен.

В настоящей работе мы исследовали экспрессию супероксиддисмутазы (SOD1) и глутатионпероксидазы (ISO1) в качестве параметров оценки антиоксидантного механизма и уровень цитокинов в качестве параметров оценки противовоспалительного механизма. Биохимические показатели были исследованы в лизатах печени, полученных от крыс, подвергнутых токсическому воздействию CCl₄ и леченых производным ксимедона с L-аскорбиновой кислотой в дозах 0.22 и 2.2 мг/кг (1/25000 и 1/2500 от ЛД₅₀). Экспрессию SOD1 и ISO1 исследовали методом иммуноблоттинга, цитокины – методом мультиплексного анализа на приборе MagPix и наборов реагентов Merck.

После воздействия четыреххлористым углеродом экспрессия SOD1 увеличилась в 10 раз, ISO1 снизилась в 2.7 раз. На 3 и 21 день уровень SOD1 в контрольной группе снизился, но оставался выше, чем исходные значения, в 2 раза. ISO1 оставался на пониженном уровне.

Анализ цитокинов в ткани печени показал, что воздействие CCl₄ приводит к снижению уровня большинства исследованных цитокинов, что свидетельствует о проявлении супрессивного эффекта токсиканта. Только уровень провоспалительного цитокина IL-1α повышался. В результате исследования выявлены особенности действия нового производного ксимедона, в сравнении с препаратом тиотриазолин. Под действием производного ксимедона с L-аскорбиновой кислотой наблюдали стимуляцию восстановления одних цитокинов и замедление роста других. Уровень провоспалительного цитокина IL-1α в группах, которым вводили исследуемое соединение, был статистически значимо ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной группе животных.

Работа выполнена при финансировании РНФ грант № 14-50-00014.